

Comment interpréter l'élasticité hépatique au cours des maladies rares du foie?



Victor de Lédighen MD PhD

Centre d'Investigation de la Fibrose
hépatique

CHU Bordeaux

8 décembre 2016

Recommandations Européennes

Clinical Practice Guidelines



EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis

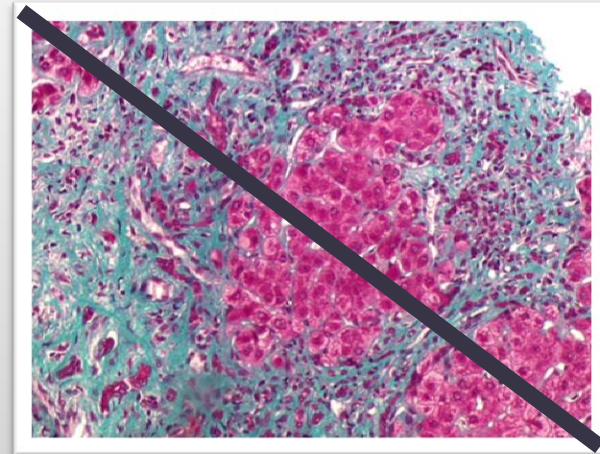
European Association for the Study of the Liver*,
Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado

Que demande-t-on aux méthodes non-invasives?

- ❑ Diagnostic de la sévérité de la maladie : cirrhose?

- ❑ Pronostic
 - ✓ Varices oesophagiennes
 - ✓ Carcinome hépatocellulaire

- ❑ Diagnostic histologique?



Elasticité hépatique

Quasi-static

Shear wave-based elastography

Dynamic

Real-Time
Elastography

Mecanical
push

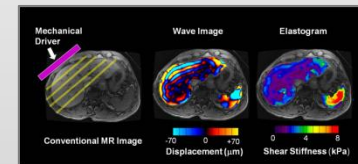
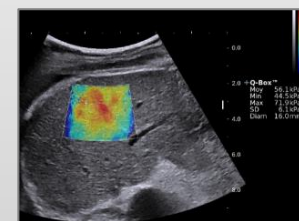
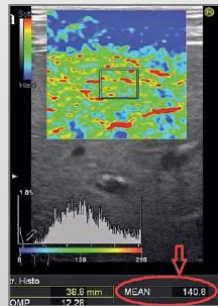
Focused acoustic
beams

Transient
elastography
FibroScan

ARFI

SuperSonic
SW Imaging

Elasto-MR



Sommaire

- ❑ Précautions d'utilisation
- ❑ Diagnostic de la fibrose
- ❑ Diagnostic de la cirrhose et pronostic
- ❑ Suivi des traitements

Sommaire

- ❑ Précautions d'utilisation
- ❑ Diagnostic de la fibrose
- ❑ Diagnostic de la cirrhose et pronostic
- ❑ Suivi des traitements

