SIEMENS

Marqueurs non invasifs de fibrose hépatique

Atelier B8 – 27 septembre 2012

www.siemens.fr/diagnostics

© 2012 Siemens Healthcare Diagnostics. Tous droits réservés.

Les marqueurs non invasifs de Fibrose en 2012?

JP ZARSKI
Clinique universitaire d'Hépato-gastroentérologie
Pole Digidune
CRI INSERM U-823
CHU de grenoble

CONFLIT D'INTERET

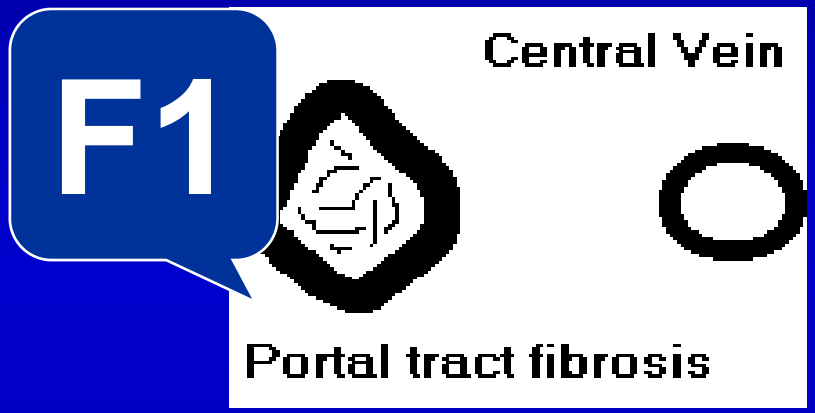
- BMS
- Gilead
- MSD
- Roche
- Janssen
- Siemens

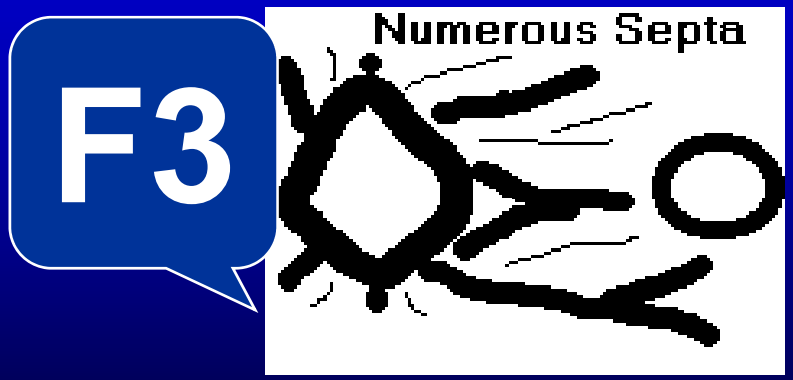
BIOPSIE HEPATIQUE

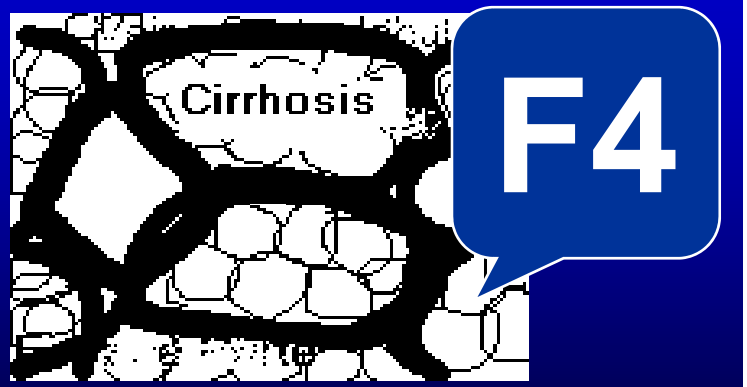
- **AVANTAGES**
  - « Gold standard »
  - Activité et Fibrose
  - Autres lésions:
    - Alcool
    - Stéatose et NASH
    - Surcharge en fer
    - Autre maladie associée
  - Orientation étiologique
    - Fibrose portale, péri-portale, centro-lobulaire, péri-sinusoïdale

- **INCONVENIENTS**
  - Risque :
    - Mortalité : 0,3%
    - Morbidité : 0,03%
  - Non renouvelable facilement
  - Fiabilité prise en défaut
    - Cirrhose : 20%
    - Variabilité d'échantillonnage
    - Observateur (sénior)
    - Taille de l'échantillon (25mm ?)
  - Cout (Hôpital de Jour)

METAVIR : F0-F4







METHODOLOGIE: Biopsie versus marqueurs

- **Biopsie hépatique**
  - N'est pas un « gold standard »
  - 25mm: 25% faux (+) et (-)
  - Difficultés sur les stades adjacents (F1/F2)
  - Séniors et Juniors
- **Comparaison des marqueurs**
  - Biais de spectre
  - Répartition homogène des stades de fibrose
  - Fibroscan en difficulté chez l'obèse

Absence de gold standard!

	Fibrose significative		Cirrhose	
	Sp	Se	Sp	Se
Fibrotest	0,93	0,70	0,87	0,41
Fibroscan	0,96	0,45	0,93	0,39
ALAT	0,79	0,78	0,78	0,08
Biopsie	0,67	0,63	0,95	0,51

Poynard et al, J Hepatol 2012

Classement des examens non invasifs

Méthodes physiques

- « Imagerie »
- Elastométrie *(US, IRM)*

Tests sanguins

- Tests simples
- Tests calculés

MARQUEURS NON INVASIFS DE FIBROSE

Pour quelles applications?

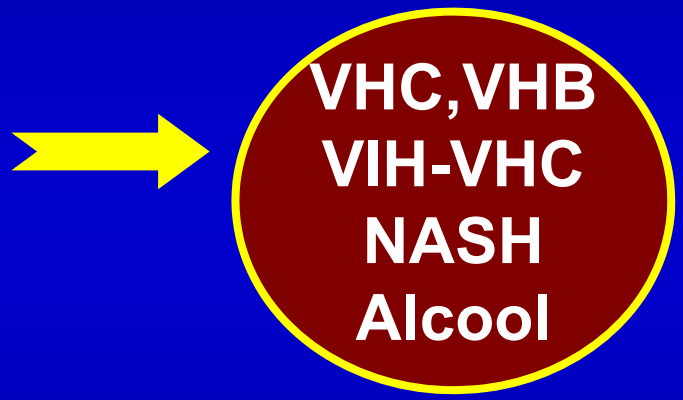
- **Diagnostic (Dépistage):**
  - **Fibrose significative (F ≥ 2)**
  - **Cirrhose ou F3/F4**
- **Indication de traitement (F1 / F2)**
- **Suivi thérapeutique**
- **Pronostic:**
  - **Mortalité globale**
  - **Mortalité liée à une maladie du foie**
- **Dépistage**

- **Tests sanguins**
  - Fibrotest®
  - Fibromètre®
  - Hépascore

  } **HAS**
- **Elastographie:**
  - **Fibroscan™**
  - **ARFI**
  - **Supersonique**
  - **RMN**

MARQUEURS SERIQUES DE FIBROSE

- Les scores validés et commercialisés
  - Fibrotest
  - Fibromètre
  - FibrospectII
  - Hépascore



- Les scores publiés
  - APRI
  - Barcelone
  - MP3
  - Sud
  - ELF

DEFINITION D'UN BON SCORE?

- Simple, reproductible
- Validation externe
- Variables faciles à doser et peu chères
- Peu sensibles aux conditions de dosage
- Peu influencées par des pathologies ou traitements associées
- Calibrateurs internes

SCORES DE FIBROSE Commercialisés

Fibrotest (Bioprédictive)	Fibromètre (Biolavescale)	Fibrospect (Labcorp)	Hépascore
Bilirubine totale	Age	Ac. hyaluronique	Age
GGT	Urée	TIMP-1	Sexe
Haptoglobine	Plaquettes	α2 macroglobuline	Bilirubine
Apolipoprotéine A1	ASAT		GGT
α2 macroglobuline	TP		Hyaluronate
	Ac. hyaluronique		α2 macroglobuline
	α2 macroglobuline		
98€ (58€)	Variable (50€)	?	?

SCORES DE FIBROSE
Un nombre infini : j'en oublie!

Sydney	Barcelone	ELF	APRI	Grenoble
Age	Age	Age	ASAT	PIIINP
ASAT	GGT	Hyaluronate	Plaquettes	TIMP-1
Cholesterol	Cholestérol	PIIINP		
Insulinorésistance	Plaquettes	TIMP-1		
Alcool (passé)	TP			

FIBROTEST
Avantages: variable continue

FibroTest	Estimation du Stade de Fibrose	ActiTest	Estimation du Grade d' activité
0.00-0.21	**F0**	0.00-0.17	**A0**
0.22-0.27	**F0-F1**	0.18-0.29	**A0-A1**
0.28-0.31	**F1**	0.30-0.36	**A1**
0.32-0.48	**F1-F2**	0.37-0.52	**A1-A2**
0.49-0.58	**F2**	0.53-0.60	**A2**
0.59-0.72	**F3**	0.61-0.63	**A2-A3**
0.73-0.74	**F3-F4**	0.64-1.00	**A3**
0.75-1.00	**F4**		

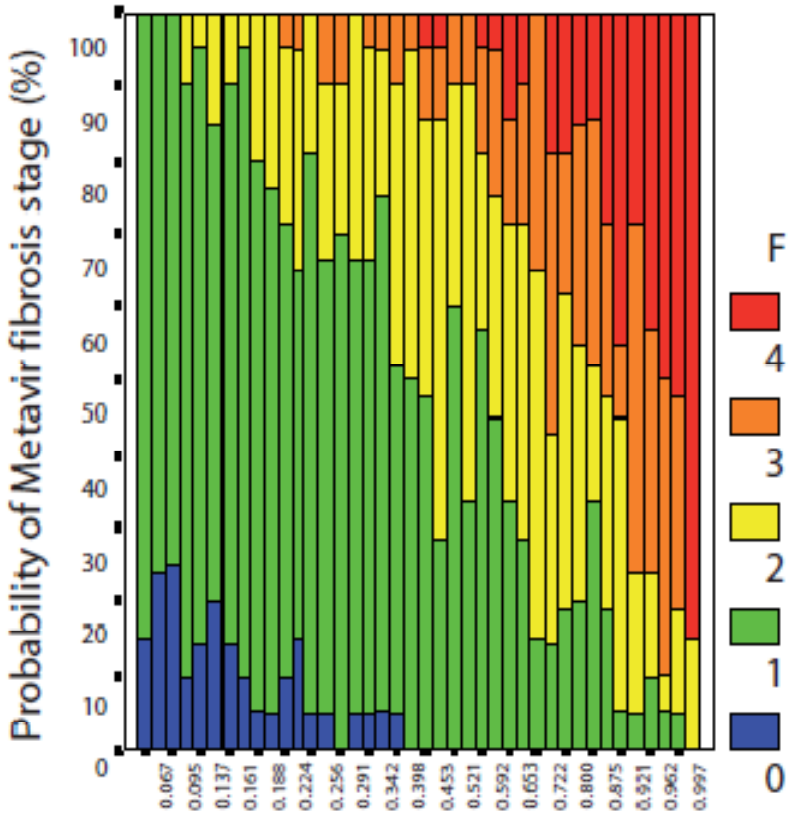
CAUSES D'ERREURS

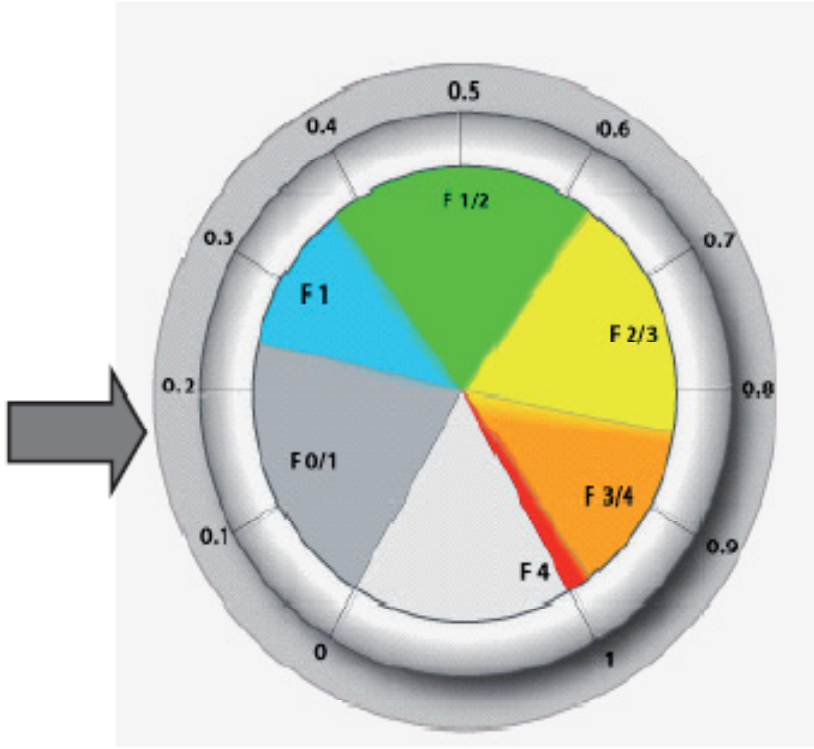
- **Faux (+)**
  - Hémolyse: 4,7%
  - Gilbert : 1,4%
  - Sepsis

- **Faux (-)**
  - Inflammation

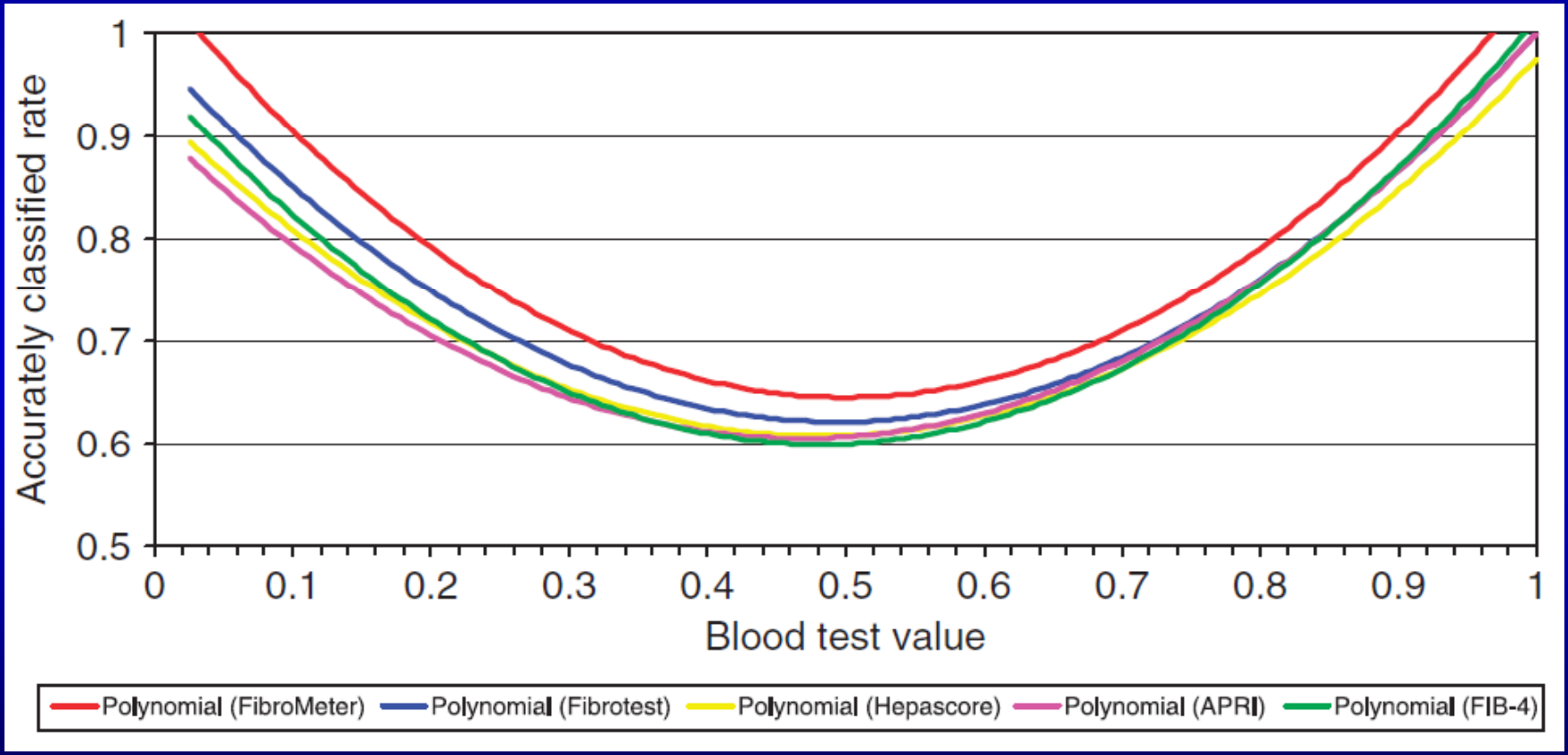
- Discordances:
  - 19 à 24%
  - Taille de PBF
  - Surtout F1 vs F2

Fibromètre
Probabilité d'un stade





% bien classsés pour F≥2



Calès et al, Liver Int 2008

Validation indépendante et prospective de 9 bio-marqueurs et de l'élastométrie impulsionnelle pour l'évaluation de la fibrose hépatique dans l'hépatite chronique virale C (Etude ANRS HC EP 23 Fibrostar)

JP Zarski (1,2), N Sturm (2,3), J Guéchot (4), A Paris (5), JL Bosson (5) et le Groupe Fibrostar ANRS HCEP 23

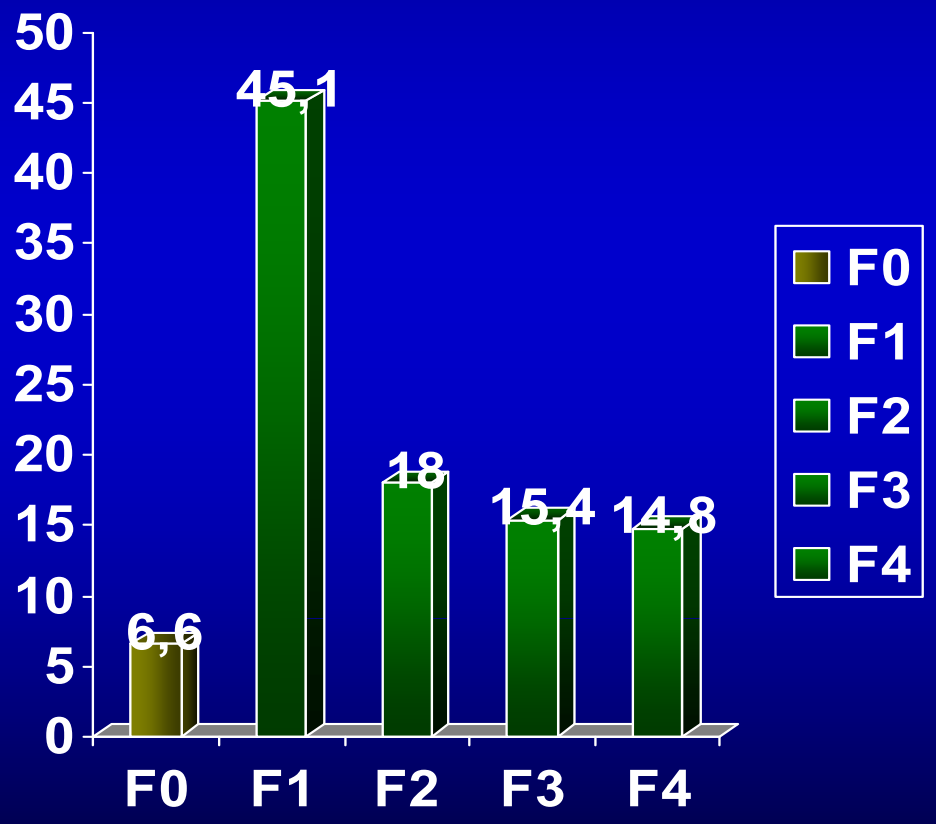
1) Clinique universitaire d'Hépato-Gastroentérologie, Pole Digidune, CHU de Grenoble
2) INSERM U-823 CRI A Bonniot
3) Laboratoire de Pathologie cellulaire, Pole de Biologie, Grenoble
4) Laboratoire de Biochimie, CHU St Antoine, Paris
5) CIC INSERM Grenoble

Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales

ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ETUDE DU FOIE

Biopsie hépatique

- 2 pathologistes
- Lecture indépendante
- Puis consensuelle des discordances
- K brut=0,56
- K pondéré=0,75
- 1 point:99,6%
- 25±8,4mm
- 21±8,4 espaces portes



F≤1 vs F≥2
Critère principal

	AUROC	IC 95%	VPP	VPN	Se	Sp	% bien classés
Fibromètre®	0,83	,79-,86	71,88	75,70	75,10	72,52	74
Hépascore	0,81	,78-,85	73,08	72,66	69,23	76,23	73
Fibrotest®	0,79	,76-,83	66,80	70,31	69,23	67,92	69
Fibroscan™	0,82	,78-,86	77,78	70,57	55,85	86,90	73

ELFG=0,79; Forns et FIB-4=0,77; APRI=0,76; Hyaluronate=0,75
(Fibromètre> tous sauf Hépascore, Fibrotest, ELFG et Fibroscan)

