

Co-infection VIH VHC

Evaluation de la fibrose hépatique
Quelle(s) technique(s) choisir en 2007 ?

et quel rapport avec l'EPP ?



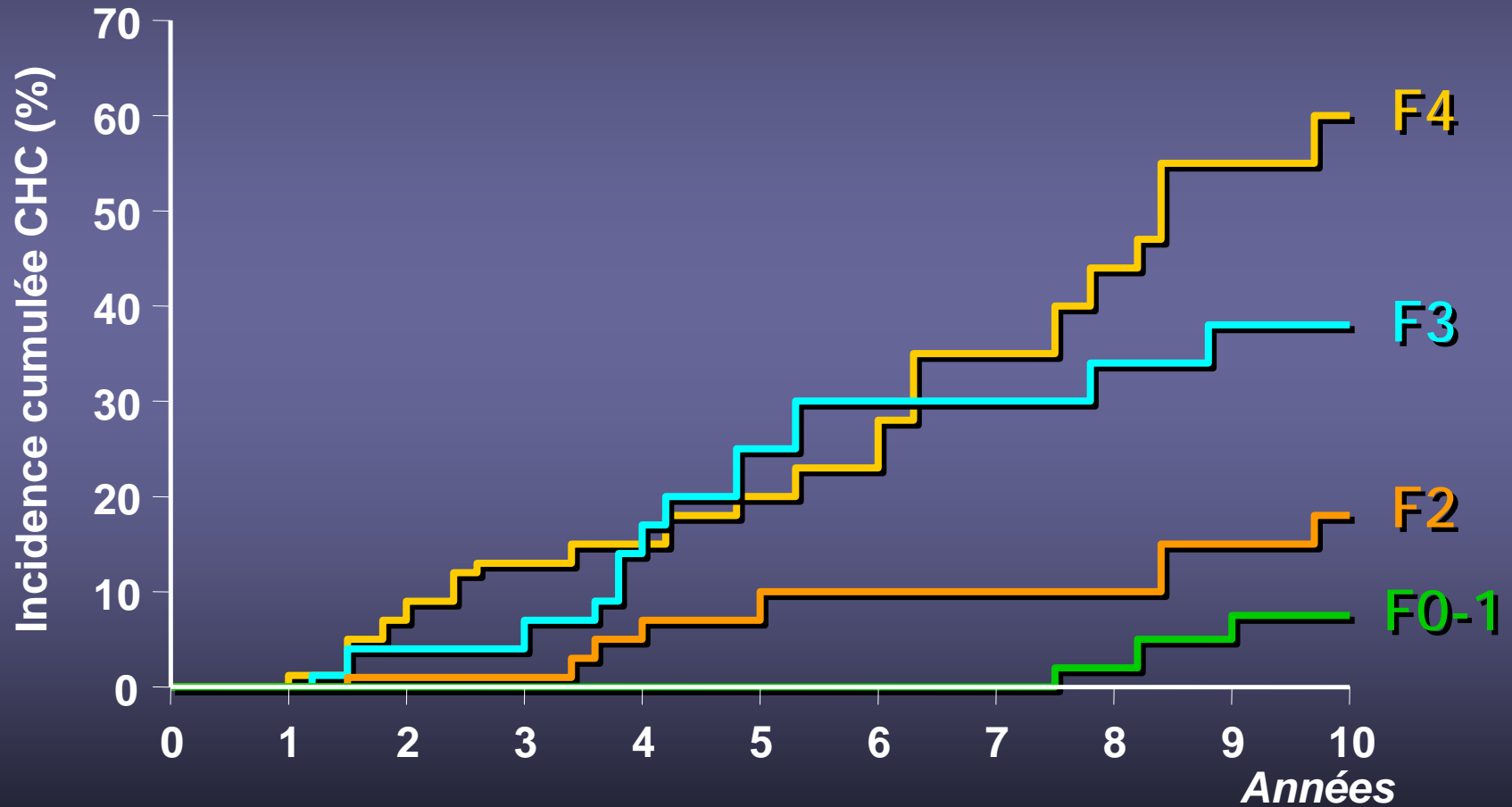
La progression de la fibrose hépatique...

Surement plus rapide que dans la mono infection VHC:
estimation entre 0.15 et 0.20 UF par an, soit de F0 à F4 en 20 ans...
... si la progression est linéaire...
... en l'absence de comorbidités associées...

Peu de données chez VIH VHC... car les études comparant 2 PBH sont rares...
n=33 patients bi biopsiés, CD4 = 500 à PBH n°1, 80% sous HAART...
VPF = 0.25 UF/an
Sous population qui progresse de 0.5 UF/an,
sans corrélation avec CD4, traitement, ancienneté de l'infection VHC, stade A
ou F initial.
En tout cas, 2/3 des patients augmentaient leurs fibrose entre les deux PBH

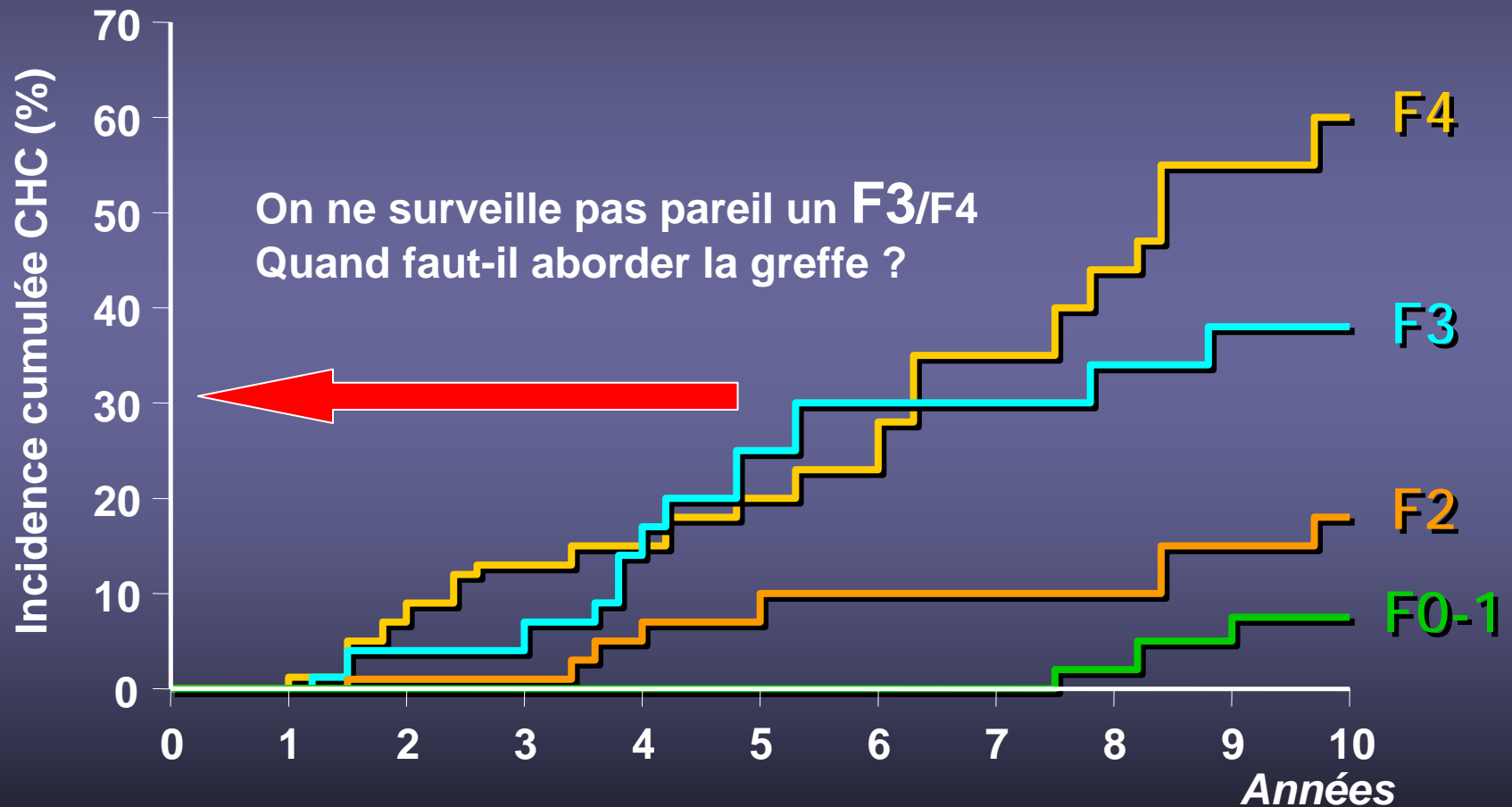
Pourquoi dépister les F4 ?

