

CA-75

2014

HCC

HCB

Performances de la mesure de l'élasticité du foie par rapport à des tests sanguins sont surestimées si l'applicabilité n'est pas prise en compte. Une méta-analyse de comparaisons directes chez les patients atteints d'hépatite chronique C (HCC) et B (HCB)

**Poynard T.; Huot M.; Ngo Y.; Munteanu M.**

(1) HGE, GH Pitié Salpêtrière, APHP UPMC Paris; (2) Unité de Recherche en Hépatologie, Biopredictive, Paris

**Introduction** - Performances de la mesure de l'élasticité du foie (MEF) par rapport à des tests sanguins sont surestimées si l'applicabilité n'est pas prise en compte. Une méta-analyse de comparaisons directes chez les patients atteints d'hépatite chronique C (HCC) et B (HCB)

**Contexte** - Les performances des pour le diagnostic de cirrhose (F4) ou fibrose cliniquement significative (F2F3F4-METAVIR) ont été évaluées en utilisant des comparaisons indirectes, limitées par l'effet du spectre, et l'analyse "per protocole" (PP), sans prendre en compte de la non - applicabilité (NAP, soit défaillance ou non fiabilité) des ces tests ["intention à diagnostiquer" (IAD)] .

**But** - L'objectif était de comparer les performances de la mesure de l'élasticité du foie (MEF) (Fibroscan – sonde M) aux 3 tests les plus validées (FibroTest (FT), APRI et FIB - 4 ) chez les pts HCC et HCB en utilisant uniquement des comparaisons directes (CD) et IAD.

**Méthodes** - Les études utilisant la biopsie comme référence ont été répertoriées (2001-2014), puis ont été inclus et vérifiées pour qualité sur des critères prédéfinis. Elles n'étaient pas inclus si aucune précision n'a été donnée concernant la NPA de la MAF ou du FT ou si  $< 2$  CD.

**Résultats** - Parmi les 1279 études identifiées, 41 ont été inclus [18 HCC , 9 HCB, 14 étiologies mixtes (HCC ou HCB , avec d'autres maladies du foie)] ; 105 ont rapporté sur CD entre les ROC (AUROC) de MAFvsFibroTest , MAFvsAPRI , MAFvsFIB4 , 55 pour la cirrhose (6987 patients) et 50 pour F234 ( 6977 patients). La moyenne de la NAP moyenne dans la cirrhose était de 0,7% ( 0-7,8 ) pour FibroTest , plus faible (  $P < 0,001$  ) que MAF 15,1% ( 1,7 -41,8). Les AUROC regroupées de la MAF (méta-analyse à effets aléatoires) a diminué de 0,92 [0,90; 0,94] à 0,88 [0,85; 0,90 ] (  $p < 0,0001$  ) pour la cirrhose et de 0,83 [0,79; 0,86] à 0,78 [0,75 ; 0,82] (  $P < 0,0001$  ) pour la fibrose, en PP et en IAD respectivement. Les AUROC pour la fibrose en IAD étaient FT/ MAF(  $n = 18$  ) 0,76/0,77, APRI/ MAF (  $n = 22$  ) 0,76/0,80, FIB-4/ MAF (  $n = 10$  ) 0,76/0,77, (tous  $P > 0,05$ ). Pour la cirrhose, les MAF-AUROC n'étaient plus supérieures aux AUROC du FibroTest en IAD (Tableau). En revanche, en dépit de ses baisses, les MAF-AUROC étaient encore plus élevée que l'APRI et FIB -4 –en IAD. Des différences entre MAF-AUROC et FT-AUROC pour la cirrhose restaient encore significatives en IAD dans les analyses de sensibilité chez les pts HCC (Tableau ), HCB ou population mixte, ou après exclusion des études publiées par l'inventeur du FibroTest.

**Conclusion** - En résumé, les performances des biomarqueurs de fibrose doivent être évaluées en utilisant des analyses IAD et des comparaisons directes pour éviter des conclusions erronées. En IAD il n'y avait pas de différence significative entre MAF et FibroTest pour le diagnostic de cirrhose chez les pts HCC and HCB.