F ≤ 3 vs F = 4

	AUROC	% bien classés
Fibroscan™	0,93	92
Fibromètre®	0,88	87
ZENG	0,88	87
Hépascore	0,87	85
Fibrotest®	0,85	87

Hyaluronate=0,85; APRI=0,84; FIB-4=0,83; Forns=0,82; MP3=0,81
Fibroscan>MP3, Forns, FIB-4 ($p<0,05$)

Aire sous courbe
Méthode d'Obuchowski*

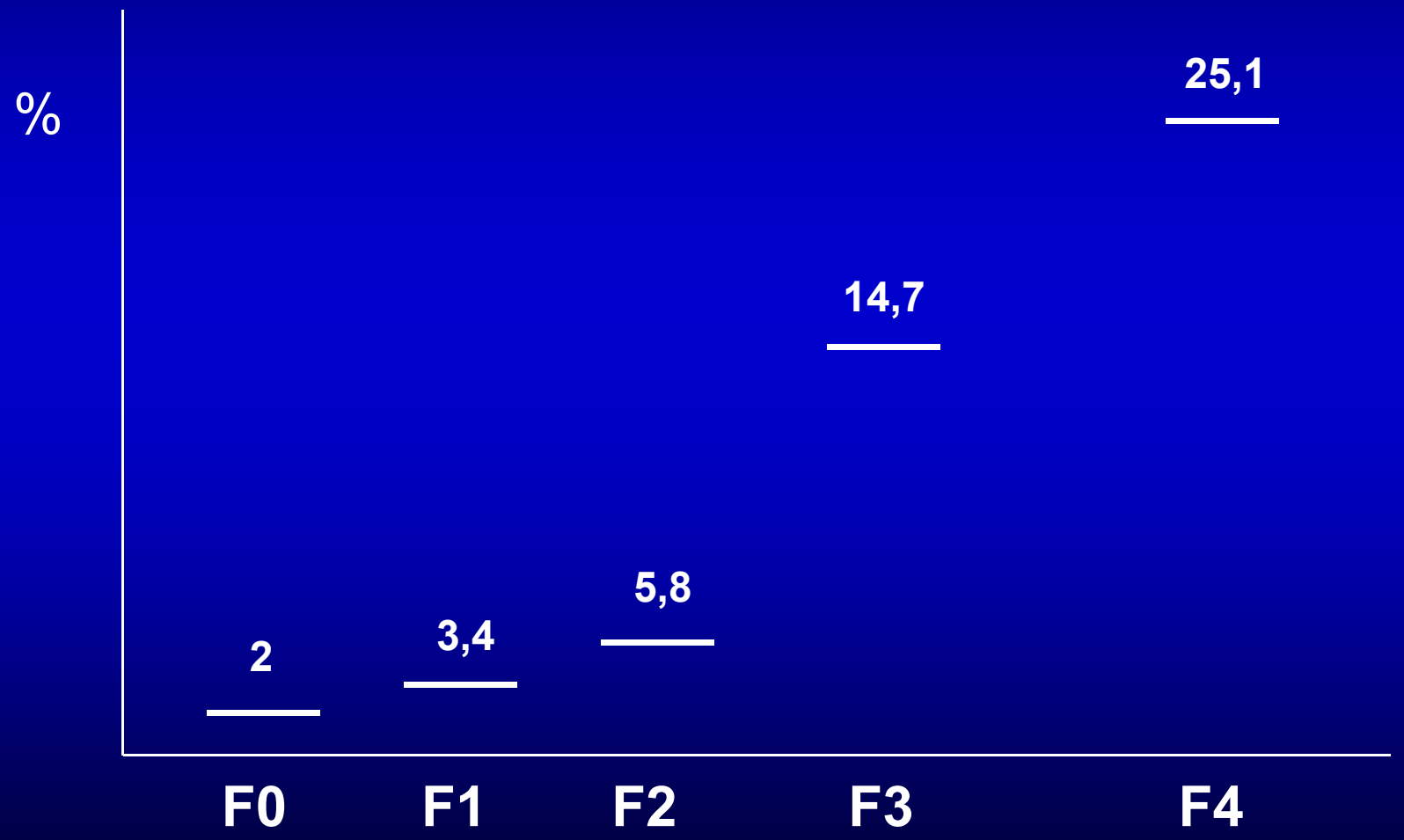
Test	AUROC	Fibromètre
Fibromètre®	0,90	-
Fibrotest®	0,89	NS
Hépascore	0,86	<0,05
Zeng	0,85	<0,05
FIB-4	0,84	<0,001
APRI	0,83	<0,001
ELFG	0,81	<0,001
Fibroscan™	0,80	<0,05
Hyaluronate	0,78	<0,001
MP3	0,78	<0,001

** Obuchowski et al, Stat Med 2005*

MARQUEURS SERIQUES DE FIBROSE
Pour quelles applications?

- Diagnostic (Dépistage):
  - Fibrose sévère (F $\geq$3)
  - Fibrose significative (F$\geq$2)
- Indication de traitement (F1/F2)
- Suivi thérapeutique
- Pronostic

AIRE DE FIBROSE



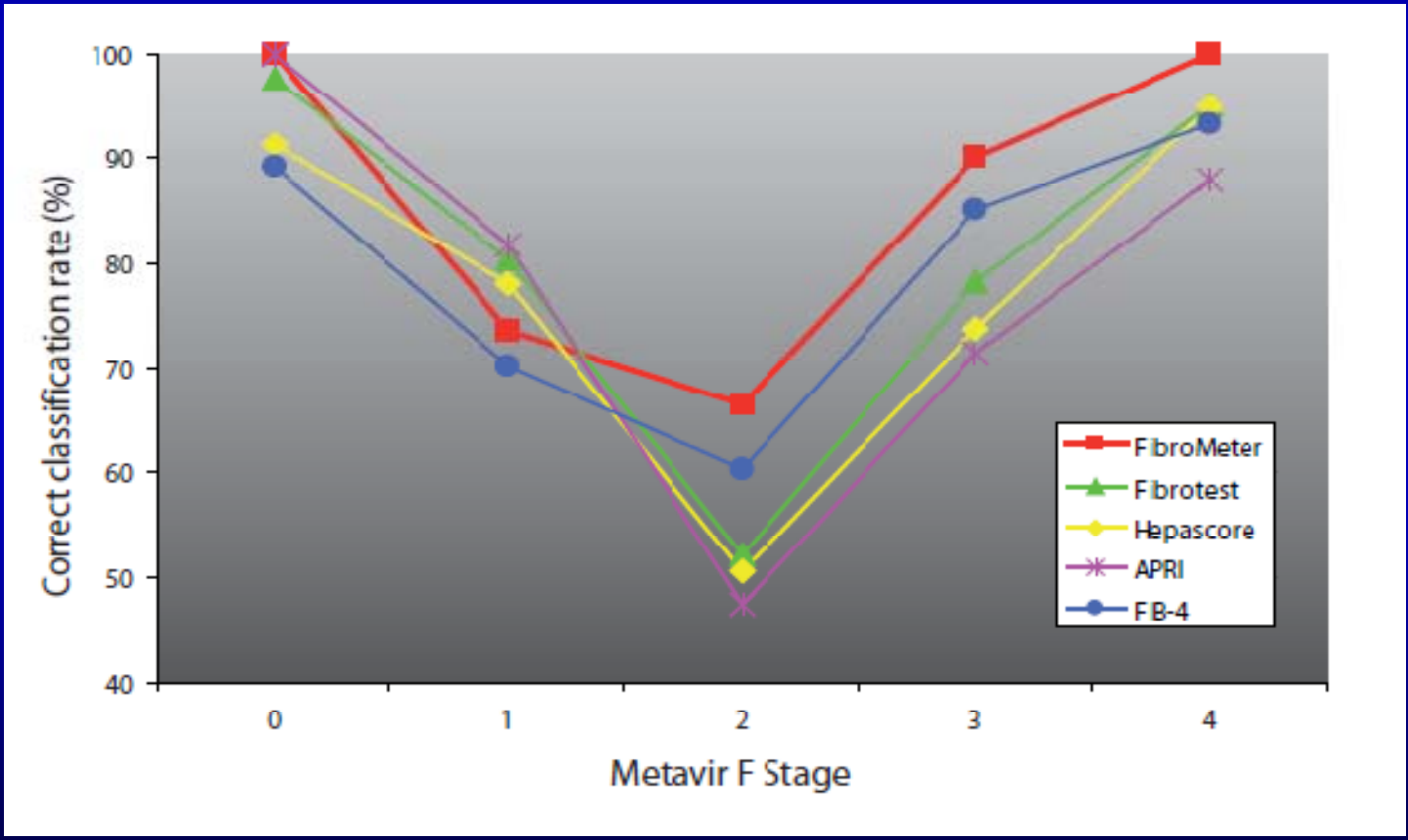
Bedossa et al, Hepatology 2003

FIBROTEST / HISTOLOGIE
Estimation continue

F0	F0	F1	F2	F3
F1 N=95	**0,66**			
F2 N=253	0,82	**0,69**		
F3 N=111	0,92	0,80	**0,63**	
F4 N=123	0,95	0,87	0,75	**0,65**

Poynard et al, Comparative Hepatology 2004

Profil de performance



F1 vs F2

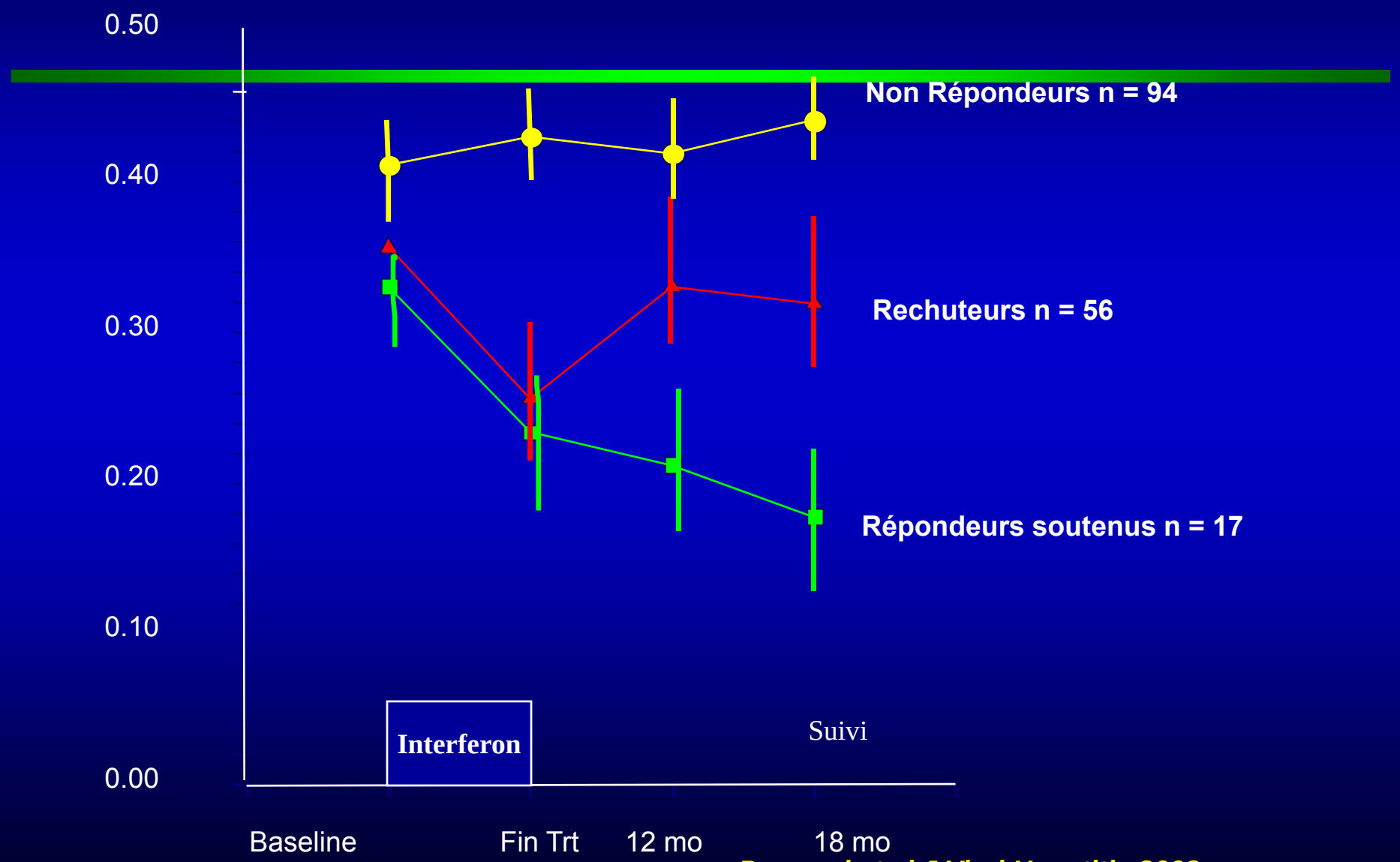
	AUROC	% bien classés
Fibromètre	0,71	72
Hépascore	0,70	73
Fibrotest	0,66	71
ELFG	0,66	72
FIB-4	0,66	72
Fibroscan	0,68	75

APRI=0,66; Forns, Zeng et MP3=0,64; Hyaluronate=0,62
Fibromètre > Zeng, Forns et Hyaluronate ($p<0,005$)

MARQUEURS SERIQUES DE FIBROSE
Pour quelles applications?

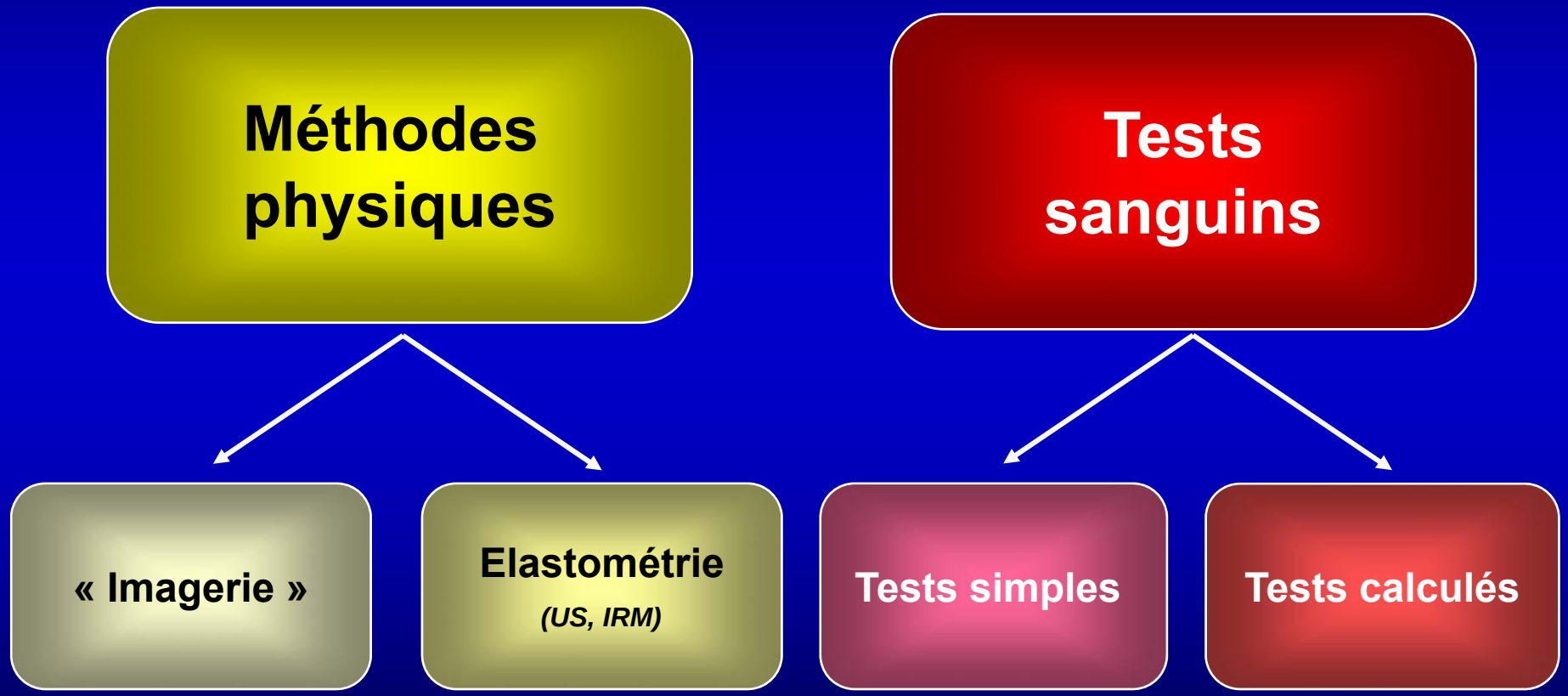
- Diagnostic (Dépistage):
  - Fibrose sévère (F $\geq$3)
  - Fibrose significative (F$\geq$2)
- Indication de traitement (F1/F2)
- Suivi thérapeutique
- Pronostic

FIBROTEST



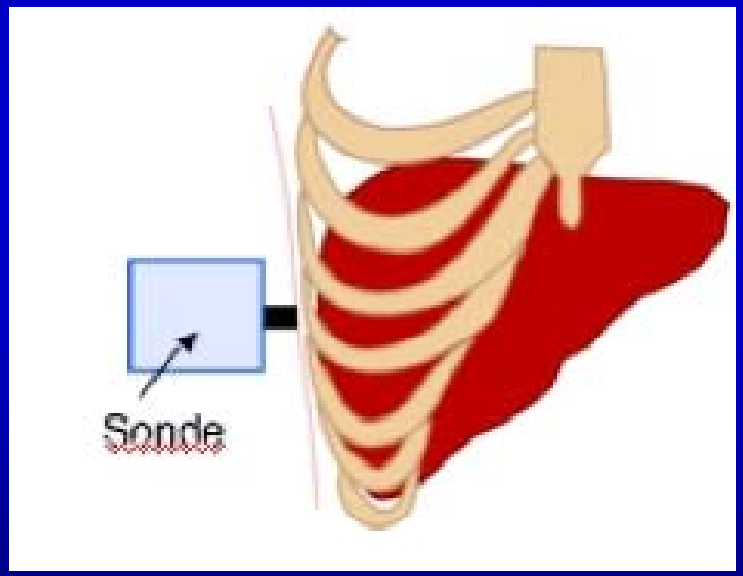
Poynard et al J Viral Hepatitis 2002

Classement des examens



Mesure d'élastographie par Fibroscan®

- Un vibreur externe génère l'onde de cisaillement à la surface de la peau



FibroScan™

Sans douleur

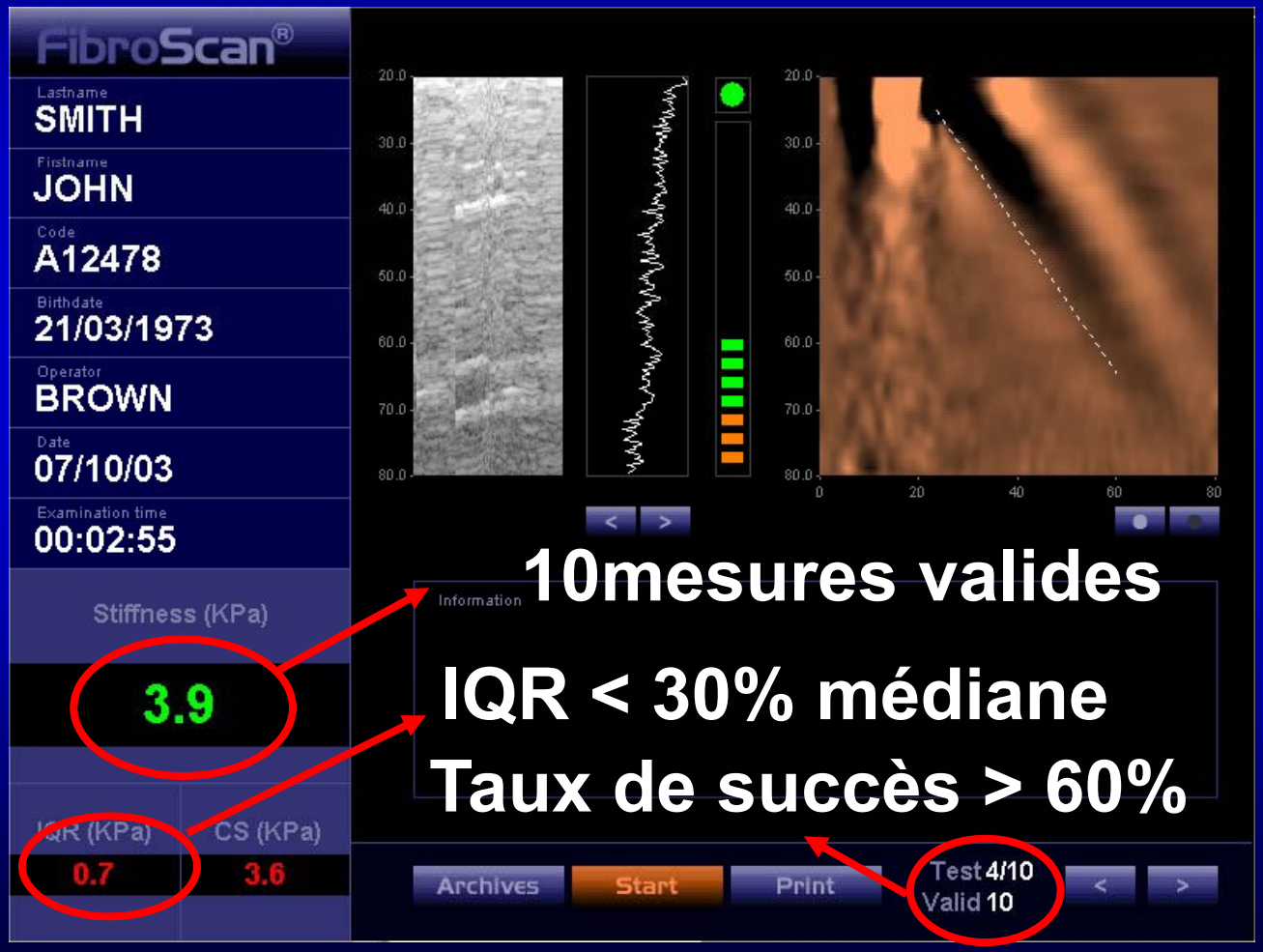
Rapide (5 min)

Ambulatoire

Résultats immédiats
(3 - 75 kPa)

Expérience
rapide
(100 exam.)