(490 patients VHC non traités)



Pourquoi dépister les F4 ?

(490 patients VHC non traités)



Des études trop nombreuses...

Alameda County, 2000...

1021 patients infectés par le VIH

271 co-infectés (36%)

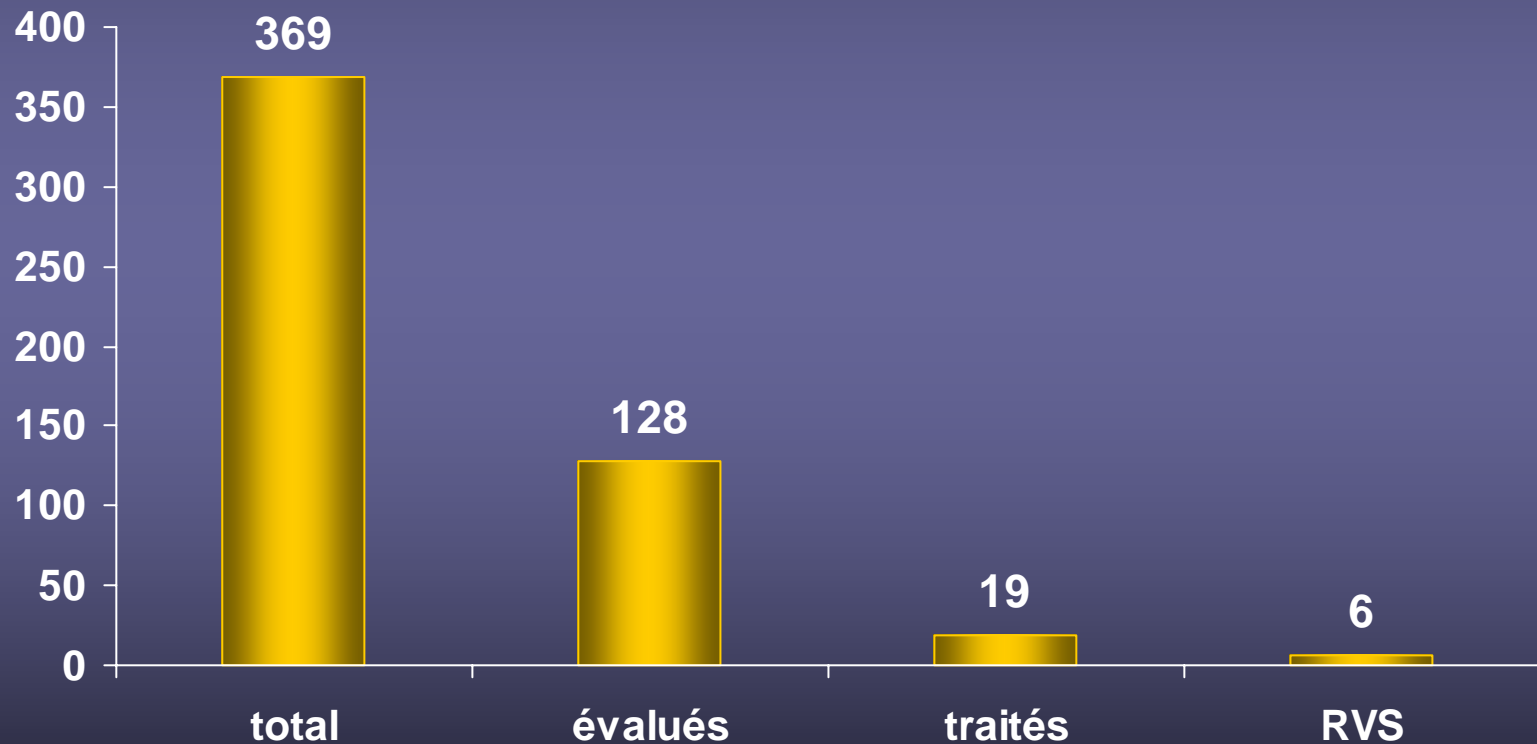
vaccination VHB = 42%

Patients ayant reçu un traitement et ayant guéri...

n=5... (<2%... des co-infectés)

Des études trop nombreuses...

- 369 patients co-infectés VIH-VHC



Evalués = test génotypique réalisé
Guéris = Réponse virologique soutenue (RVS)

Alors pourquoi cette sous évaluation ?

- mélange de facteurs limitant la prise en charge (anémie, UDIV, insertion sociale) et d'a priori relatifs à la tolérance du traitement anti-VHC (ATCD ψ , alcool,...)
- la cirrhose est un facteur incitatif (mais trop tardif..??)
- une sous évaluation non justifiée des patients avec des CD4 bas...
- même si les TAA sont normales + + +
- seule la PBH était disponible

Les techniques « alternatives » d'évaluation de la fibrose hépatique...

Les marqueurs sériques

- simples ou combinés,
- gratuits ou payants.

L'élastométrie hépatique

Les alternatives aux alternatives...

Marqueurs de fibrose hépatique

Poynard, 1991	Prothrombine, GGT, Apo A1	PGA
Bonacini, 1997	AST/ALAT, platelets, prothrombine	
Imbert-Bismut, 2001	sexe, age, bili, GGT, hapto., a2MG, apoA1	Fibrotest
Luo, 2002	glob/alb, platelets, AST/ALT	
Forns, 2002	age, GGT, cholesterol, platelets	
Kaul, 2002	sex, ang.spider angiomas, AST, platelets	
Wai, 2003	AST/platelets	APRI
Sud, 2004	age, AST, cholesterol, HOMA, alcohol	
Lainé, 2004	hyaluronate, transferin	
Rosenberg, 2004	age, hyalur., col IV, col VI, laminin, PIIINP, TIMP-1	ELF
Patel, 2004	TIMP-1, a2MG, hyaluronate	Fibrospect
Leroy, 2004	PIIIMP, MMP1	
Hui, 2005	BMI, platelets, albumin, bilirubin	
Lok, 2005	AST/ALT, platelets, INR	
Adams, 2005	bili, GGT, hyaluronate, a2MG, age, sex	Hepascore
Cales, 2005	AST, platelets, prothrombine, hyaluronate, urée, age	Fibrometre
Kelleher, 2005	ac. Hyaluronique, AST, albumin	SHASTA
Pol, 2006	plaquettes, ASAT, ALAT	FIB-4 ...