Mesure de l'élasticité hépatique par ultrasons



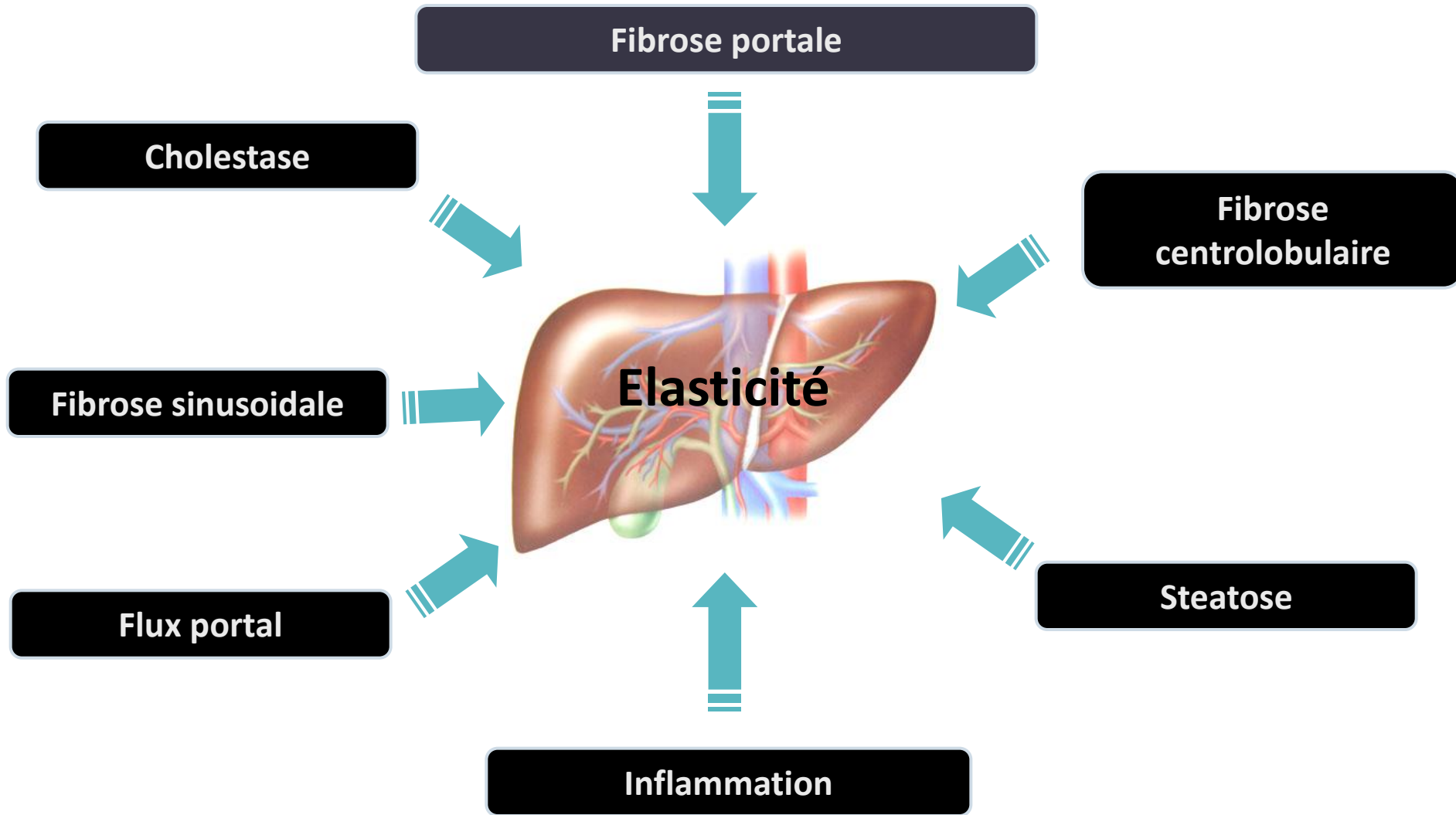
FibroScan – ARFI - SSI

Etre à jeun depuis au moins 2 heures

Mesure de l'élasticité hépatique par ultrasons

FibroScan	ARFI / 2D-SWE	Elasto-IRM
Avantages		
<ul style="list-style-type: none"> - Outil le mieux validé - Critères de qualité définis - Performance pour le diagnostic de cirrhose - Simple, rapide - Valeur pronostique 	<ul style="list-style-type: none"> - Implémentée sur un échographe - Sélection de la zone d'intérêt - Applicabilité > FS - Bonne performance pour le diagnostic de cirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> - Implémentée sur une IRM - Evaluation de l'ensemble du foie - Applicabilité > FS - Bonne performance (cirrhose)
Inconvénients		
<ul style="list-style-type: none"> - Applicabilité (80%) - Faux positifs (cholestase, foie cardiaque...) - Pas de sélection de la zone d'intérêt 	<ul style="list-style-type: none"> - Critères de qualité non définis - Valeur pronostique ? - 2D-SWE : moins bien validé - ARFI : unité ≠ FS 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite une IRM - Coûteux - Chronophage - Moins bien validé

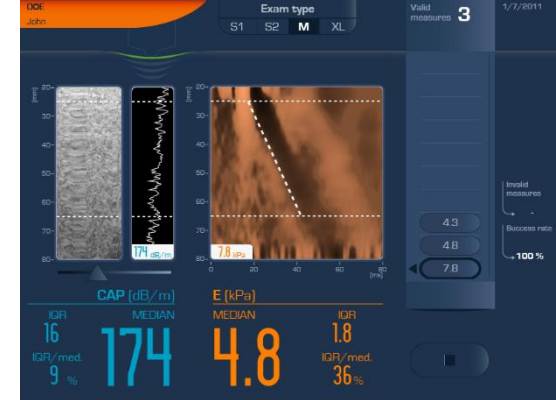
L'élasticité hépatique ne reflète pas que la fibrose hépatique



Interprétation FibroScan

10 mesures

Ratio IQR/LSM



		LSM (kPa)		
		< 7.1	7.1 – 12.5	≥ 12.5
IQR/LSM	≤ 0.10	Excellent		
	0.10 – 0,30	Moderate		
	> 0.30		Bad	

Valeurs normales d'élasticité hépatique

	Fibroscan	ARFI	SSI
Unités	kPa	m/s	kPa
Extrêmes	2 - 75	0.5 – 4.4	
Valeurs normales	< 5	0,85 - 1,25	< 5

Fibroscan

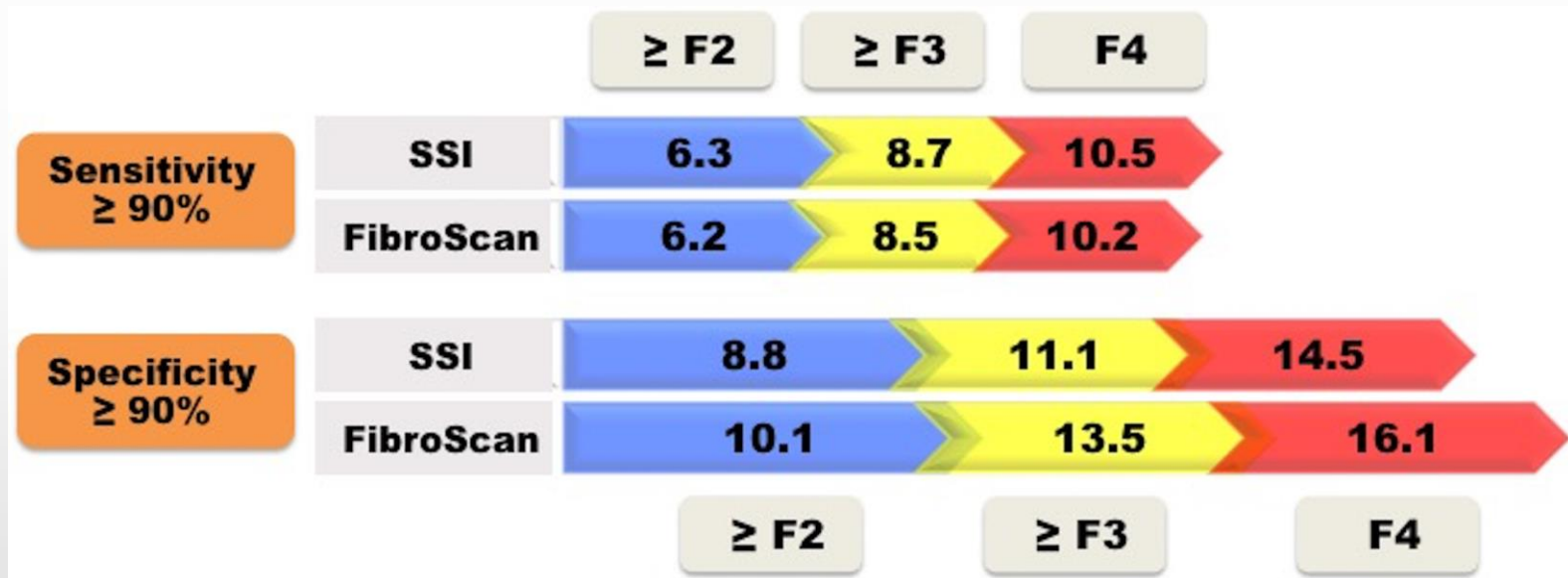
Sonde S1 : périmètre thoracique <45 cm

Sonde S2 : périmètre thoracique 45 – 75 cm

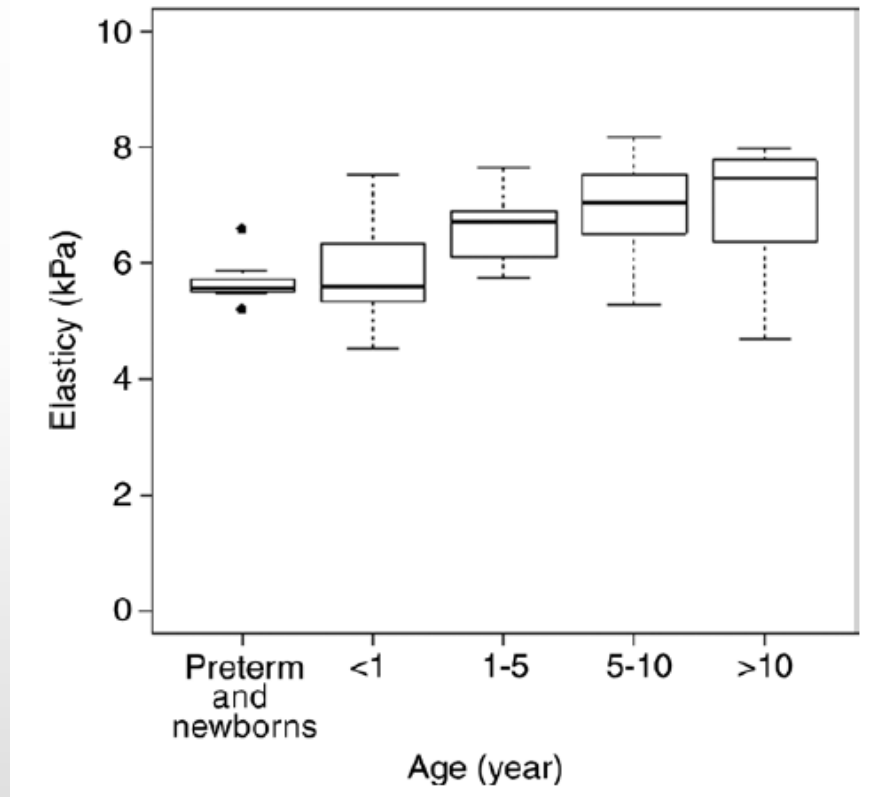
Pour interpréter le résultat, il faut connaître l'étiologie de la maladie chronique

