

# **Evaluation de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés**

Paul Calès

Service d'Hépatogastroentérologie,  
CHU, & laboratoire HIFIH, SFR 4038,  
Université Angers, France  
[Paul.Cales@univ-angers.fr](mailto:Paul.Cales@univ-angers.fr)

# Remerciements

- Organisateurs (Pierre Abguegen)
- Co-auteur : Victor de Ledinghen
- Coworkers : F Oberti, I Hubert, J Boursier, F Lunel, MC Rousselet, Y Gallois
- HIV specialists: Ph Perré, D Salmon, K Lacombe, P Cacoub, JM Chapplain, C Michelet

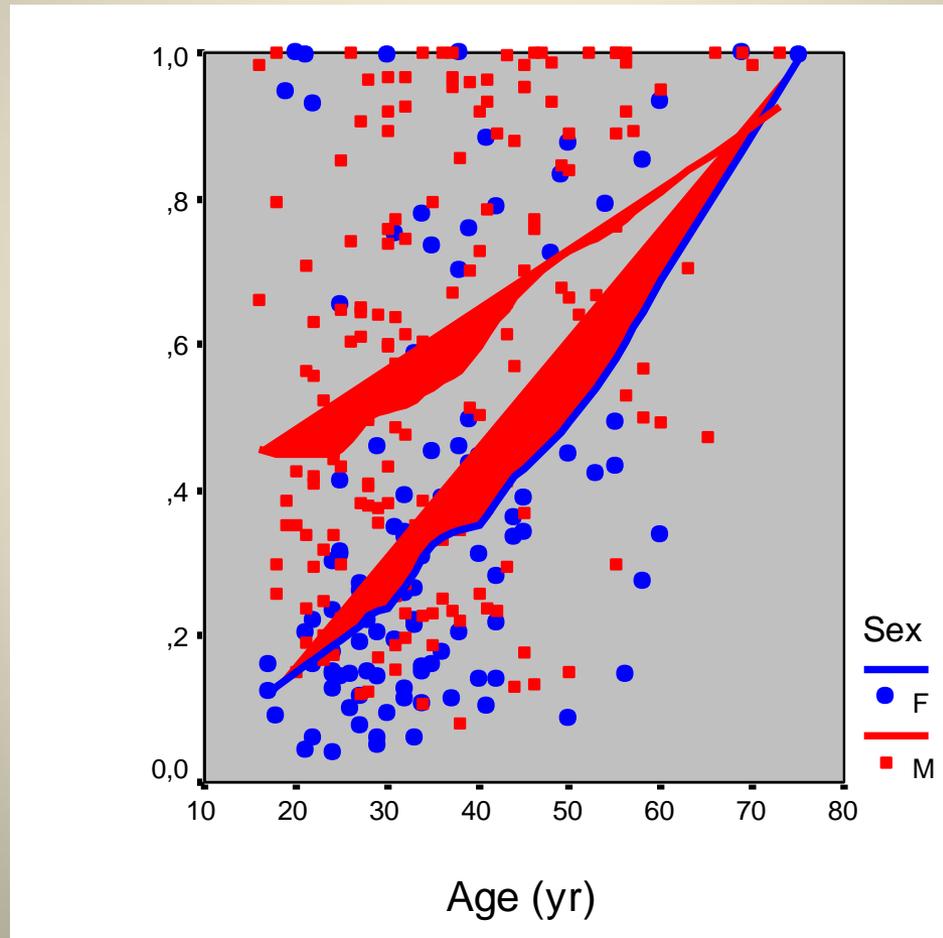
# Plan

- Pourquoi et comment évaluer la fibrose ?
- Les tests non invasifs hors VIH
- Les tests chez les sujets VIH

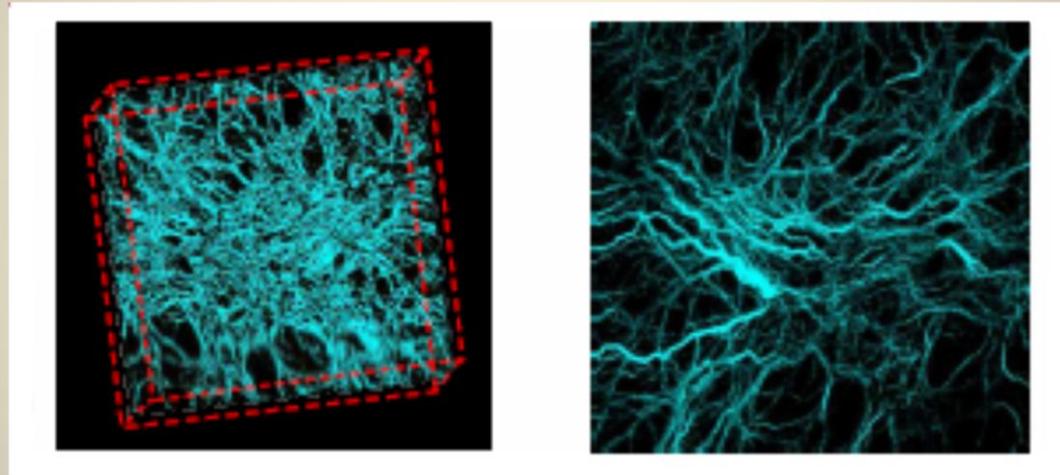
# Pourquoi évaluer la fibrose ?

- Lésion progressive
- Valeur pronostique
- Indication thérapeutique
- Bilan diagnostique
- Recommandation

# Relation âge et fibrose en fonction du sexe 300 hépatites B ± D, Mauritanie



# Fibrose 3D hépatite C

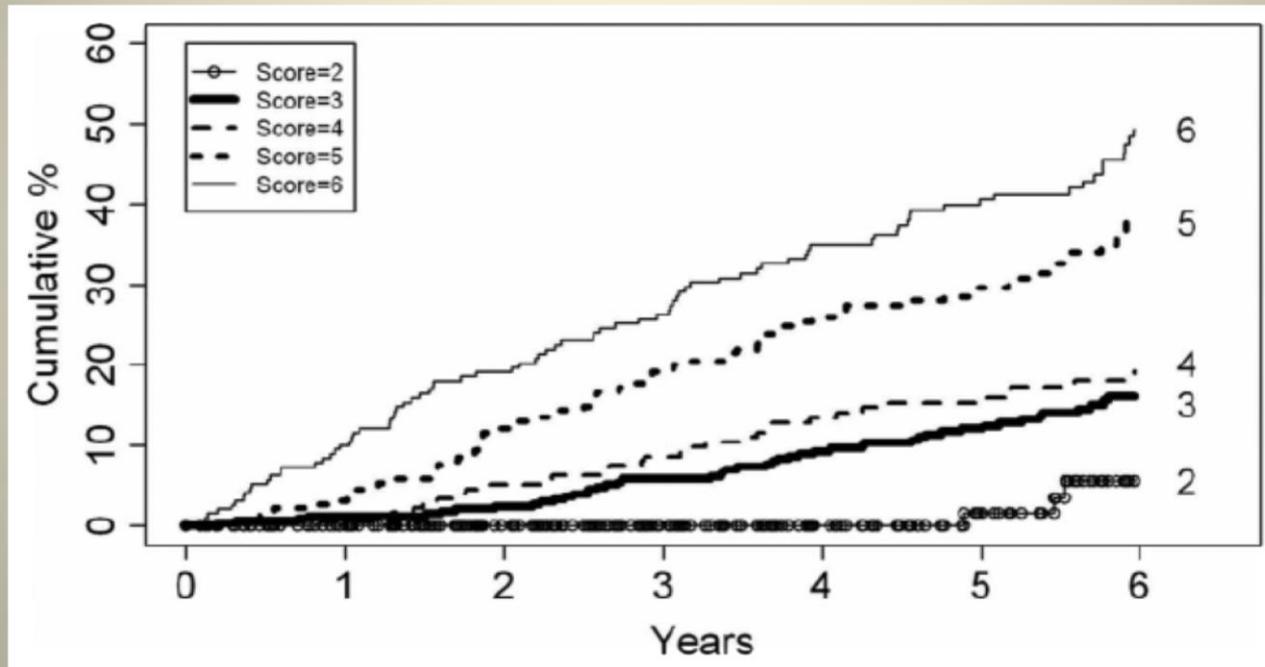


**Fibrose hépatite C sans coloration par SHG**

Gailhoute, J Hepatol 2010

# Valeur pronostique

- VHC



Everhart Hepatology 2010

# Indication thérapeutique

- Hépatite C :
  - Bi-thérapie : G1 indication avec fibrose significative
  - Trithérapie : schéma différent chez cirrhose
- Hépatite B :
  - > A1F1 : recommandations EASL 2012 : règle principale

# Bilan diagnostique

- Suivi différent selon le stade : ?
- Cirrhose :
  - VHC : dépistage CHC et VO
  - VHB : dépistage CHC et VO
    - Le dépistage du CHC peut être plus précoce :
      - Règles AASLD 2012
      - Règle HAS 2011

**Comment évaluer la fibrose ?**

# Classification des tests

**Méthodes  
physiques**

**Tests  
sanguins**

« Imagerie »

**Elastométrie**  
*(US, IRM)*

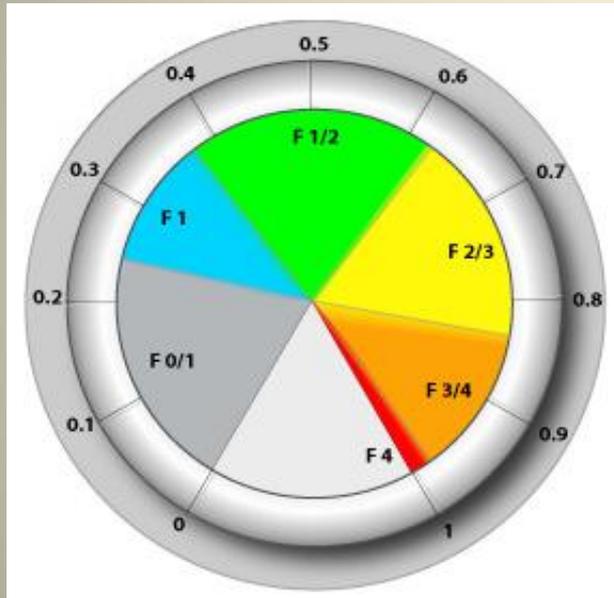
**Tests simples**

**Tests calculés**

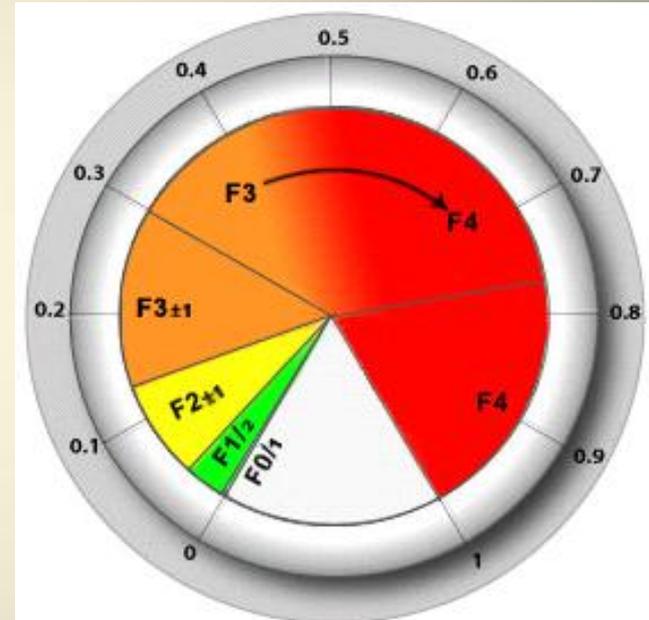
# Diagnostic : cirrhose

- Nouveautés :
  - Test sanguin
  - *Ascite*
    - *ARFI*
    - *Fibroscan XL*

# Test de fibrose ou de cirrhose ?



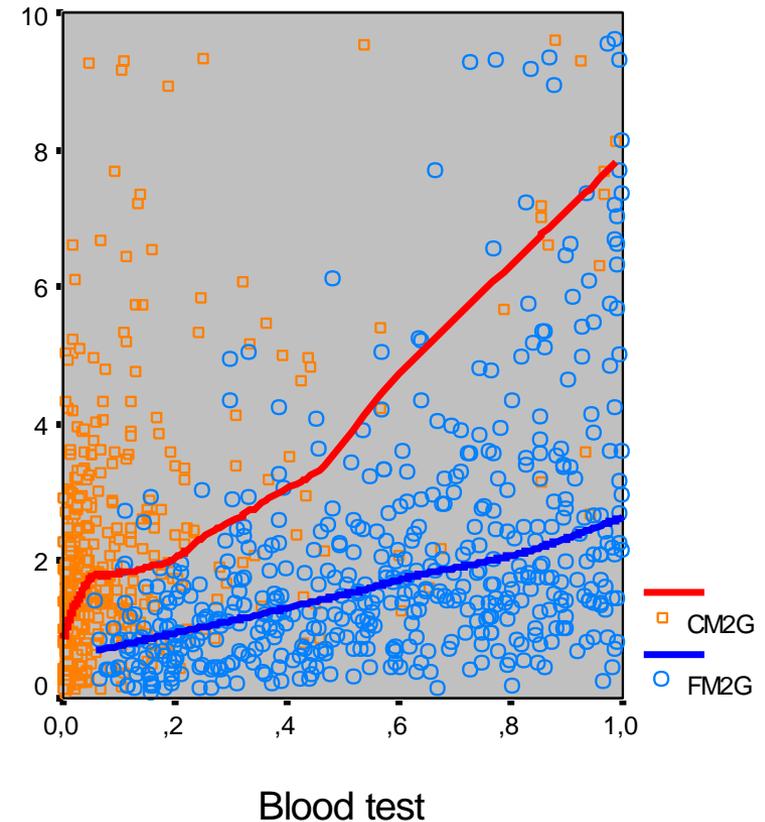
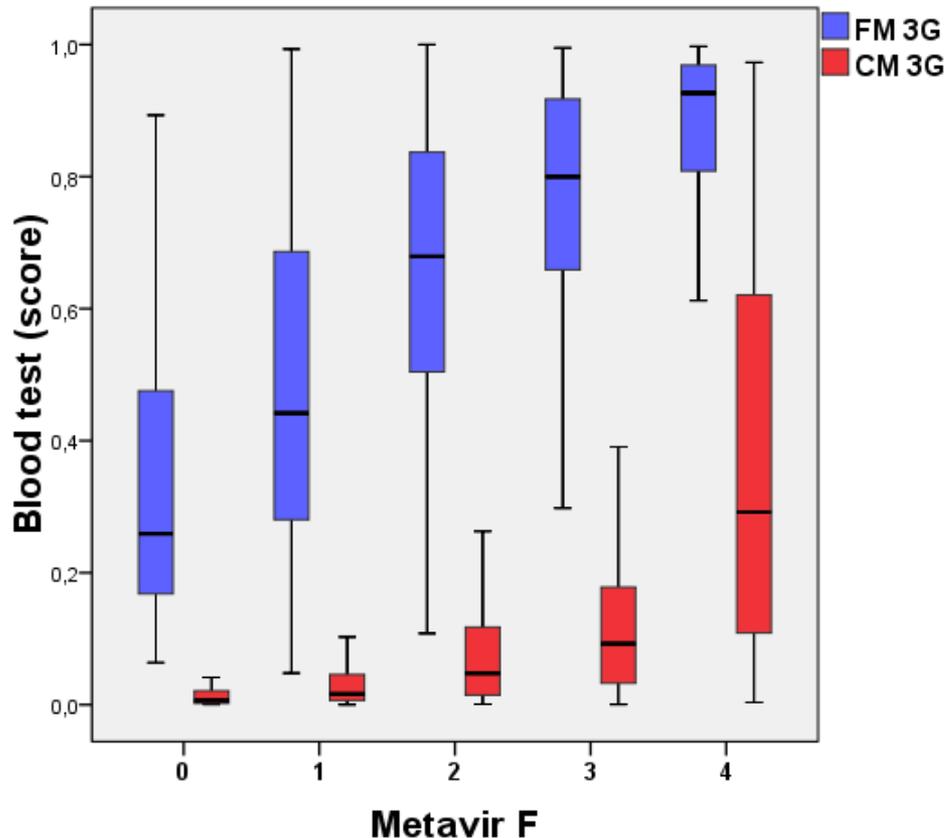
**FibroMètre**