Critères de qualité



10mesures valides

IQR < 30% médiane

Taux de succès > 60%

Castera, Forns & Alberti. J Hepatol 2008

Echec du Fibroscan
n=13 339

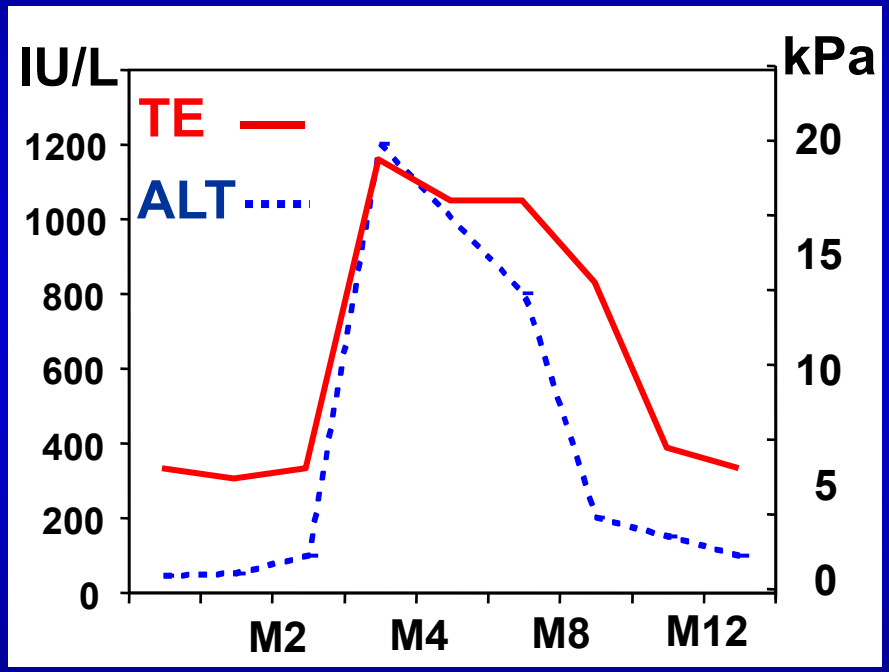
- **Définition:**
  - Echec: 0 mesure valide
  - Examen non valide:
    - **<10 mesures**
    - **IQR/moyenne <30%**
    - **Taux de succès <60%**

- **Echec:3,1%**
  - BMI>30
  - Expérience<500
  - Age>52 ans
  - Diabète type 2

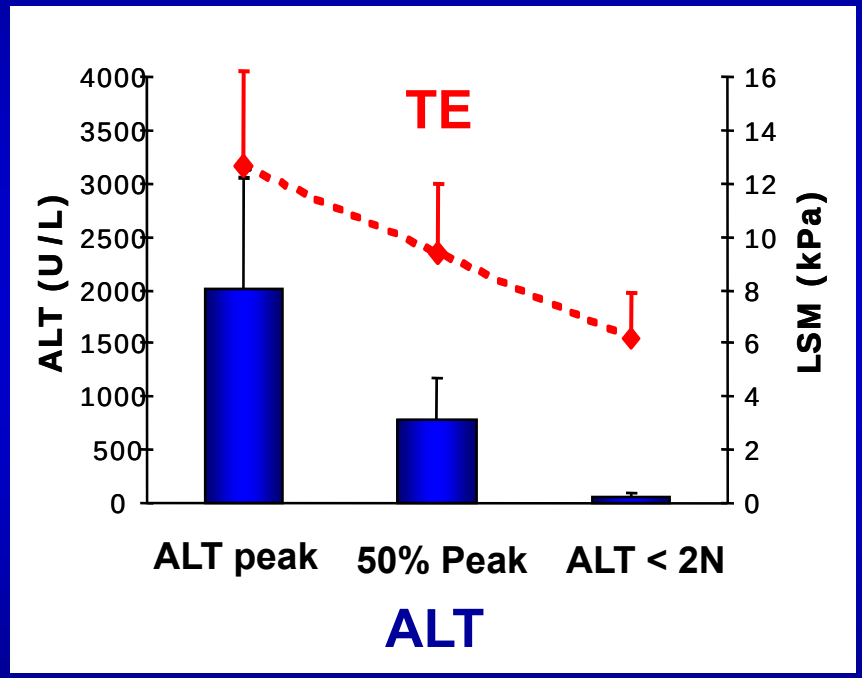
- **Examen non valide:15,8%**
  - BMI>30
  - Expérience<500
  - Age>52 ans
  - Sexe féminin
  - HTA
  - Diabète type 2

Castera et al, Hepatology 2010

Influence des ALT ?



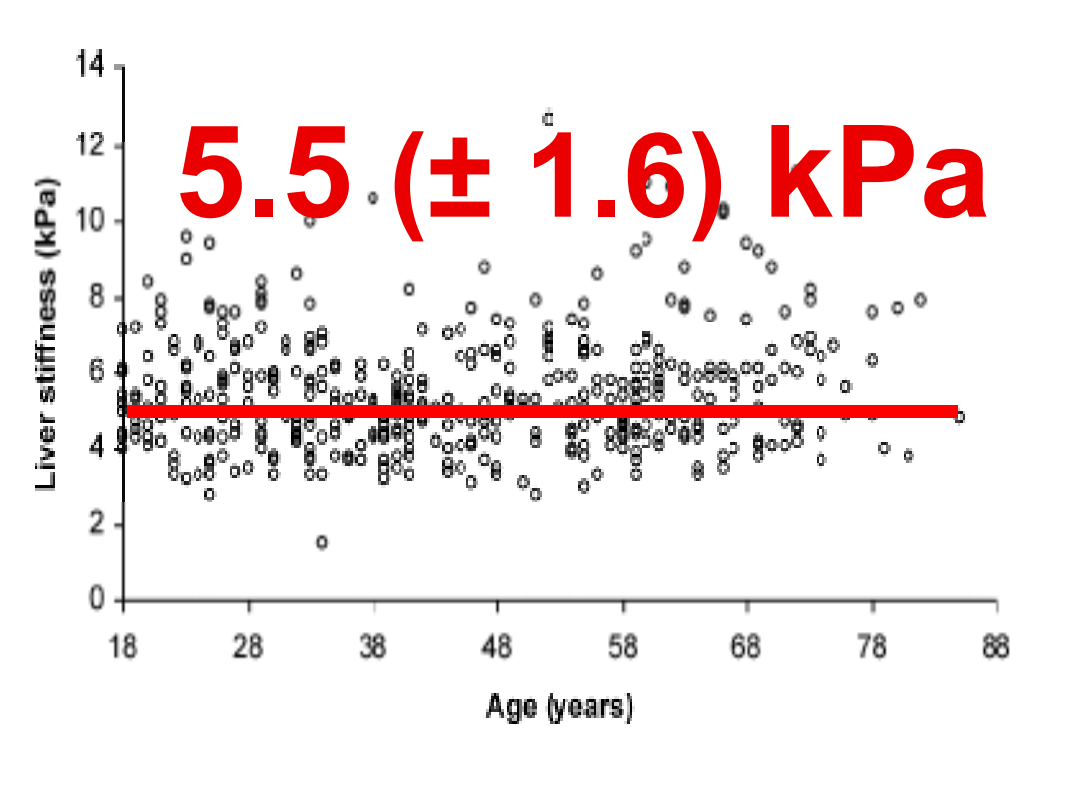
10 patients avec pics d'ALT



18 patients avec hepatite virale aigue

Coco et al. J Viral Hepat 2007
Arena et al. Hepatology 2008
Sagir et al. Hepatology 2008

Valeurs normales

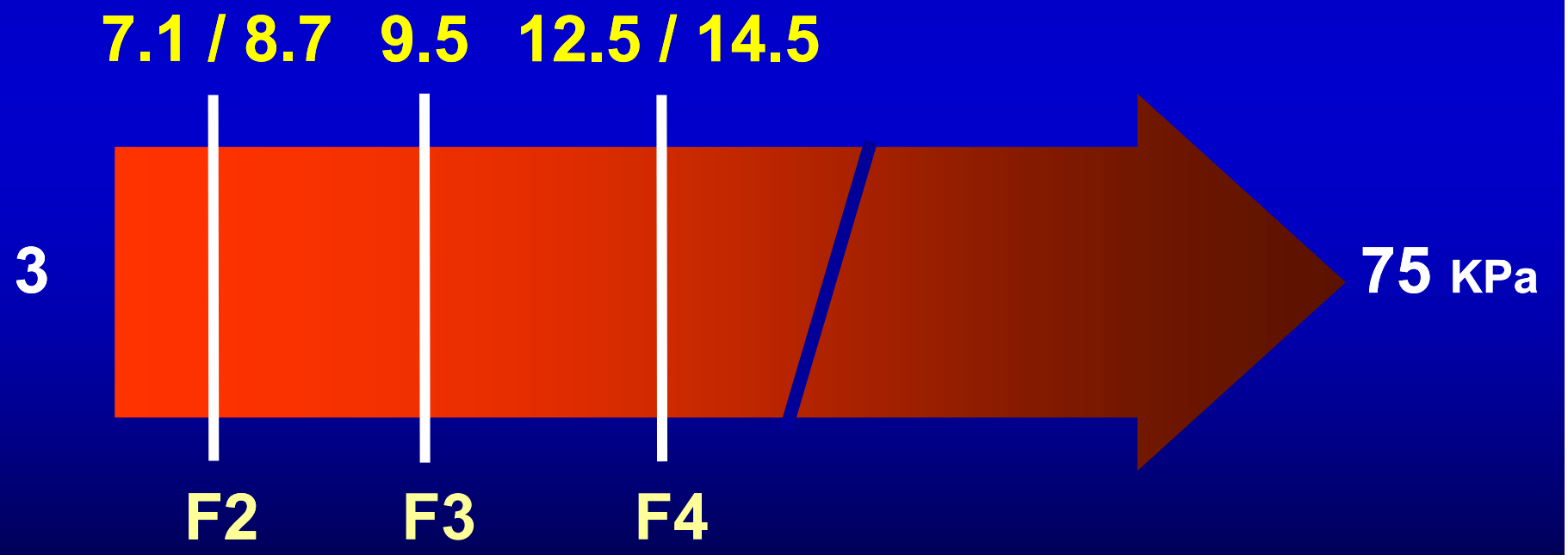


N= 429

Roulot et al. J Hepatol 2008

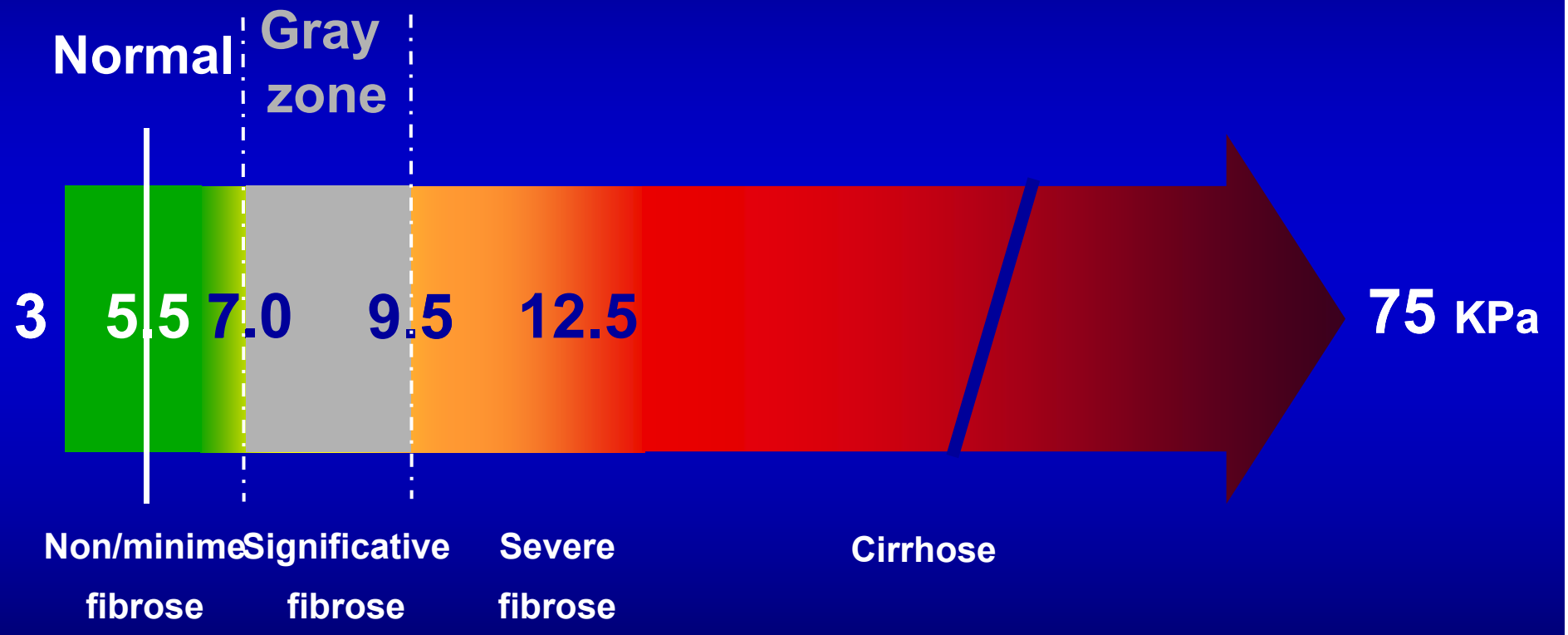
Hepatite C: cut-offs

PPV: 88 PPV: 71- PPV: 77-78%
NPV: 48 NPV: 81- NPV: 95-97%



Ziol et al. Hepatology 2005; 41: 48-54
Castera et al. Gastroenterology 2005; 128: 343-50.

Fibroscan

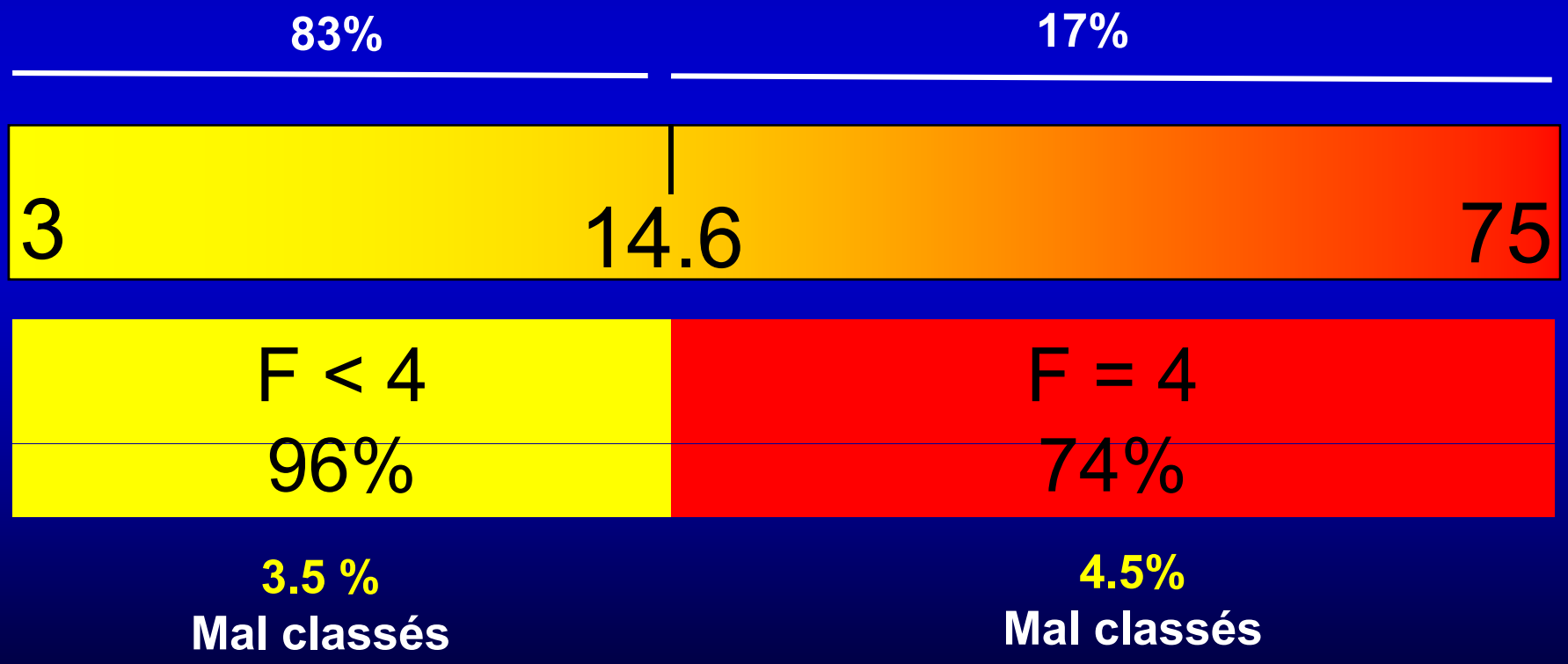


Castera, Forns & Alberti. J Hepatol 2008; 48: 835-47

Performance diagnostique: cirrhose

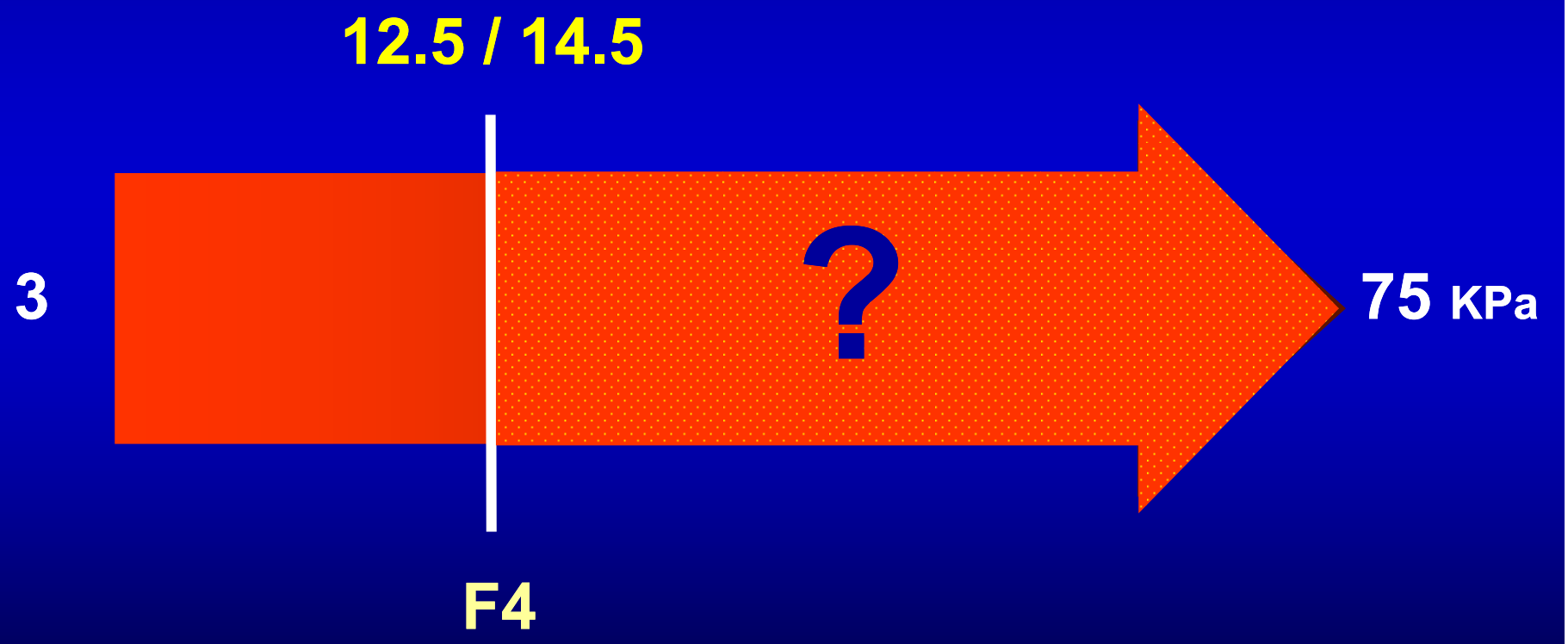
(n=1007 patients, 165 avec cirrhose)