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

Valeurs seuils selon les appareils Fibroscan/SSI



Valeurs normales chez les enfants (SSI)



En pédiatrie, la valeur seuil dépend aussi de l'étiologie de la maladie

Table 4 Liver stiffness measurement in every fibrosis stage by the disease group

Ishak fibrosis stage	All patients (<i>n</i> = 90) kPa	HCV (<i>n</i> = 50) kPa	AIH (<i>n</i> = 20) kPa	Wilson disease (<i>n</i> = 20) kPa
F0	5.10 ± 2.61	5.10 ± 2.61	--	--
F1	5.10 ± 1.45	5.13 ± 1.45	3.70	--
F2	7.32 ± 1.4	7.33 ± 1.32	7.50 ± 0.71	6.00
F3	9.88 ± 4.33	7.43 ± 1.73	16.15 ± 7.23	8.30 ± 0.84
F4	18.58 ± 8.57	--	21.43 ± 12.19	15.75 ± 0.96
F5	31.25 ± 10.38	--	36.08 ± 16.19	28.49 ± 4.93
F6	31.71 ± 6.13	--	32.75 ± 3.63	30.33 ± 9.87

Les valeurs seuils sont plus élevées au cours des hépatites auto-immunes

Take Home Messages

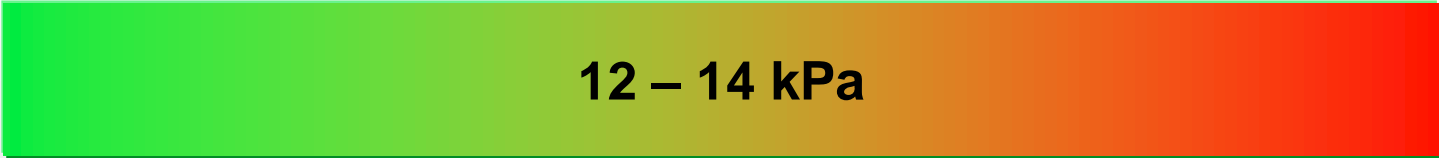
- ❑ Elasticité hépatique : attention à respecter les critères d'interprétabilité
- ❑ Mieux vaut ne pas rendre de résultat que de rendre un résultat erroné
- ❑ Peu d'études d'interprétabilité chez les enfants

Sommaire

- ❑ Précautions d'utilisation
- ❑ Diagnostic de la fibrose
- ❑ Pronostic de la maladie
- ❑ Suivi des traitements

Diagnostic de cirrhose au cours de l'hépatite C

- L'élasticité hépatique seule est suffisante



12 – 14 kPa

Elasticité hépatique et diagnostic de la fibrose – CBP

	Cut-off value (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
$F \geq 3$, AUC: 0.86 (95% CI: 0.72–0.94)	14.7	56	100	100	83
$F = 4$, AUC: 0.96 (95% CI: 0.87–0.99)	15.6	88	98	88	98

AUC, area under the curve; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; PBC, primary biliary cirrhosis.

Elasticité hépatique et fibrose - CSP

FibroScan

Stage	n	Cutoff (kPa)	SE	SP	PPV	NPV	ACC	AUROC
≥F1	55	6.6	0.67 (0.67)	0.80 (0.76)	0.97 (0.96)	0.18 (0.17)	0.68 (0.67)	0.70 (0.68)
≥F2	27	8.8	0.70 (0.67)	0.88 (0.85)	0.83 (0.79)	0.78 (0.76)	0.80 (0.77)	0.83 (0.80)
≥F3	13	9.6	0.93 (0.87)	0.83 (0.81)	0.62 (0.58)	0.97 (0.95)	0.85 (0.82)	0.93 (0.89)
F4	8	14.4	1.00 (0.92)	0.88 (0.87)	0.57 (0.53)	1.00 (0.99)	0.90 (0.88)	0.95 (0.91)

ACC: accuracy; AUROC: area under the receiver-operating characteristic curve; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value; SE: sensitivity; SP: specificity.