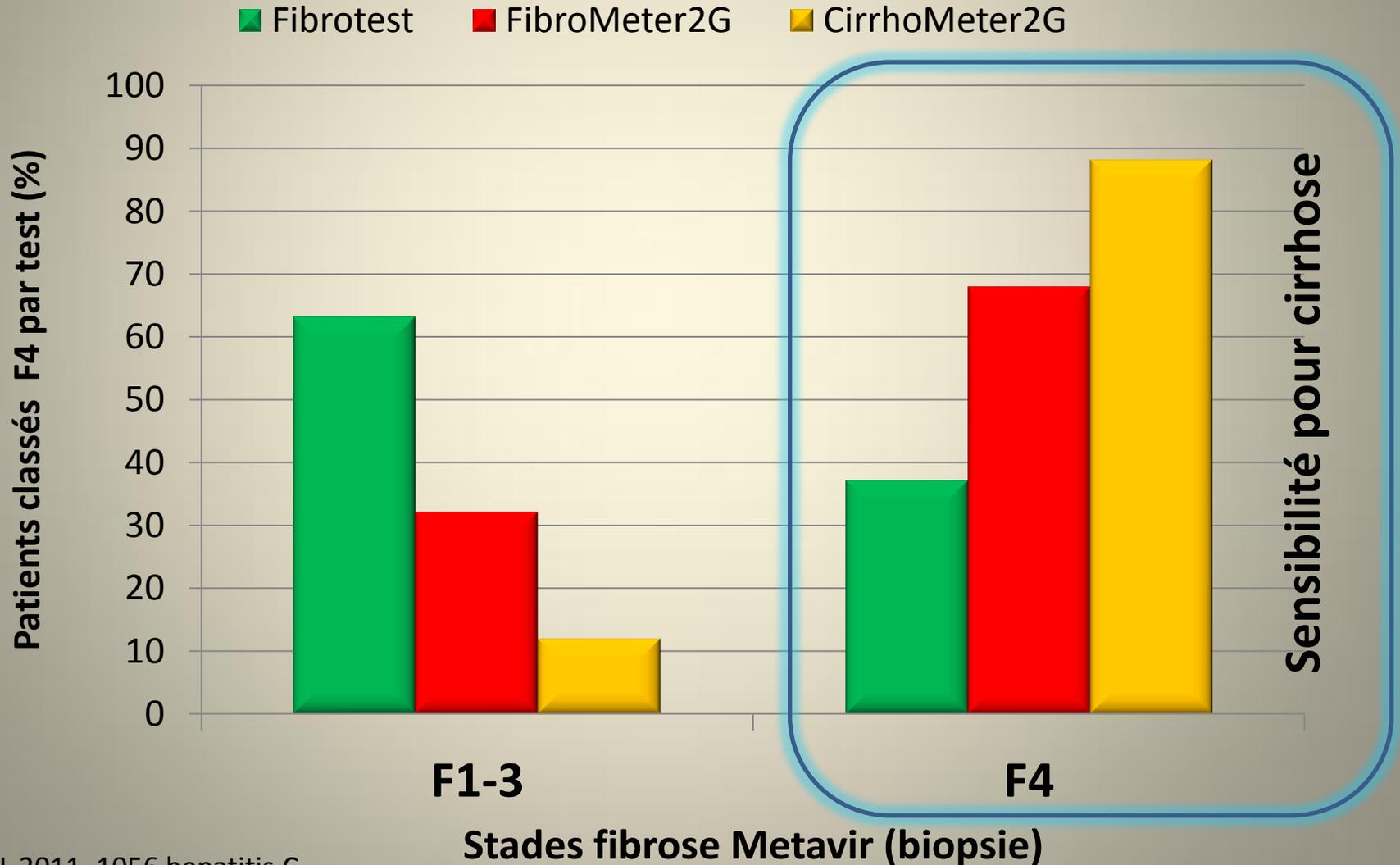
**CirrhoMètre**

# Signification pathologique des tests de fibrose

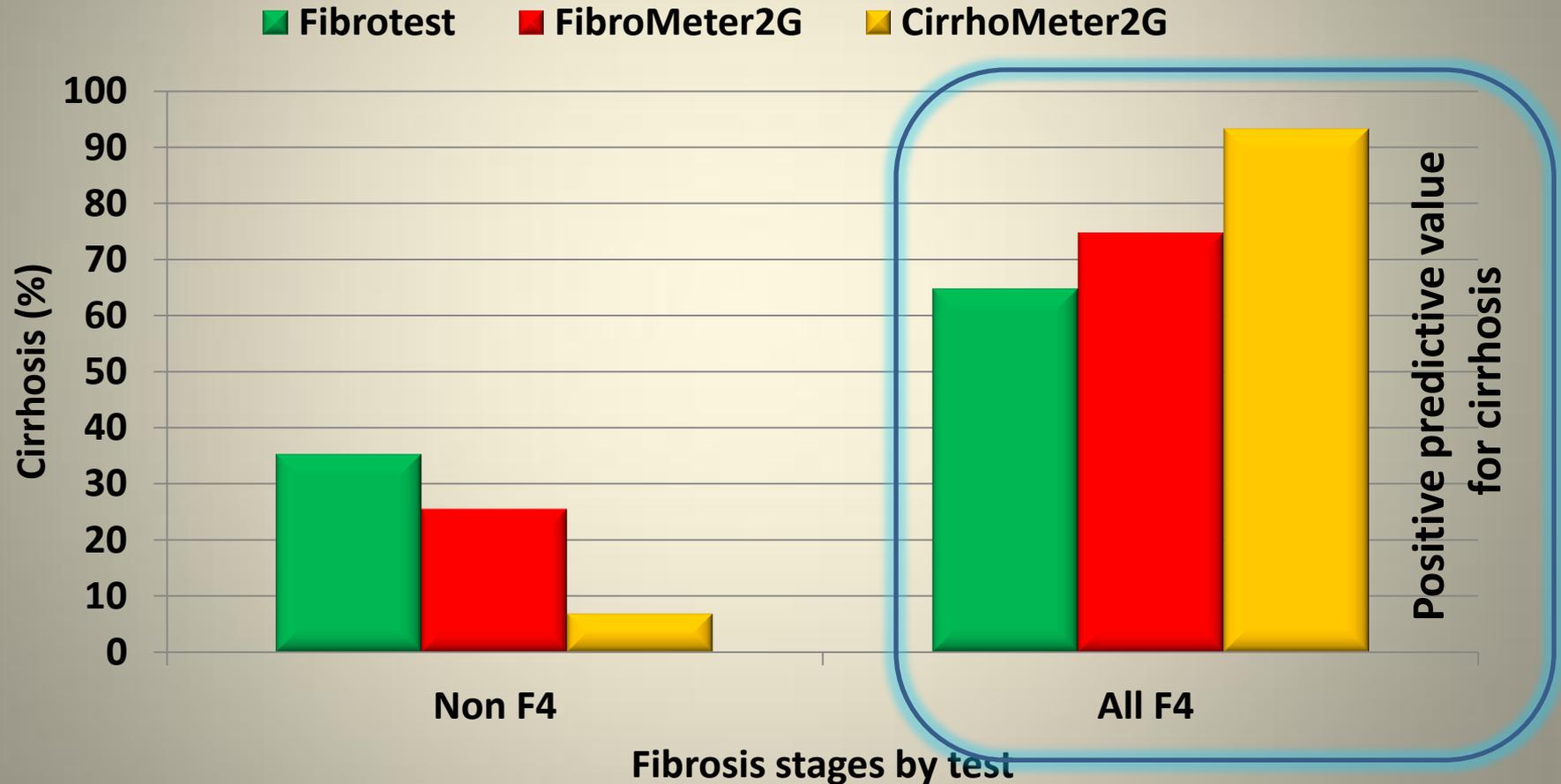
- Exemple du **FibroMètre** (score de fibrose) et du **CirrhoMètre** (score de cirrhose)



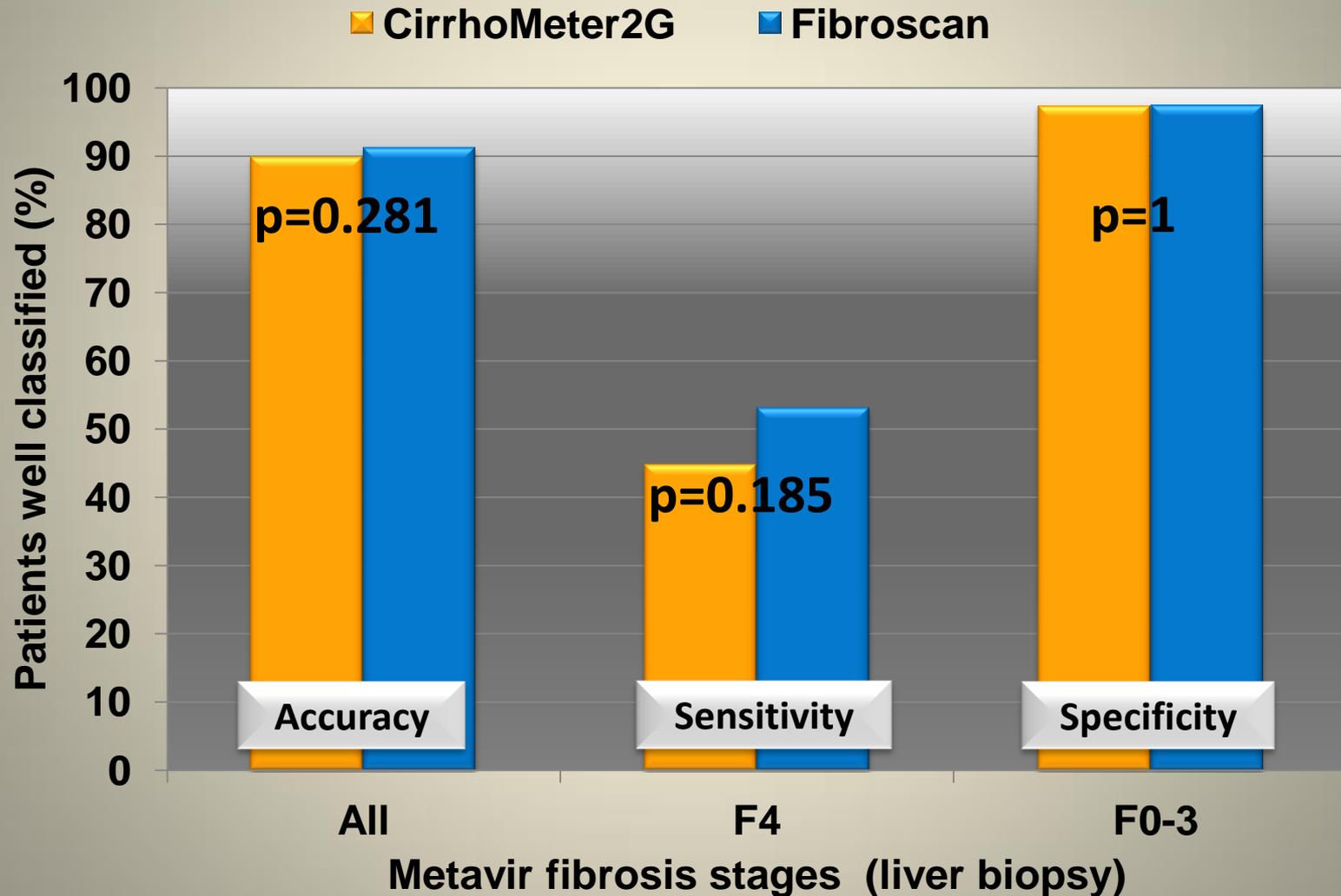
# Sensibilité pour la cirrhose des tests sanguins (classifications)



# Valeur prédictive positive pour la cirrhose des classifications de test sanguin



# Diagnostic binaire (oui/non) de cirrhose : CirrhoMètre<sup>2G</sup> vs Fibroscan

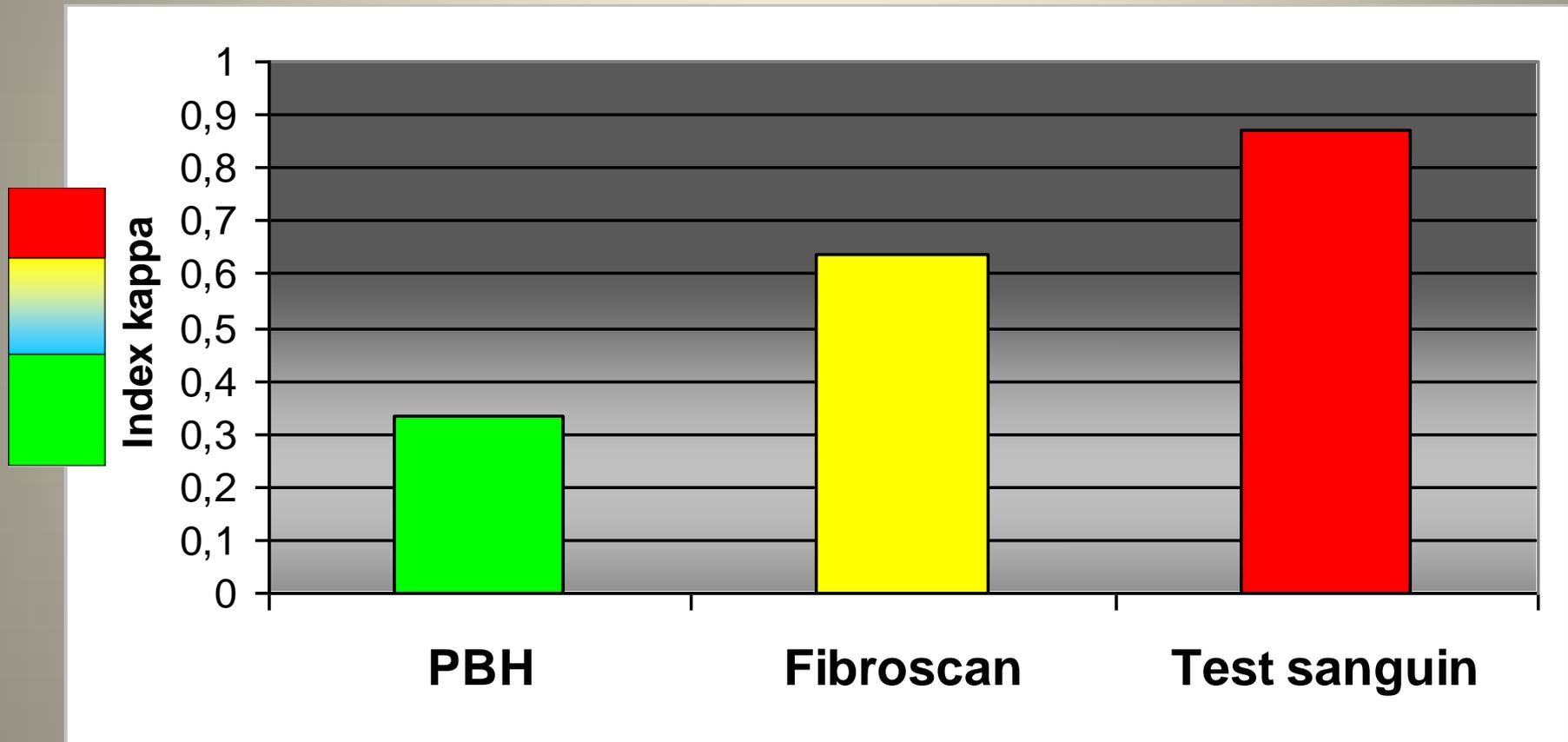


# Les tests non invasifs hors VIH

# Utilisation en pratique

- Classification
- Comparaison PBH et tests non invasifs
- Suivi

# Reproductibilité des méthodes diagnostiques de fibrose en pratique de 1<sup>e</sup> ligne



- La référence est la PBH lue par un expert
- Les méthodes sont exprimées en stades Metavir, Calès GCB 2008