92 % bien classés



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

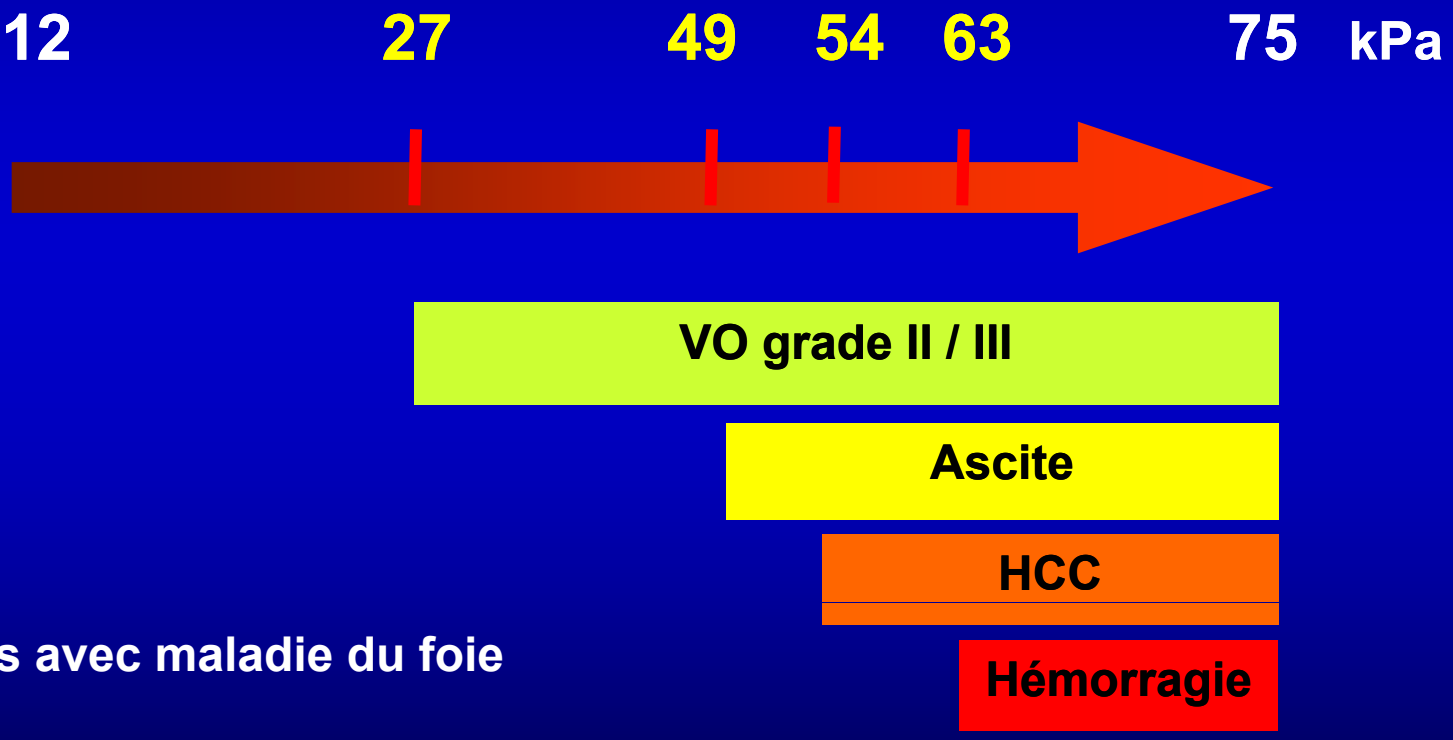
Intérêt dans la cirrhose?



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

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

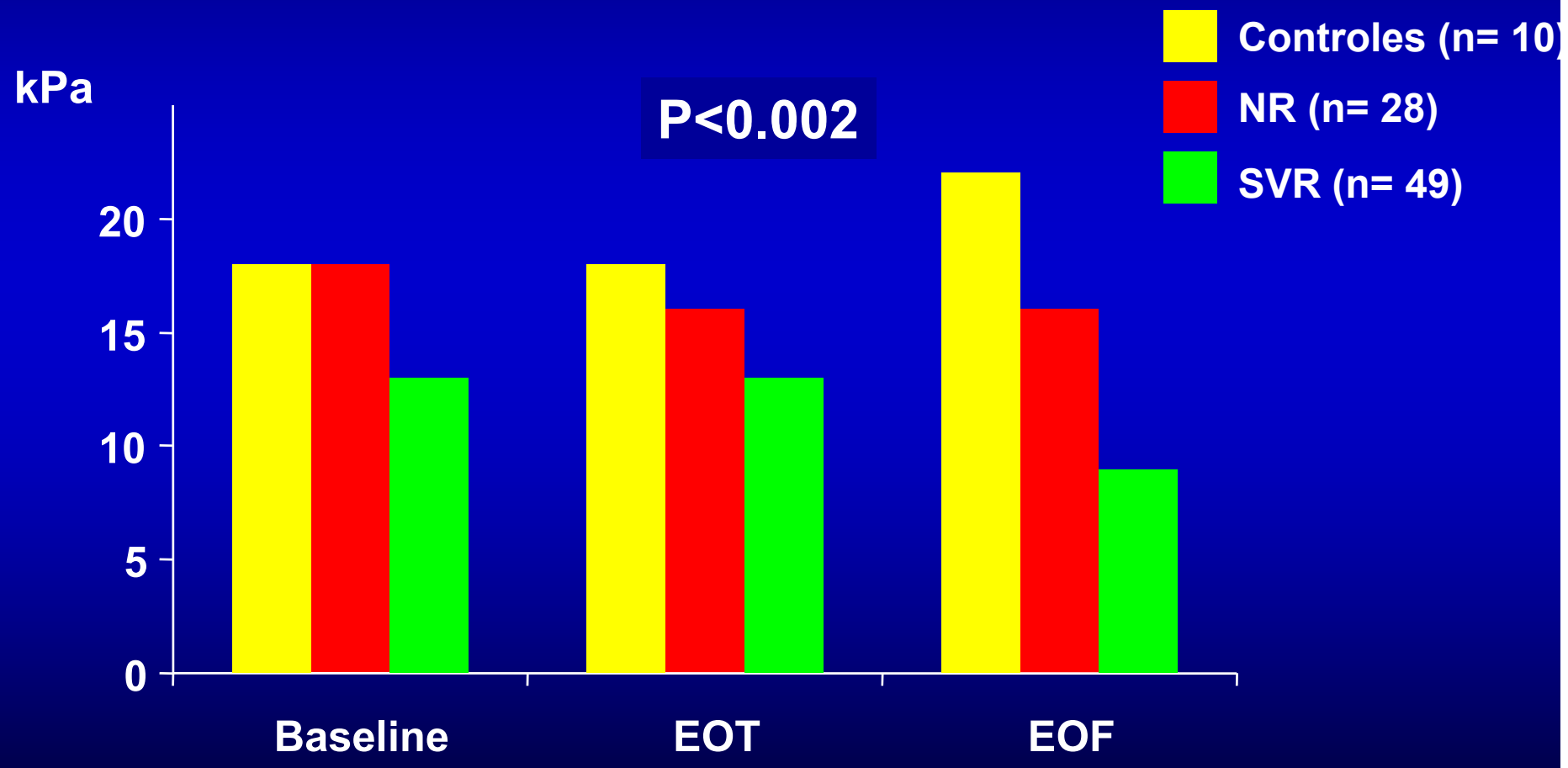
Suivi de la progression de la maladie complications de la cirrhose



711 patients avec maladie du foie
F3F4: 144

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

Suivi longitudinal de la fibrose
Pendant traitement du VHC



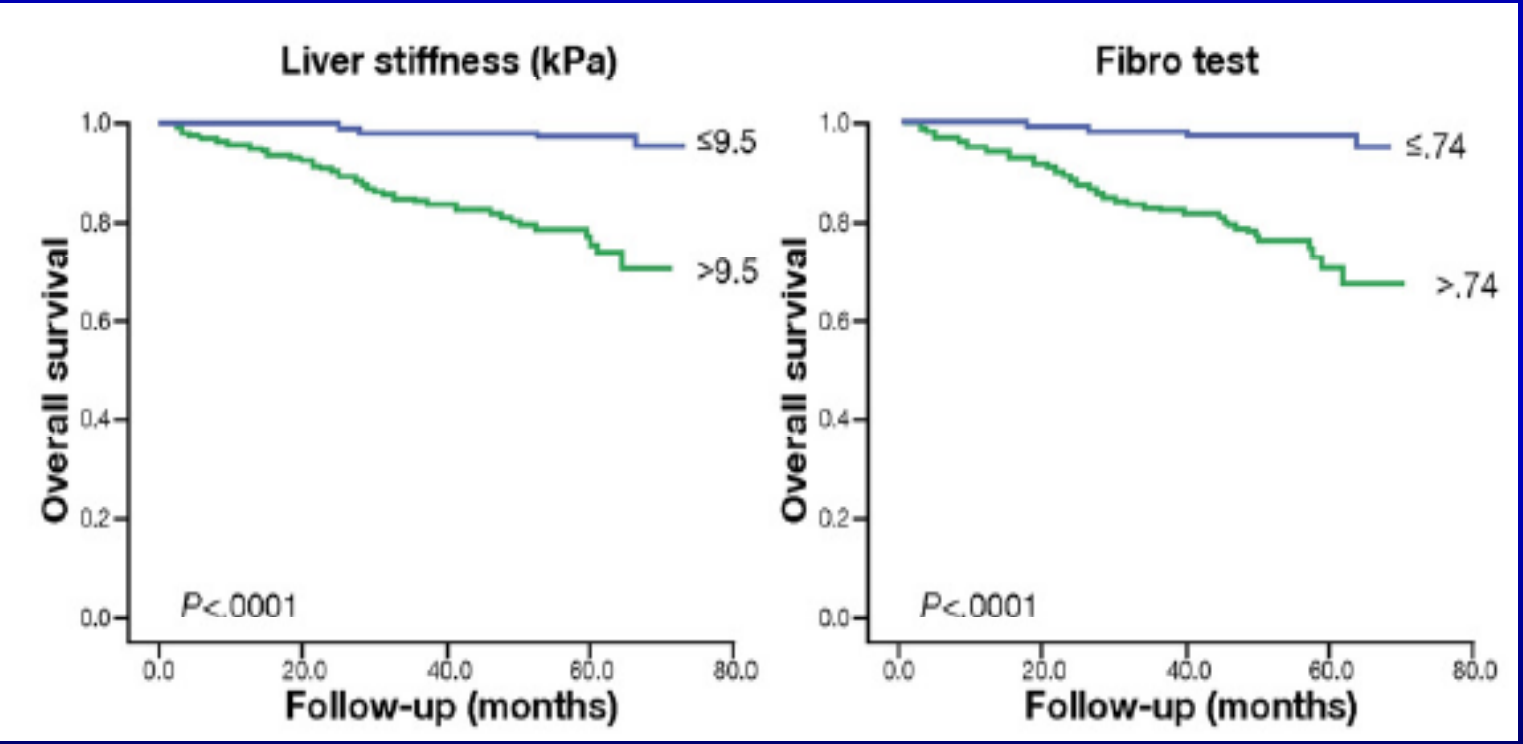
N= 106 HCV patients

Hezode et al. EASL 2008, poster # 793

MARQUEURS SERIQUES DE FIBROSE
Pour quelles applications?

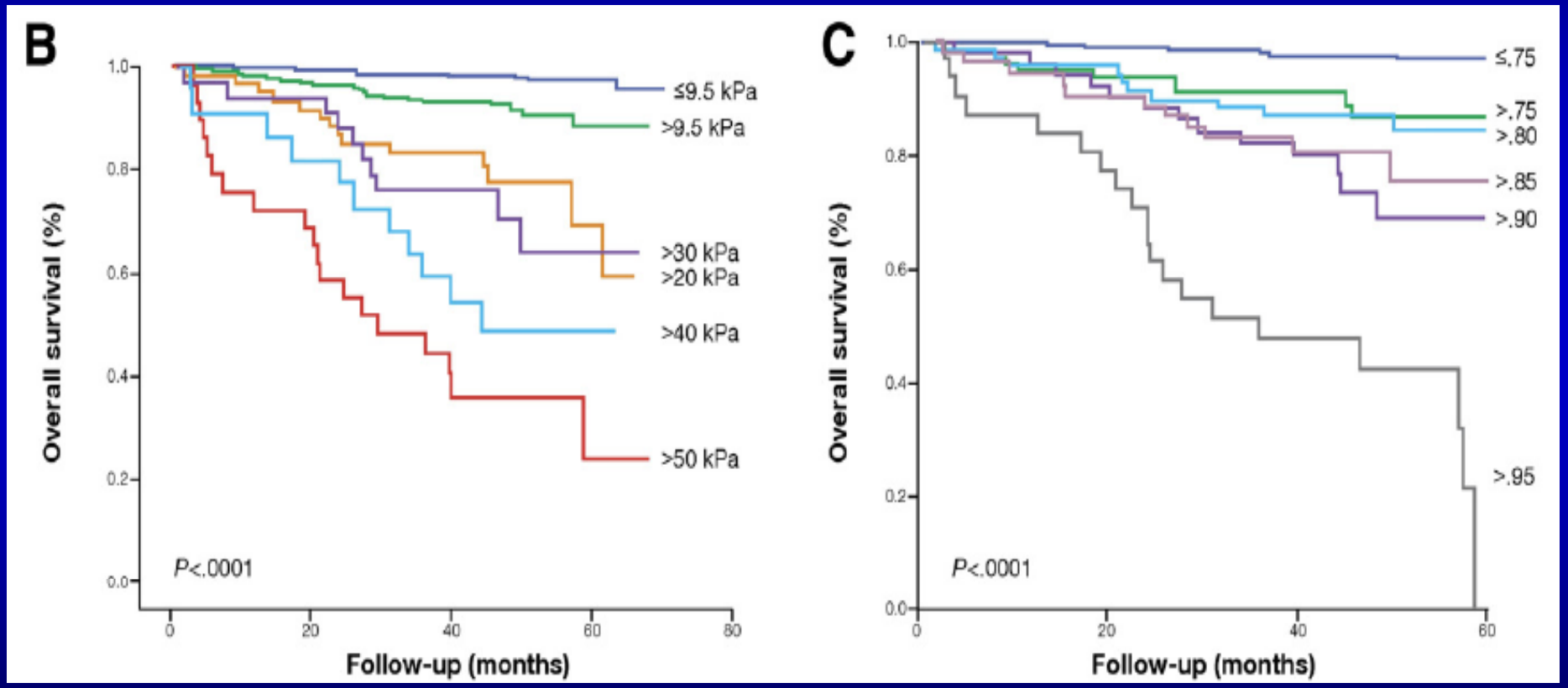
- Diagnostic (Dépistage):
  - Fibrose sévère (F $\geq$3)
  - Fibrose significative (F$\geq$2)
- Indication de traitement (F1/F2)
- Suivi thérapeutique
- Pronostic

Tests non invasifs et survie



Vergniol et al, Gastroenterology 2012

Tests non invasifs et survie

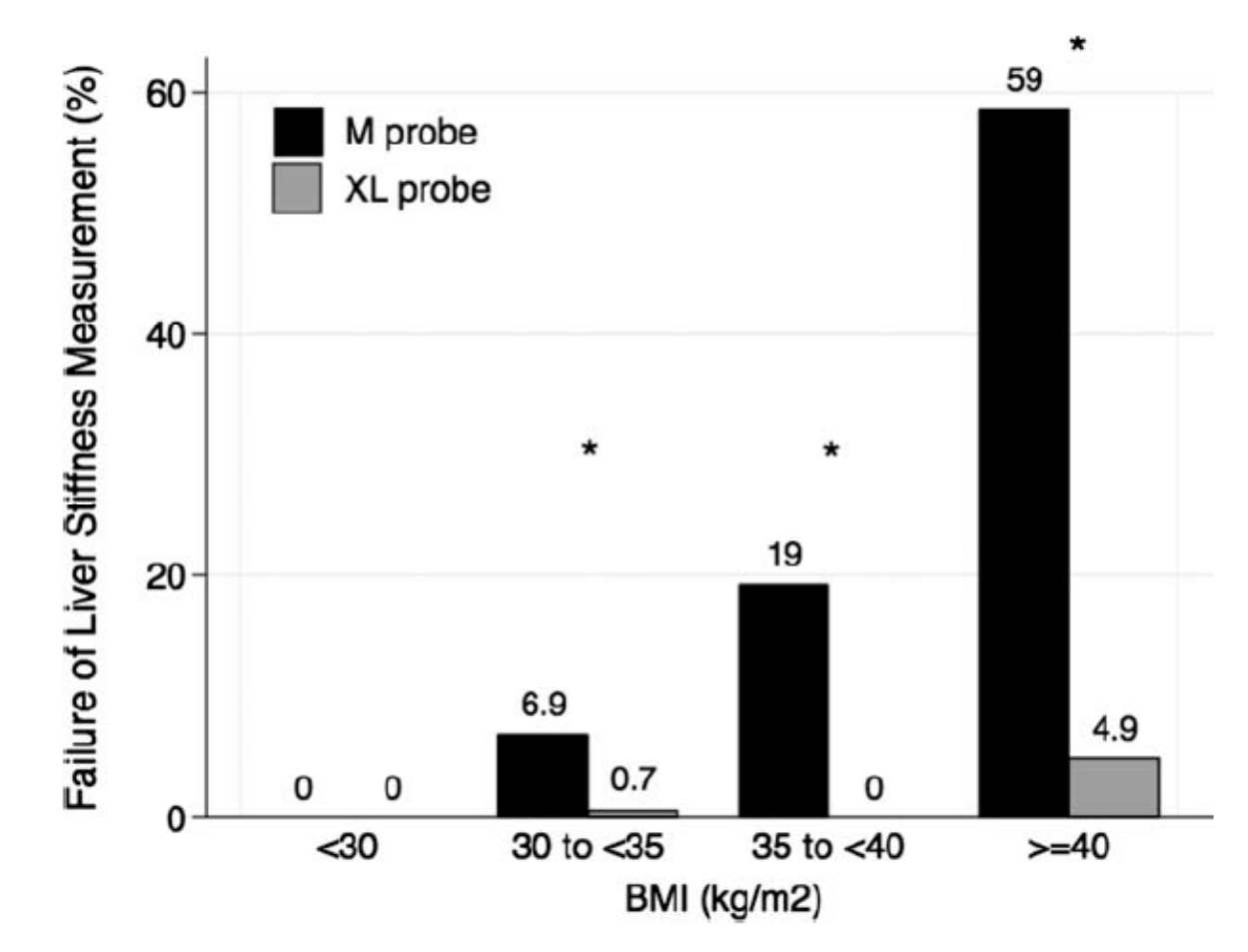


Vergniol et al, Gastroenterology 2012

Chez l'obèse?
M Probe versus XL Probe

Characteristics	M probe	XL probe
US central frequency	3.5 MHz	2.5 MHz
Tip diameter	9 mm	12 mm
Measurement depths (below skin surface)	2.5 – 6.5 cm	3.5 – 7.5 cm
Vibration amplitude (peak to peak)	2 mm	3 mm