Marqueurs de fibrose hépatique

ASAT

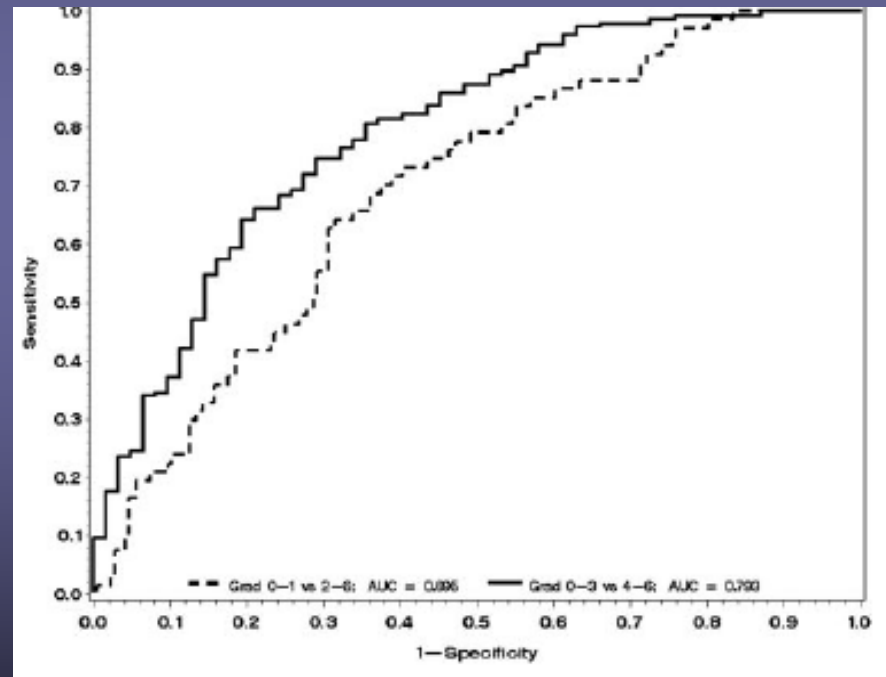
FIB - 4 = Age (A) x $\frac{\text{PLQ} \times (\text{ALAT})^{1/2}}{\text{PLQ} \times (\text{ALAT})^{1/2}}$ établi sur 555 patients d'APRICOT

Deux seuils confrontés à l'Ishak (0-6)

< 1.45, VPN = 90% que le patient ne soit pas Ishak 4-6 (Se 90%)

> 3.25, VPP = 65% que le patient soit Ishak 4-6 (Sp 97%)

Courbes AUROC entre 0.70 et 0.80



Avantages/ inconvénients des MS...

Pour

Facile à réaliser, non invasive, coût modéré / PBH (voire gratuit !)

Permet de classer les patients en 3 catégories

Ceux sans fibrose avancée

Ceux avec fibrose avancée et/ou cirrhose

Intermédiaires

Contre

Données principalement chez les patients VHC naïfs

Pas de validation externe (à l'exception du Fibrotest®)

Nécessité de standardisations des tests biochimiques

Influence possible des manifestations extra-hépatiques

Pas de consensus international

L'élastométrie hépatique

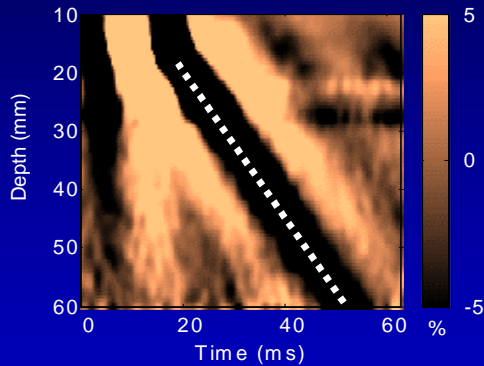
FibroScan®



L'élastométrie hépatique

FibroScan : principe

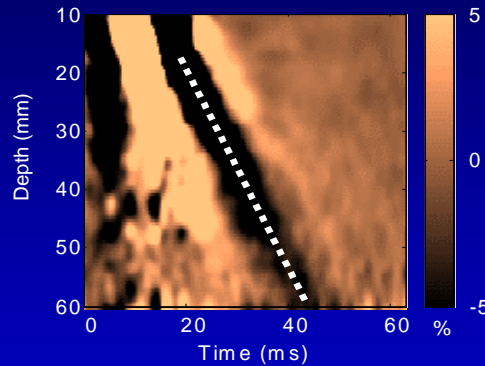
Images de déformations obtenues dans le foie *in vivo*



$V_s = 1.0 \text{ m/s}$

$E = 3.0 \text{ kPa}$

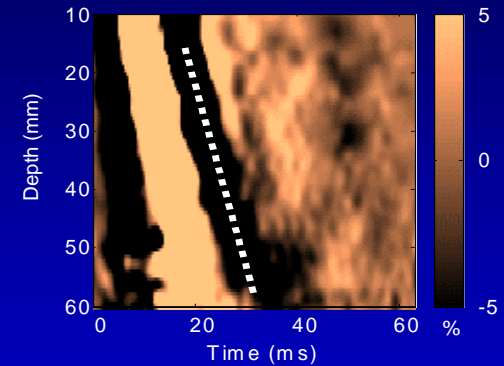
F0



$V_s = 1.6 \text{ m/s}$

$E = 7.7 \text{ kPa}$

F2



$V_s = 3.0 \text{ m/s}$

$E = 27.0 \text{ kPa}$

F4

Sandrin et al. *UMB* 2003; 12: 1705-13

Les résultats dans la co-infection VIH VHC

72 VIH VHC patients inclus (PBH 20mm)

F0F1	40%
F2	10%
F3F4	30%

Elastométrie, MS, et histologie

Les résultats dans la co-infection VIH VHC

	F2F3F4 Versus F0F1	F4 Versus F0F1F2F3
AUROC curve (95% CI)	0.72 (0.60 to 0.84)	0.97 (0.94 to 1.0)
Direct performance		
Cutoff (kPa)	4.5	11.8
Sensitivity	93.2 (81.3 to 98.6)	100 (80.5 to 100.0)
Specificity	17.9 (6.1 to 36.9)	92.7 (82.4 to 98.0)

Excellent pour les F4 !!

Avantages/ inconvénients de l'élastométrie...

Pour

Facile à réaliser, rapide, coût de l'examen modéré

Spécifique pour la fibrose avancée/cirrhose

Permet de classer les patients en 3 catégories

 Ceux sans fibrose avancée

 Ceux avec fibrose avancée et/ou cirrhose

 Intermédiaires

Variable continue / stades Metavir (interprétation, surveillance)

Contre

Prix de l'appareil

Obésité : échec fréquent

Règles strictes d'interprétation de l'examen (TDR, IQR + + +)

Cut-off imprécis dans la co-infection

Perturbé dans les « conditions aiguës » (cytolyse hépatique)

Perturbé si stéatose abondante (60% !!?)

Les « erreurs » des techniques alternatives existent

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

Les « erreurs » des techniques alternatives existent

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76%, de chances d'être F2+

Les « erreurs » des techniques alternatives existent

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76%, de chances d'être F2+

Femme 47 ans, co-infectée VIH VHC, ASAT 160, ALAT 160, PLQ 150, hépatite médicamenteuse probable

Les « erreurs » des techniques alternatives existent

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76%, de chances d'être F2+

Femme 47 ans, co-infectée VIH VHC, ASAT 160, ALAT 160, PLQ 150, hépatite médicamenteuse probable

APRI = 1.54... fibrose significative (F2/F3) avec VPP 91%

Les « erreurs » des techniques alternatives existent

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76%, de chances d'être F2+

Femme 47 ans, co-infectée VIH VHC, ASAT 160, ALAT 160, PLQ 150, hépatite médicamenteuse probable

APRI = 1.54... fibrose significative (F2/F3) avec VPP 91%

Patient co-infecté VIH VHC sous atazanavir (bili élevée)

Les « erreurs » des techniques alternatives existent

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76%, de chances d'être F2+

Femme 47 ans, co-infectée VIH VHC, ASAT 160, ALAT 160, PLQ 150, hépatite médicamenteuse probable

APRI = 1.54... fibrose significative (F2/F3) avec VPP 91%

Homme co-infecté VIH VHC sous Reyataz (bili élevée)

FT pris en faute avec une augmentation isolée de la bili

Les « erreurs » des techniques alternatives existent

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76%, de chances d'être F2+

Femme 47 ans, co-infectée VIH VHC, ASAT 160, ALAT 160, PLQ 150, hépatite médicamenteuse probable

APRI = 1.54... fibrose significative (F2/F3) avec VPP 91%

Homme co-infecté VIH VHC sous atazanavir (bili élevée)

FT pris en faute avec une augmentation isolée de la bili

Fibroscan...