Elasticité hépatique et fibrose - CSP

MRE

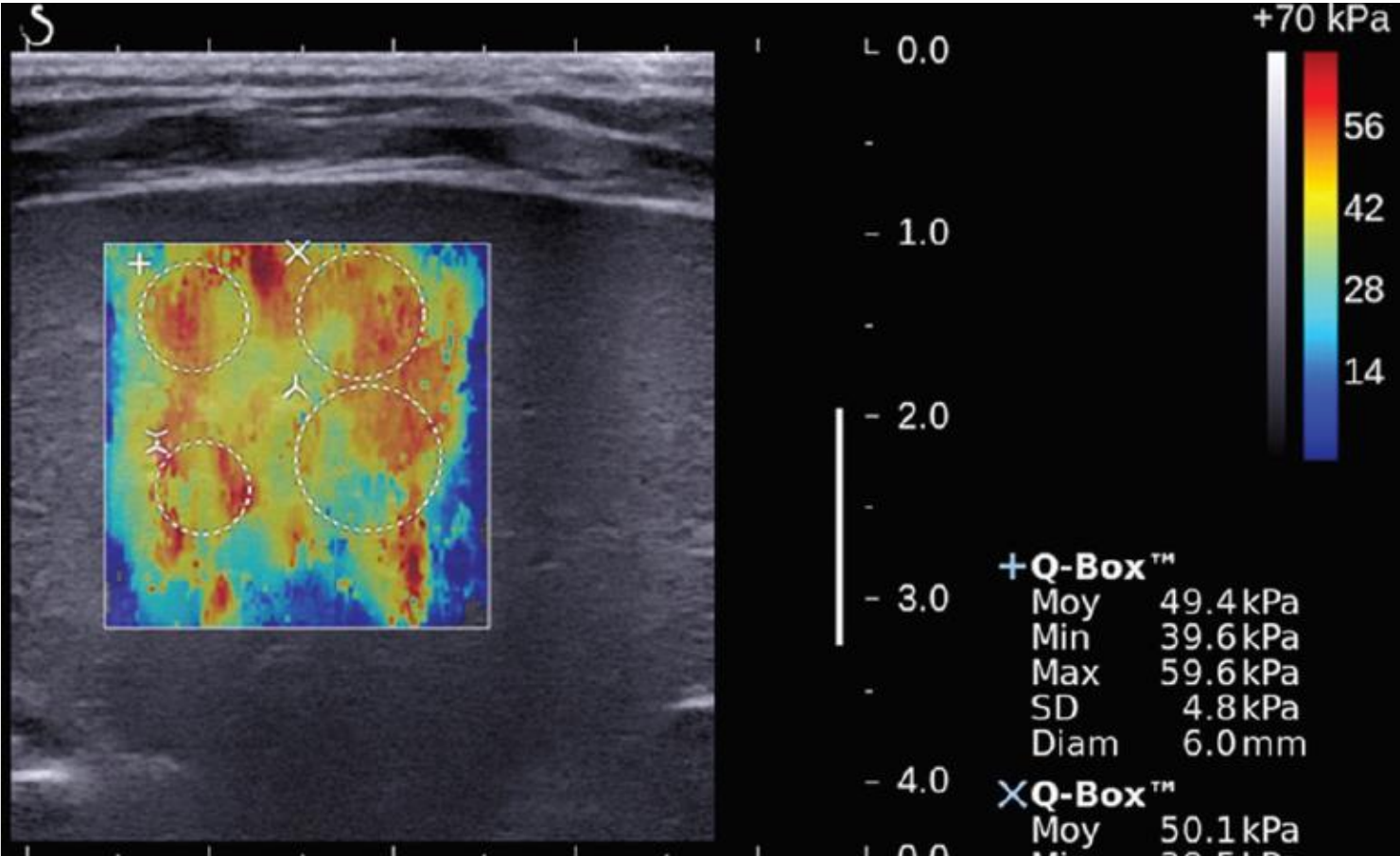
Fibrosis stage	True positive	True negative	Cut-off (kPa)	AUC	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
≥F1	15	4	2.41	0.97	0.94 (0.68–1.00)	1.00 (0.40–1.00)	1.00 (0.75–1.00)	0.80 (0.30–0.99)
≥F2	11	7	3.26	0.97	0.85 (0.54–0.97)	1.00 (0.56–1.00)	1.00 (0.68–1.00)	0.78 (0.40–0.96)
F4	4	15	4.93	0.99	1.00 (0.40–1.00)	0.94 (0.68–1.00)	0.80 (0.30–0.99)	1.00 (0.75–1.00)

Elasticité hépatique et maladies infantiles

Auteur	Méthode	Maladie	N	Résultats
Leschied JR	ARFI	Atrésie voies biliaires	6	V moyenne 3,14 m/s
Tomita H	ARFI	Atrésie voies biliaires	22	F2 AUC 0.83 F4 AUC 0.94
Manco M	ARFI	Mucoviscidose	75	V 1,12 m/s si CLD
Karlas T	ARFI & Fibroscan	Mucoviscidose	14	V si cirrhose 1,49 m/s 8 kPa
Witters P	Fibroscan	Mucoviscidose	66	AUC 0.92 pour le diagnostic clinico-biologique
Lee CK	Fibroscan	Toutes maladies	128	F3F4 AUC 0.83
Voutilainen S	FibroScan	Toutes maladies	99	F2 AUC 0.83

Leschied JR et al. *Pediatr Radiol* 2015;45:366-75 - Karlas T et al. *PlosOne* 2012;7:e42139 - Lee CK et al. *J Pediatr* 2013 - Witters P et al. *J Cystic Fibro* 2009 - Manco M et al. *J Cystic Fibro* 2012 – Tomita H et al. *Pediatr Radiol* 2016;46:1409-17 – Voutilainen S et al. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:658-63

Atrésie biliaire (enfant de 4 mois)



Elasticité hépatique et maladies de l'adulte

Auteur	Méthode	Maladie	N	Résultats
Xu Q	FibroScan	HAI	100	F2F3 AUC 0.88 – 6,4 kPa F4 AUC 0.91 12,5 kPa Pas d'influence ALAT ou activité
Hartl J	FibroScan	HAI	94	Cirrhose AUC 0.95 Valeur seuil 16 kPa
Kim RG	MRE	Déficit A1AT	11	3,3 kPa pour différencier patients avec fibrose hépatique
Sini M	FibroScan	Maladie de Wilson	35	6.6 kPa pour F2 8.4 kPa pour F3
Kitson MT	FibroScan	Mucoviscidose	50	8.1 kPa valeur seuil atteinte hépatique AUC 0.87