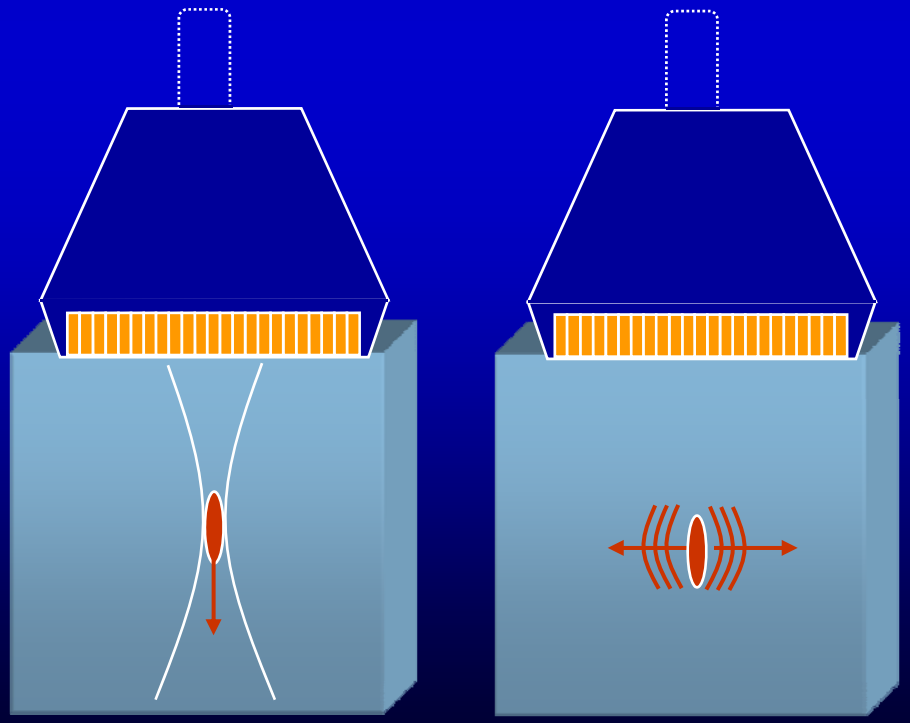
Fibroscan XL
Taux d'échec

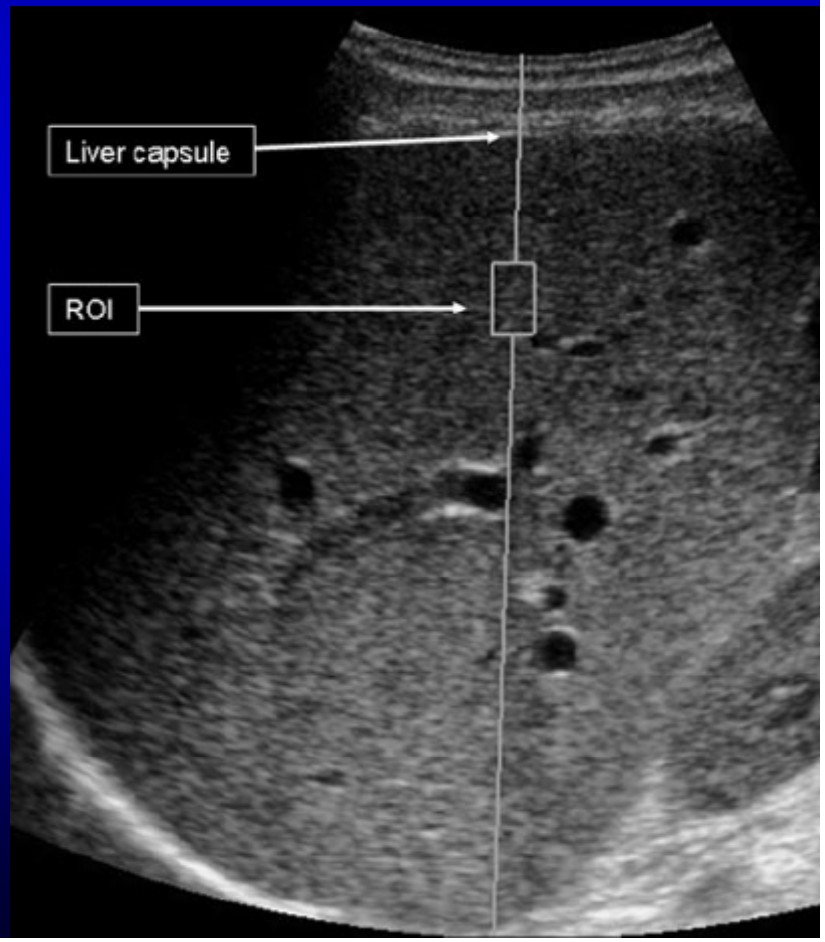


Myers et al, Hepatology 2012

Elastographie en mode ARFI
(Acoustic Radiation Force Impulse)

- Générer l'onde de cisaillement en focalisant une impulsion ultrasonore dans la zone à explorer

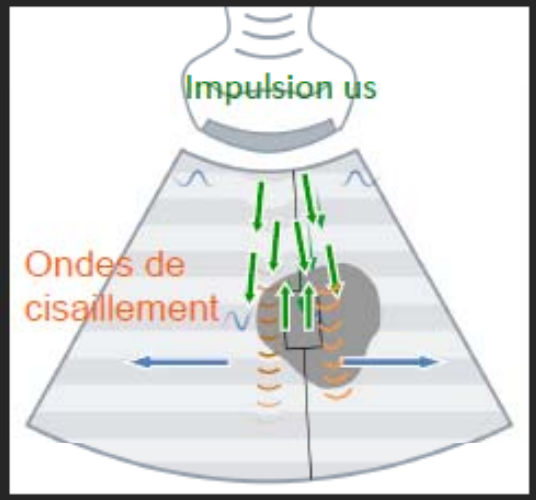




ARFI

Techniques de mesure de dureté

ARFI Virtual Touch™, Siemens	*Quantitatif*



ROI

Résultats en m/s

- impulsion ultra sonore focalisée
- Mesure de « Vc » dans les deux directions dans une région d'intérêt (ROI) mesurant 1cm x 0,5cm, à une profondeur maximale de 8 cm.

ARFI

Table 2. Performances of TE and ARFI in 139 patients with chronic hepatitis C according to different classes

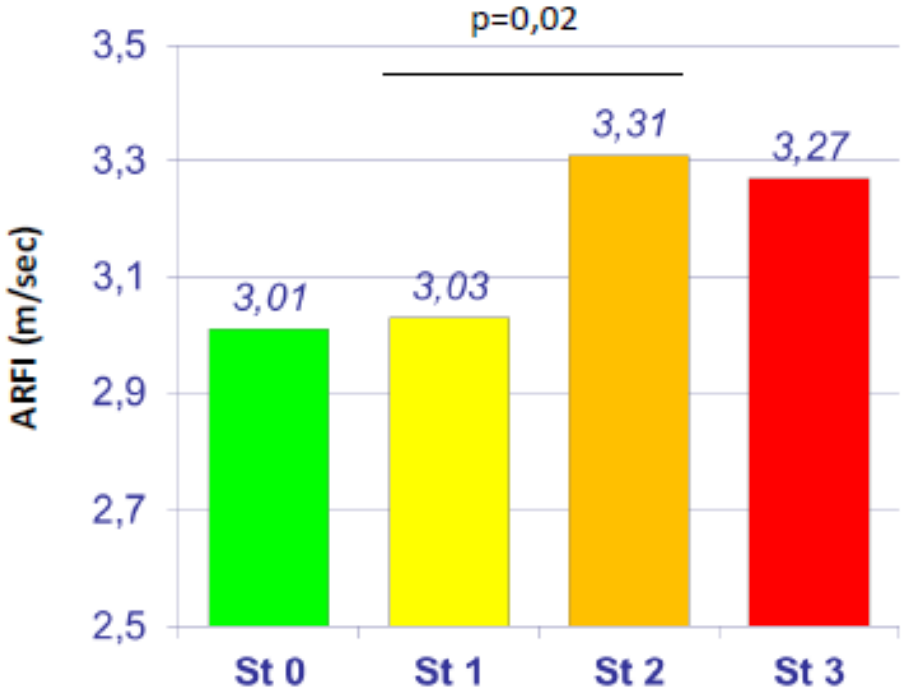
	AUROC	Cutoff	s.e.	95% CI	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV	NPV	LR+	LR−
F≥2 (prevalence 62.9%)										
TE (kPa)	0.78	6.5	0.04	0.70–0.85	71	71	82	56	2.4	0.4
ARFI (m/s)	0.86	1.3	0.03	0.79–0.91	81	70	81	68	2.5	0.3
F≥3 (prevalence 38.8%)										
TE (kPa)	0.83	8.8	0.04	0.75–0.89	77	85	77	85	5.0	0.3
ARFI (m/s)	0.94	1.7	0.02	0.89–0.97	91	86	80	94	6.4	0.1
F≥4 (prevalence 21.6%)										
TE (kPa)	0.80	11.0	0.05	0.72–0.86	70	82	53	90	3.9	0.4
ARFI (m/s)	0.89	2.0	0.04	0.83–0.94	83	86	63	95	6.1	0.2

Rizzo et al, Am J Gastroenterol 2011

ARFI et dureté splénique Hypertension portale?

- 201 patients cirrhotiques avec endoscopie et mesure de la dureté de la rate (ARFI)

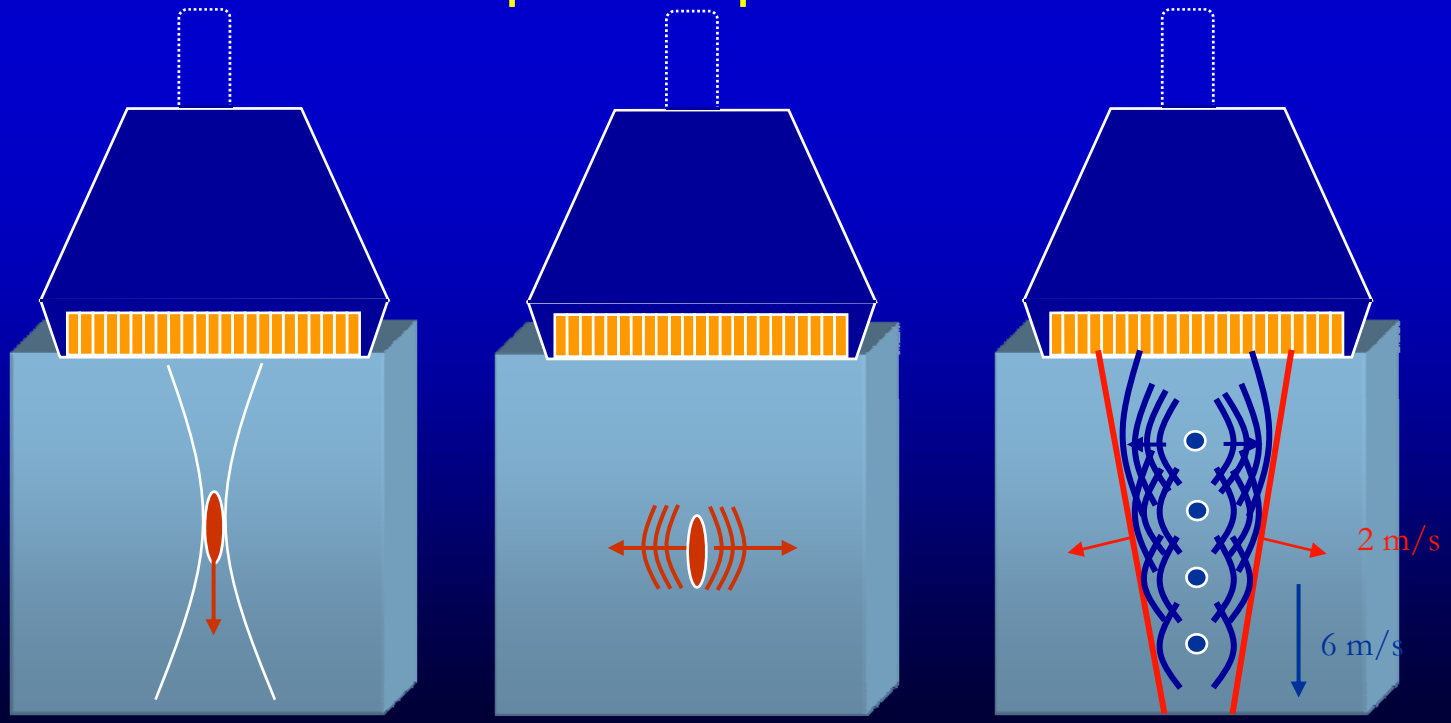
	Stade VO (%)
0	26,3
1	13,4
2	41,3
3	18,9



Bota, AASLD 2011, Abs. actualisé

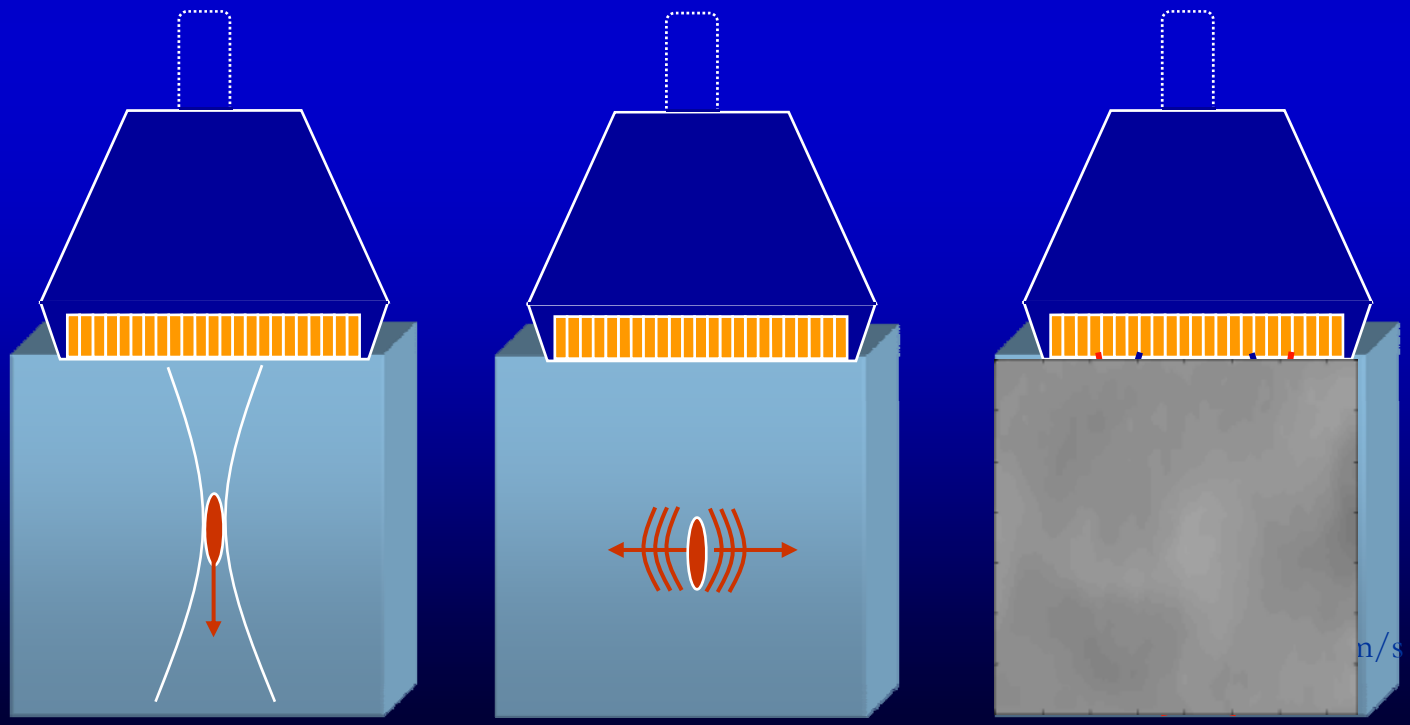
Elastographie en mode SSI (Supersonic Shear Imaging)

- Générer un front d'onde de cisaillement en déplaçant la focalisation à une vitesse supersonique



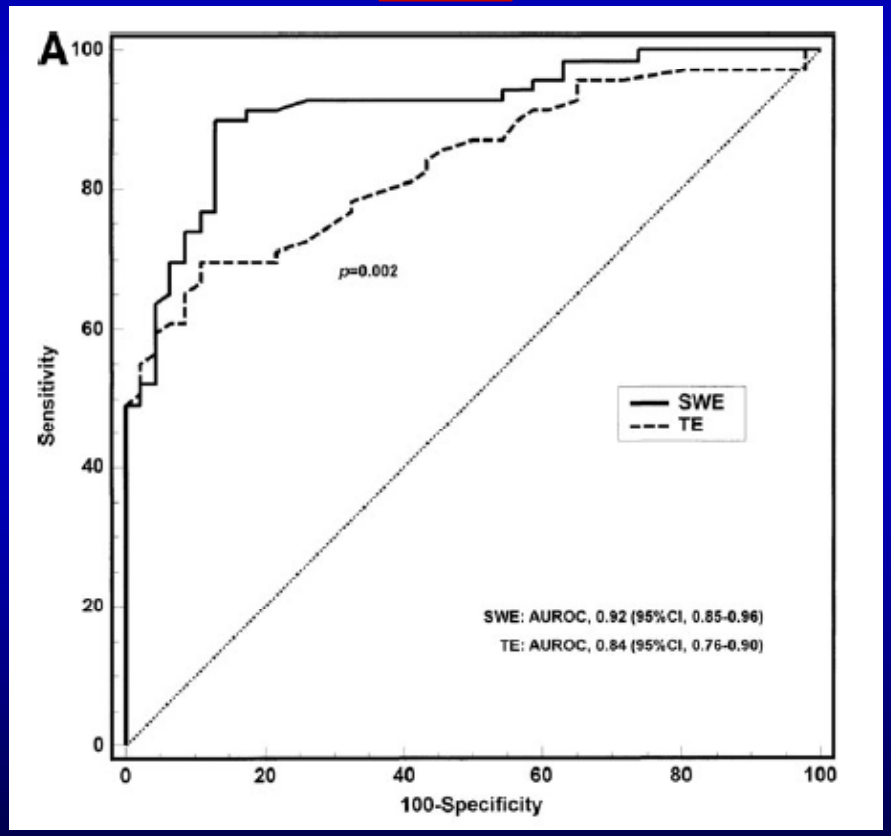
Elastographie en mode SSI (Supersonic Shear Imaging)

- Capturer le déplacement des ondes de cisaillement par imagerie Ultrarapide (20.000 images/sec vs. 300)

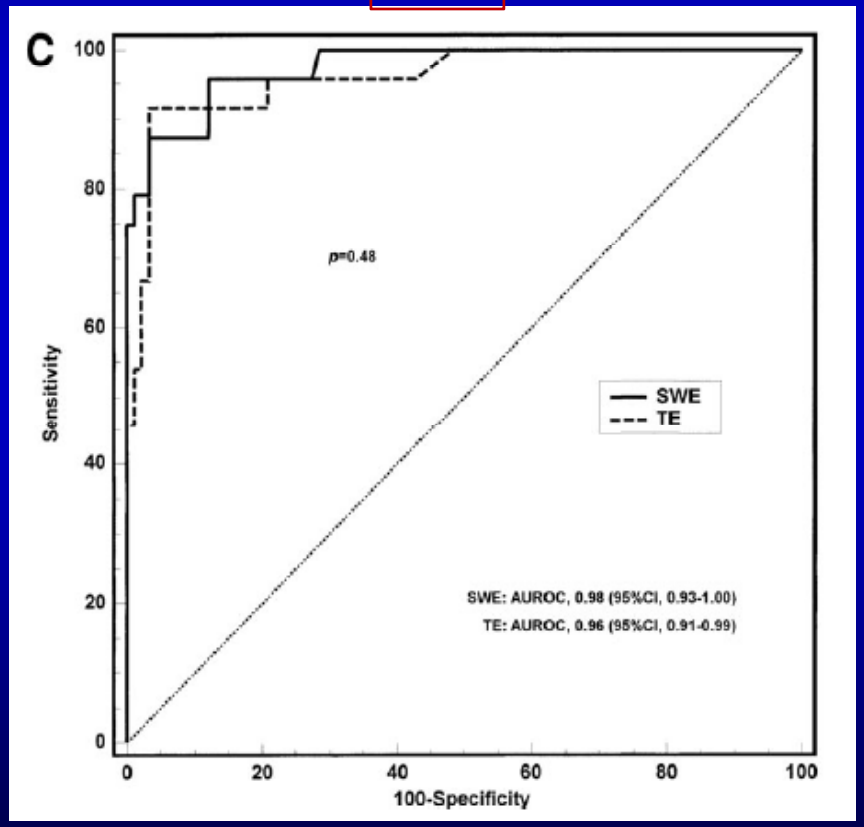


Supersonique vs Fibroscan
Hépatite chronique C

F≥2



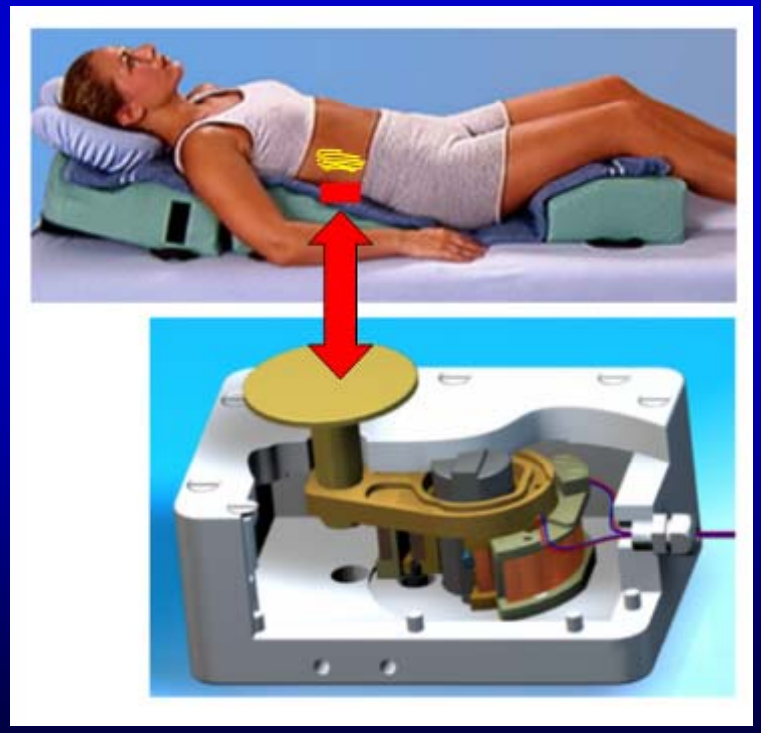
F=4

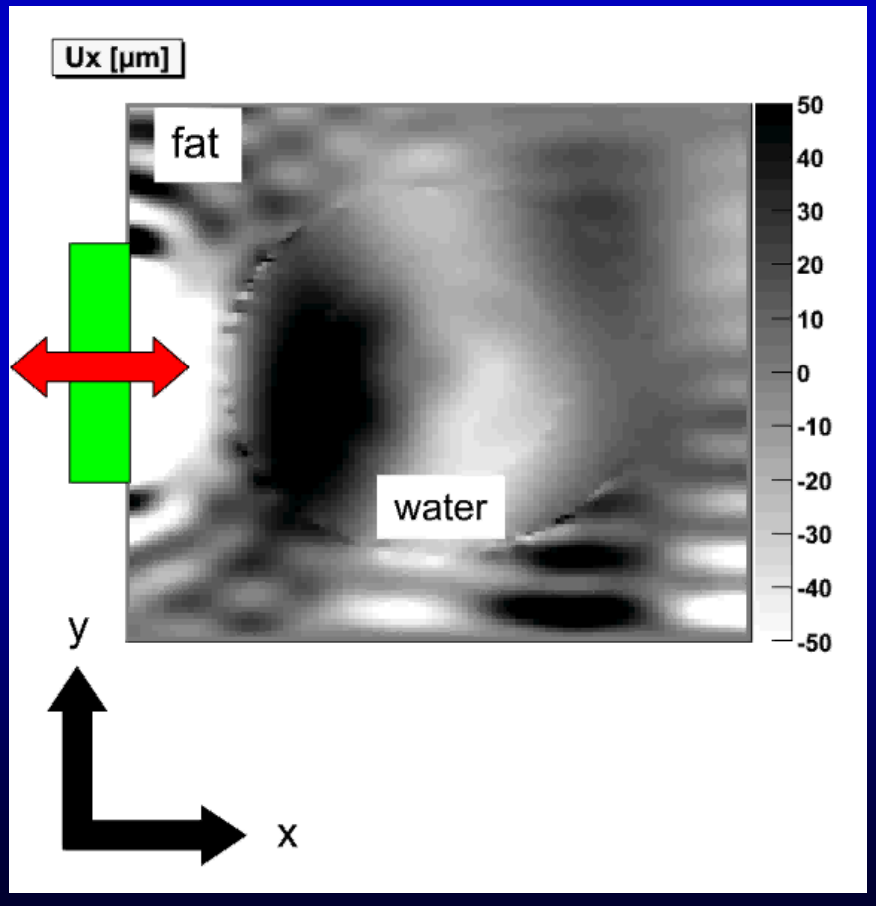


Ferraioli et al, Hepatology 2012

Elasto IRM

- Générer des ondes de cisaillement en stimulant les tissus par des ondes mécaniques à basse fréquence