Les « erreurs » des techniques alternatives existent

Mme N... âgée de 40 ans, co-infection VIH VHC.

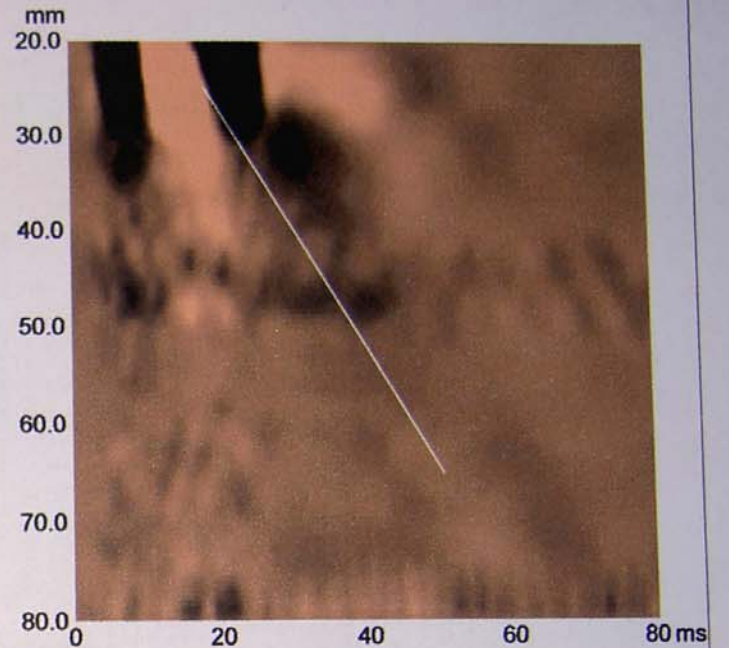
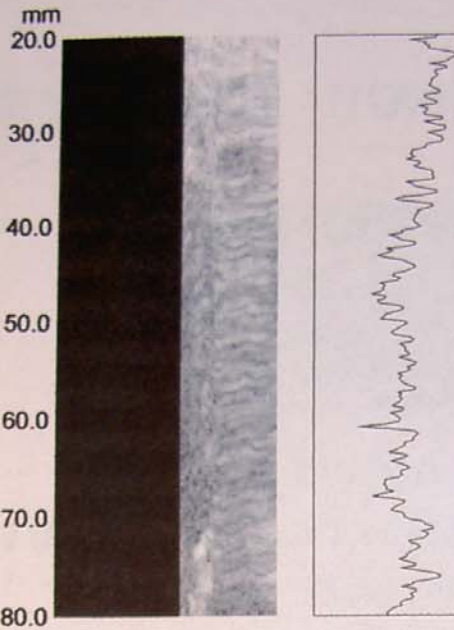
Actuellement sous TZV, CD4 = 466, CV 4215

Observance bof

BH N, alpha FP N, FT A0F1, AH N

BMI = 20

FS en novembre 2006 = 5.9 kPa...



Date de naissance
26/10/1966

Opérateur
PHB

Date
04/07/07 17:48

Durée de l'examen
00:03:25

Elasticité (KPa)

- (01) E = 4.7 KPA
- (02) E = 7.3 KPA
- (03) E = 5.2 KPA
- (04) E = 6.1 KPA
- (05) E = 3.4 KPA

Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides, de la médiane (IQR) et du taux de réussite.



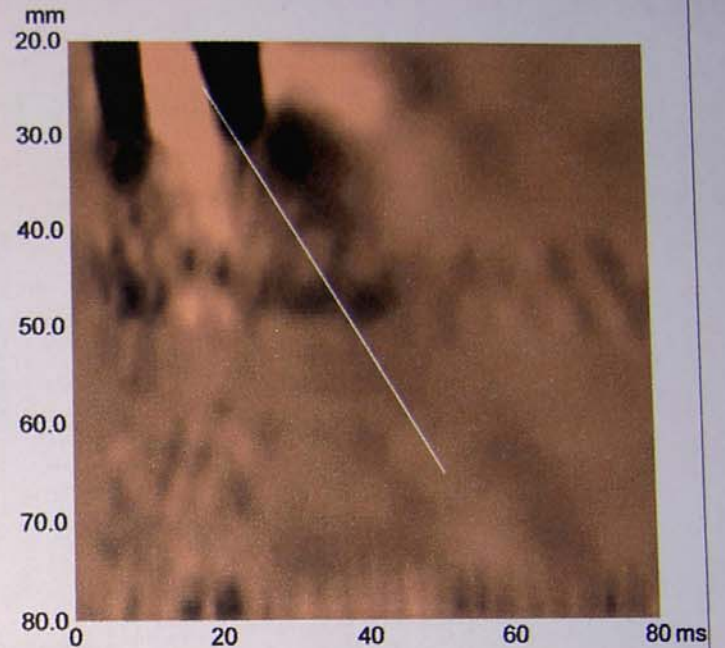
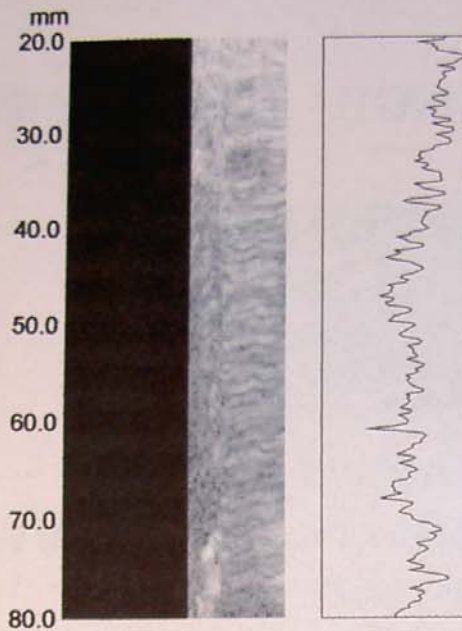
Date de naissance
26/10/1966

Opérateur
PHB

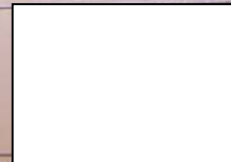
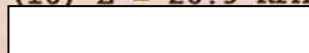
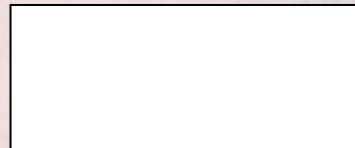
Date
04/07/07 17:48