HAI. Faire plutôt la mesure 6 mois après le début du traitement

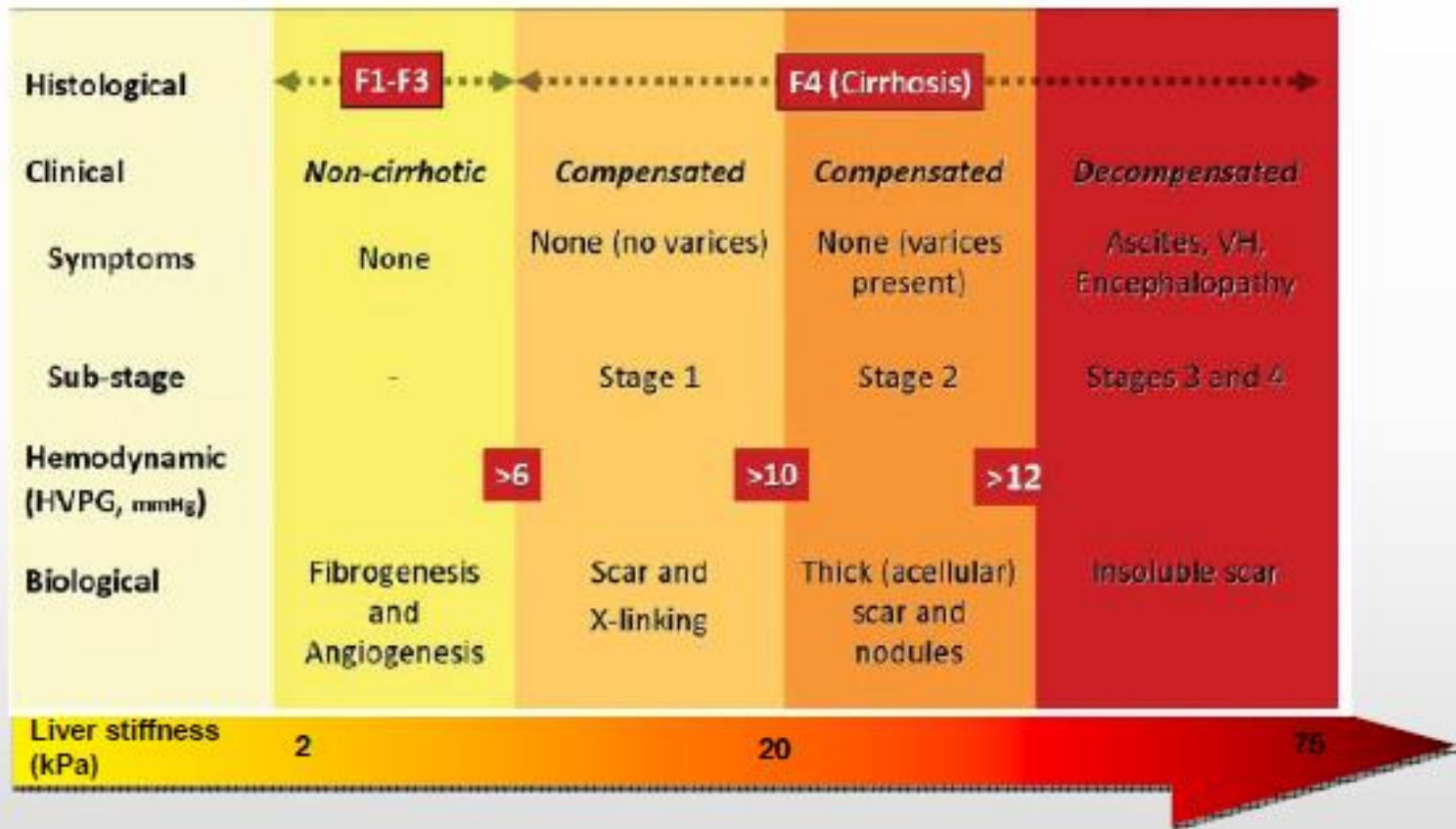
Take Home Messages

- ❑ Difficile de proposer des valeurs seuils pour le diagnostic de la fibrose et de la cirrhose au cours des maladies rares du foie
- ❑ Cependant, l'élasticité hépatique est corrélée à la fibrose hépatique et à la sévérité de l'atteinte hépatique
- ❑ Nécessité de cohortes multicentriques

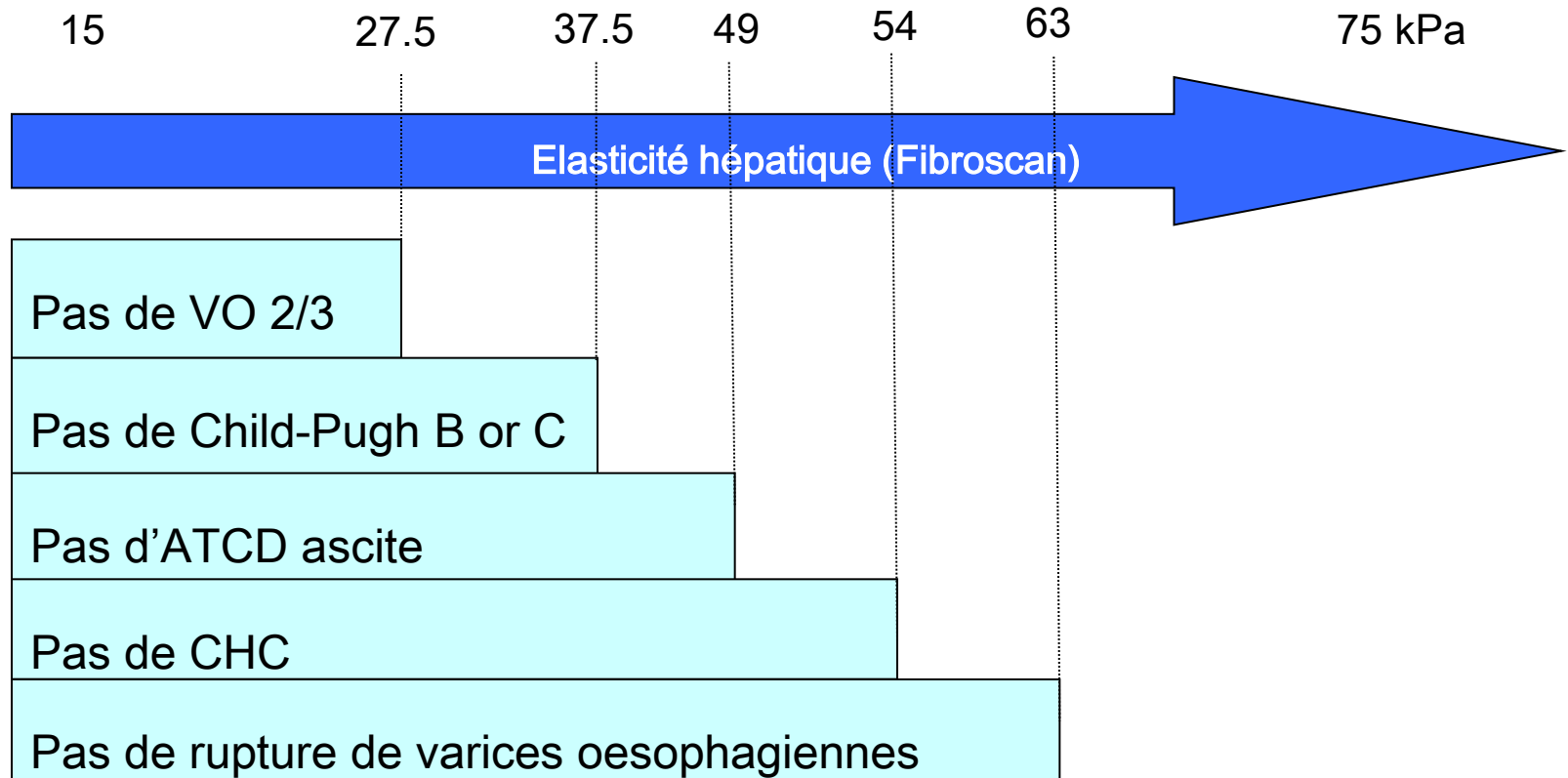
Sommaire

- ❑ Précautions d'utilisation
- ❑ Diagnostic de la fibrose
- ❑ Pronostic de la maladie
- ❑ Suivi des traitements