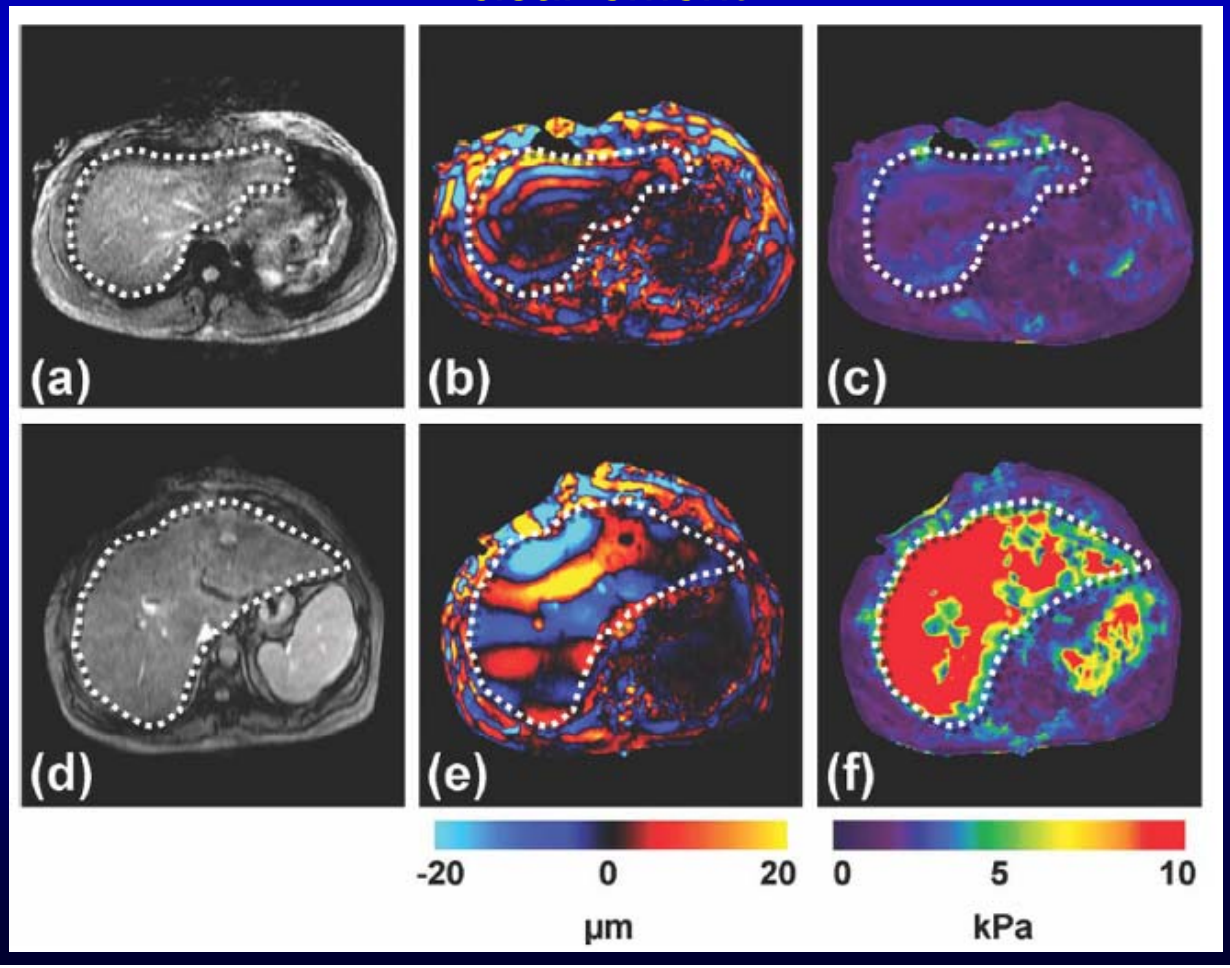
Visualiser le déplacement des ondes de cisaillement par des séquences IRM spécifiques

Ondes de cisaillement

Elastogramme

Foie normal

Foie cirrhotique



Peut-on faire mieux?

- 2 tests sanguins
- 1 test sanguin+Fibroscan™
- Algorithme décisionnel

Prédiction d'une fibrose ≥ F2

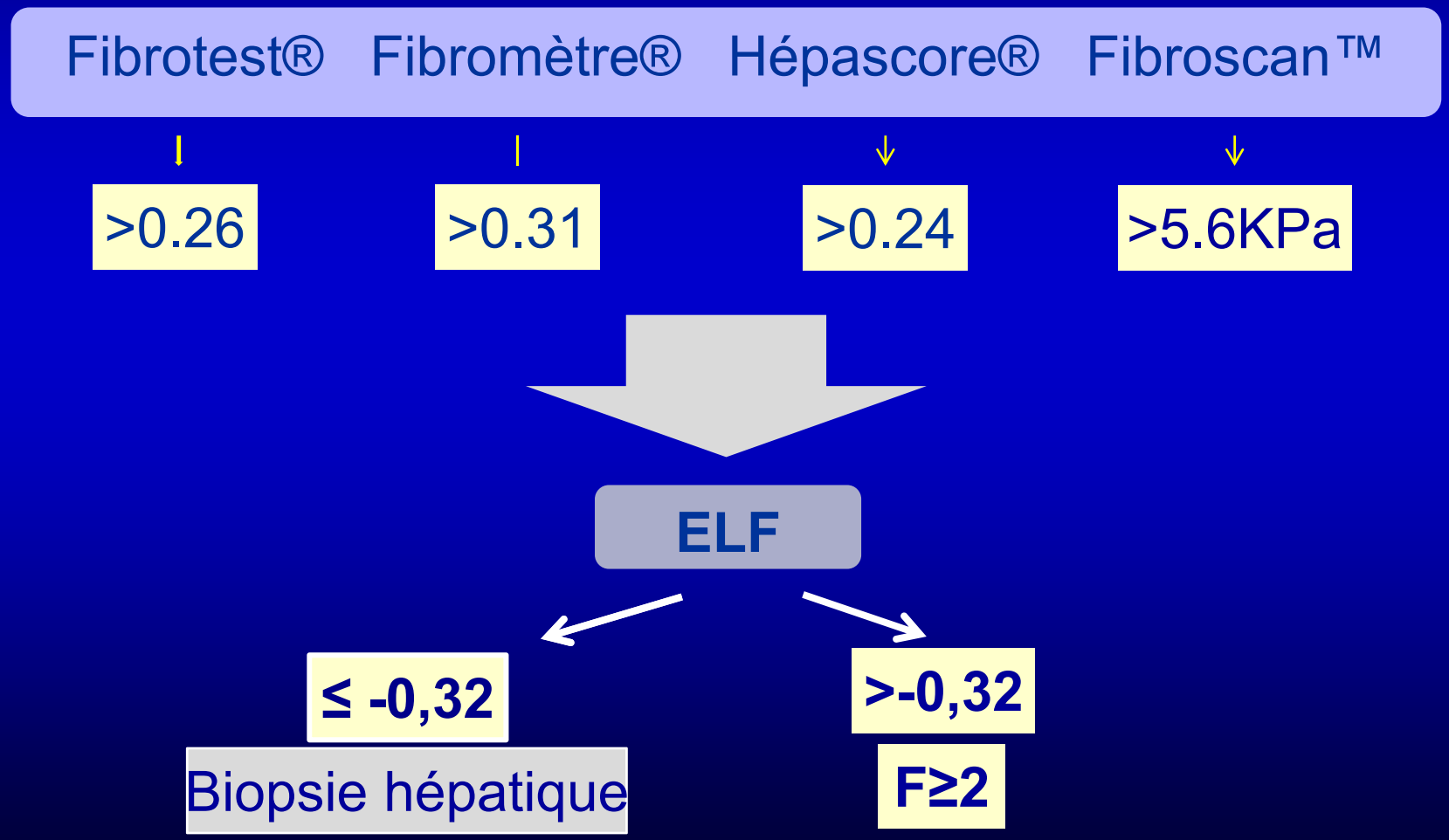
FibroTest	FibroScan	FibroTest + FibroScan
PBH	PBH	PBH
80%	73%	84%

Castera et al. Gastroenterology 2005

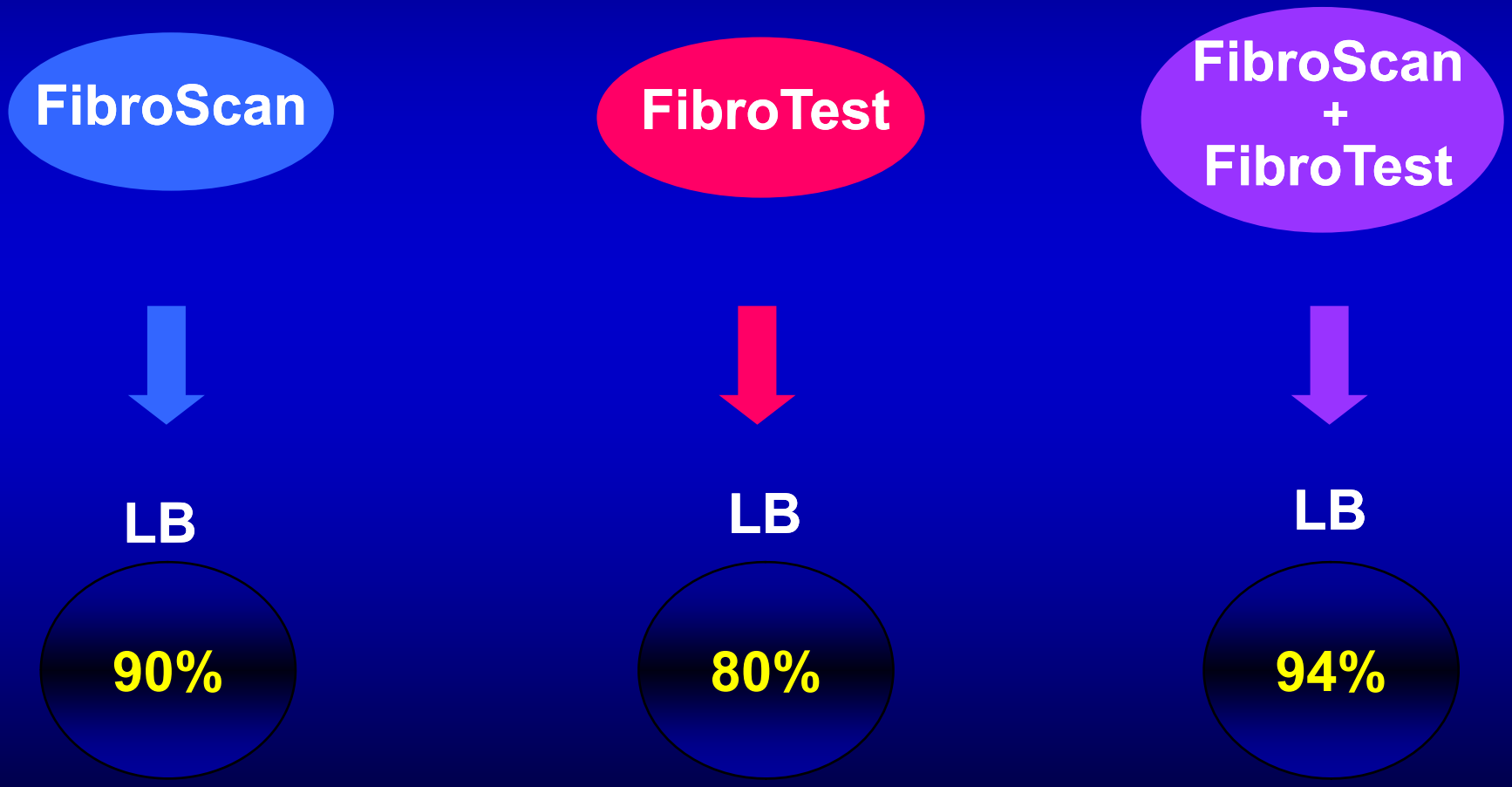
Prédiction d'une fibrose F ≥ 2

	APRI	Fibromètre®	Hépascore	Fibrotest®	Fibroscan™
APRI	70%				
Fibromètre®	84%	74%			
Hépascore	86%	81%	73%		
Fibrotest®	85%	80%	79%	69%	
Fibroscan™	85%	88%	88%	87%	73%

Algorithmes
VPPP et VPN 90%



Comparaison avec marqueurs sériques
Prédiction = F4



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

Les autres indications

- Hépatite chronique B
- Co-infection VIH-VHB ou VHC
- NASH
- Cirrhose alcoolique
- Cirrhose biliaire primitive
- Hémochromatose génétique

Hépatite B
Fibrose significative

	AUROC		
	VHB	VHC	p
Fibromètre	0,81	0,82	ns
Fibrotest	0,78	0,81	ns
MP3	0,76	0,80	ns
Hépascore	0,77	0,79	ns

Leroy et al, Hepatology soumis

Faut-il ajuster les seuils dans l'hépatite B ?

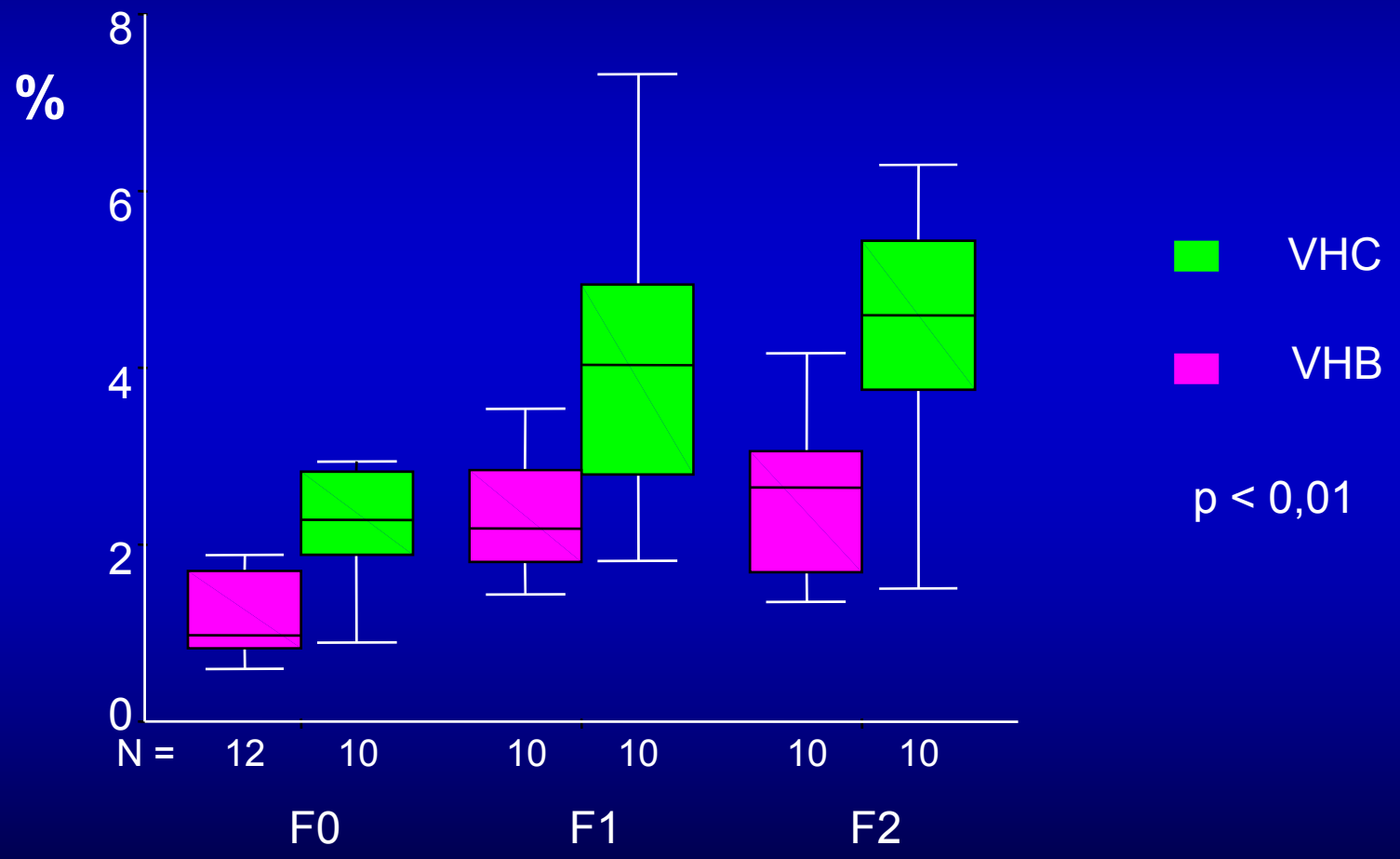
	Cut-off (kPa)	
	VHC	VHB
Fibrose significative	7,1	7,2
Fibrose extensive	9,5	8,1
Cirrhose	12,5	11,0

Pourcentage de bien classés identiques après ajustement des seuils

Mais VPN + chez VHC, VPP + chez VHB

Cardoso et al, Liver Int 2011

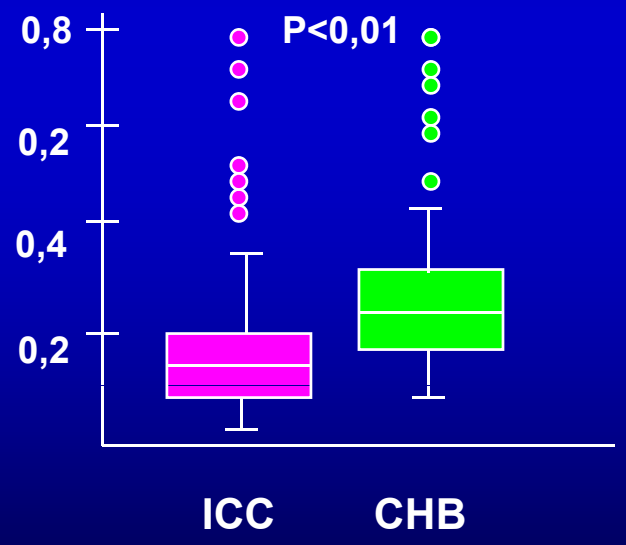
Hépatite B
Aires de fibrose



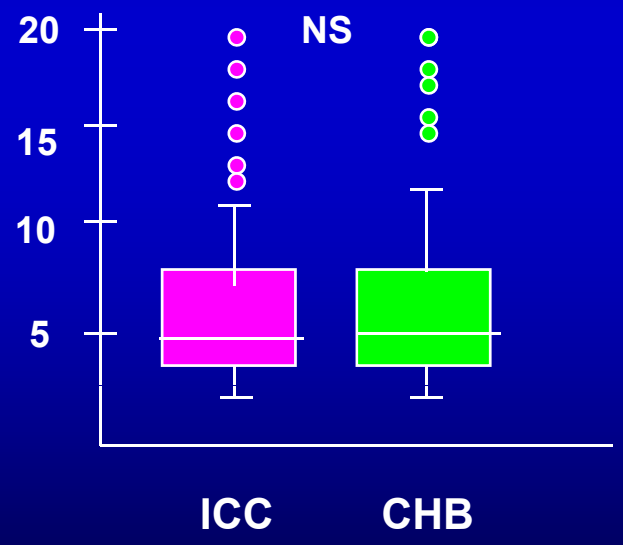
Sturm et al, Liver Int accepté

Porteur chronique inactif

- 145 ICC (ALAT < N, HbeAg -, HBV DNA < 4000IU/mL)
- Comparés à 122 HbeAg (–) chronic hepatitis F0F1 (LB)
- Performance de Fibrotest® et Fibroscan®