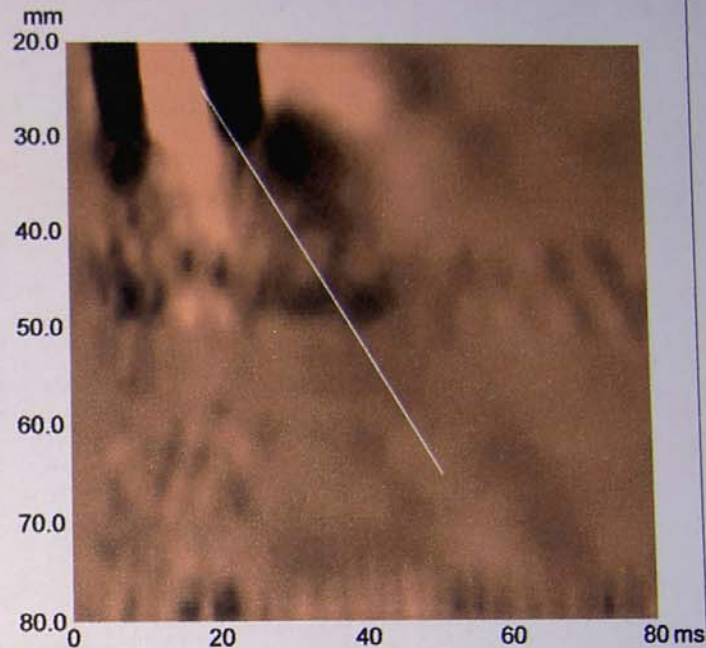
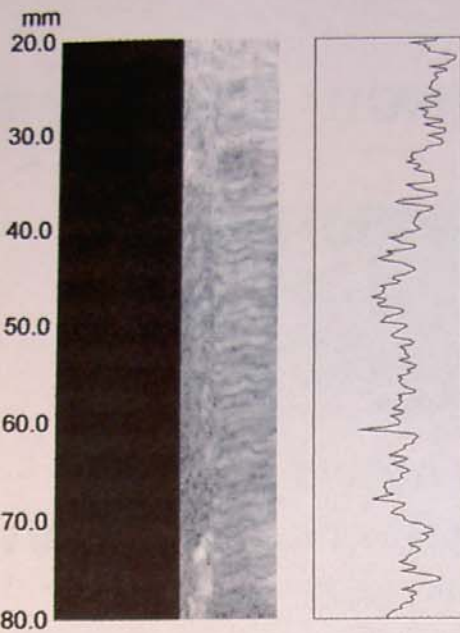
Durée de l'examen
00:03:25

Elasticité (KPa)



- (01) E = 4.7 KPA
- (02) E = 7.3 KPA
- (03) E = 5.2 KPA
- (04) E = 6.1 KPA
- (05) E = 3.4 KPA
- (06) E = 14.0 KPA
- (07) E = 14.8 KPA
- (08) E = 21.8 KPA
- (09) E = 20.4 KPA
- (10) E = 20.9 KPA





Date de naissance
26/10/1966

Opérateur
PHB

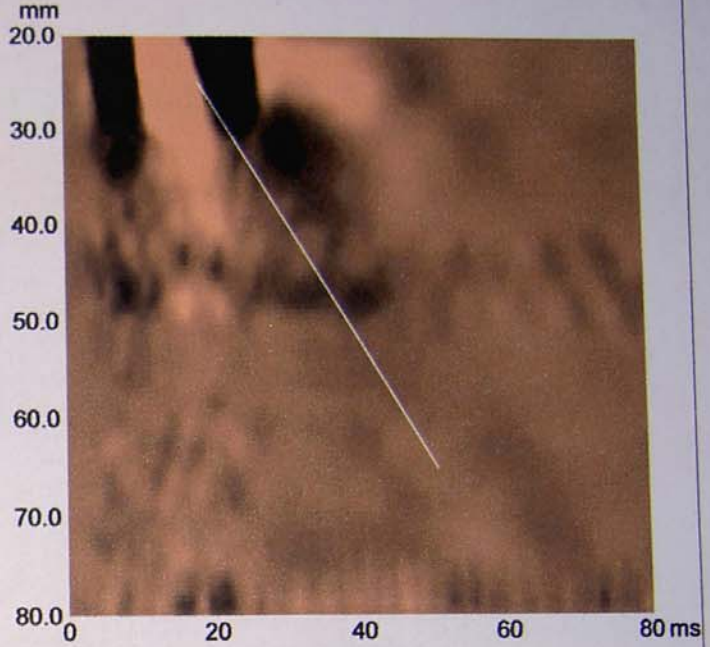
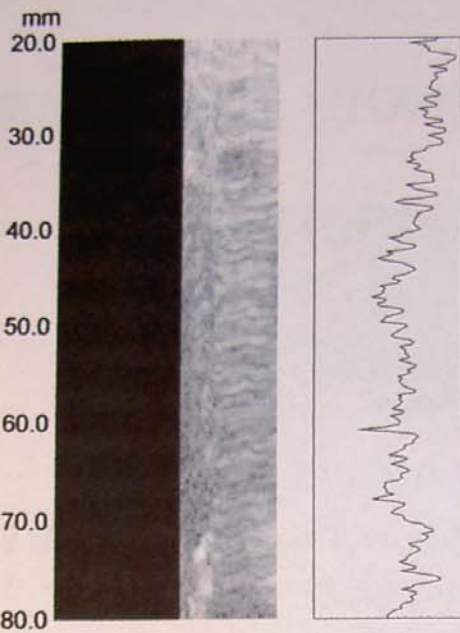
Date
04/07/07 17:48

Durée de l'examen
00:03:25

Elasticité (KPa)

- (01) E = 4.7 KPA
- (02) E = 7.3 KPA
- (03) E = 5.2 KPA
- (04) E = 6.1 KPA
- (05) E = 3.4 KPA
- (06) E = 14.0 KPA
- (07) E = 14.8 KPA
- (08) E = 21.8 KPA
- (09) E = 20.4 KPA
- (10) E = 20.9 KPA
- (11) E = 5.7 KPA
- (12) E = 34.3 KPA
- (13) E = 13.8 KPA

Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides de la rigidité hépatique (LQV) et du taux de réussite.



Date de naissance
26/10/1966

Opérateur
PHB

Date
04/07/07 17:48

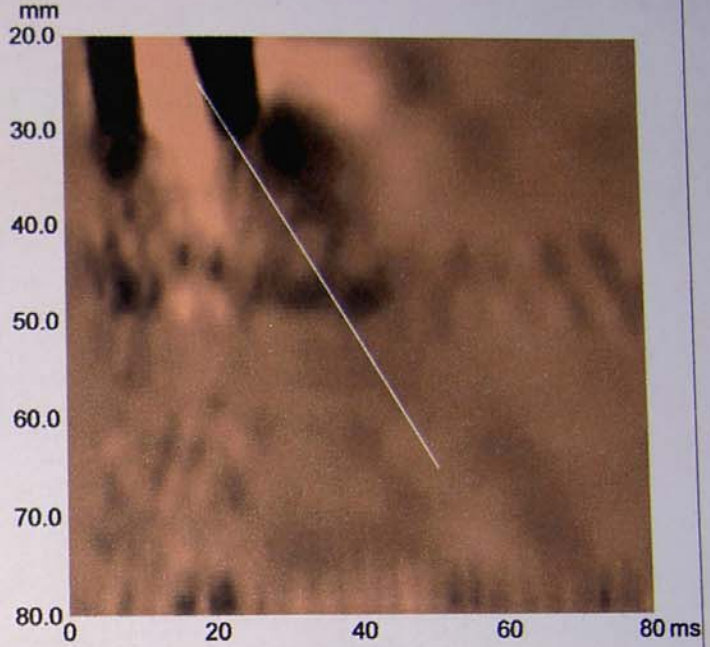
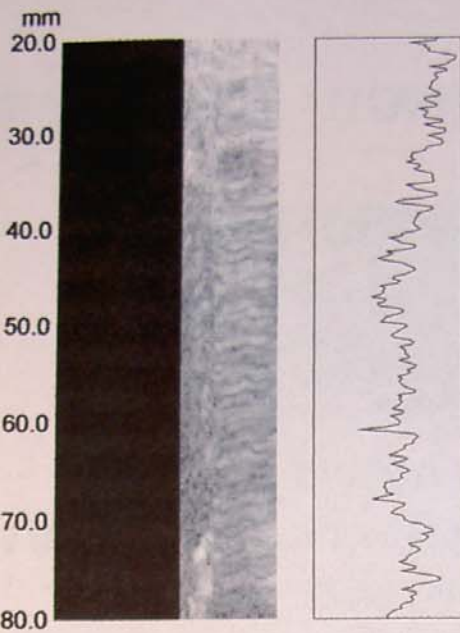
Durée de l'examen
00:03:25

Elasticité (KPa)

13.8

- (01) E = 4.7 KPA
- (02) E = 7.3 KPA
- (03) E = 5.2 KPA
- (04) E = 6.1 KPA
- (05) E = 3.4 KPA
- (06) E = 14.0 KPA
- (07) E = 14.8 KPA
- (08) E = 21.8 KPA
- (09) E = 20.4 KPA
- (10) E = 20.9 KPA
- (11) E = 5.7 KPA
- (12) E = 34.3 KPA
- (13) E = 13.8 KPA

Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides de la rigidité hépatique (LQV) et du taux de réussite.