Tableau 1. Performances de tests pour la cirrhose

| Maladie | Test A (n études)     | AUROC regroupée en Intention à Diagnostiquer [IC95%] |                   | AUROC regroupée Per Protocole [IC95%] |                   |
|---------|-----------------------|--|-------------------|---------------------------------------|-------------------|
|         |                       | Test sanguin A                                       | MAF               | Test sanguin A                        | MAF               |
| Tous    | <u>Fibrotest</u> (16) | 0.84 [0.82-0.87]1                                    | 0.86 [0.83-0.89]1 | 0.85 [0.83-0.87]1                     | 0.93 [0.92-0.95]1 |
| Tous    | APRI (27)             | 0.78 [0.75-0.82]2                                    | 0.88 [0.85-0.91]2 | 0.78 [0.75-0.82]2                     | 0.91 [0.89-0.94]2 |
| Tous    | FIB-4 (12)            | 0.78 [0.75-0.81]2                                    | 0.90 [0.86-0.94]2 | 0.78 [0.75-0.81]2                     | 0.92 [0.88-0.96]2 |
| HCC     | <u>Fibrotest</u> (4)  | 0.86 [0.83-0.90]1                                    | 0.90 [0.85-0.96]1 | 0.86 [0.83-0.90]1                     | 0.95 [0.93-0.97]1 |
| HCC     | APRI (14)             | 0.82 [0.78-0.87]2                                    | 0.91 [0.87-0.94]2 | 0.82 [0.78-0.87]2                     | 0.94 [0.91-0.97]2 |
| HCC     | FIB-4 (7)             | 0.77 [0.71-0.83]2                                    | 0.89 [0.83-0.95]2 | 0.77 [0.71-0.83]2                     | 0.91 [0.85-0.97]2 |

1  $P < 0,05$  MAFvsFibroTest en PP, s'effaçait en IAD. 2  $P < 0,05$  MAFvs APRI, MAFvsFIB-4 en PP, persistait in IAD

# Publications Scientifiques FibroTest/FibroMax

## Posters présentés à l'AFEF 2014

CA-74

2014

Méthodologie

HCC

HCB

Comparaisons directes bayésiennes, standard directes et indirectes des performances des tests (FibroTest, APRI, FIB-4, et mesure de l'élasticité du foie) pour le diagnostic de cirrhose/fibrose chez les patients atteints d'hépatites C et B chronique (HCC, HCB)

**Poynard T.; Huot M.; Ngo Y.; Munteanu M.**

(1) HGE, GH Pitié Salpêtrière, APHP UPMC Paris; (2) Unité de Recherche en Hépatologie, Biopredictive, Paris

### Introduction et but

Les performances diagnostiques des tests pour le diagnostic de cirrhose (F4) ou fibrose cliniquement significative (F2F3F4-METAVIR) n'ont jamais été comparées en utilisant une comparaison directe bayésienne (CDB) comme dans le cas des médicaments (Gastroenterology 2010). CDB a permis de surmonter la limitation des méthodes standard (fréquentistes) de la méta-analyse pour des comparaisons directes (CD), ce qui est l'absence de la population indépendante et l'absence de comparaison indirecte (CID) qui ne permet pas d'évaluer deux tests à un moment donné.

### Patients et Méthodes

Les études utilisant la biopsie comme référence ont été recherchés sur MEDLINE (2001 à 2014), inclus quand AUROC étaient disponibles pour au moins 2 tests parmi FibroTest (FT), APRI, FIB-4, et mesure de l'élasticité du foie (MEF) chez les patients HCC, HCB ou mixte (HCC ou HCB, avec d'autres maladies du foie). Les investigateurs ont extrait et vérifié la qualité à l'aide de critères prédéfinis. FT et MEF ont été corrigés par la méthode «en intention de diagnostic». La CDB a utilisé la méta-analyse à effets aléatoires pour évaluer la différence de AUROC commun pour chaque paire de test, avec le paquet R2jags.