Elasticité hépatique et sévérité de la cirrhose

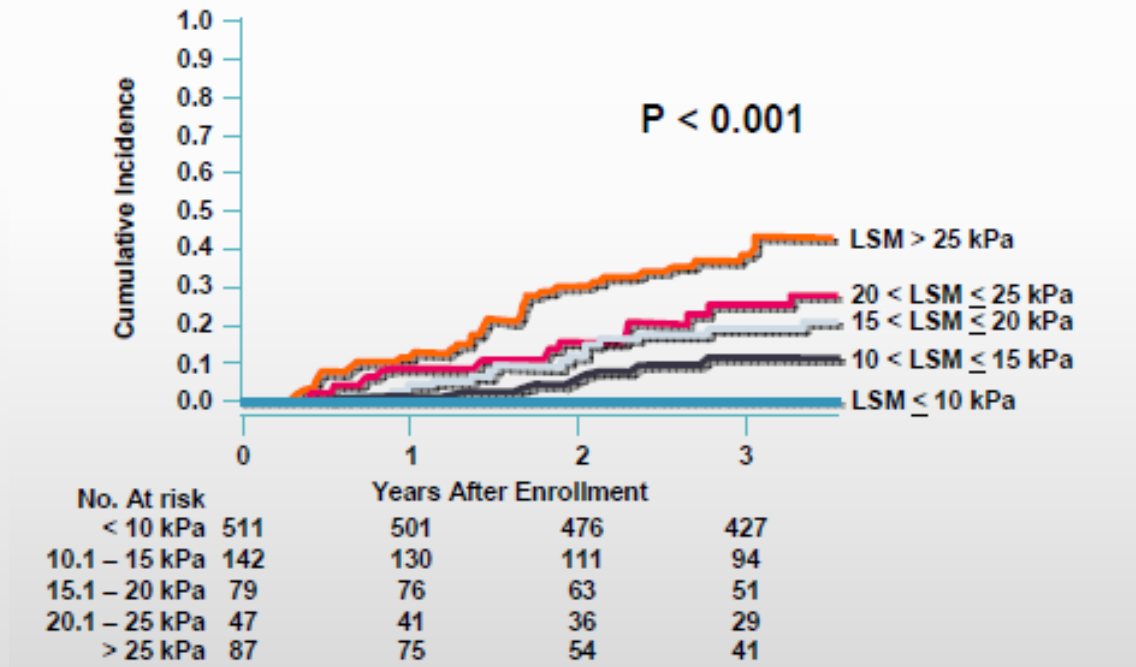


Elasticité et sévérité de la cirrhose



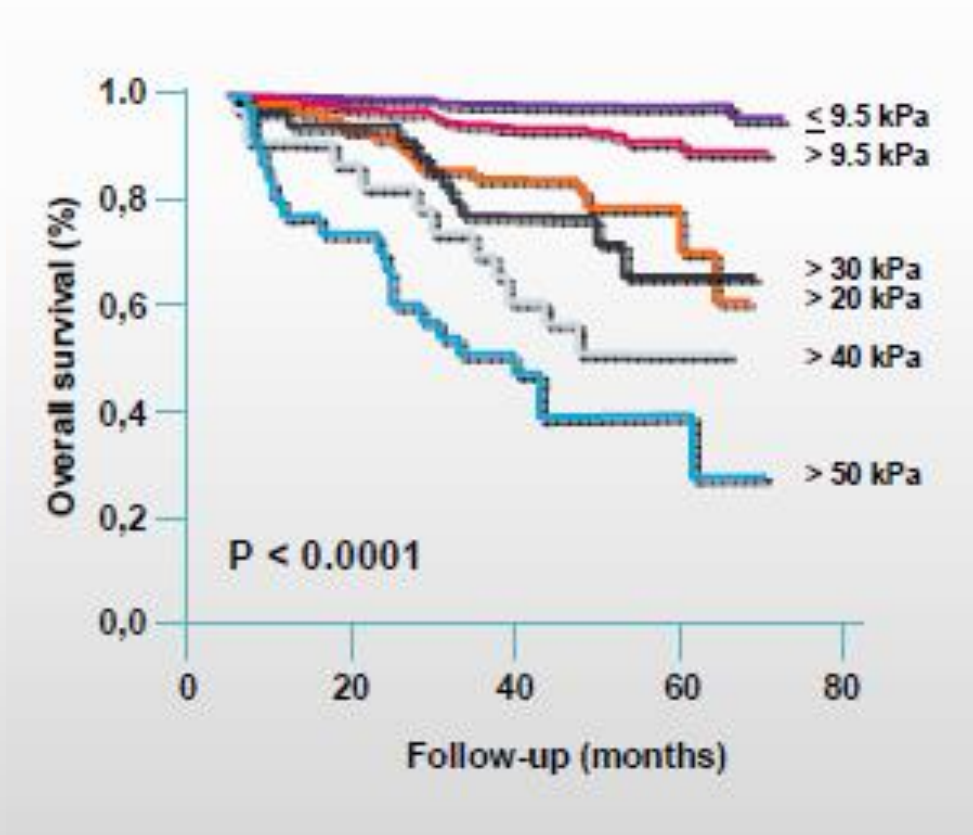
Elasticité hépatique est associée au risque de CHC

- 866 patients VHC suivis durant 3 ans
- CHC durant le suivi : 77

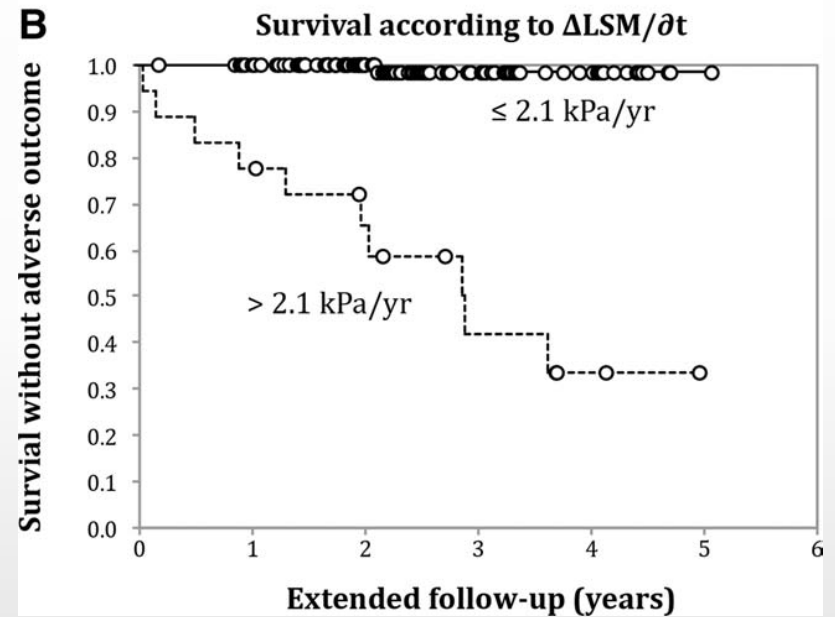
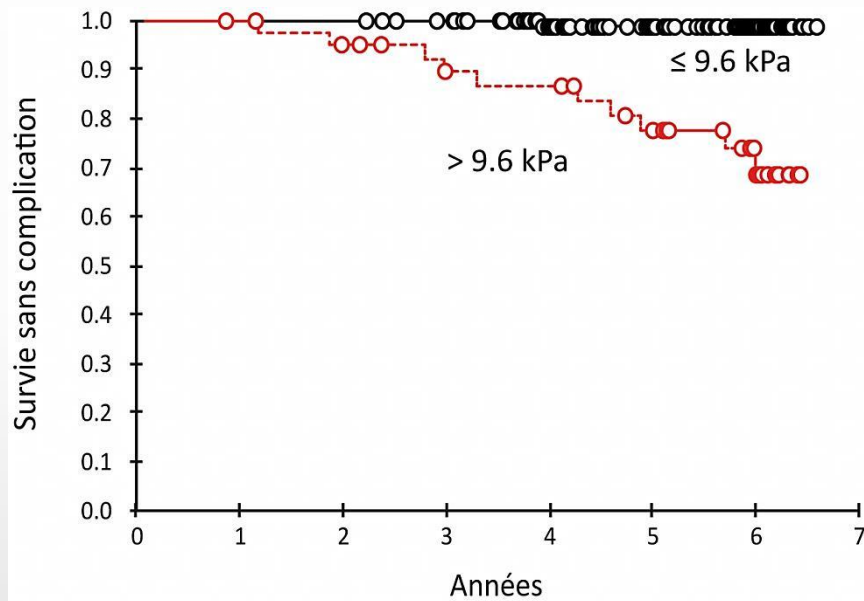