Date de naissance
26/10/1966

Opérateur
PHB

Date
04/07/07 17:48

Durée de l'examen
00:03:25

Elasticité (KPa)

13.8

- (01) E = 4.7 KPA
- (02) E = 7.3 KPA
- (03) E = 5.2 KPA
- (04) E = 6.1 KPA
- (05) E = 3.4 KPA
- (06) E = 14.0 KPA
- (07) E = 14.8 KPA
- (08) E = 21.8 KPA
- (09) E = 20.4 KPA
- (10) E = 20.9 KPA
- (11) E = 5.7 KPA
- (12) E = 34.3 KPA
- (13) E = 13.8 KPA

TdR
100%

Test n° 1
Valide 13
Invalide 0

Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides de la rigidité hépatique (LQF) et du taux de réussite.



Date de naissance
26/10/1966

Opérateur
PHB

Date
04/07/07 17:48

Durée de l'examen
00:03:25

Elasticité (KPa)

13.8

IQR (KPa)

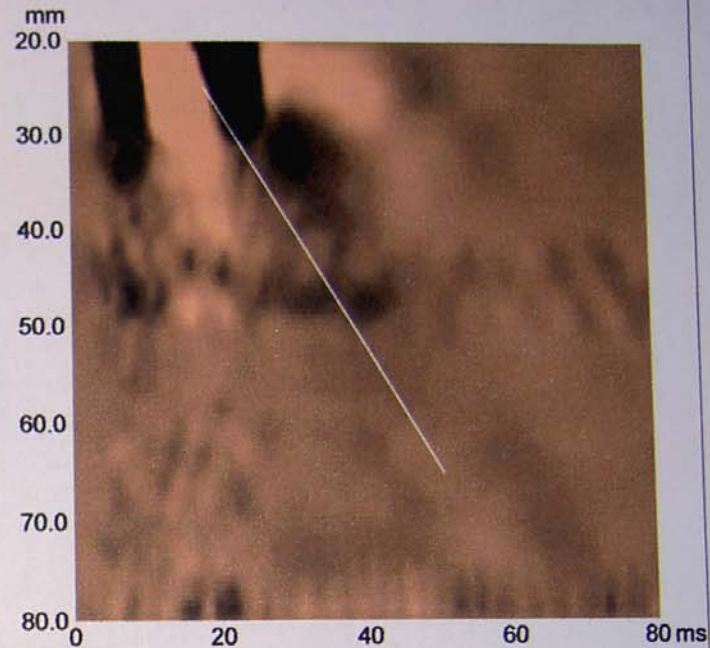
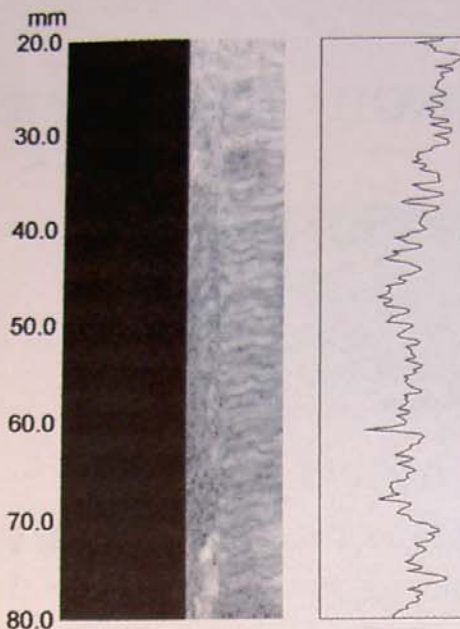
14.7

EC (KPa)

4.7

TdR

100%



(01) E = 4.7 KPA

(02) E = 7.3 KPA

(03) E = 5.2 KPA

(04) E = 6.1 KPA

(05) E = 3.4 KPA

(06) E = 14.0 KPA

(07) E = 14.8 KPA

(08) E = 21.8 KPA

(09) E = 20.4 KPA

(10) E = 20.9 KPA

(11) E = 5.7 KPA

(12) E = 34.3 KPA

(13) E = 13.8 KPA

Test n° 1

Valide 13

Invalide 0

Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides de la rigidité hépatique (IQE) et du taux de réussite.

Les « erreurs » des techniques alternatives existent...

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76%, de chances d'être F2+

Femme 47 ans, co-infectée VIH VHC, ASAT 160, ALAT 160, PLQ 150, hépatite médicamenteuse probable

APRI = 1.54... fibrose significative (F2/F3) avec VPP 91%

Homme co-infecté VIH VHC sous atazanavir (bili élevée)

FT pris en faute avec une augmentation isolée de la bili

Fibroscan...

Les « erreurs » des techniques alternatives existent...

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76%, de chances d'être F2+

Femme 47 ans, co-infectée VIH VHC, ASAT 160, ALAT 160, HOU 150, Hépatite médicamenteuse probable

... ET CE SONT PARFOIS DES ERREURS LIEES A NOS PRATIQUES ET/OU AU MOMENT DE REALISATION DU TEST

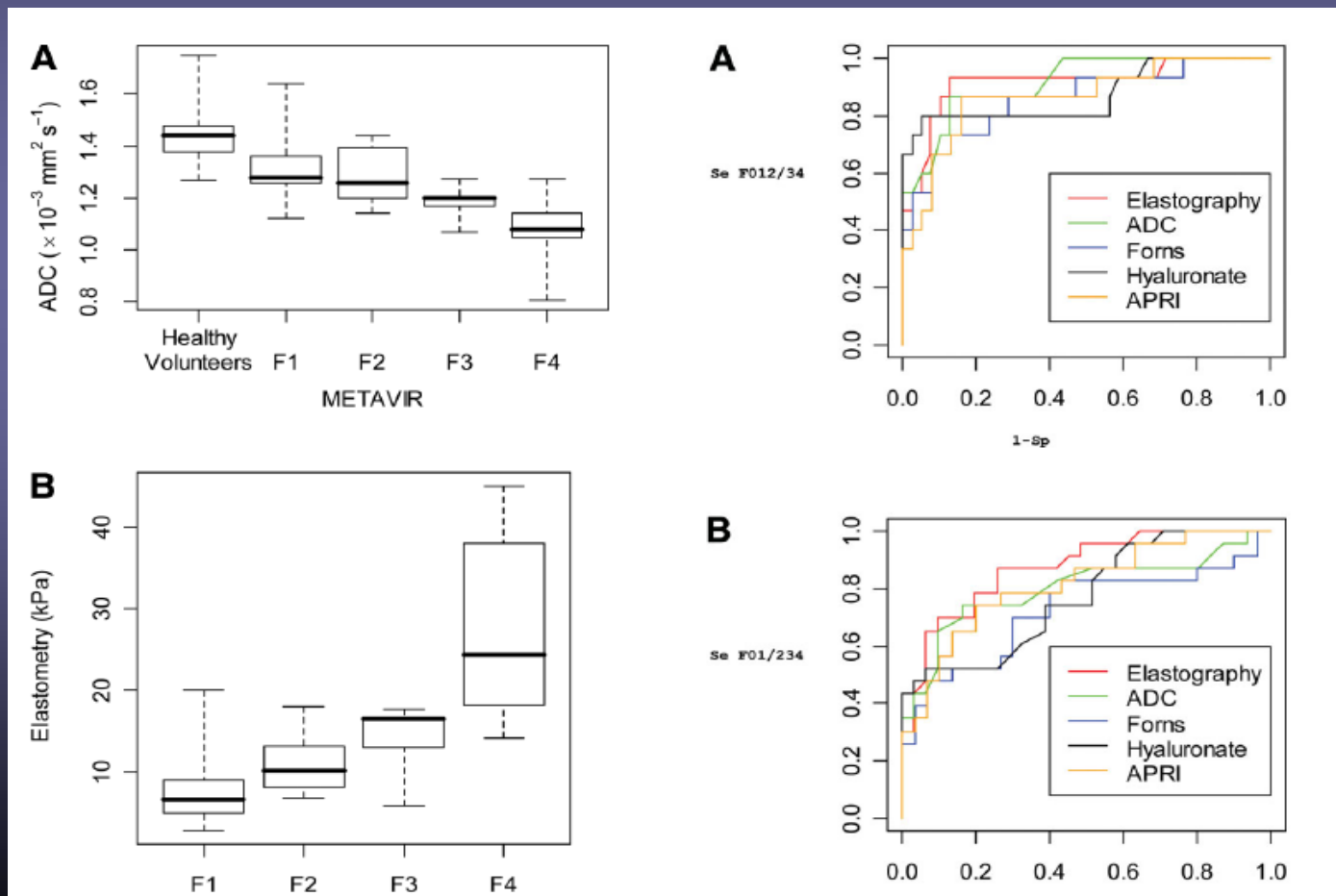
Homme co-infecté VIH VHC sous atazanavir (bili élevée)

