

DETERMINATION DES STADES DE FIBROSE, REPRODUCTIBILITE ET ROBUSTESSE DES TESTS SANGUINS DE FIBROSE DANS L'HEPATITE CHRONIQUE C

Paul Calès (1), Philippe Halfon (2), Yannick Bacq (3), Vincent Leroy (4), Marie Christine Rousselet (1), Marc Bourlière (5), Anne de Muret (3), Nathalie Sturm (4), Gilles Hunault (1), Guillaume Penaranda (2), Marie-Claude Bréchet (3), Candice Trocme (4), Jérôme Boursier (1). (1) CHU Angers, (2) Alphabio, (3) CHU Tours, (4) CHU Grenoble, (5) Hôpital St Joseph, Marseille.



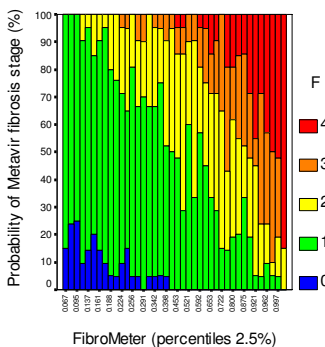
Buts & méthodes

- Nous avons évalué de nouveaux indices statistiques décrivant la performance détaillée et la reproductibilité, incluant la robustesse, des tests sanguins de fibrose hépatique.
- 4 tests sanguins ont été mesurés chez 825 patients avec hépatite chronique C et biopsie hépatique dans 8 centres.
- Les nouveaux indices statistiques étaient :
 - la probabilité du stade Metavir pour une performance diagnostique précise ;
 - la reproductibilité évaluée avec l'index de reproductibilité globale ;
 - 4 tests statistiques de robustesse.
- La cible diagnostique était la fibrose significative.

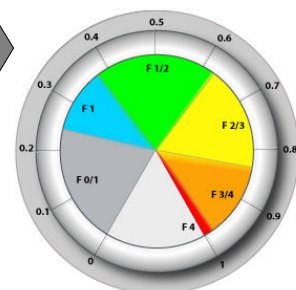
Résultats 1. Performance

- La probabilité du stade Metavir exprime le pourcentage de risque des stades Metavir en fonction de la valeur du test sanguin. Voir figure suivante.
- Cette valeur peut être divisée en nouvelles tranches de stades de fibrose selon la probabilité maximum.
- Un compteur graphique présente cette nouvelle classification de la fibrose selon les stades du test sanguin dérivés des stades Metavir. Voir figure suivante.

Probabilité du stade de fibrose Metavir en fonction de la valeur du test sanguin

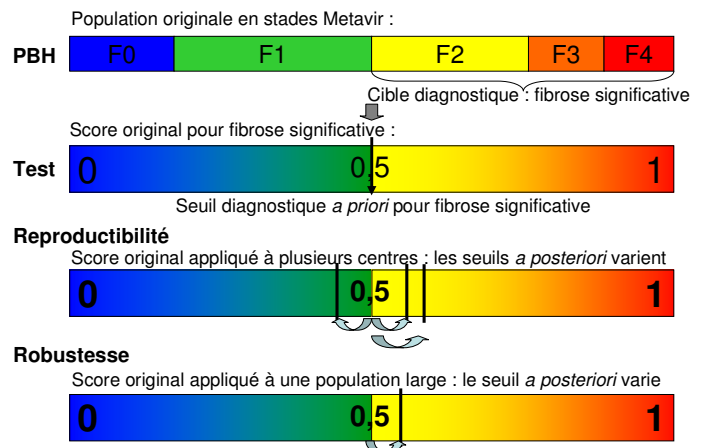


Compteur du test sanguin en équivalent F Metavir



Performance (référence : PBH) du :
 - test pour fibrose significative : 82,1%
 - compteur Metavir : 76,6%

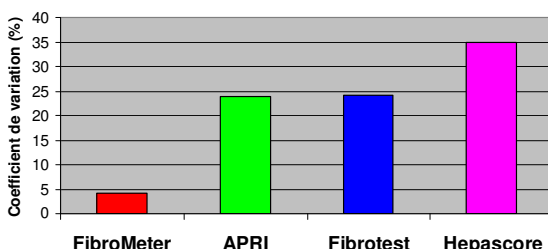
Principe de la variabilité des seuils diagnostiques



Résultats 2. Reproductibilité

L'index de reproductibilité globale est basé sur le coefficient de variation du seuil diagnostique *a posteriori* du test sanguin pour la fibrose significative entre les centres.