Référence examen : 1008-0105-S1U  
Patient : Ollivier BITA BEFOLO  
Né(e) le : 08/01/1964  
Date du prélèvement sanguin : 29/09/2010

Prescripteur : Dr. TAMOUFE-TAKU Sylvie  
CLINIQUE DE BONAPRISO  
12905 DOUALA Cameroun  
Age du patient : 46,7 ans Sexe : M

Résultats des marqueurs sanguins

Marqueur	Valeur	Remarques
Plaquettes	200 G/l	
Taux de prothrombine	80 %	
ALAT (SGPT)	65 UI/l	
ASAT (SGOT)	46 UI/l	
GGT	30 UI/L	
Urée	2,34 mmol/l	
Alpha2 macroglobuline	2,57 g/l	

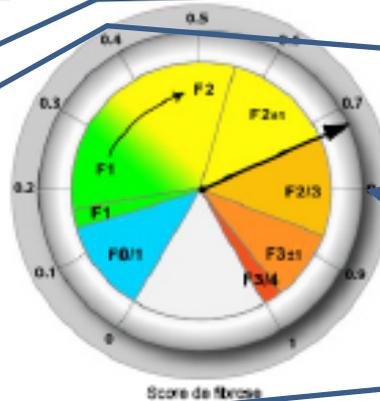
Résultats des tests

FibroMètre™ score de fibrose  
(Echelle : 0 à 1, compéteur si-contre)  
soit en faveur du stade de fibrose MétaVir (échelle : 0 à 4) :

0,72  
F2±1

A significant fibrosis is affirmed  
No discordant markers

Expert system

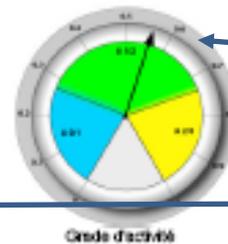
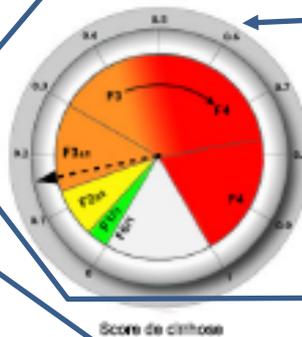


CirrhoMètre™ score de cirrhose  
(Echelle : 0 à 1, compéteur si-contre)  
soit en faveur du stade de fibrose MétaVir (échelle : 0 à 4) :

0,16  
F3±1

InfiaMètre  
(Echelle : 0 à 1, compéteur si-contre)  
soit en faveur du grade d'activité  
microscopico-inflammatoire MétaVir (échelle : 0 à 3) :

0,56  
A1/2



Example of blood test

Clinical markers

Biological markers

Website

Fibrosis score

Fibrosis stage

Fibrosis classification

Cirrhosis score

Fibrosis stage

Fibrosis classification

Activity classification

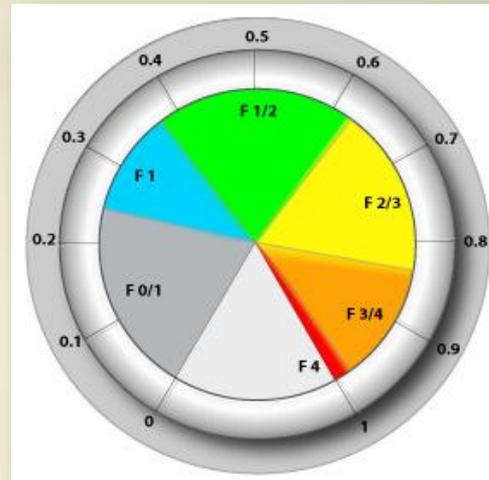
Activity score

Activity grade

# Classement en stades de fibrose

FibroTest	METAVIR Fibrosis stage estimate	Knodell Fibrosis stage estimate	Ishak Fibrosis stage estimate
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0

**Fibrotest**



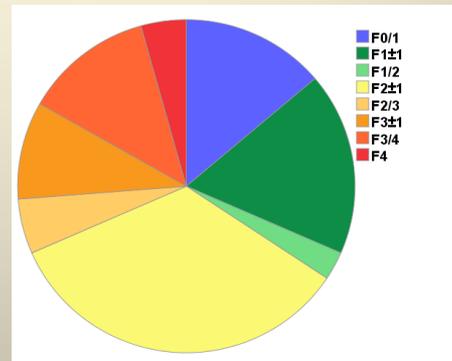
**FibroMètre**



**Fibroscan**

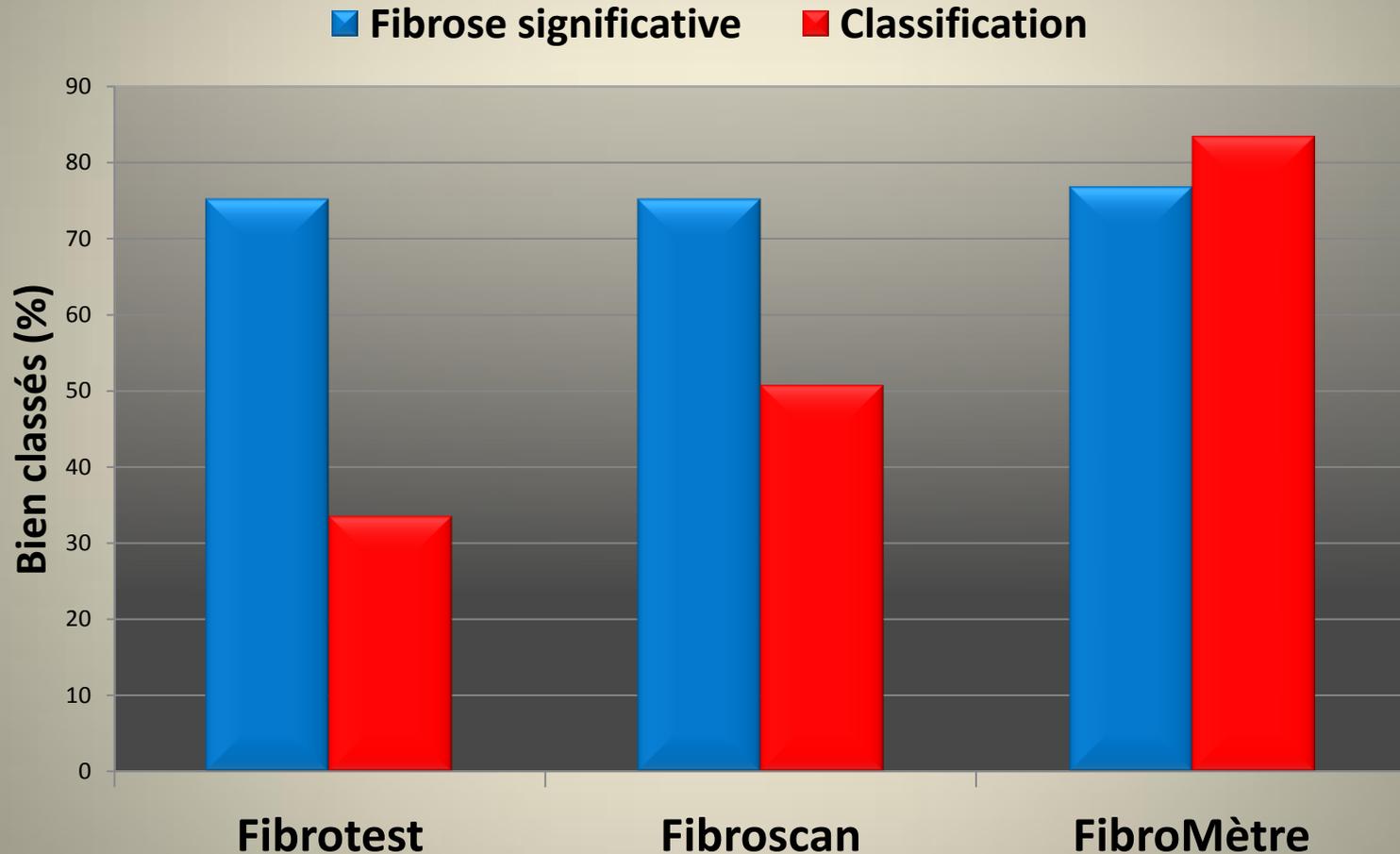


**PBH**



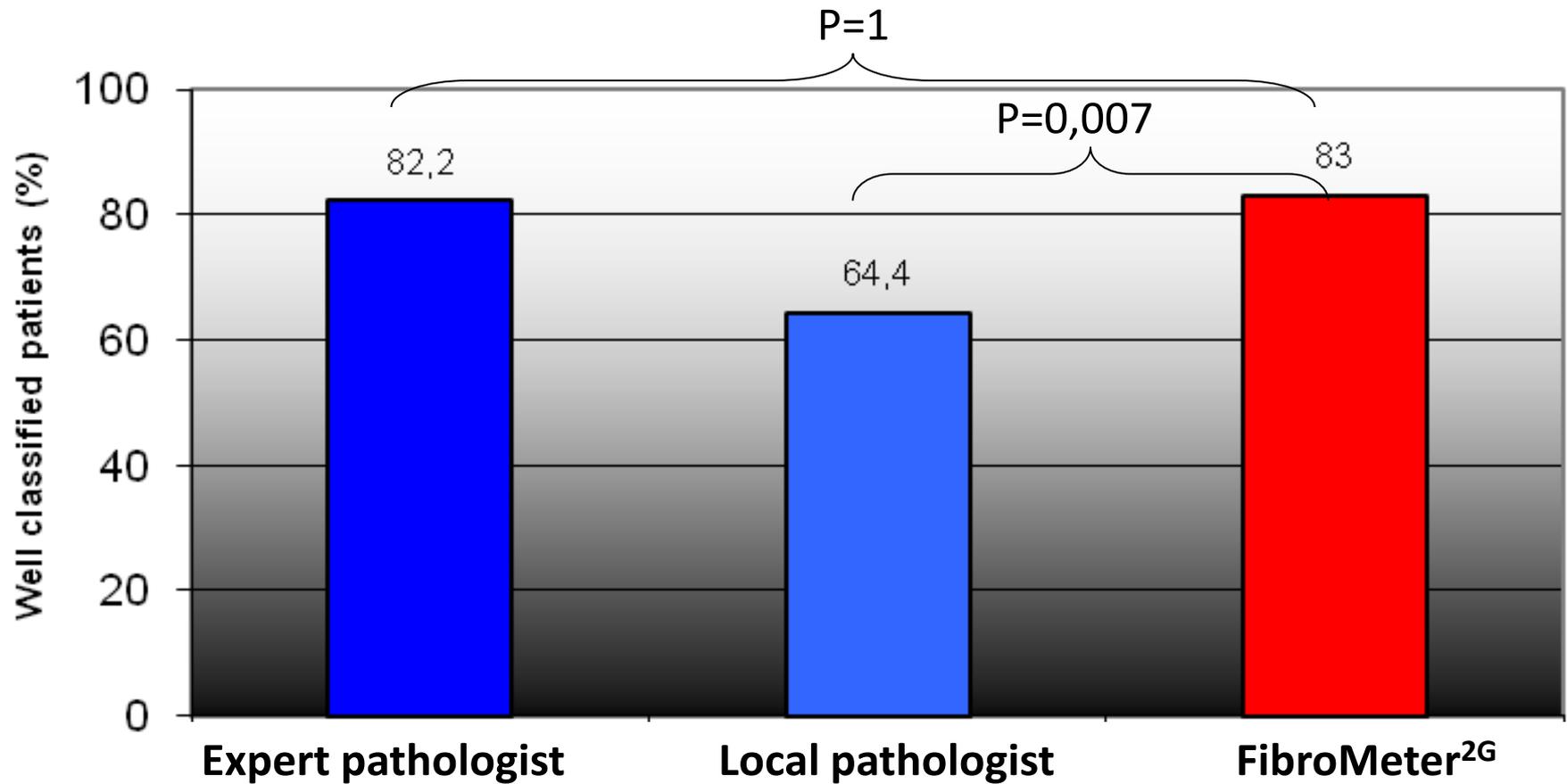
**FibroMètre + Fibroscan**

# Performance classements en stades de fibrose vs diagnostic de fibrose significative



Boursier, BMC Gastro 2012, 349 hépatites C

# Performance des classements en stades de fibrose : FibroMètre vs PBH



# Combinaison de tests

<b>Algorithme</b>	<b>Test</b>
<b>SAFE</b>	<b>APRI puis Fibrotest</b>
<b>Bordeaux</b>	<b>Fibrotest + Fibroscan</b>
<b>Angers</b>	<b>FibroMètre+ Fibroscan</b>

# Diagnostic non invasif du stade de fibrose

Classes diagnostiques :

8

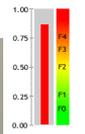
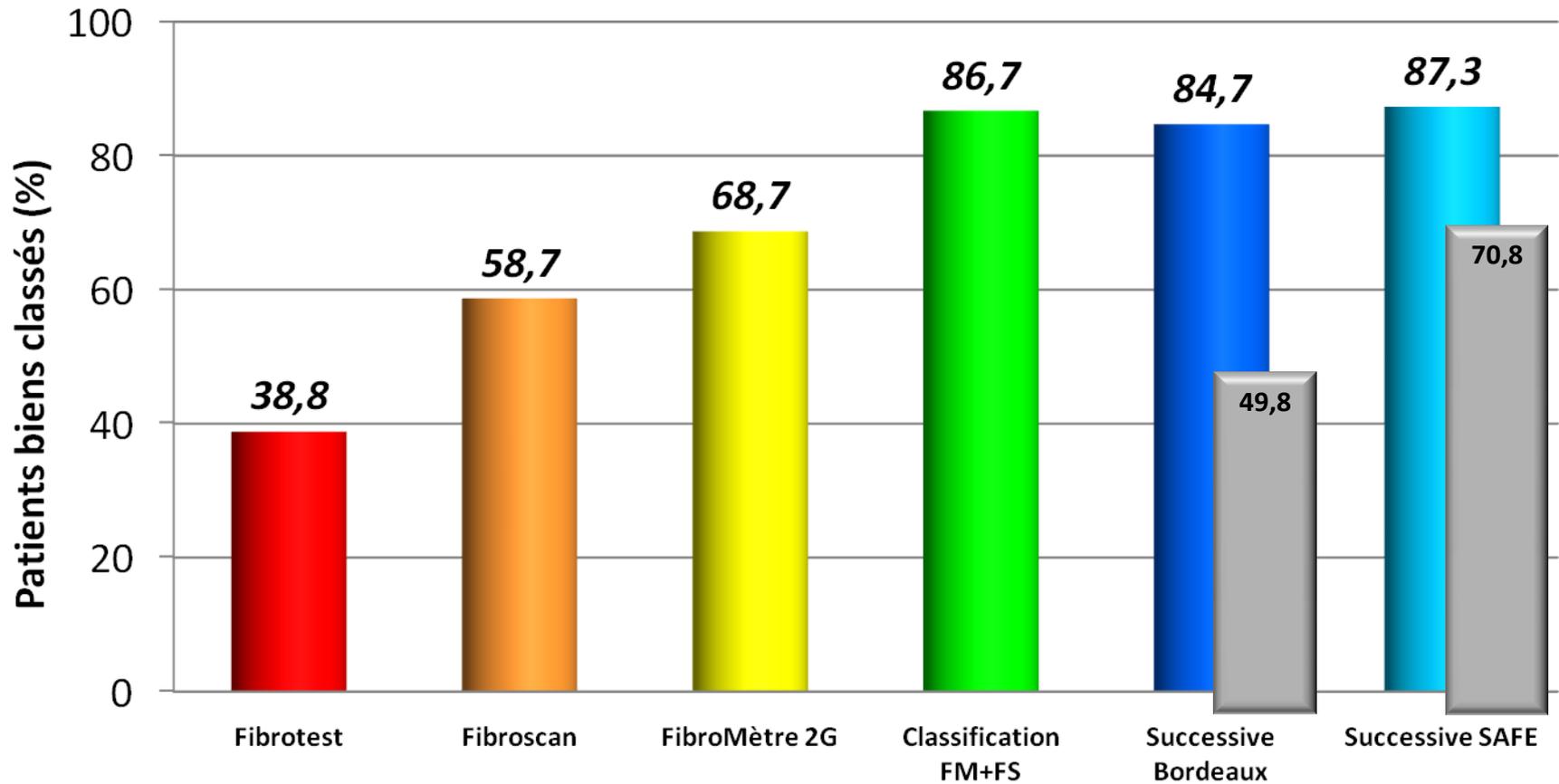
6