### Résultats

Parmi les 1319 articles sur les biomarqueurs identifiés, 82 études étaient incluable avec 86 groupes de patients (pts) (42 avec HCC, 27 HCB, 17 Mixed-autres). Il y avait 238 CD entre les AUROC des 4 tests, 122 pour le diagnostic de fibrose F234 (14 701 pts) et 116 pour la cirrhose (14 341 pts). Par CDB pour la fibrose et la cirrhose, les différences étaient en faveur du FibroTest ou MEF par rapport à APRI.FIB-4 a également eu l'AUC en commun en sa faveur par rapport à APRI, mais seulement en cas de cirrhose. Les autres comparaisons ont des intervalles de crédibilité contenant la valeur 0 (pas de différence entre les deux tests diagnostiques). Le taux de bien classés du FibroTest ou MEF était plus élevé que celui du FIB-4 à la fois pour la fibrose et la cirrhose. FibroTest a un taux de bien classés plus important que la MEF pour la fibrose, et ce taux est moins important en cas de cirrhose.

### Conclusion

Les performances des biomarqueurs de fibrose doivent être évaluées en utilisant des comparaisons directes bayésienne pour éviter des conclusions erronées.

# Publications Scientifiques FibroTest/FibroMax

## Posters présentés à l'AFEF 2014

CA-67

2014  
FibroMax  
SAF  
FLIP

Performance de FibroMax (SteatoTest, ActiTest, FibroTest) chez les patients avec SNA pour prédire les lésions du foie (stéatose, activité et fibrose) évalués par le score histologique SAF et par l'algorithme de FLIP

Munteanu M. (1) ; Nascimbeni F. (2) ; Charlotte F. (3) ; Huot M. (1) ; Bedossa P. (4) ; Deckmyn O. (5) ; Ratzu V. (6, 7) ; Poynard T. (6, 7)

(1) Unité de Recherche en Hépatologie, Biopredictive, Paris ; (2) HGE, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italie ; (3) Anatomopathologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris ; (4) Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (5) IT, Biopredictive, Paris ; (6) HGE, GH Pitié Salpêtrière, Paris ; (7) APHP UPMC , INSERM UMR\_S 938, Paris

### Introduction

FibroMax est un panel de tests sanguins évaluant la gravité de la fibrose (FibroTest), stéatose (SteatoTest), et l'activité nécro-inflammatoire (ActiTest et NashTest). Contrairement à l'hépatite virale (classification Metavir nombreuses validations), les tests sanguins ont été moins validés chez les patients SHNA (pts). Récemment (Hepatology 2014), le score SAF (S = stéatose, A = activité; F = fibrose) et l'algorithme de FLIP ont permis de classer les lésions hépatiques dans SNA et d'identifier les formes histologiques graves (FSH). L'objectif était de valider FibroMax utilisant SAF/FLIP chez les patients SNA.

### Patients et Méthodes

Les patients de deux cohortes SHNA (les pts consécutifs avec facteurs de risque métaboliques, centre tertiaire, cohorte 1) et d'un essai thérapeutique NASH multicentrique (cohorte 2), ont été inclus si les biopsies interprétables ont eu une rélecture centralisée et en aveuglette avec les algorithmes SAF/FLIP et FibroMax concomitant évalué prospectivement selon les algorithmes d'applicabilité et les seuils préalablement validés. Pour les scores semi quantitatifs les AUROCs ont été évaluées par les mesures Obuchowski (AUROC pondérées entre toutes les combinaisons de scores SAF pour réduire l'effet de spectre), réalisées per protocole (PP) et dans l'intention de diagnostiquer (ITD).

### Résultats

Deux cent sept patients ont été inclus ; 60% d'hommes, médiane d'âge 54yr, IMC 29kg/m<sup>2</sup>, taille biopsie 25mm; selon SAF/FLIP: 16 (8%) ont été classés comme non-stéatose non alcoolique (stéatose <5%), 64 (31%) comme stéatose sans SHNA et 127 (61%) SHNA. Les performances des tests sanguins par les AUROCs Obuchowski étaient hautement significatives (tous P <0,001) pour prédire les scores SAF et les catégories de FLIP : FibroTest 0.869 (0.014), SteatoTest 0.803 (0.018), ActiTest (activité) 0.846 (0.016) et ActiTest (SHNA) 0.699 (0.037). Les analyses de sensibilité effectuées en ITD, selon les cohortes, le genre et la taille de la biopsie ont donné des résultats similaires.