Fibrotest®



Fibroscan®

Hilleret et al

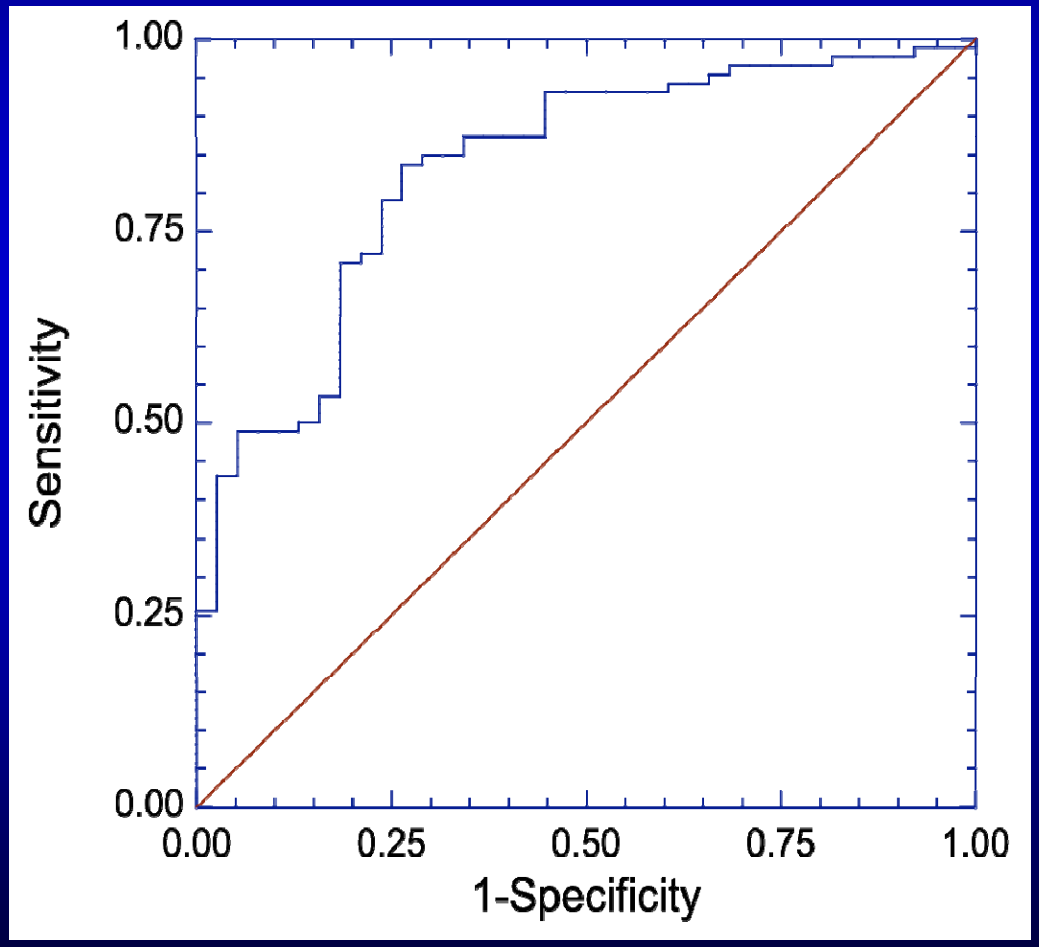
Fibroscan
Diagnostic de cirrhose

Maladie	N	AUROC F74	Cut-off F4	Référence
VHC	193	0,95	12,5	Castera et al, 2005
VHB	202	0,93	11,0	Marcellin et al,2009
Alcool	103	0,92	19,5	Nguuyen-Khac et al, 2008
Alcool	101	0,92	11,5	Mueller et al, 2010

Stéatotest/NASHtest

- **Fibrotest**
  - A2 macroglobuline
  - Haptoglobine
  - ApoA1
  - GGT
  - Bilirubine totale
  - ALAT
- **Autres**
  - ASAT
  - Glycémie
  - Cholestérol
  - Triglycerides
  - Poids
  - Taille
  - Age
  - Sexe

NashTest



AUROC: NASH

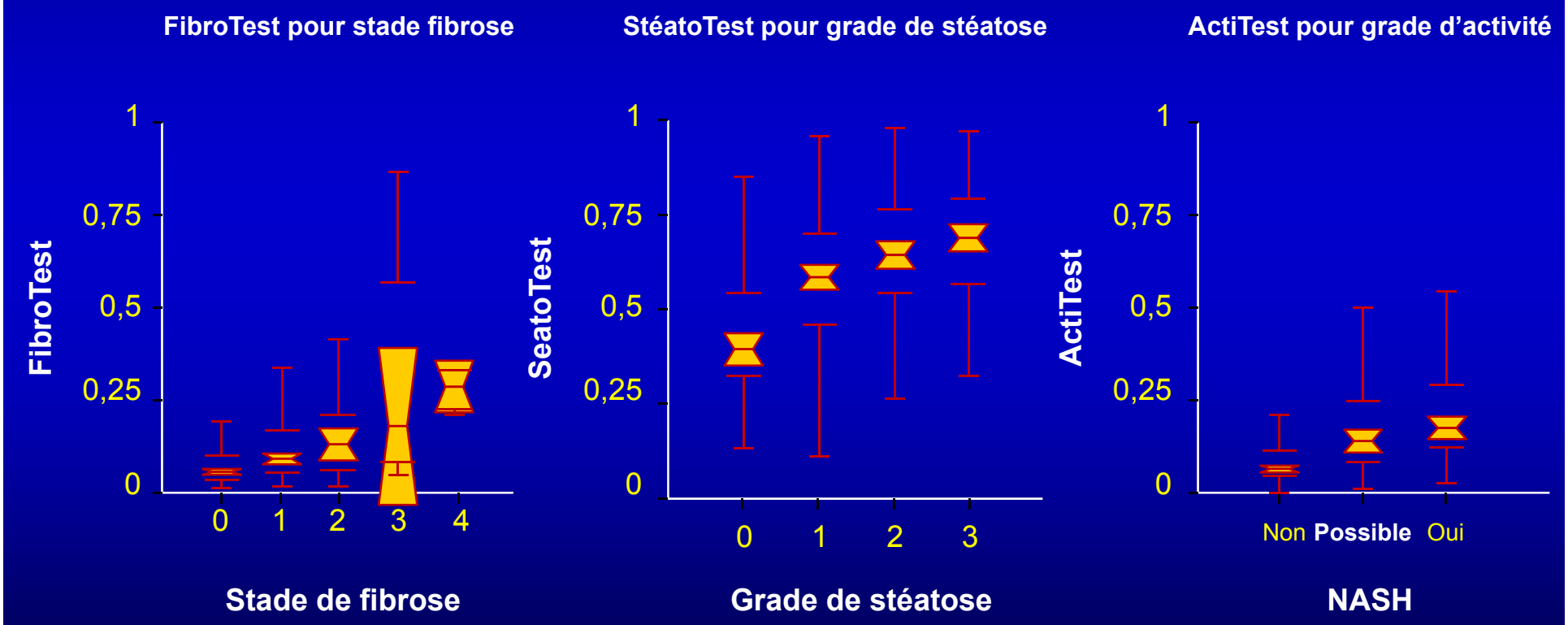
0.83 (SE=0.04)

NashTest™	NASH
0,75	NASH
0,50	NASH?
0,25	Absence de NASH

124 cas validés

Poynard et al, BMC Gastro 2006

Valeur diagnostique du FibroMax dans les lésions hépatiques associées à l'obésité morbide



EASL 2011 – Poynard T., Paris, abstract 855 actualisé

La quantification non-invasive de la stéatose est possible grâce au « CAP »

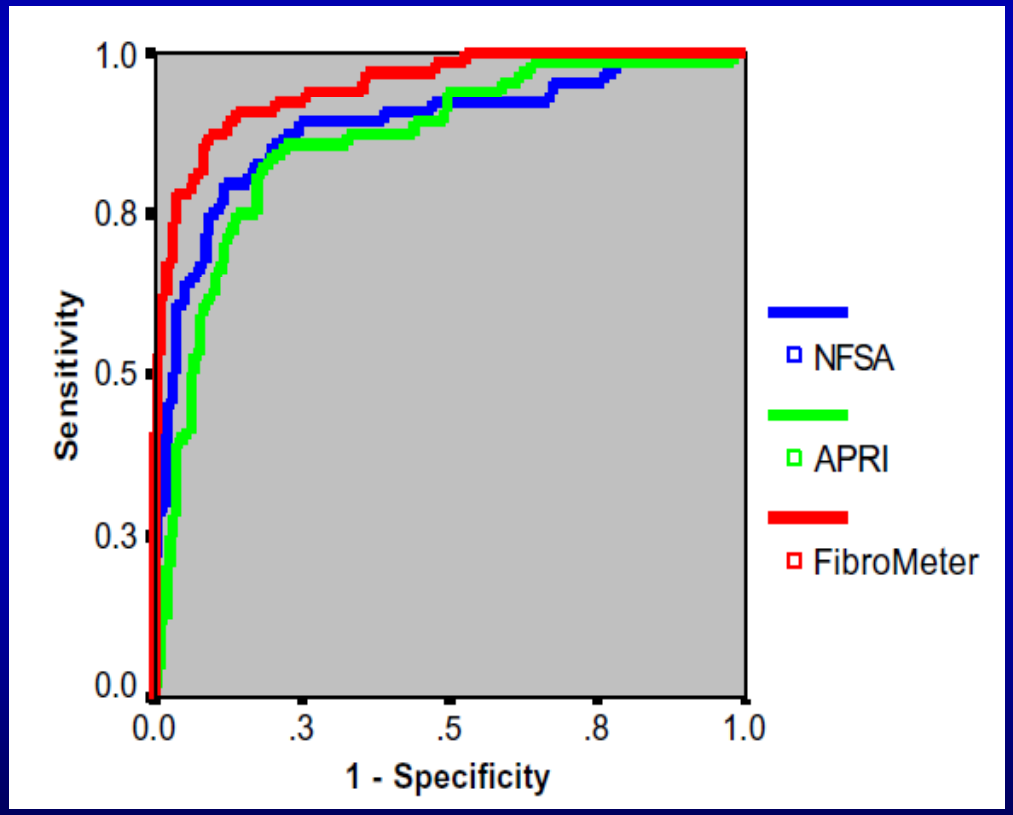
- Etude prospective de 112 malades ayant eu le même jour un bilan sanguin, une mesure de l'élasticité hépatique et du CAP,
  et une ponction-biopsie hépatique

Aires sous la courbe ROC	S ≥ 1	S ≥ 2	S = 3
SteatoTest	0,70	0,73	0,75
FLI (Fatty Liver Index)	0,72	0,71	0,75
CAP	0,83	0,86	0,91

EASL 2011 – de Lédinghen V., Bordeaux, abstract 21 actualisé

FibroMètre: NASH

Composition:
Glucose,
ASAT,
ALAT,
Plaquettes,
Ferritine,
Age,
Poids



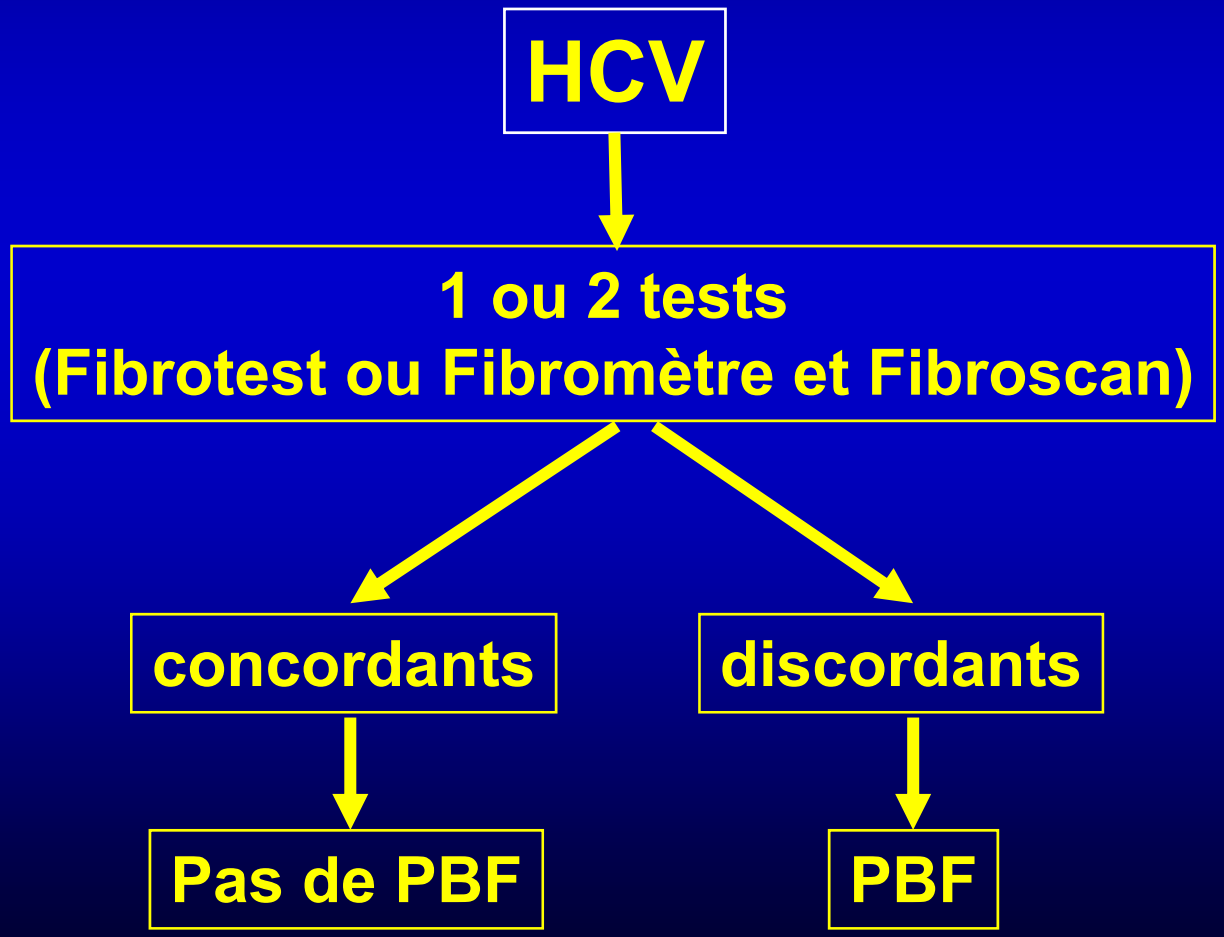
0,884

0,866

0,943

Calès et al, J Hepatol 2009

Comment décider?



Conclusions

- Il est possible de se passer de la biopsie hépatique dans les situations faciles:
  - Hépatite chronique C seule ou VIH-VHC naïve de traitement sans co-morbidité
  - Cirrhose probable
- Les marqueurs non invasifs peuvent être utilisés mais avec précaution dans:
  - L'hépatite chronique B
  - La NASH, la cirrhose alcoolique, les cholestases chroniques et l'hémochromatose (diagnostic de cirrhose surtout)
- Pour le suivi thérapeutique et surtout pour détecter la régression de la cirrhose, il faut être plus prudent

La fibrose hépatique au CHU: une équipe!

- **Clinique:**
  - MN Hilleret
  - V Leroy
  - JP Zarski
- **Radiologique:**
  - I Bricault
  - I Denis
- **Ana Path:**
  - N Sturm
- **Biologique:**
  - C Trocmé
  - B Toussaint
  - P Faure
- **Statistique: CIC**
  - A Paris
  - S Thoret
  - S David Tchouda
  - A Foote
  - JL Bosson

ACNBH

Agrément FMC
N° 100 168

41ème Colloque National
des Biologistes des Hôpitaux
Toulouse, 24 au 28 septembre 2012

DECLARATION D'INTERET
DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION
REALISEES POUR L'ACNBH

M. Patrice FAURE
Exerçant au CHU de Grenoble
déclare sur l'honneur

ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'éditions
en relation avec le sujet présenté.

Mise en place et évaluation biologique des paramètres du score ELF™

(Enhanced Liver Fibrosis)

Pr Patrice Faure
Pr Bertrand Toussaint
Dr Candice Trocme
Département de Biochimie Pharmacologie Toxicologie (DBTP)
CHU de Grenoble

EASL 2011 : reconnaissance des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique

Clinical Practice Guidelines

EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection

European Association for the Study of the Liver [1]

4.4.4. Assessment of liver disease severity

…"**Non-invasive methods can now be used instead of liver biopsy in patients with chronic hepatitis C to assess liver disease severity prior to therapy at a safe level of predictability**."

…"The well established panels of biomarkers of fibrosis ...include specific indirect markers of liver fibrosis… those that **incorporate only direct markers of liver fibrosis** or combinations of direct and indirect markers"

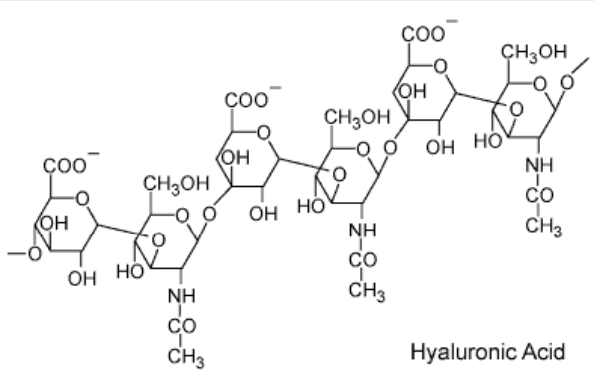
…"Sufficient evidence exists to support the view that algorithms perform well in the detection of significant fibrosis (METAVIR score F2-F4).