6

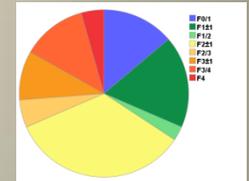
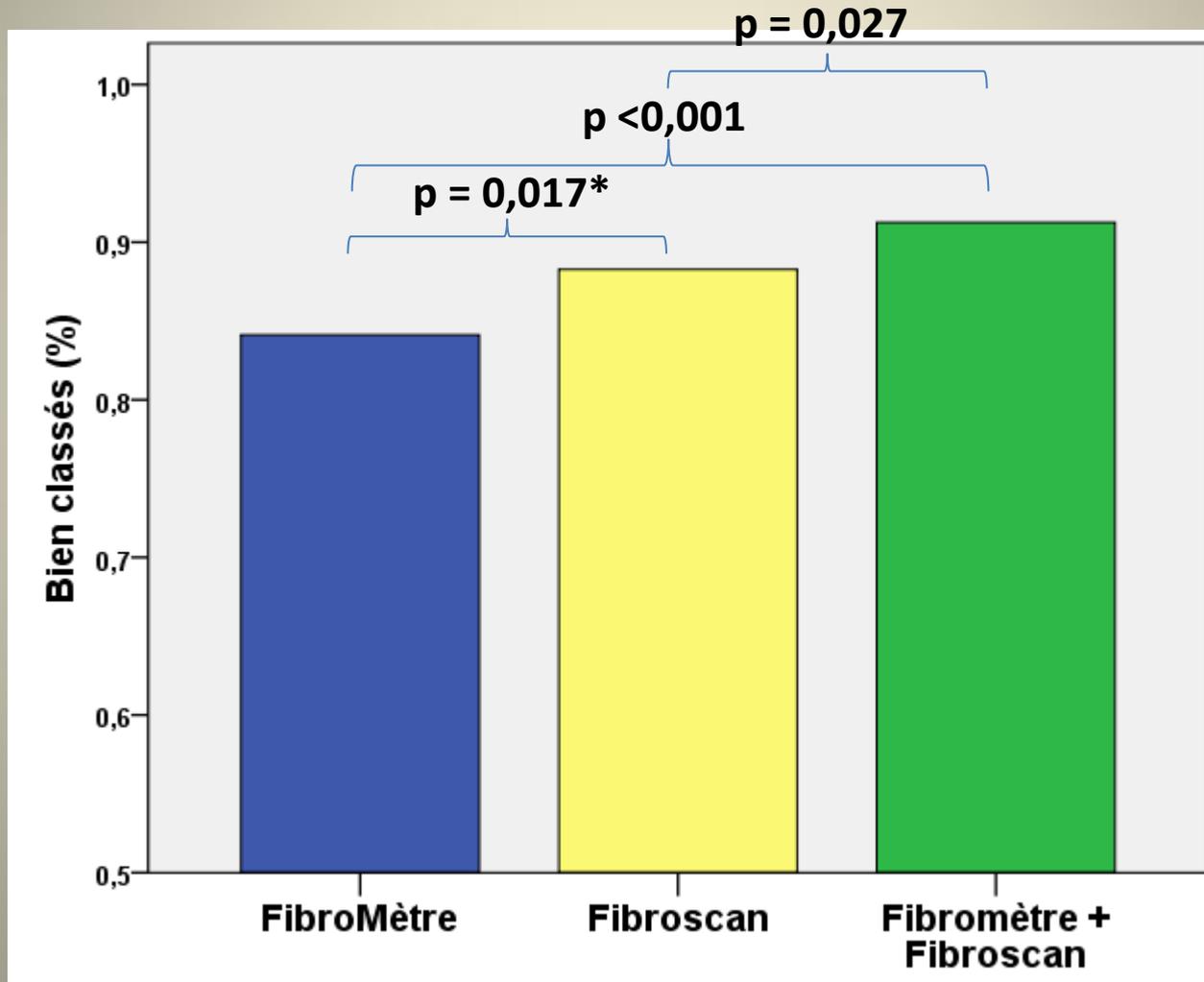
6

3

2

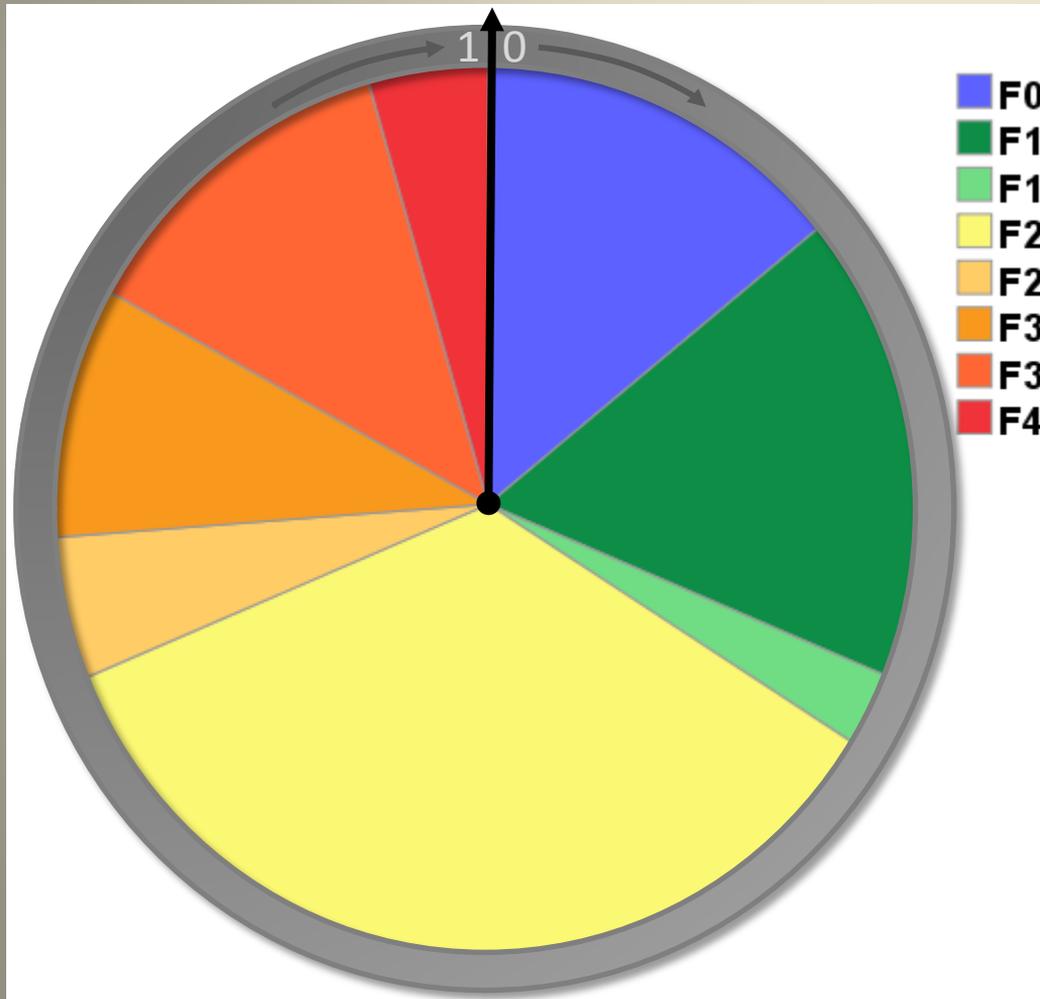


# Taux de bien classés (par classification optimisée)

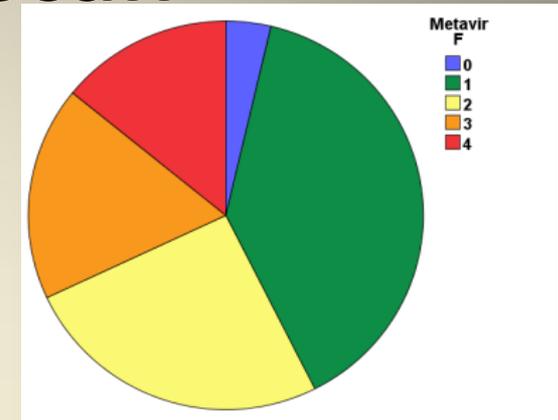


\* Seuils a posteriori pour FibroMètre et a priori pour Fibroscan

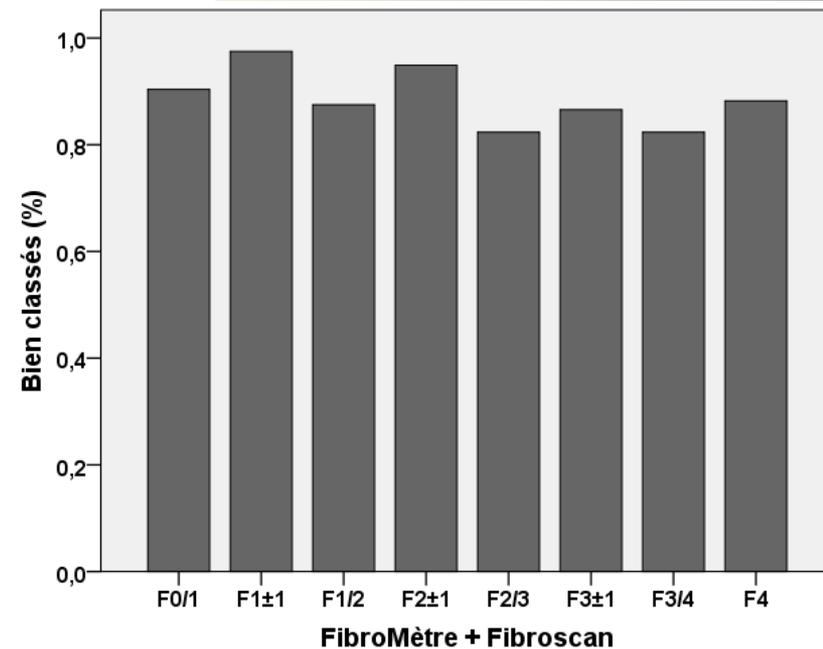
# Classification par l'association FibroMètre + Fibroscan



FibroMètre + Fibroscan



Taux de bien classés moyen : 91,2%



# Comparaison des fiabilités

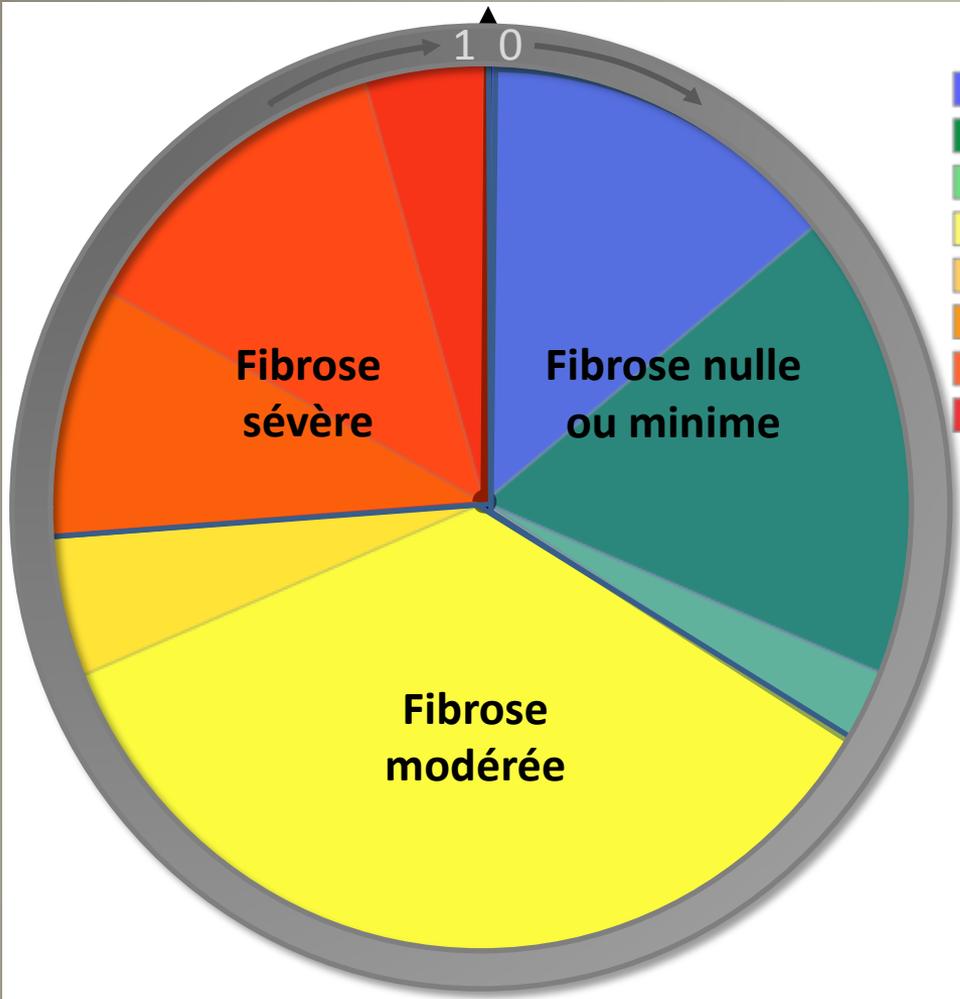
Test	Fiabilité	Inférieure	Intermédiaire	Supérieure
<b>FM</b> (IF+AST)	Patients (%)	1,2	3,8	95,1
	Mal classés (%)	71	39	14
<b>FM</b> (ALT)	Patients (%)	1,2	2,8	96,0
	Mal classés (%)	87	37	14
<b>FS</b> (IQR+FM)	Patients (%)	1,2	18,4	80,4
	Mal classés (%)	50	20	9
<b>FM+FS</b> (IQR)	Patients (%)	0	5,8	94,2
	Mal classés (%)	-	23	8