### Conclusion

Les biomarqueurs sanguins tels que SteatoTest, ActiTest et FibroTest étaient précis pour prédire la stéatose, l'activité et la fibrose (scores histologiques SAF) chez les patients avec SNA, avec et sans NASH.

\*Bedossa P. et al. Hepatology 2014

# Publications Scientifiques FibroTest/FibroMax

## Posters présentés à l'AFEFE 2014

CA-73

2014  
FibroMax  
Aixplorer  
SAF

Corrélations inter-observateur entre les mesures d'élastographie en temps réel (SWE, Aixplorer) par deux plateformes : clinique versus radiologique

Pollo Flores P. (1); Ngo Y. (2); Prado Marques J. (2); Munteanu M. (3); Luckina E. (4); Perazzo H. (2,9); Seurat N. (3); Huynh-Charlier I. (5) ; Imbert-Bismut F. (6) ; Lucidarme O. (5) ; Poynard T. (3,7)

(1) Unité de Recherche en Hépatologie, Biopredictive, Paris ; (2) HGE, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italie ; (3) Anatomopathologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris ; (4) Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (5) IT, Biopredictive, Paris ; (6) HGE, GH Pitié Salpêtrière, Paris ; (7) APHP UPMC , INSERM UMR\_S 938, Paris

### Introduction

FibroMax est un panel de tests sanguins évaluant la gravité de la fibrose (FibroTest), stéatose (SteatoTest), et l'activité nécro-inflammatoire (ActiTest et NashTest). Contrairement à l'hépatite virale (classification Metavir nombreuses validations), les tests sanguins ont été moins validés chez les patients SHNA (pts). Récemment (Hepatology 2014), le score SAF (S = stéatose, A = activité; F = fibrose) et l'algorithme de FLIP ont permis de classer les lésions hépatiques dans SNA et d'identifier les formes histologiques graves (FSH). L'objectif était de valider FibroMax utilisant SAF/FLIP chez les patients SNA.

### Patients et Méthodes

Les patients de deux cohortes SHNA (les pts consécutifs avec facteurs de risque métaboliques, centre tertiaire, cohorte 1) et d'un essai thérapeutique NASH multicentrique (cohorte 2), ont été inclus si les biopsies interprétables ont eu une rélecture centralisée et en aveuglette avec les algorithmes SAF/FLIP et FibroMax concomitant évalué prospectivement selon les algorithmes d'applicabilité et les seuils préalablement validés. Pour les scores semi quantitatifs les AUROCs ont été évaluées par les mesures Obuchowski (AUROC pondérées entre toutes les combinaisons de scores SAF pour réduire l'effet de spectre), réalisées per protocole (PP) et dans l'intention de diagnostiquer (ITD).

### Résultats

Deux cent sept patients ont été inclus ; 60% d'hommes, médiane d'âge 54yr, IMC 29kg/m<sup>2</sup>, taille biopsie 25mm; selon SAF/FLIP: 16 (8%) ont été classés comme non-stéatose non alcoolique (stéatose <5%), 64 (31%) comme stéatose sans SHNA et 127 (61%) SHNA. Les performances des tests sanguins par les AUROCs Obuchowski étaient hautement significatives (tous P <0,001) pour prédire les scores SAF et les catégories de FLIP : FibroTest 0.869 (0.014), SteatoTest 0.803 (0.018), ActiTest (activité) 0.846 (0.016) et ActiTest (SHNA) 0.699 (0.037). Les analyses de sensibilité effectuées en ITD, selon les cohortes, le genre et la taille de la biopsie ont donné des résultats similaires.

### Conclusion

Les biomarqueurs sanguins tels que SteatoTest, ActiTest et FibroTest étaient précis pour prédire la stéatose, l'activité et la fibrose (scores histologiques SAF) chez les patients avec SNA, avec et sans NASH.