L'élasticité hépatique est associée à la survie globale

- 1457 patients VHC suivis 5 ans
- Survie globale : 91.7%

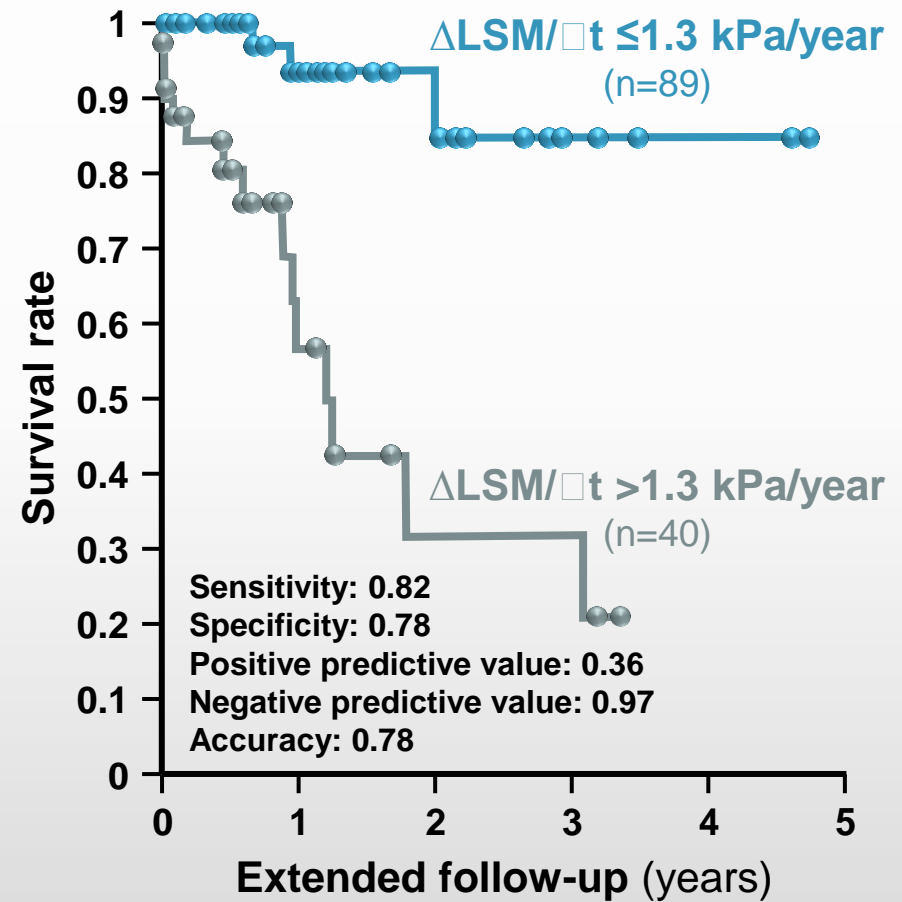
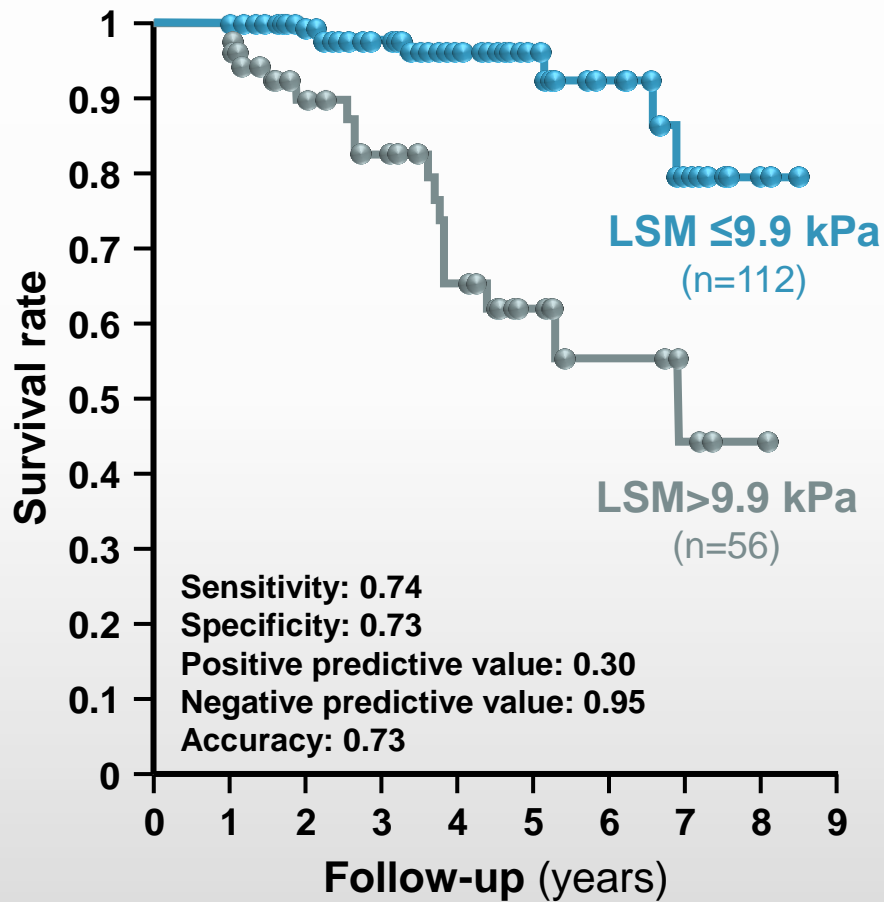