Interprétation

Mauvais

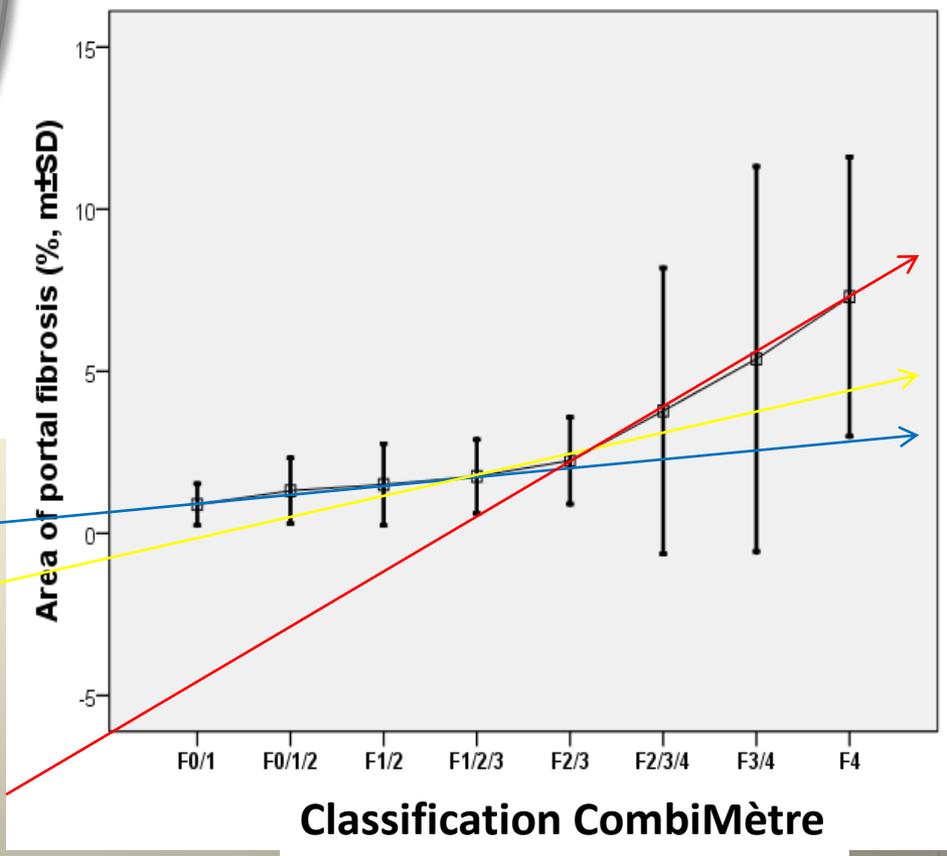
Bien

# Interprétation simplifiée des résultats



- F0/1
- F1±1
- F1/2
- F2±1
- F2/3
- F3±1
- F3/4
- F4

**CombiMètre**



**Classification CombiMètre**

Référence CombiMètre : 1201-1285-A95

Né(e) le : 01/01/1969

Patient : ESSAI\_BIOMNIS André

Age du patient: 43,10

Sexe : M

**Résultats des mesures**

FibroMètre : 1201-1171-420

Fibroscan (élasticité hépatique)

Date de prélèvement sanguin : 24/01/2012

Médiane: 10 kPa

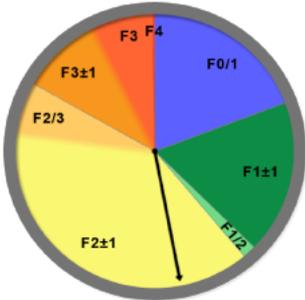
Réalisé au laboratoire : LABO TEST BIOMNIS

IQR : 5 kPa

69000 LYON

Date : 18/01/2012

**Résultats des calculs**

Test	Résultats	Compteurs
<b>Fibrose :</b>		
<b>FibroMètre</b> (score de fibrose)* FibroMètre très fiable.	0.34	
<b>Fibroscan</b> (élasticité hépatique) Fibroscan fiable.	10 kPa	
<b>CombiMètre</b> (score de fibrose hépatique, test le plus informatif, compteur ci-joint)  Fibrose modérée avec quantité basale faible et progression (en quantité) modérée et risque basal de cirrhose très faible (<5%, moyenne : 3,0%) : à surveiller par tests de fibrose et traiter le cas échéant.  CombiMètre d'une très grande fiabilité.	0.47 F2±1	
<b>Activité :</b>		
<b>InflaMètre</b> (score d'inflammation hépatique, compteur ci-joint, calcul utile à l'évaluation de la fiabilité)	0.38	

F : équivalent stade de fibrose Metavir, A : équivalent grade d'activité Metavir

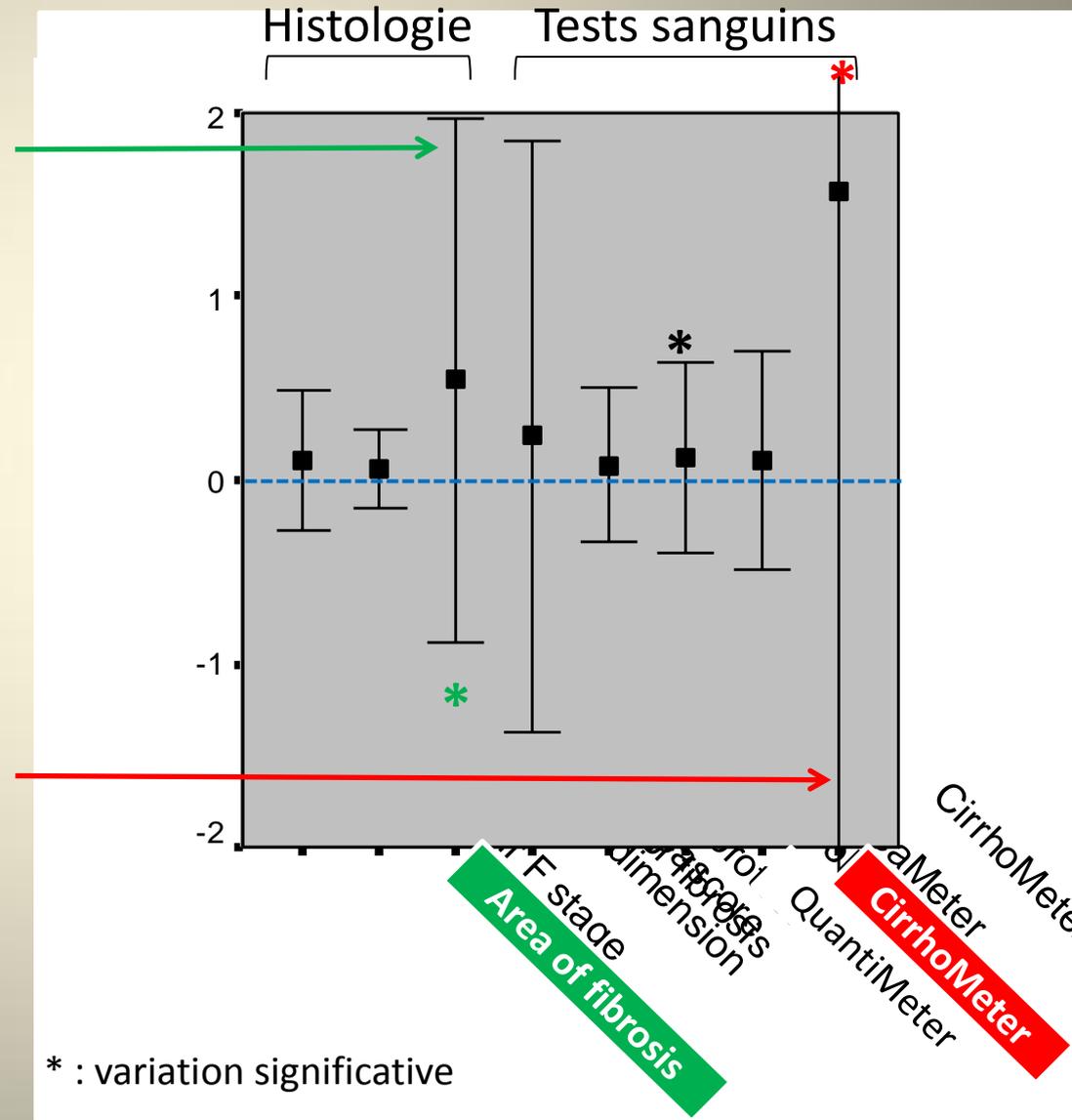
\* Le FibroMètre pris en compte pour le calcul du CombiMètre et de la fiabilité est celui avant correction éventuelle par le

**Suivi**

# Comparaison de l'histologie et des tests sanguins pour évaluer la progression de la fibrose hépatique

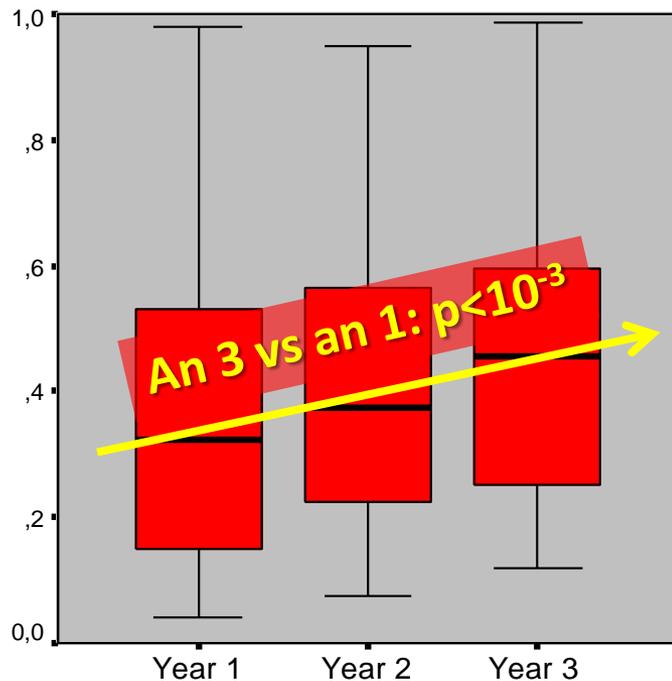
L'aire de fibrose (%) est la seule mesure histologique sensible.

Le CirrhoMètre est le seul test sanguin plus sensible que l'aire de fibrose histologique ( $p=0,039$ ).



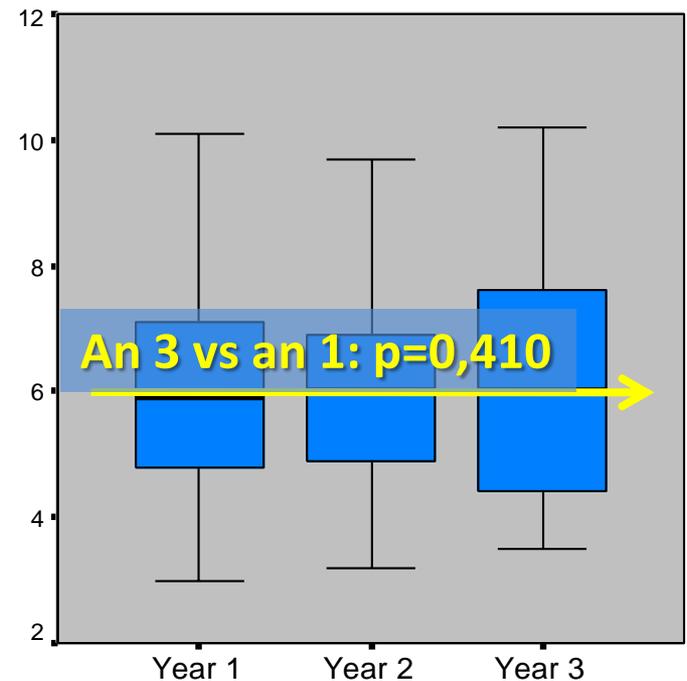
# Sensibilité dynamique des tests dans l'histoire naturelle des hépatites C