\*Bedossa P. et al. Hepatology 2014

# Publications Scientifiques FibroTest/FibroMax

## Posters présentés à l'AFEF 2014

CA-78

2014  
HAA  
AshTest

### L'AshTest: une alternative non-invasive à la biopsie hépatique en cas de suspicion d'hépatite alcoolique aiguë sévère

Rudler M. (1) ; Mouri S. (2) ; Charlotte F. (3) ; Cluzel P. (4) ; Ngo Y. (5) ; Munteanu M. (6) ; Thabut D. (7) ; Poynard T. (8)

(1) Hépatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (2) Brain Liver Pitié-Salpêtrière Study Group (BLIPS), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (3) Service d'anatomo-pathologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (4) Service Hépatogastroentérologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (5) Unité d'Hépatologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris ; (6) Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (7) USI Hépatogastroentérologie, APHP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier La Pitié Salpêtrière, Paris

#### Introduction

Le diagnostic d'hépatite alcoolique aiguë (HAA) sévère repose sur la ponction biopsie hépatique (PBH), chez des maladies présentant un ictère d'apparition récente et ayant un score de Maddrey > 32. L'AshTest, une combinaison des 6 composants du FibroTest/ActiTest et de l'ALAT a été validée pour le diagnostic d'HAA dans une large population de buveurs excessifs.

#### But

Le but de cette étude était de valider la performance de l'Ashtest chez des malades avec cirrhose alcoolique et suspicion d'HAA sévère dans le but de réduire le recours à la PBH.

#### Patients et Méthodes

L'Ashtest a été évalué de façon prospective chez des patients hospitalisés en USI avec les critères suivants: 1) ictère < 3 mois, 2) Score de Maddrey > 32 à l'admission, 3) bilirubine > 50 micromol/l, 4) alcoolisme actif. Les critères d'exclusion étaient l'existence d'un carcinome hépatocellulaire avancé et une autre cause d'hépatopathie chronique. La PBH était réalisée par voie transjugulaire, et l'analyse histologique considérée comme le gold standard pour le diagnostic positif d'HAA (infiltrat à polynucléaires neutrophiles (PNN) et nécrose hépatocytaire), la sévérité histologique classée en 4 classes: nulle, moyenne, modérée, sévère. L'analyse histologique était réalisée par un anatomopathologiste expérimenté sans connaissance des résultats de l'AshTest. L'AshTest était réalisé sur sérum frais et analysé selon les mêmes cut-offs que dans la précédente étude.

#### Résultats

L'AshTest était non applicable chez 2 patients. 108 patients ont été inclus (sexe masculin 76%, âge moyen 56 ans, score de Child-Pugh 11, score de MELD 23, score de Maddrey 54, AshTest 0.87, taille de la biopsie 15mm, nombre de fragments 10). La prévalence de l'HAA modérée/sévère histologique était de 89%; une sévérité intermédiaire/sévère était de 54%, 29% et 30% pour la ballonisation, les PNN et les corps de Mallory, respectivement. Les performances de l'AshTest (tableau), évaluées par la méthode Obuchowski pour les scores semi-quantitatifs et AUROC pour les mesures binaires étaient hautement significatives pour le diagnostic d'HAA, ainsi que pour la ballonisation, les PNN et les corps de Mallory. Avec un cut-off à 0.5, la valeur prédictive positive était de 0.95. Un seul cas était clairement un faux positif de l'AshTest en raison d'une insuffisance cardiaque.

#### Conclusion

Cette étude confirme la performance de l'AshTest comme méthode alternative à la PBH et non-invasive chez des patients avec cirrhose alcoolique et suspicion d'HAA sévère, chez qui un traitement spécifique est nécessaire

Tableau 1. Performances de tests pour la cirrhose

| Histologie      | HAA              |                  | Ballonisation    |                  | Corps de Mallory |                  | PNN              |                  |
|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                 | O/N              | Score (0-3)      | O/N              | Score (0-3)      | O/N              | Score (0-3)      | O/N              | Score (0-3)      |
| Outcome         | AUROC            | Obuchowski       | AUROC            | Obuchowski       | AUROC            | Obuchowski       | AUROC            | Obuchowski       |
| Résultat        | 0.842<br>(0.059) | 0.842<br>(0.026) | 0.822<br>(0.065) | 0.865<br>(0.026) | 0.823<br>(0.059) | 0.849<br>(0.028) | 0.758<br>(0.073) | 0.882<br>(0.019) |
| Significativité | p<0.0001         |                  | p<0.0001         |                  | p<0.0001         |                  | p<0.0001         |                  |