

# Combinaison de Marqueurs Sanguins Non Invasifs (Fibrotest, Hepascore, APRI, et Forns) pour la prédiction de Fibrose du Foie chez les Patients Infectés par le VHC

Marc Bourlière<sup>1</sup>, Guillaume Pénaranda<sup>2</sup>, Christophe Renou<sup>3</sup>, Denis Ouzan<sup>4</sup>, Albert Tran<sup>5</sup>, Danielle Botta-Fridlund<sup>6</sup>, Eric Rosenthal<sup>5</sup>, Claire Wartelle<sup>7</sup>, Patrick Delasalle<sup>8</sup>, Isabelle Portal<sup>6</sup>, Paul Castellani<sup>1</sup>, Alessandra Rosenthal-Allier<sup>5</sup>, René Gerolami<sup>6</sup>, Laurence Lecomte<sup>1</sup>, Philippe Halfon<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Département d'hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille; <sup>2</sup>Département des études biostatistiques et épidémiologiques, CDL Pharma, Marseille; <sup>3</sup>Département d'hépatogastroentérologie, Hôpital d'Hyères, Hyères; <sup>4</sup>Département d'hépatogastroentérologie, Institut Arnault Tzanck, Saint Laurent du Var; <sup>5</sup>Département d'hépatogastroentérologie, Hôpital de l'Archet, Nice; <sup>6</sup>Département d'hépatogastroentérologie, Hôpital La Conception, Marseille; <sup>7</sup>Département d'hépatogastroentérologie, Hôpital d'Aix en Provence, Aix en Provence; <sup>8</sup>Cabinet d'hépatogastroentérologie, Grasse; <sup>9</sup>Département de virologie, Laboratoire Alphabio, Marseille, France

## Introduction

La biopsie hépatique est recommandée dans la prise en charge de patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). De nombreuses études ont évalué la performance de paramètres sanguins pour la prédiction de fibrose significative (Métavir $\geq$ F2) et cirrhose (Métavir F4), afin de réduire considérablement le nombre de biopsie hépatique effectuées.

Le but principal de cette étude était de valider un nouveau score prédictif de la fibrose et de la cirrhose «Hepascore» (Hep) en comparant ses performances diagnostiques avec celles du Fibrotest (FT). Le second but était de créer un algorithme décisionnel en combinant les scores Hep, FT, APRI, et Forns.

## Patients et Méthodes

467 patients infectés par le VHC ont été restrospectivement inclus depuis une étude indépendante Française multicentrique. Les prélèvements sanguins et la biopsie hépatique ont été effectués et dosés le même jour.

L'analyse des courbes ROC a été utilisée pour déterminer les performances des scores. Le test de Hanley-McNeil a été utilisé pour comparer l'aire sous les courbes ROC (AUC).

## Résultats

Le Tableau 1 montre les caractéristiques cliniques et biologiques des 467 patients.

Tableau 1: caractéristiques cliniques et biologiques des 467 patients

Moyenne (SD) age, années	47 (12)
Homme, n(%)	274 (59%)
Degré Fibrose du Foie, n(%)	
F0	68 (15%)
F1	168 (36%)
F2	101 (22%)
F3	95 (20%)
F4	35 (7%)
Moyenne (SD) taille, mm	19.69 (6.38)
Médiane Espaces Portes [Range], n	9 [2 ;36]
Moyenne (SD) AZM, g/L	2.67 (1.03)
Moyenne (SD) Haptoglobine, g/L	0.97 (0.47)
Moyenne (SD) APOA1, g/L	1.51 (0.35)
Moyenne (SD) Bilirubine, $\mu$ mol/L	10.95 (5.66)
Moyenne (SD) GGT, IU/L	78.50 (114.33)
Moyenne (SD) AST, IU/L	65.91 (58.38)
Moyenne (SD) ALT, IU/L	74.82 (64.77)
Moyenne (SD) Cholestérol, mg/dL	163.81 (55.23)
Moyenne (SD) Plaquettes, G/L	209.10 (59.27)
Moyenne (SD) Albumine, g/L	40.78 (5.38)

231/467 (50%) patients étaient (Métavir $\geq$ F2), 35/467 (8%) patients étaient (Métavir F4). La taille moyenne de la ponction biopsie hépatique étaient de 19.69  $\pm$  8.38 mm; la médiane du nombre d'espaces portes était 9 [range : 2 ;36].

La Figure 1 montre les box-plots de Hep et FT en fonction des degrés de fibrose définis par l'échelle Métavir.

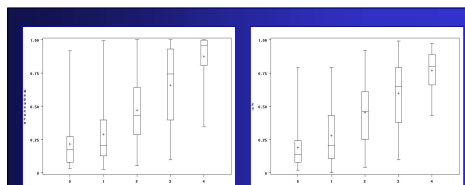


Figure 1: Box-plots de Hep et FT en fonction des degrés de fibrose définis par l'échelle Métavir

## Résultats

Les AUC respectives du score Hep pour le diagnostic de  $\geq$ F2, fibrose sévère (F3F4), et F4 étaient de 0.82 [IC 95%: 0.79 ;0.86], 0.84 [0.80 ;0.87], et 0.90 [0.87 ;0.93]. Les résultats précédents sont très proches de ceux du FT: 0.83 [0.79 ;0.86], 0.84 [0.80 ;0.87], et 0.89 [0.86 ;0.93] respectivement (aucune p-value n'était significative)(Figure 2).