FT pris en faute avec une augmentation isolée de la bili

Fibroscan...

Les alternatives... aux alternatives... (1)

- L'IRM à diffusion pondérée** et la mesure du coefficient de diffusion de l'eau...
- le tissu analysé renvoie un signal différent en fonction de sa teneur en eau.
 - les résultats montrent que ce coefficient diminue dans la cirrhose



Les alternatives... aux alternatives... (2)

La protéomique

Profil de sécrétion protéique associé à une pathologie donnée...

Appareil SELDI / MALDI - TOF

Bons résultats dans le VHB et dans certaines tumeurs.

Résultats prometteurs dans le VHC...

Un panel de 4 marqueurs associés à la présence d'un CHC versus cirrhose (Se=100%, Sp= 85%, AUROC 0.943)

un panel de 5 marqueurs associés à la présence d'une cirrhose versus F1/F2 (Se = 85%, Sp = 100%, AUROC 0.976)

mais reproductibilité...

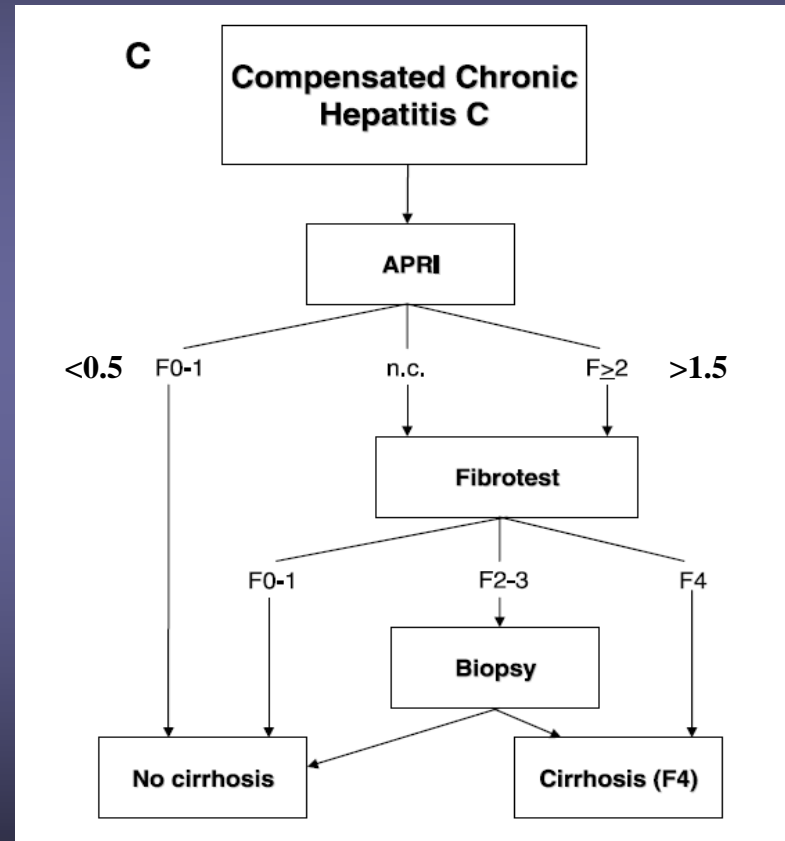
mais plate forme...

mais le coût...

mais rien dans la co-infection VIH VHC...

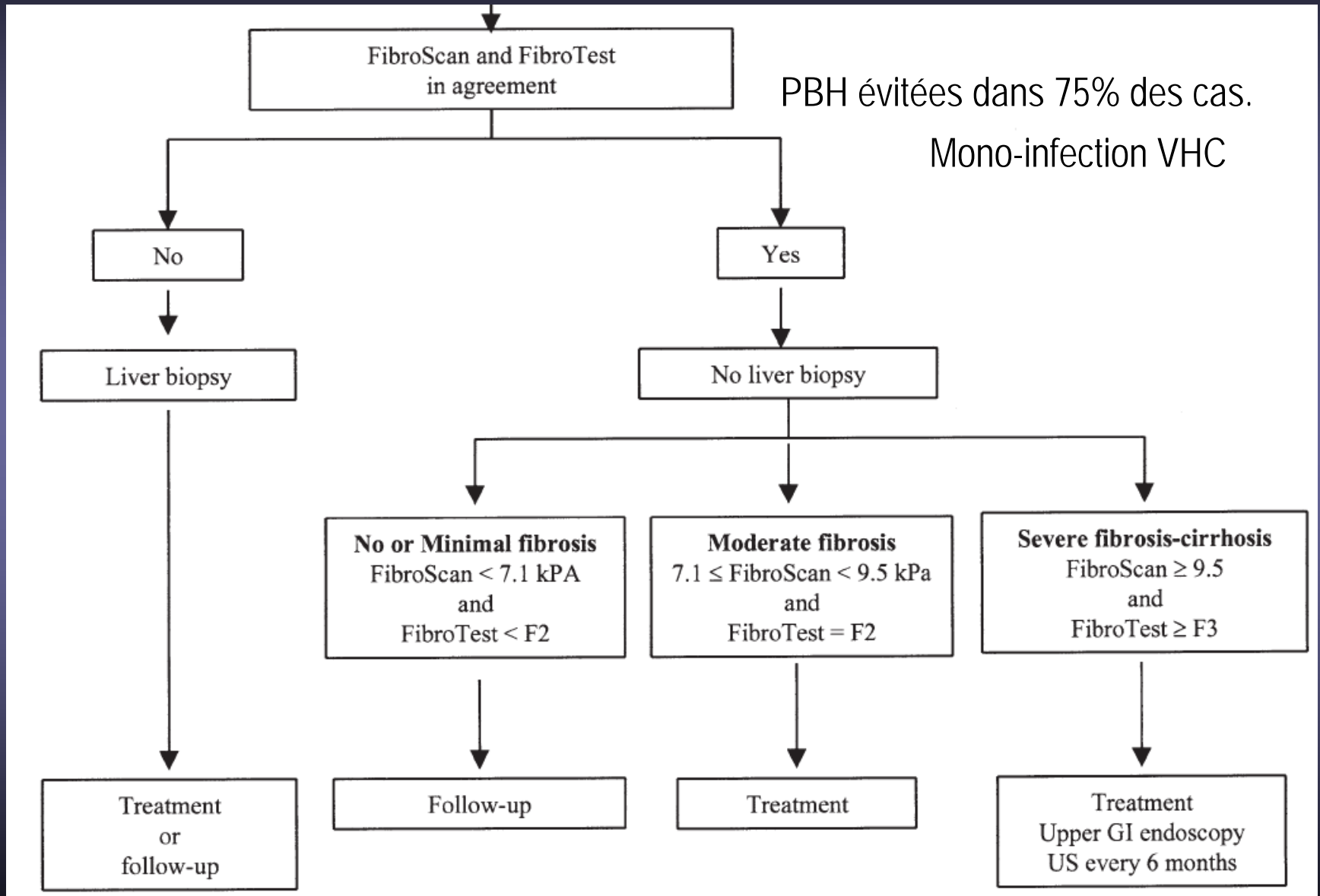
Vers des algorithmes décisionnels

Patients mono infectés VHC



60-70% de PBH évitées

Vers des algorithmes décisionnels



ConclusionS



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



La Revue de médecine interne 28 (2007) 67–70

la revue de
médecine interne

<http://france.elsevier.com/direct/REVMED/>

Éditorial

Faut-il encore faire des biopsies du foie ?