## FibroMeter



FibroMeter

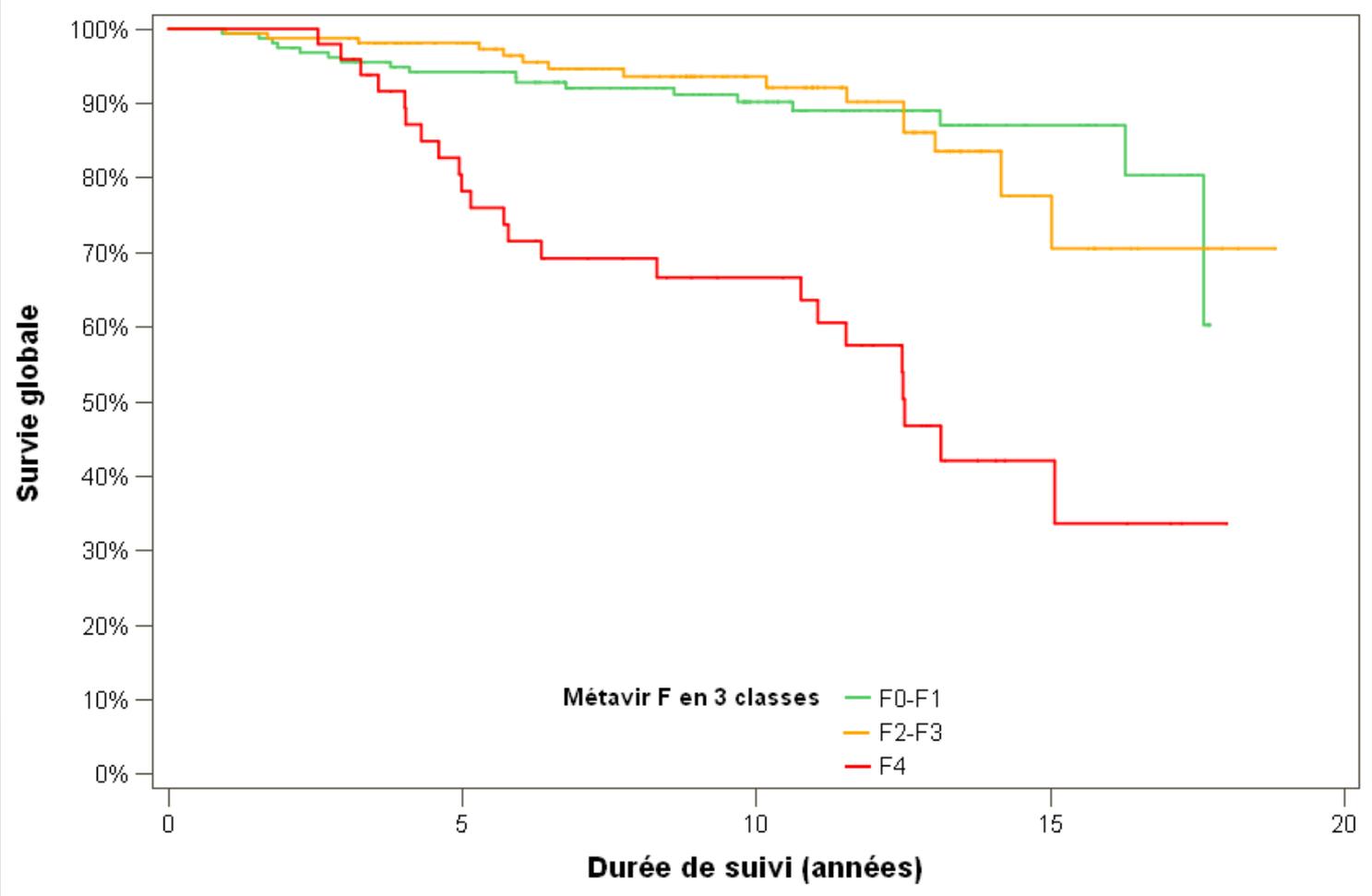
## Fibroscan



Fibroscan

# Pronostic

# Survie en fonction du Metavir F Hépatite C



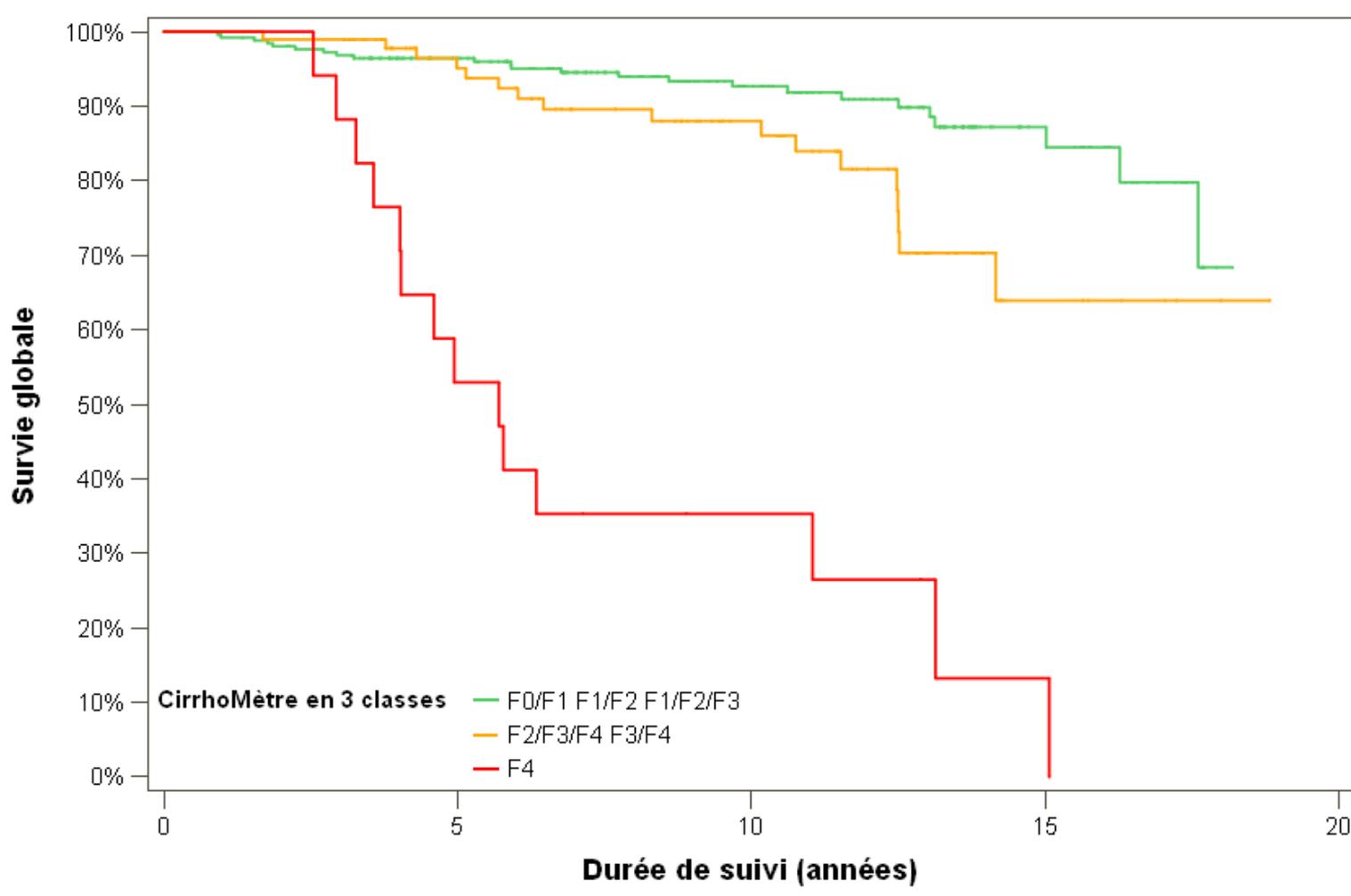
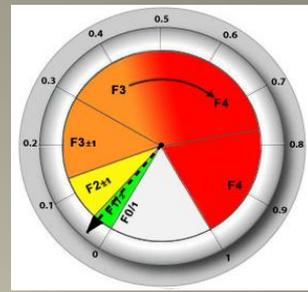
F0/1

F2/3

F4

Log-rank :  $p < 0,0001$

# Survie en fonction du CirrhoMètre Hépatite C



F1 1

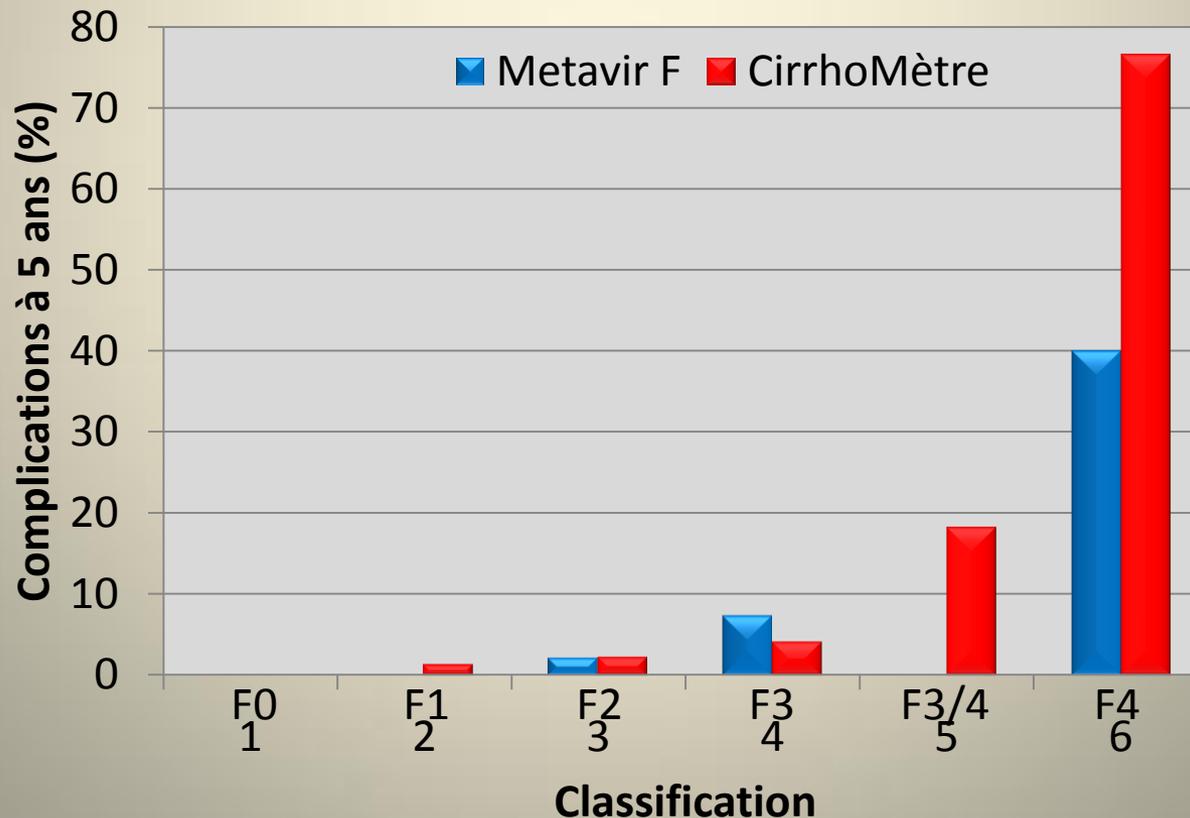
F3 1

F4

Log-rank : p<0,0001

# Comparaison du Metavir F et d'un test sanguin pour la prédiction des complications hépatiques

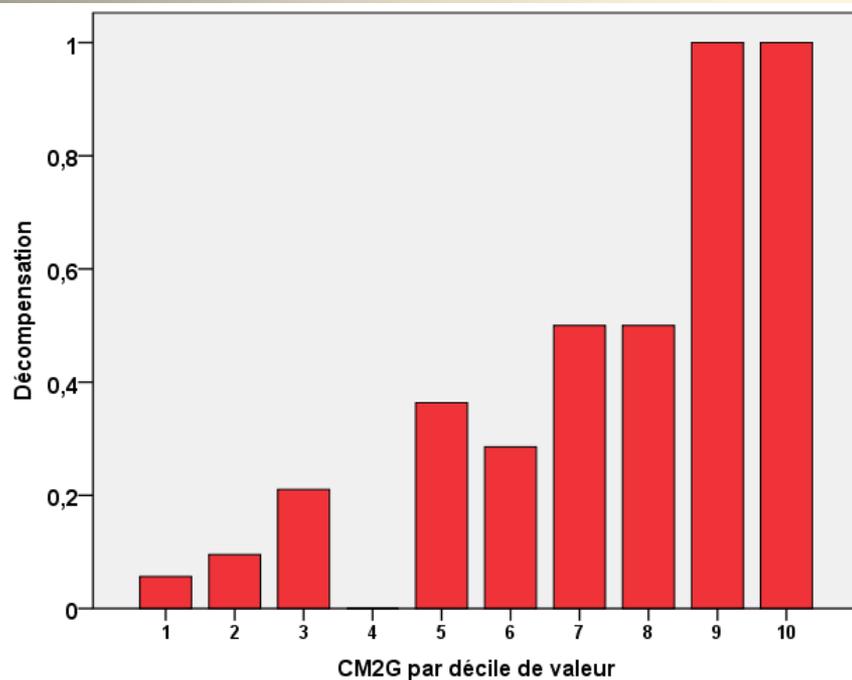
- 373 patients avec une hépatite chronique C.
- Brochard AFEF et AASLD 2011



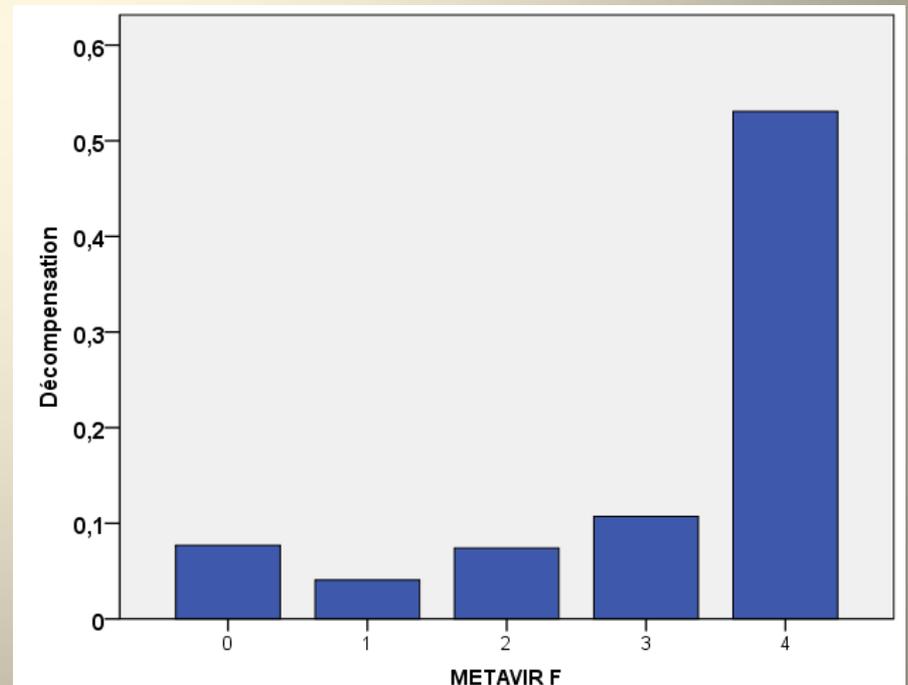
# Comparaison du Metavir F et d'un test sanguin pour la prédiction des complications hépatiques

- 373 patients avec une hépatite chronique C.
- Brochard AFEF et AASLD 2011

## CirrhoMètre



## Metavir F



# Prognosis in chronic liver diseases

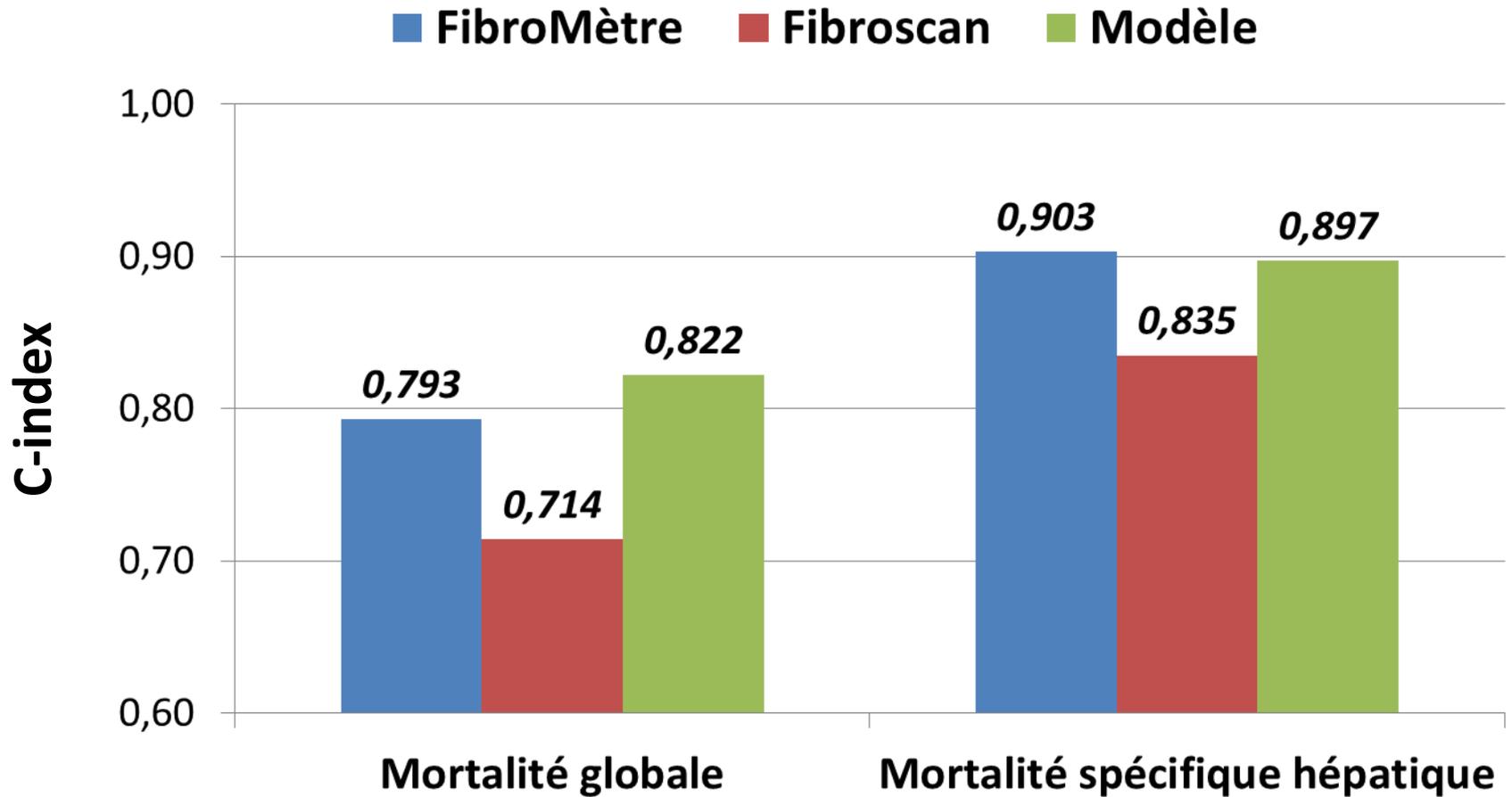
- 3,623 patients with chronic liver disease followed-up for 3.4 years (median).
- 1,161 had blood tests and Fibroscan
- Boursier, AFEF & AASLD 2011, EASL 2012

# Modélisation de la survie globale

Modèle multivarié de Cox dans la population exploratoire :