Elasticité hépatique et survie - CBP



Elasticité hépatique et survie - CSP

FibroScan



Elasticité hépatique et fibrose - CSP

MRE (kPa)
Risque de décompensation

Faible

4.5

Intermédiaire

6

Elevé

Elasticité hépatique et hypertension portale

Auteur	Méthode	Maladie	N	AUC VO	Seuil VO (kPa)
Colecchia A	FibroScan	Après Kasai	31	0,92	10.6
Chongsrisawat V	FibroScan	Après Kasai	73	0.89	12.7
Tomita H	ARFI	Après Kasai	24	0.90	1,94 m/s
Rath T	FibroScan	Mucoviscidose	70	0.86	11.5
Kitson MT	FibroScan	Mucoviscidose	23	0.91	8.9
Manco M	ARFI	Mucoviscidose	75		1,25 m/s

Take Home Messages

- L'élasticité hépatique est associée :
 - à la sévérité de la cirrhose
 - au risque de CHC
 - à la survie globale

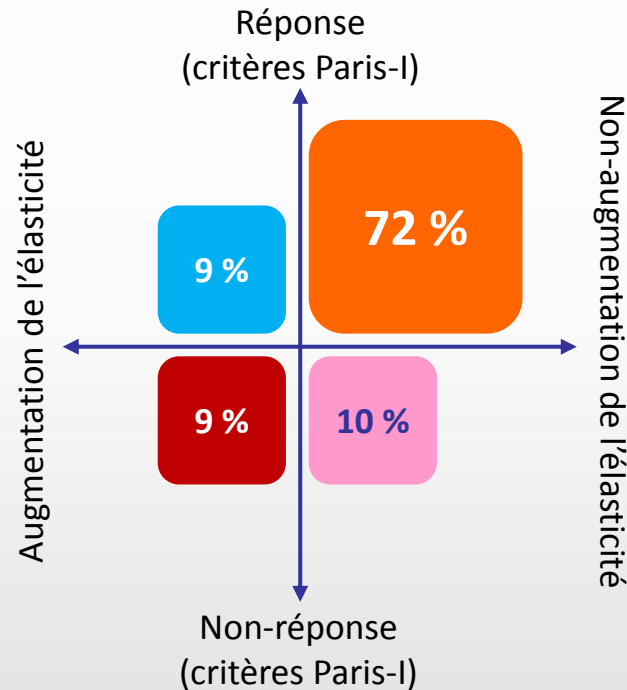
- Cependant, aucune valeur seuil n'est pour l'instant disponible en pratique pour mettre en place le dépistage
 - des varices oesophagiennes
 - du CHC

Sommaire

- ❑ Précautions d'utilisation
- ❑ Diagnostic de la fibrose
- ❑ Pronostic de la maladie
- ❑ Suivi des traitements

CBP : évolution de l'élasticité hépatique et non-réponse biochimique

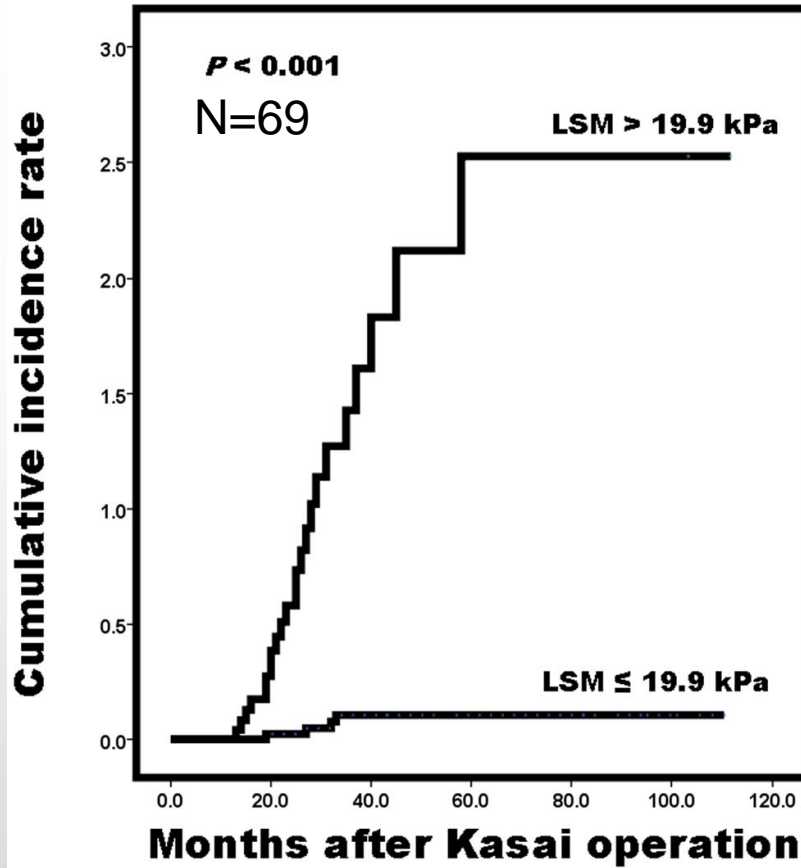
- 172 patients avec Cholangite Biliaire Primitive traités par AUCD (13-15 mg/kg/j)
- Rôle de l'élasticité hépatique (FibroScan®) comme marqueur intermédiaire de la fibrose en fonction de la réponse biochimique (critères de Paris-I) ?



- ➔ ≈20 % des CBP traités par AUCD ont une progression de l'élasticité hépatique
- ➔ La progression de l'élasticité est associée à la non-réponse biochimique
- ➔ ≈10 % patients sont répondeurs biochimiques avec progression de l'élasticité : sous-groupe à risque ?

Après Kasai, l'élasticité hépatique est prédictive de la survenue de complications hépatiques

Fibroscan



ARFI

$N=19$
Transplantation
hépatique chez tous
les patients avec
élasticité > 2 m/s

Take Home Messages

- ❑ L'élasticité hépatique est prédictive des complications
- ❑ L'élasticité hépatique s'aggrave lorsque la maladie s'aggrave
- ❑ Pas encore d'algorithme décisionnel en fonction de l'évolution de l'élasticité hépatique

Conclusion

Conclusion

- ❑ L'élasticité hépatique est un outil d'évaluation de la sévérité et du pronostic des maladies chroniques du foie, y compris des maladies rares du foie
- ❑ FILFOIE pourrait être une formidable plateforme de cohortes multicentriques d'évaluation de l'élasticité hépatique au cours des maladies rares du foie

Merci



victor.deledinghen@chu-bordeaux.fr



Liver Fibrosis SYMPOSIUM

22-23 June, 2017
Bordeaux, France

Scientific Meeting organised by Victor de Lédinghen

Scientific Committee

Jérôme Boursier, Fabio Marra,
Valérie Paradis, Stanislas Pol, Giada Sebastiani



With the partnership of