Is liver biopsy still useful?

T. Poynard

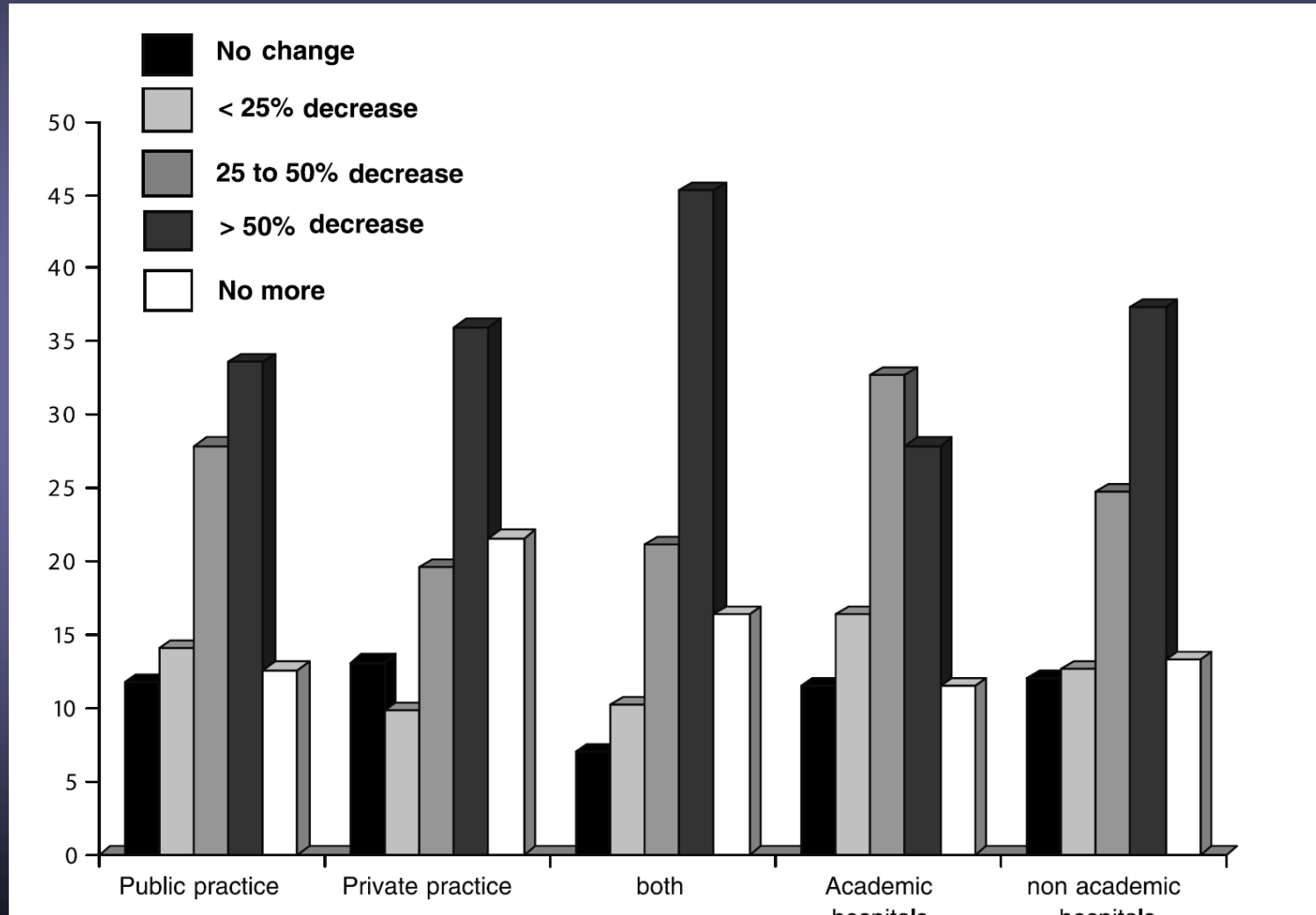
Service d'hépatogastroentérologie, CNRS UMR 8149, APHP, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

Reçu le 20 août 2006 ; accepté le 5 septembre 2006

Disponible sur internet le 25 septembre 2006

ConclusionS

De moins en moins de PBH, même chez les hépatologues !!!



Conclusion

Evaluons la fibrose de nos patients + + +

... même ceux qui ont des TAA normales et qui vont bien + + +

Sachons interpréter un résultat de marqueur sérique

... en analysant chacun de ces composants...

... ou le moment où le test a été réalisé...

Sachons interpréter un résultat de fibroscan

... en prenant en compte sa fiabilité...

ConclusionS

La PBH reste la référence incontournable (?)

... en cas de non concordance entre les techniques alternatives d'évaluation de la fibrose hépatique et la clinique...

... pour combien de temps encore ?

(... 2/3 des PBH de 15mm sont mal classées avec le MV dans le VHC !!)

Elle donne des renseignements supplémentaires que ne donnent pas les techniques alternatives...

... mais présente des sources d'erreurs également

FT (et les autres à suivre) et FS dans le VHC (référentiel HAS)

... mais données peu nombreuses dans la co-infection VIH VHC

Et l'EPP alors ?

Quelle définition pour l'EPP ?

« L'EPP consiste en l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la HAS et inclut la mise en oeuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques »

EPP

Un programme d'EPP continu

cycles d'améliorations successifs.

Exemples :

- Participer au moins 6 fois par an à des staffs (dossiers, bibliographie, *Staffs médicaux hospitaliers protocolisés*)
- Participer régulièrement à une *Revue Morbi-Mortalité* (RMM)
- Etre impliqué activement dans un réseau de santé
- Participer à un programme de *suivi d'indicateurs* dans une équipe de soins

EPP

Une action d'EPP ponctuelle

1 cycle d'amélioration unique :

une phase d'analyse de la pratique existante,
la mise en œuvre d'actions

L'appréciation des améliorations obtenues

Exemples :

- Participer à un *audit clinique* dans le cadre de la certification V2
- Participer à une *revue de pertinence*
- Réaliser un audit clinique ciblé
- **Participer à un projet de recherche évaluative**

Intégration de l'EPP dans la pratique

Optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients co-infectés VIH-VHC

- Augmenter le **dépistage** des hépatites virales
- Augmenter la couverture vaccinale du VHB et du VHA
- **Augmenter l'évaluation de la fibrose et la rendre systématique**
- Améliorer l'organisation des soins aux patients ayant un stade de fibrose hépatique évolué (F3/F4)
- Améliorer la **prise en charge thérapeutique** des patients ayant des indications de traitement, de re-traitement ou des indications à la greffe)
- Comprendre les **freins** à la prise en charge



Au final...

Evaluer la fibrose du foie de façon systématique...

- améliore le suivi des patients VIH VHC VHB
- améliore l'accès au traitement de ces patients
- participe à leur guérison !!
- peut participer à l'EPP si c'est construit, annoncé, écrit et rapporté

Merci...