Seuil diagnostique parmi 8 centres français



Résultats 3. Robustesse

- Principe** : on évalue, sur une nouvelle population plus nombreuse et représentative que la population originale, pour les :
 - Tests sanguins : la variabilité de :
 - Seuil diagnostique
 - Performance en utilisant le score original
 - Variables : leur indépendance statistique :
 - Intra test : pour un même test
 - Inter test : les variables des 4 tests ensemble dans un score spécifique de la population globale

Robustesse des tests sanguins

Par comparaison aux scores de régression originaux avec leur seuils *a priori*, les meilleurs seuils calculés *a posteriori*, la performance diagnostique correspondante et le gain de performance (vs celle du seuil original *a priori*) étaient :

	Seuil diagnostique <i>a posteriori</i>	Performance diagnostique (%)	Gain de performance (%)
FibroMètre	0,51	77,5	0,8
Fibrotest	0,43	74,1	2,0
Hepascore	0,47	72,7	0,5
APRI	0,55 (vs 1)	73,9	6,1

9

Robustesse des variables

- **Rappel :**
- On évalue de nouveaux scores de régression spécifiques de la nouvelle population (plus nombreuse et représentative) en utilisant les variables des 4 tests sanguins.
- **Robustesse intra test** (tableau suivant) :
- Fibrotest et Hepascore : la performance augmentait significativement tandis que le nombre de variables indépendantes diminuait par comparaison à celle des scores originaux publiés.
- FibroMètre : la performance et le nombre de variables indépendantes restaient stables.
- **Robustesse inter test** (voir tableau plus loin) :
- L'inclusion de toutes les variables des 4 tests dans une régression logistique binaire pas à pas fournissait un nouveau score diagnostique pour la fibrose significative incluant les 7 variables du FibroMètre et le sexe (gain d'AUROC: 0,007) avec une performance de 76,1% et une AUROC de 0,856 (vs 0,840 pour FibroMètre, $p=0,02$).

11

Robustesse inter test des variables

	Age	Sex	A2M	AH	TP	PLQ	AST	Urée	GGT	Bili	Apo A1	Hapto
Fibro Mètre	X		X	X	X	X	X	X				
Hepa score	X	X	X	X					X	X		
Fibro test	X	X	X						X	X	X	X
New test	X	X	X	X	X	X	X	X				

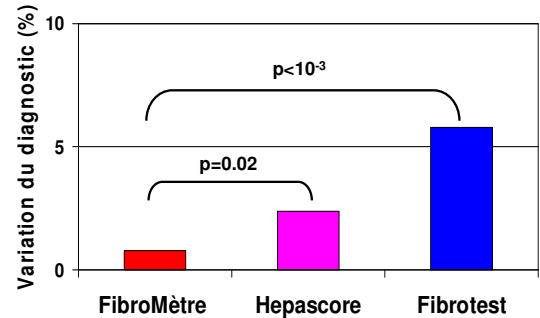
X : variable incluse dans le test original

X : variable non significative dans le test spécifique de la population globale

X : nouvelle variable dans le nouveau test par rapport au FibroMètre original

Impact de la robustesse des tests

Taux de patients (%) pour lesquels le diagnostic de fibrose significative changeait entre les 2 seuils diagnostiques (original *a priori* et mesuré *a posteriori*)



10

Robustesse intra test des variables

	Age	Sex	A2M	AH	TP	PLQ	AST	Urée	GGT	Bili	Apo A1	Hapto
Fibro Mètre	X		X	X	X	X	X	X				
Hepa score	X	X	X	X					X	X		
Fibro test	X	X	X						X	X	X	X

X : variable incluse dans le test original

X : variable non significative dans la population globale

12

Conclusions

- La probabilité de stade de fibrose produit une nouvelle classification des stades de fibrose. C'est la première démonstration factuelle des compteurs de fibrose.
- L'index de reproductibilité globale offre l'avantage de combiner toutes les sources de variabilité.
- Le FibroMètre est le seul test ayant une grande reproductibilité et une grande robustesse ; il a également la plus grande performance.
- **Ces nouvelles méthodes évaluent l'applicabilité clinique d'un test (reproductibilité et robustesse) et, in fine, facilitent grandement leur utilisation clinique (compteur).**

Poster de la communication affichée CO 32, Fibrose, AFEF, Grenoble 2007