<b>Pas</b>	<b>Variable</b>	<b>p</b>
1	Fibroscan	<0,001
2	Age	<0,001
3	FibroMètre	0,008
4	Etiologie	0,010
5	Sexe	0,038

# Modélisation de la survie



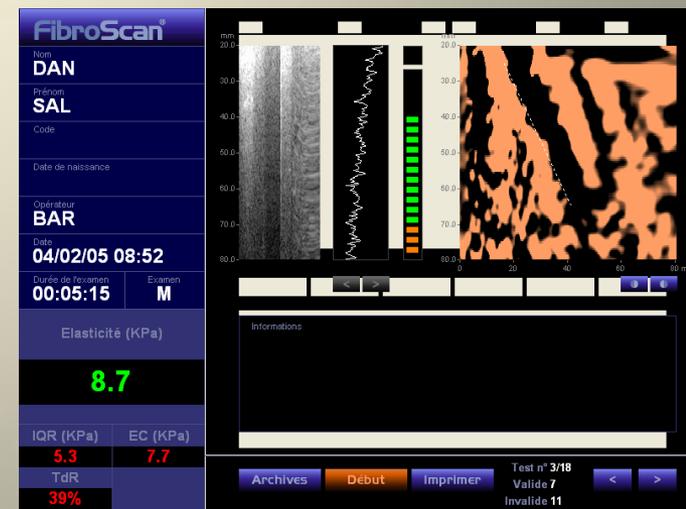
# Les tests chez les sujets VIH

## CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC DE CIRRHOSE NON COMPLIQUÉE : QUELS OUTILS DIAGNOSTIQUÉS ?

- **En cas d'hépatite C chronique isolée sans comorbidités et jamais traitée :**
  - ▶ 1<sup>ère</sup> intention : un test non invasif (Fibroscan<sup>®</sup> ou Fibrotest<sup>®</sup> ou FibroMètre<sup>®</sup> ou Hepascore)
  - ▶ 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>ère</sup> intention : le test non invasif Fibroscan<sup>®</sup>
  - ▶ 2<sup>e</sup> intention : une ponction-biopsie hépatique
- **Pour toute autre étiologie :** une ponction-biopsie hépatique

# Interpretation du FibroScan

- Valeur médiane
- IQR < 21 - 30%
- 10 mesures



# Interprétation des cut-offs

## Exemple du diagnostic de cirrhose

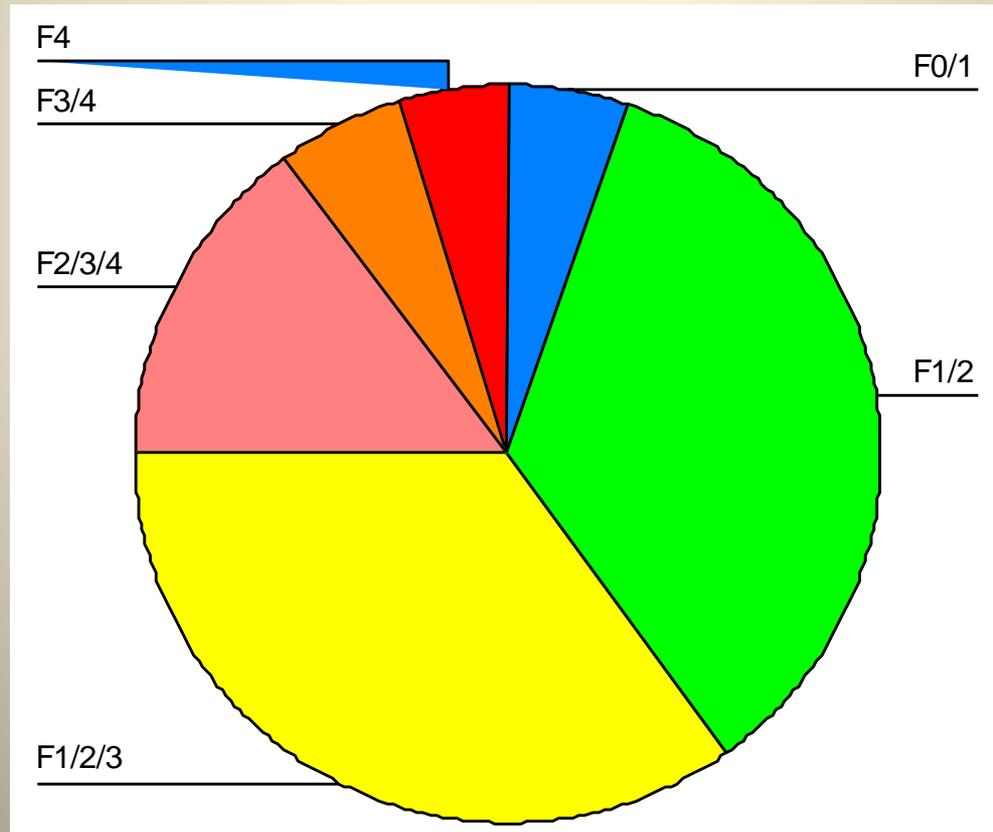
---

kPa	VHC - VIH	VHC	VHB	NASH Alcool
Sensibilité 95%	14.6	10	6	13.2
Spécificité 95%	17.6	14.1	14.3	27.7

---

# Compteur du Fibroscan

- Calès et al. 679 HCV
- Compteur FS selon les effectifs (et non les valeurs de FS)



# Performance du FibroScan avant traitement

	<b>N</b>	<b>AUC F234</b>	<b>AUC F4</b>
de Lédinghen			0,97
Vergara	0,89	0,93	0,96
Macias	0,86		

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

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

Macias J et al. J Hepatol 2008;49:916-22

# FibroScan et co-infection VHB - VIH

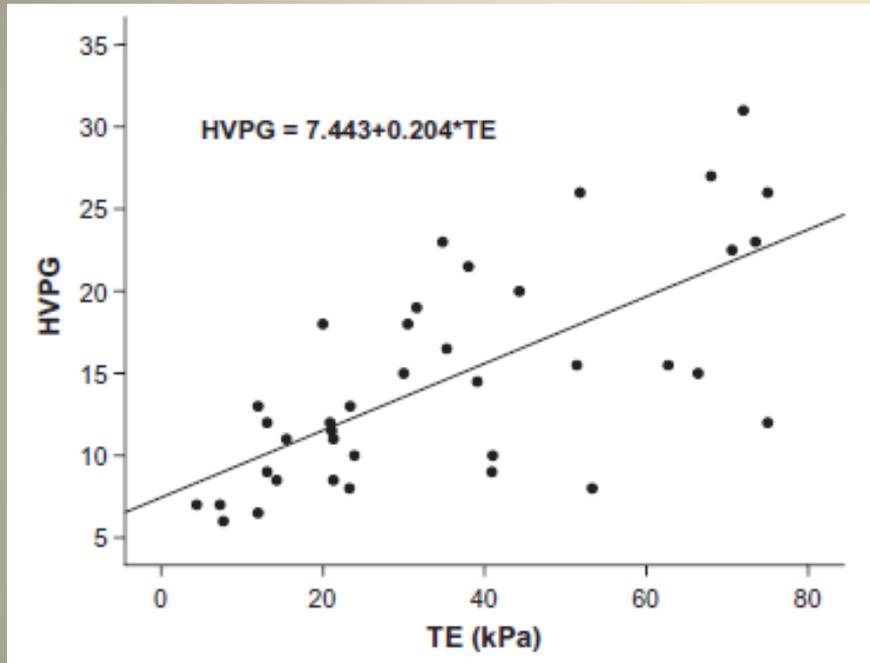
N=57

AUROC

- F234 0,85
- F34 0.92
- F4 0.96

	≥F2	≥F3	F4
Cut-off (kPa)	5.9	7.6	9.4
Sensitivity (%)	81	85	92
Specificity (%)	87	87	94
PPV (%)	91	77	79
NPV (%)	74	92	98
Diagnostic accuracy (%)	83	86	93

# Elasticité et gradient portal chez les malades co-infectés



N=38

mmHg	N	Median transient elastography value, kPa	IQR
HVPG <10	10	13.7	7.6–27.7
HVPG <12	15	21.1	12–23.9
HVPG ≥10	28	36.6	21.8–65.4
HVPG ≥12	23	39.1	30–68

HVPG, hepatic venous pressure gradient; IQR, interquartile range.

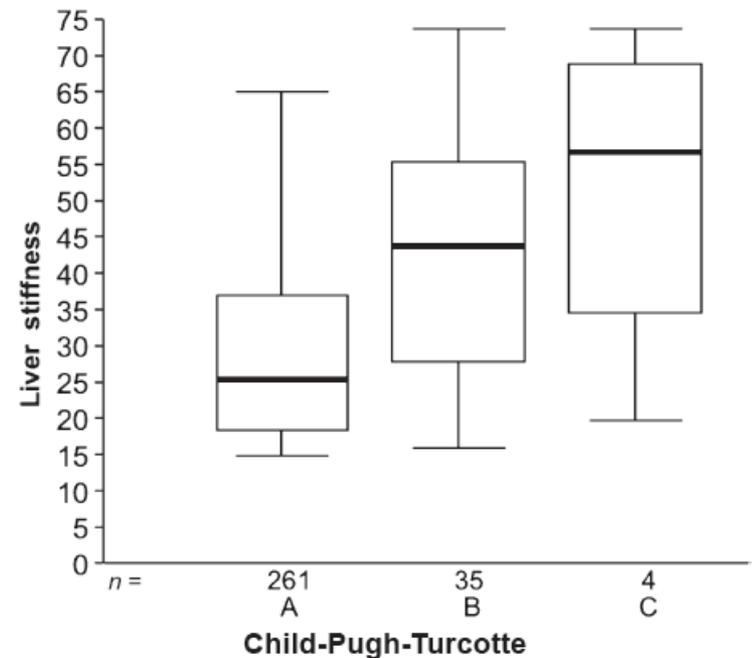
# Pronostic de la cirrhose compensée

## Malades VIH - VHC

- 194 cirrhoses VIH dont 89% de malades VHC
- Elasticité hépatique > 14,5 kPa
- Suivi médian 2 ans (1,4 – 5,5 ans)
- Taux de mortalité : 5,8% par an
- Décès de cause hépatique : 52% des cas de décès
  
- Valeur d'élasticité hépatique > 29 kPa prédictive de mortalité

# Reflet fonction hépatique

- Recio et al. Liver stiffness correlates with Child-Pugh-Turcotte and MELD scores in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. Liver International 2012

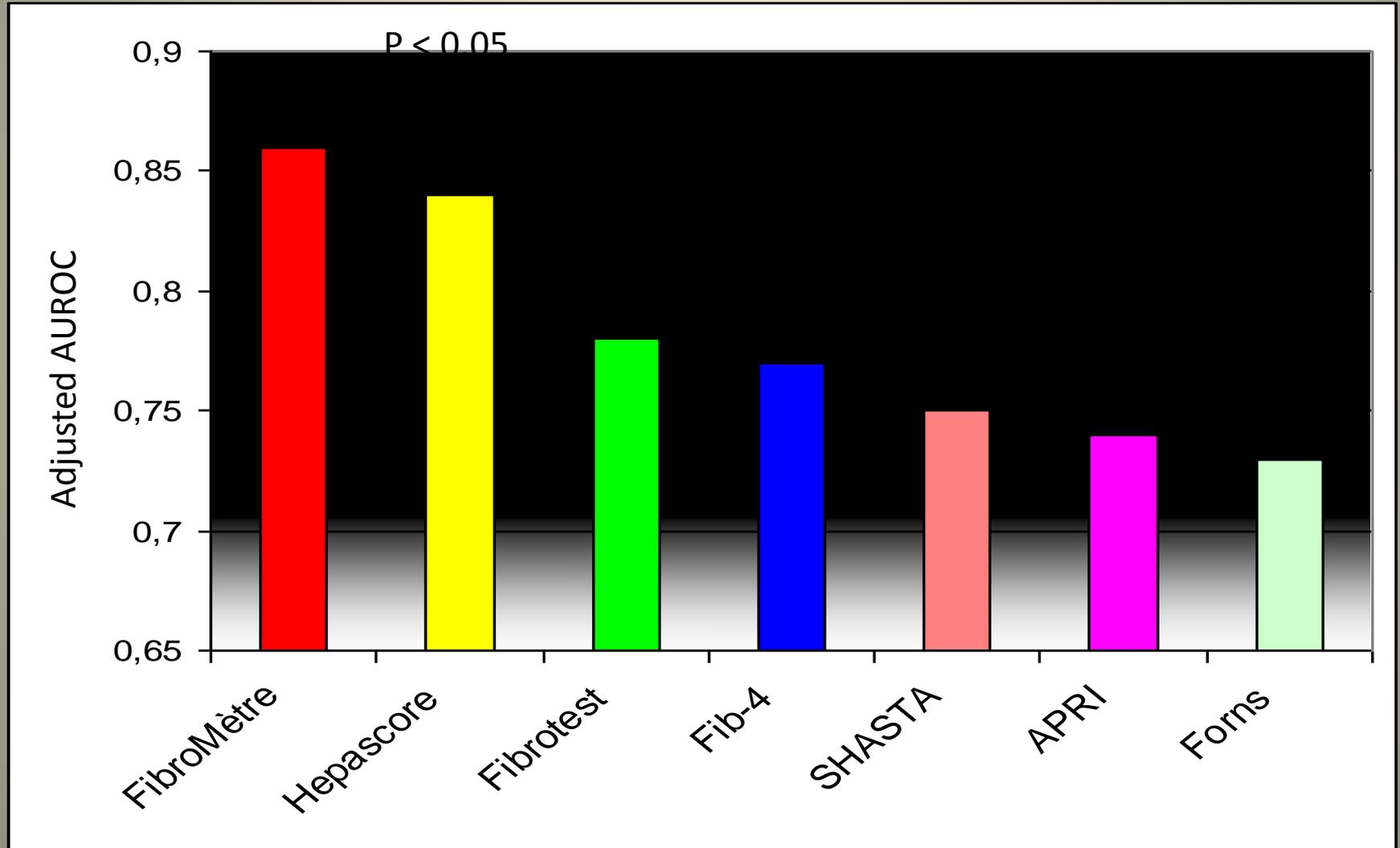


**Fig. 1.** Relationship between liver stiffness and Child-Pugh-Turcotte categories (Kruskal-Wallis test,  $P \leq 0.001$ ).