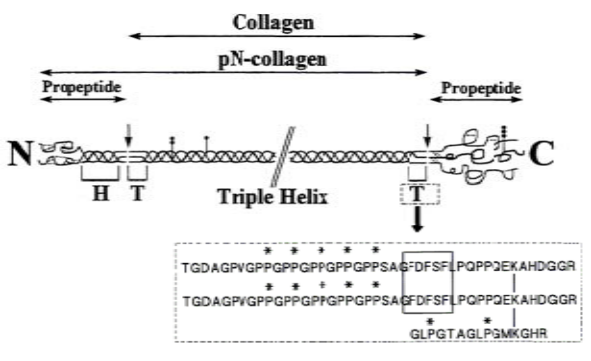
Objectif du programme ELF de Siemens

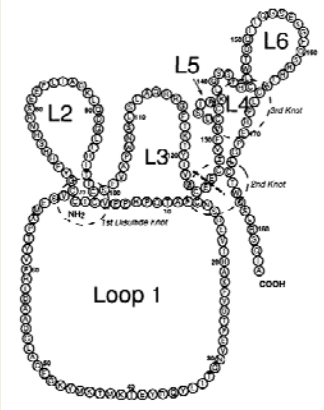
Développer **un panel de bio marqueurs de la fibrose hépatique, standardisés, complètement automatisés** (Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) Test) qui **fournit des informations cliniques pertinentes** et qui peut être réalisé dans **n'importe quel laboratoire dans le monde, sur les automates d'immunoanalyse tel que l'ADVIA Centaur®**

Systèmes ADVIA Centaur®

Les marqueurs biologiques faisant partie du Test ELF™







Acide hyaluronique (HA)

Partie N-terminale du pro-collagène de type III (PIIINP)

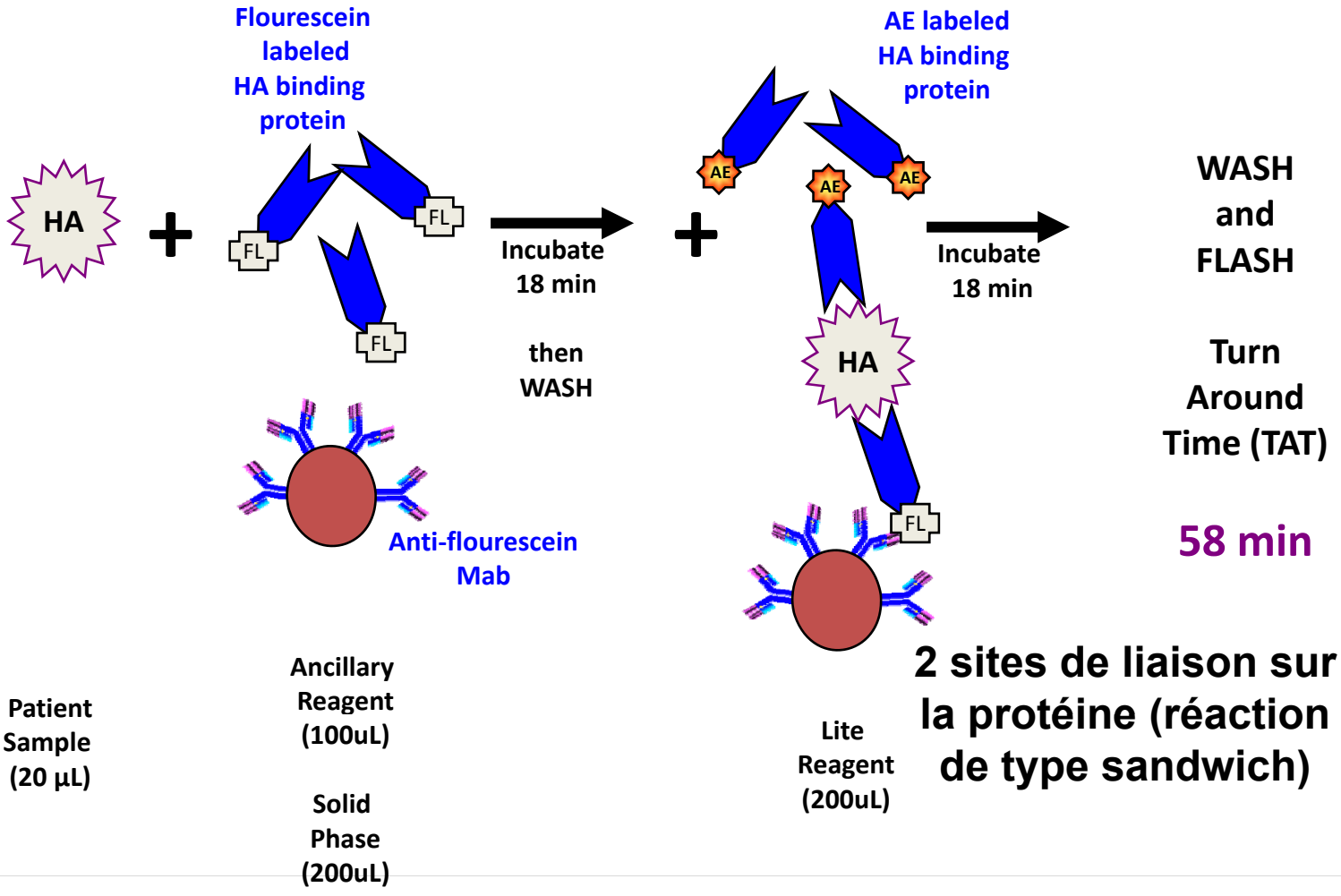
Inhibiteur tissulaire des métalloprotéases de type 1 (TIMP-1)

De simples tests sanguins sur un automate de laboratoire

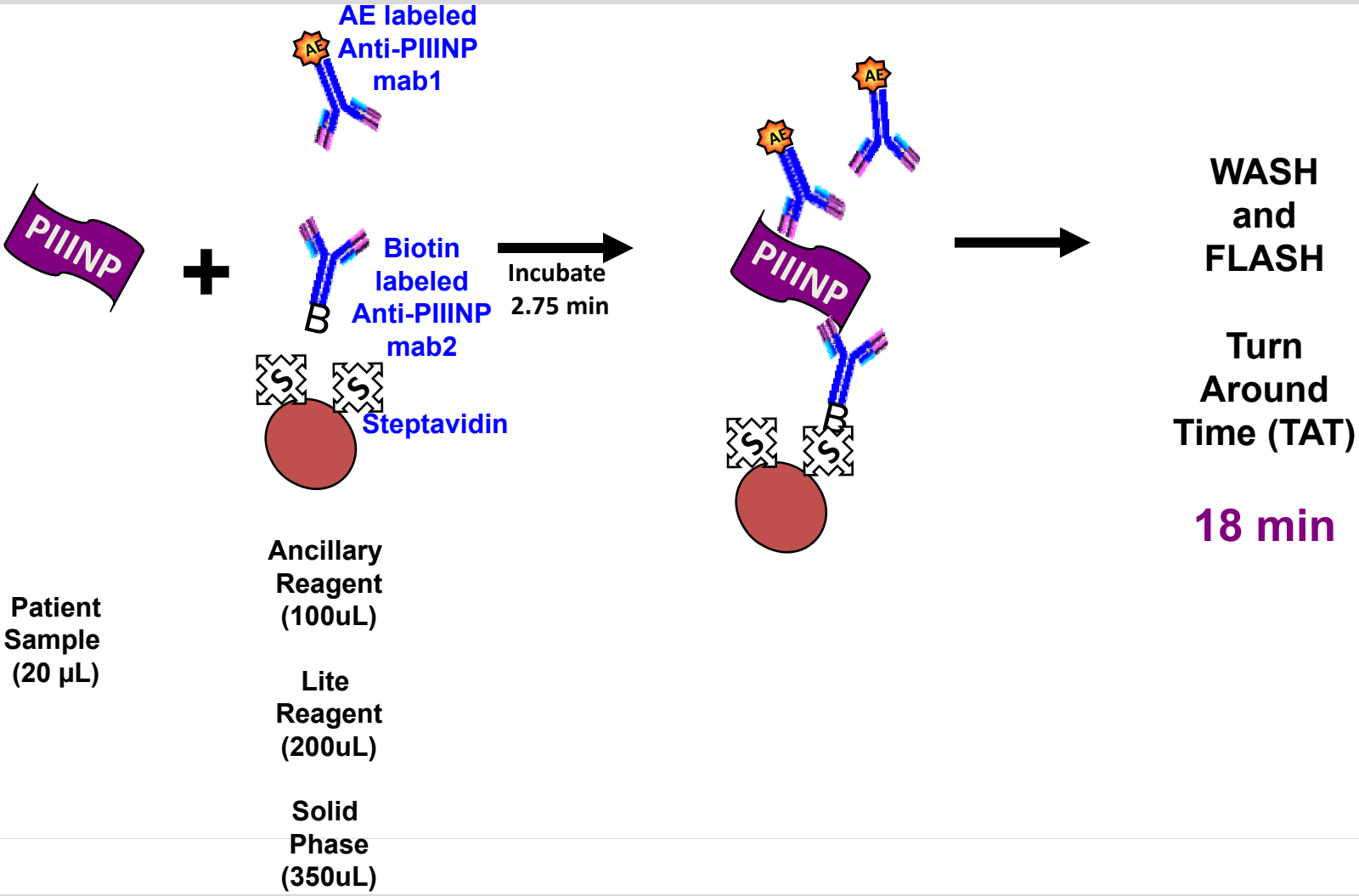
Résumé des dosages du Test ELF™ sur ADVIA Centaur®

	HA	PIIINP	TIMP-1
Détection	Protéine de liaison de l'HA	2 Ac monoclonaux	2 Ac monoclonaux
Conditionnement	50 tests	50 tests	50 tests
Design	2 étapes	1 étape	1 étape
Type d'échantillon	Sérum	Sérum	Sérum
Prise d'essai	20 µl	20 µl	25 µl
Durée	58 mn	18 mn	18 mn
Stabilité à bord	60 jours	60 jours	60 jours
Recalibration	14 jours	28 jours	28 jours
Diluant	Multidiluant 13	Multidiluant 13	Multidiluant 10
Calibrateurs ELF	Multi constituants (lyophilisé - HA, PIIINP et TIMP-1)		
Contrôles ELF	Multiparamétriques (lyophilisé - HA, PIIINP et TIMP-1) Score ELF bas, moyen et élevé		

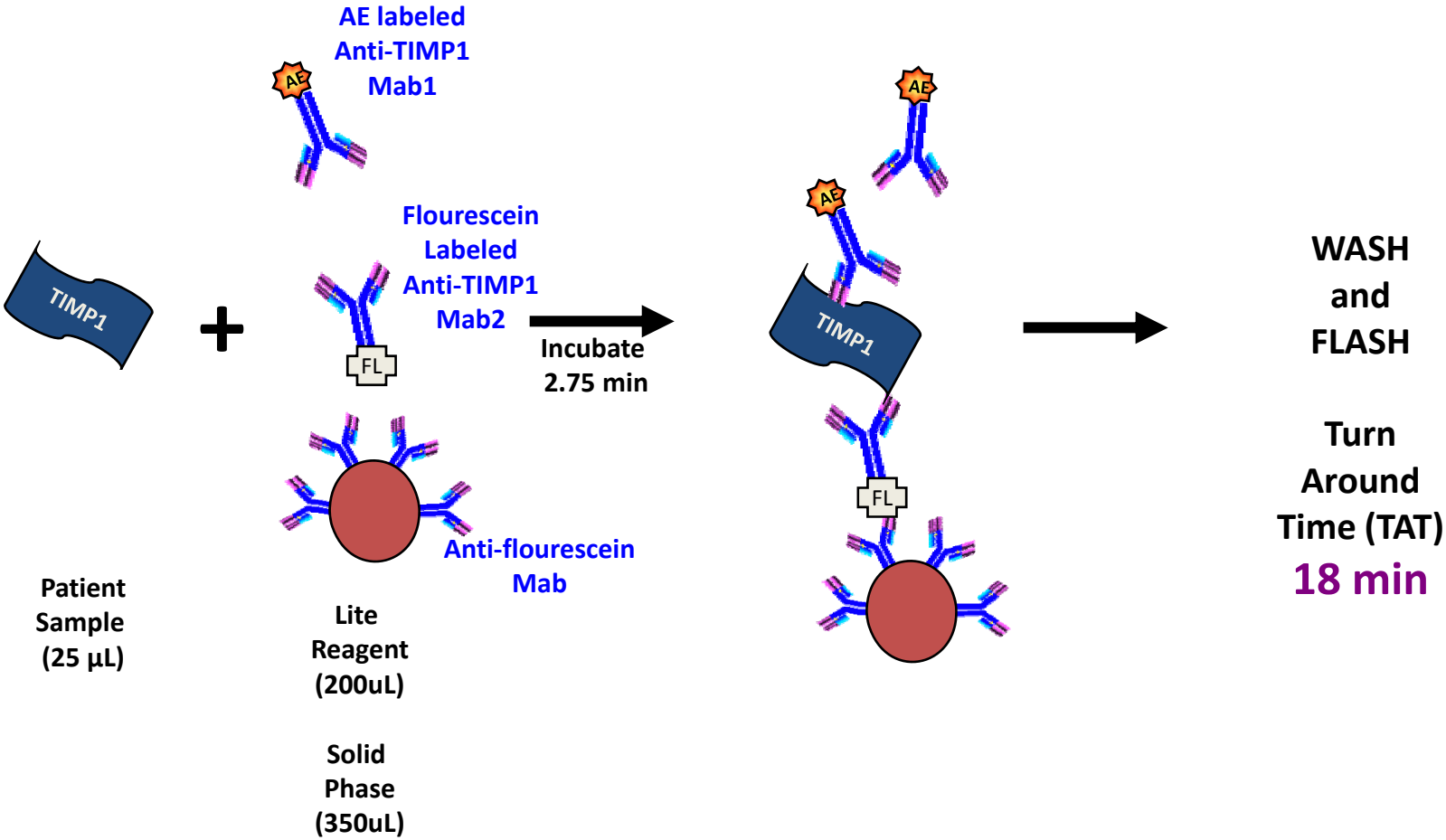
Test ADVIA Centaur® HA
Dosage en 2 étapes en 58 minutes



Test ADVIA Centaur® PIIINP
Dosage en 1 étape en 18 minutes



Test ADVIA Centaur® TIMP-1
Dosage en 1 étape en 18 minutes



Score ELF sur les systèmes ADVIA Centaur®/ ADVIA Centaur XP et ADVIA Centaur CP

$$\text{Score ELF} = 2{,}278 + 0{,}851\ \ln(C_{HA}) + 0{,}751\ \ln(C_{PIIINP}) + 0{,}394\ \ln(C_{TIMP\text{-}1})$$

C représente la concentration de chaque dosage en ng/ml

Le score se rend sans unité

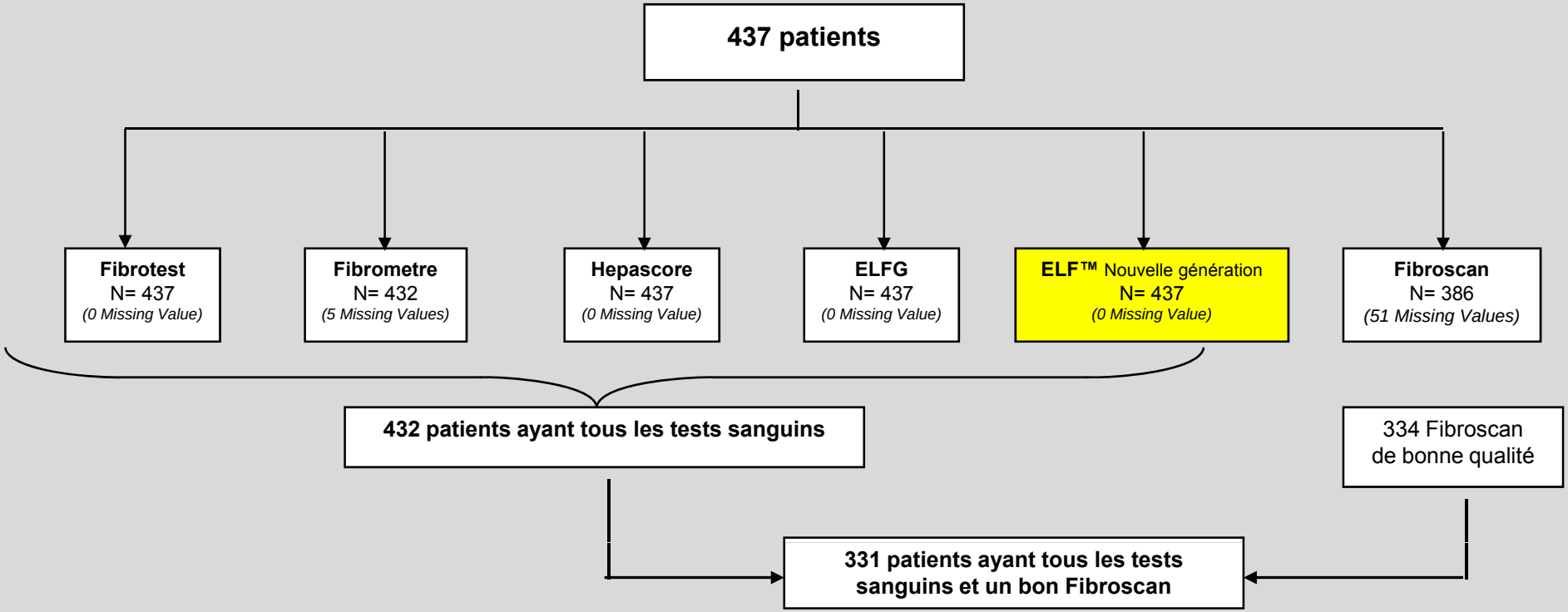
Interprétation du score ELF sur ADVIA Centaur®

Score ELF	Interprétation*	Performance**
< 7,7	Absence de fibrose ou fibrose légère	A la valeur seuil de 7,7 : Aire sous la courbe = **0,786** Sensibilité = 88,6 % Spécificité = 34,6 %
7,7 à < 9,8	Fibrose modérée	
9,8 et plus	Fibrose sévère	A la valeur seuil de 9,8 : Aire sous la courbe = **0,859** Sensibilité = 65,4 % Spécificité = 89,7 %

* Définie par la biopsie

** n = 921 échantillons avec biopsie (Rosenberg et al., Gastroenterology 2004)

Design de l'étude



Les échantillons proviennent de la cohorte FIBROSTAR

Paramètres évalués

- Gold Standard : biopsie hépatique > 20 mm (classification anatomo pathologique METAVIR – 4 stades)
- Tests sériques
  - Fibrotest : 6 paramètres
    - α2-macroglobuline, apolipoprotéine A1, haptoglobine, bilirubine totale, ALAT, GGT
  - FibroMètre : 9 paramètres
    - α2-macroglobuline, acide hyaluronique, prothrombine, plaquettes, bilirubine totale, ALAT, ASAT, GGT, urée
  - Hepascore : 4 paramètres
    - α2-macroglobuline, acide hyaluronique, bilirubine totale, GGT
  - ELFG : 3 paramètres
    - Mêmes paramètres que ELF™ de Siemens (acide hyaluronique, PIIINP et TIMP-1) mais réactifs et algorithme différents
- Technique échographique
  - Fibroscan® : Elastographie impulsionnelle à vibration contrôlée

Population de l'étude

	N=432 *Patients ayant tous les tests sanguins*	**N=331** *Patients ayant tous les tests sanguins + Fibroscan*
Sexe		
Masculin	264 (61,3%)	201 (60,7%)
Féminin	167 (38,7%)	130 (39,3%)
Age *(années)*	52,0 ± 10,9	51,3 ± 10,7
Longueur Biopsie (mm)	25,3 ± 8,4	25,5 ± 8,4
Nb espaces portes	20,5 ± 8,4	20,8 ± 8,4
Stade de fibrose		
F0	28 (6,5%)	22 (6,7%)
F1	192 (44,4%)	154 (46,5%)
F2	83 (19,2%)	56 (16,9%)
F3	72 (16,7%)	59 (17,8%)
F4 (Cirrhose)	57 (13,2%)	40 (12,1%)

Performance pour le diagnostic de fibrose significative (>F2)

	N=432			N=331		
	AUROC	**95% CI**	**p**	**AUROC**	**95% CI**	**p**
ELF : Nouvelle génération	0.75	[0.70;0.79]		0.74	[0.68;0.79]	
FIBROMETRE®	0.80	[0.76;0.84]	**0,026**	0.82	[0.77;0.86]	**0,002**
HEPASCORE®	0.79	[0.75;0.83]	0,127	0.80	[0.75;0.85]	**0,025**
FIBROTEST®	0.77	[0.73;0.82]	0,771	0.79	[0.74;0.84]	0,200
ELFG	0.77	[0.73;0.82]	0,116	0.77	[0.72;0.82]	0,131
FIBROSCAN™	-	-	-	0.82	[0.78;0.86]	**0,037**

Performance pour le diagnostic de cirrhose (F4)

	N=432			N=331		
	AUROC	**95% CI**	**p**	**AUROC**	**95% CI**	**p**
ELF : Nouvelle génération	0.84	[0.78;0.90]		0.84	[0.78;0.90]	
FIBROMETRE®	0.88	[0.83;0.92]	0.239	0.89	[0.85;0.94]	**0.022**
FIBROTEST®	0.83	[0.78;0.88]	0.993	0.85	[0.80;0.90]	0.711
ELFG	0.86	[0.81;0.91]	0.262	0.87	[0.82;0.93]	0.072
HEPASCORE®	0.85	[0.81;0.90]	0.882	0.87	[0.82;0.91]	0.210
FIBROSCAN™	-	-	-	0.94	[0.91;0.97]	**<0.001**

Conclusions

- Test ELF™ identique ou légèrement moins performant que le FibroMètre, selon la population étudiée, mais les différences sont minimes
- Fibroscan permettant un meilleur diagnostic, mais non utilisable chez certains patients (obèses…)
- Intérêt du test ELF™ : score rendu directement sur l'automate ADVIA Centaur (moins de risques d'erreur), permet une meilleure traçabilité et de faire rentrer la technique dans les contraintes de la norme 15189 (norme CE)

ARFI, FibroScan®, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: A prospective study

Gonzalo Crespo[1], Guillermo Fernández-Varo[2], Zoe Marino[1], Gregori Casals[2], Rosa Miquel[3], Stella M. Martínez[1], Rosa Gilabert[4], Xavier Forns[1], Wladimiro Jiménez[2,5], Miquel Navasa[1,*]

[1]*Liver Unit, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona, Spain;* [2]*Department of Biochemistry and Molecular Genetics, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona, Spain;* [3]*Department of Pathology, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona, Spain;* [4]*Department of Radiology, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona, Spain;* [5]*Department of Physiology, University of Barcelona, CIBERehd, IDIBAPS, Barcelona, Spain*

Background & Aims: Our aim was to evaluate a serologic marker (ELF) and two ultrasound-based methods (FibroScan® and ARFI), as well as their combinations, in the assessment of liver fibrosis.
Methods: One-hundred and forty-six patients (87 liver transplant recipients, 59 non-transplant patients) who underwent liver biopsy were prospectively included. We evaluated the diagnostic accuracy of FibroScan®, ARFI, ELF and the combination of ELF with either ARFI or FibroScan®. After analyzing in separate transplant and non-transplant patients, the whole cohort was divided into a training set and a validation set.
Results: ARFI imaging was successfully performed across the whole cohort, while FibroScan® failed in 16 (11%) patients. The three methods showed similar AUROCs and best cut-off values in transplant and non-transplant patients. In the training set, differences between the AUROCs of ARFI, FibroScan® and ELF to diagnose F ≥ 2 (0.879, 0.861, and 0.764, respectively) and cirrhosis (0.936, 0.918, and 0.841) were not statistically significant, although both ultrasound-based methods showed higher accuracy than ELF. The combination of ELF with ARFI or FibroScan® increased the negative and positive predictive values of single tests for the diagnosis of F ≥ 2 and cirrhosis. Similar results were obtained when the methods were tested in the validation set.
Conclusions: ARFI is as effective as either FibroScan® or ELF in the non-invasive assessment of liver fibrosis, and its inclusion in an ultrasound device could facilitate its incorporation into routine clinical practice. The combination of ARFI or FibroScan® with ELF may help better identify patients with or without significant fibrosis or cirrhosis.

© 2012 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.