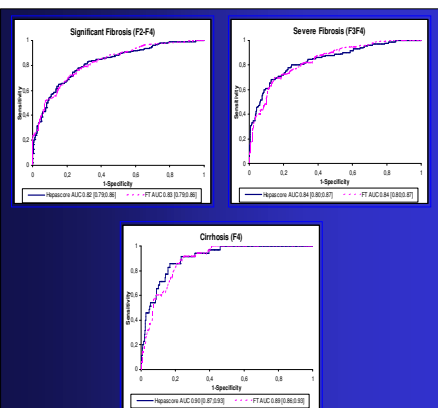


Figure 2: Courbes ROC pour Hep et FT pour le diagnostic de  $\geq$ F2, (F3F4), et (F4)

Les AUC d'Hep n'étaient pas significativement différentes de celles de FT

Les valeurs diagnostiques d'Hep et de FT pour le diagnostic de F0F1 vs. F2-F4, et pour le diagnostic de F0-F3 vs. F4 n'étaient pas significativement différentes (P NS)(Tableau 2).

Table 2: Valeurs diagnostiques de Hep et FT pour le diagnostic de F2-F4, et F4

	Hepascore	FT
F0F1 vs F2-F4	Seuil .0.50	
Sensibilité, % (IC 95%)	63 (57-69)	62 (58-68)
Spécificité, % (IC 95%)	86 (81-90)	84 (80-88)
VPN, % (IC 95%)	70 (65-75)	70 (64-75)
VPP, % (IC 95%)	82 (76-87)	80 (74-85)
F0-F3 vs F4	Seuil .0.85	
Sensibilité, % (IC 95%)	71 (57-83)	63 (48-76)
Spécificité, % (IC 95%)	88 (85-91)	88 (85-91)
VPN, % (IC 95%)	97 (96-99)	97 (95-98)
VPP, % (IC 95%)	33 (24-43)	29 (21-40)

La comparaison des AUC degré par degré de fibrose n'a montré aucune différence significative entre Hep et FT (Table 3).

Table 3: Comparaison degré par degré de fibrose entre Hep et FT

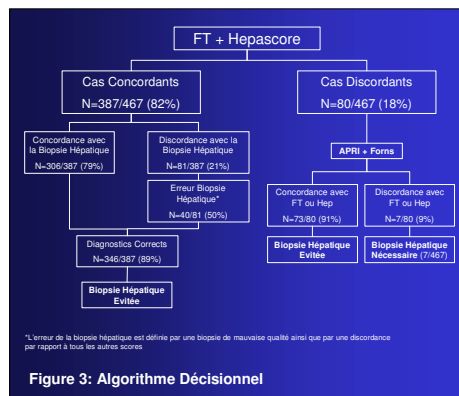
Degrés de Fibrose	Hepascore	Fibrotest	P
F0 vs F1	0.61 [0.54 ;0.67]	0.65 [0.59 ;0.71]	NS
F1 vs F2	0.73 [0.67 ;0.78]	0.71 [0.66 ;0.77]	NS
F2 vs F3	0.69 [0.62 ;0.76]	0.67 [0.60 ;0.74]	NS
F3 vs F4	0.74 [0.66 ;0.82]	0.71 [0.63 ;0.79]	NS
F0 vs F2	0.82 [0.75 ;0.88]	0.83 [0.77 ;0.88]	NS
F1 vs F3	0.83 [0.78 ;0.87]	0.84 [0.79 ;0.88]	NS
F2 vs F4	0.91 [0.85 ;0.95]	0.87 [0.79 ;0.92]	NS
F0 vs F3	0.89 [0.83 ;0.94]	0.91 [0.86 ;0.95]	NS
F1 vs F4	0.96 [0.92 ;0.98]	0.96 [0.93 ;0.99]	NS
F0 vs F4	0.99 [0.94 ;1]	0.98 [0.94 ;1]	NS

Un nouvel algorithme décisionnel peut être proposé (Figure 3). Si Hep avait été calculé seulement avec FT, 387/467 (82%) patients auraient été concordants entre Hep et FT. Parmi ces 387 patients, 306 (79%) auraient été concordants avec la biopsie hépatique.

## Résultats

Parmi les 81 (21%) autres patients, 40 (50%) auraient présentés une erreur de diagnostic due à une biopsie hépatique de mauvaise qualité (taille, espaces portes) et à une discordance par rapport à tous les autres scores (Hep, FT, APRI, et Forns). Ainsi 346/387 (89%) patients n'auraient pas eu besoin de biopsie hépatique.

En ajoutant les scores APRI et Forns aux 80/467 (18%) patients discordants entre Hep et FT, 73 (16%) patients auraient été concordants entre Hep et, APRI et/ou Forns, ou auraient été concordants entre FT et, APRI et/ou Forns. La biopsie hépatique n'aurait pas été utile chez ces 73 patients. Toutefois la biopsie hépatique aurait été nécessaire chez les 7/467 (2%) autres patients.



\*L'erreur de la biopsie hépatique est définie par une biopsie de mauvaise qualité ainsi que par une discordance par rapport à tous les autres scores

Figure 3: Algorithme Décisionnel

## Conclusions

Hepascore est un score précis pour la prédiction de fibrose. Ses performances diagnostiques sont semblables à celles du Fibrotest. En combinant Hepascore avec Fibrotest, APRI, et Forns, la biopsie hépatique aurait pu être évitée chez 460/467 (99%) patients.

## Remerciements

Nous tenons à remercier le Dr. Jean-Jacques Bertrand de l'Hôpital de Hyères; le Dr. Marie-France Masseyeff de l'Institut Arnault Tzanck, Saint Laurent du Var; le Dr. Didier Charrière de Cannes; Mme Gisèle Obrador de l'Hôpital La Conception, Marseille; M Romaric Deydier du Laboratoire Alphabio, Marseille; et les Drs. Souad Benali et Valérie Oulès de l'Hôpital Saint-Joseph, Marseille; pour la réalisation des analyses biologiques.