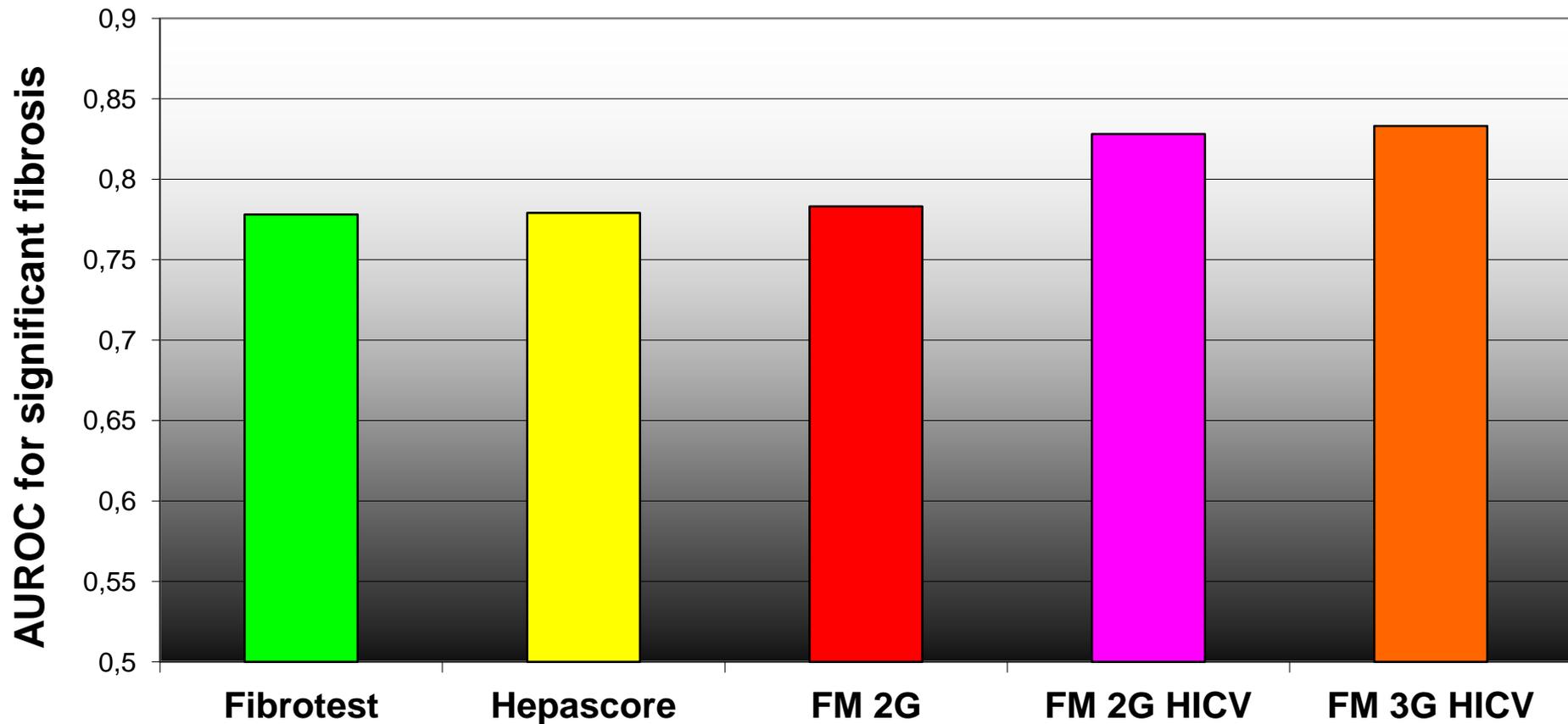
# Tests sanguins seuls

- **Diagnostic**

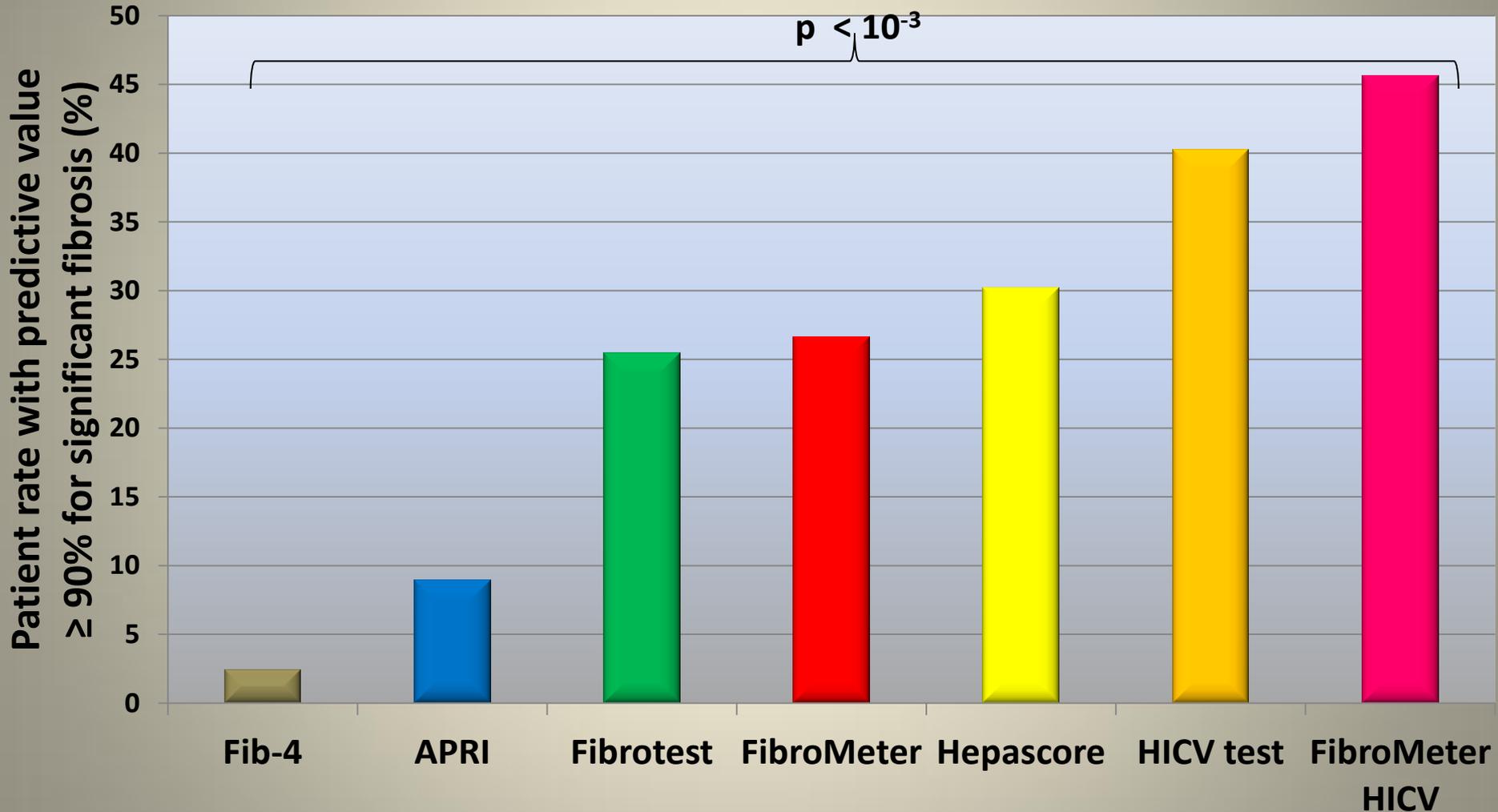
# HIV-HCV: diagnostic accuracy for significant fibrosis



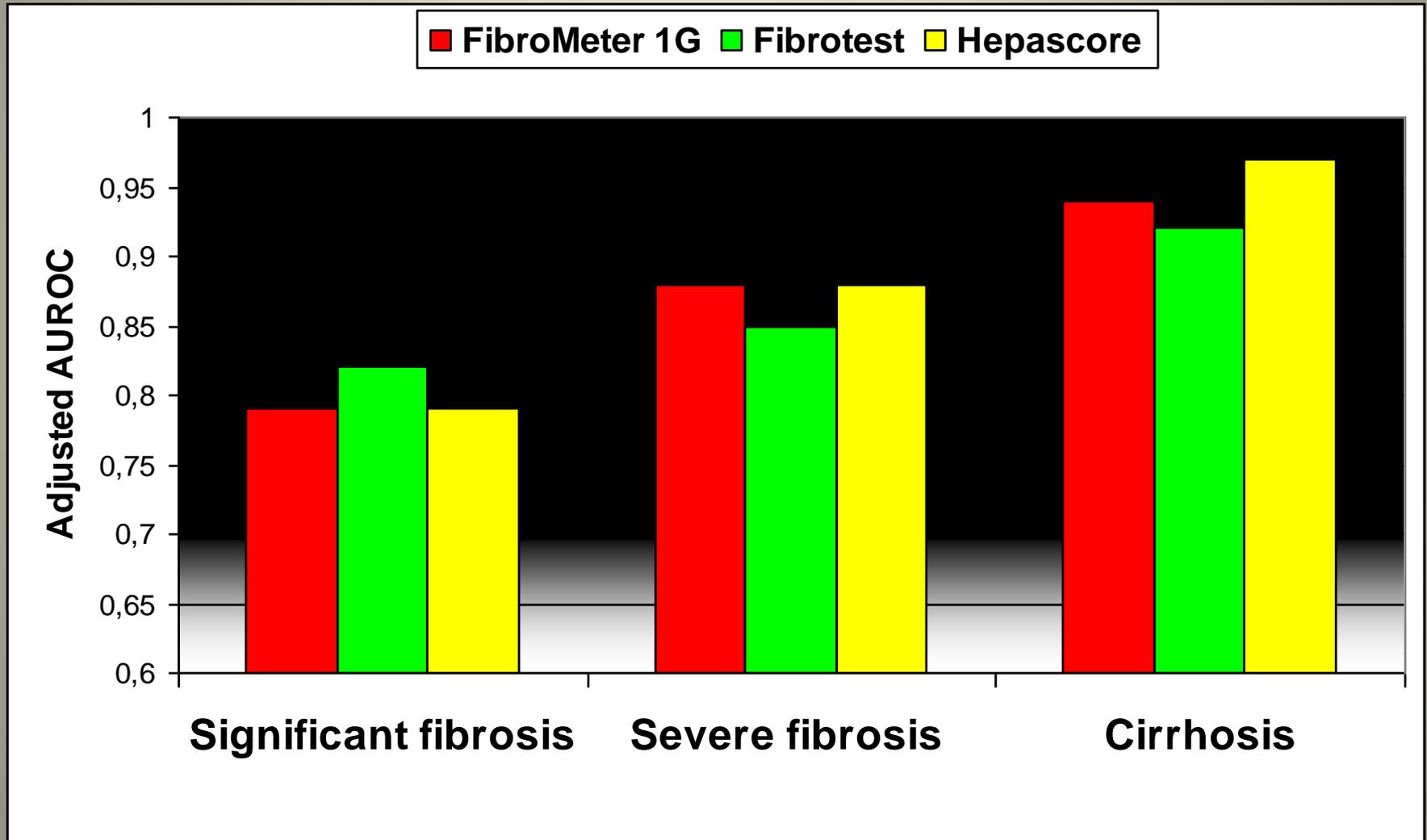
# HIV-HCV: diagnostic accuracy for significant fibrosis with specific tests



# HIV-HCV: predictability



# HIV-HBV: diagnostic accuracy



# Tests sanguins en association

- Diagnostic

# Hepatic : VIH/VHC

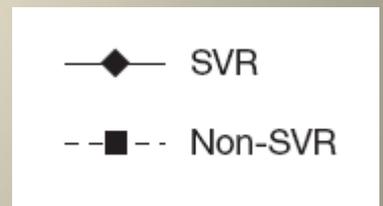
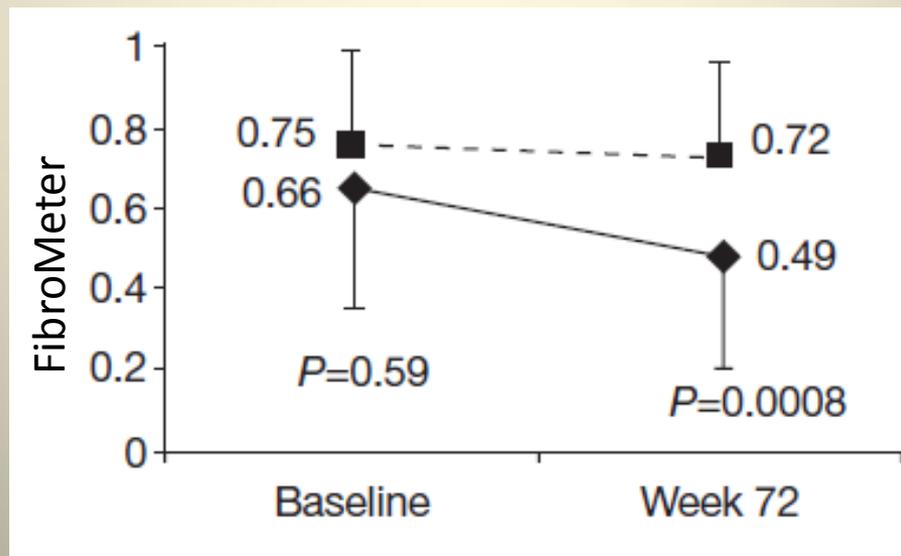
## Boursier, JFHOD & EASL 2012

- 116 patients co-infectés VIH-VHC inclus.

	Biens classés (%)	PBH nécessaires (%)
<b>SAFE</b>	<b>80,2</b>	<b>62,9</b>
<b>Algorithme de Bordeaux</b>	<b>85,3</b>	<b>44,8</b> <b>(p=0.010)</b>
<b>Classification FibroMètre + Fibroscan</b>	<b>84,5</b>	<b>0</b>
<b>p</b>	<b>0,412</b>	<b>-</b>

# Effect of treatment Fibrovic (VIH/VHC)

- Progression of biological non-invasive fibrosis scores between baseline and week 72 according to the HVC virological response.
- Halfon P, et al. Antivir Ther 2009.



SVR: sustained virological response

# Synthèse

# Assessment of liver disease (noninvasive methods)

Shruti H. Mehta and Geoffrey C. Buckle

Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health,  
Department of Epidemiology, Baltimore, Maryland,  
USA

Correspondence to Shruti H. Mehta, Associate  
Professor, Department of Epidemiology, John Hopkins  
Bloomberg School of Public Health, 615 N. Wolfe  
Street, E6537, Baltimore, MD 21231, USA  
Tel: +1 443 287 3837; fax: +1 410 955 1383;  
e-mail: shmehta@jhsphe.edu

**Current Opinion in HIV and AIDS** 2011,  
6:465–471

## **Purpose of review**

The purpose of this review is to highlight new findings published in 2010–2011 related to noninvasive fibrosis assessment in HIV/hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. Overall, in 2010–2011, 15 studies were published, of which two were excluded because they were published in languages other than English.

## **Recent findings**

Eleven studies focused on serum marker panels. Studies sought to validate established panels in HIV/HCV co-infected patients often by comparing multiple serum marker panels in the same population; establish new marker panels using combinations of markers used in previously validated panels; and develop new marker panels using novel methodology. Overall, all panels performed within similar ranges of diagnostic accuracy as measured by the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) but the FibroMeter panel and its derivations achieved the highest performance. Four studies focused on transient elastography. Two studies confirmed its accuracy for identifying fibrosis and cirrhosis and two studies confirmed that misclassification rates are higher in the presence of elevated triglycerides and steatosis.

## **Summary**

Overall, performance of transient elastography appeared superior to the majority of serum marker panels for the detection of significant fibrosis and cirrhosis in HIV/HCV co-infected patients. Challenges of widespread application of transient elastography remain high misclassification in some subgroups, lack of standardized cut-points and lack of widespread availability. Panels that were newly developed in 2010–2011 specifically for HIV/HCV appeared to perform better than existing panels such as APRI and FIB-4; however, additional external validation will be needed to confirm their accuracy.

## Key points

- A number of efforts continues to examine the performance of previously validated surrogates for liver fibrosis and cirrhosis among HIV/hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. New surrogates, in particular serum marker panels, continue to be developed.
- In head-to-head comparisons, performance of transient elastography appeared superior to the majority of serum marker panels for the detection of significant fibrosis and cirrhosis in HIV/HCV co-infected patients; however, challenges to widespread application of transient elastography remain, including lack of widespread availability, lack of standardized cut-points and lack of longitudinal data in treated and untreated patients.
- Panels that were newly developed in 2010–2011 specifically for HIV/HCV appeared to perform better than existing panels such as APRI and FIB-4; however, additional external validation will be needed to confirm their accuracy.

# Conclusion

- Les tests sanguins sont les examens les plus accessibles et les plus reproductibles en pratique clinique.
- Leur classification détaillée est très performante.
- Le Fibroscan est l'examen le plus performant pour le diagnostic de cirrhose.
- Les tests sanguins sont synergiques avec le Fibroscan pour le diagnostic et le pronostic.