

VHC - FIBROTEST

Vers un diagnostic sanguin de la fibrose hépatique ?

Paul Calès

service d'hépatogastroentérologie, CHU (Angers)

**Biochemical
markers of
liver fibrosis
in patients
with hepatitis
C virus
infection : a
prospective
study**

Imbert-Bismut
F., Ratziu V.,
Pieroni L.,
Charlotte F.,
Benhamou Y.,
Poynard T.
The Lancet,
2001, 357,
1069-1075

Il existe une demande réelle de la part des patients, notamment (ex-)usagers de drogues, d'éviter autant que possible la ponction biopsie hépatique. C'est dans ce contexte que s'inscrit la publication - et la création d'un site internet spécifique - de données initiales plaidant en faveur d'un test sanguin (Fibrotest®). Ouverture du débat ?

La principale conséquence lésionnelle de la plupart des maladies hépatiques chroniques est la fibrose hépatique. C'est une matrice extra-cellulaire (MEC) pathologique. Il y a globalement deux types de fibroses. L'une est visible aux grossissements habituels (x40) de l'examen microscopique. Elle naît dans la région centro-lobulaire (hépatopathies alcooliques) et/ou à la périphérie du lobule dans ou autour des espaces-portes (hépatopathies virales). Cette fibrose s'accroît progressivement pour former des bandes de fibroses, ou septa, d'où le nom de fibrose septale.

Cette fibrose septale s'étend (fibrose extensive) entre les espaces-portes ou entre les espaces-portes et la région centro-lobulaire. Ces différentes septa peuvent encercler les hépatocytes, c'est le stade de cirrhose. Ces différents stades de fibrose sont actuellement bien évalués, de façon assez consensuelle, grâce à la classification française Métavir. L'autre forme de fibrose ne se voit pas ou peu au grossissement habituel. Cette fibrose s'insinue entre les rangées d'hépatocytes et le sinusoïde, l'équivalent du capillaire au sein du foie, c'est-à-dire dans l'espace intercellulaire de Disse, là où se font la plupart des échanges métaboliques du foie. C'est la fibrose péri-sinusoidale. Bien qu'elle ne soit pas prise en compte dans les scores de fibrose utilisés en clinique, elle est importante car elle a un rôle primordial dans la genèse de l'insuffisance hépatique et de l'hypertension portale.

Le diagnostic du stade fibrose repose classiquement sur l'examen anatomo-pathologique d'un fragment hépatique recueilli par ponction biopsie hépatique (PBH). La PBH, bien qu'étant l'examen de référence, a plusieurs inconvénients : inconfort, morbidité, mortalité, coût, faux négatifs, et inadaptation au dépistage et au suivi. Pour toutes ces raisons, la décennie écoulée a vu la prolifération de moyens non-invasifs de diagnostic de la fibrose. On distingue différents moyens : cliniques, biologiques et par imagerie (écho-Doppler et endoscopie). Parmi les examens biologiques, on dispose essentiellement de tests, ou marqueurs sanguins qui se distinguent en deux catégories :

- les marqueurs directs, correspondant au dosage d'une molécule ou de son métabolite directement impliqué dans la structure de la fibrose hépatique (les marqueurs les plus évalués sont : propeptide du procollagène III, propeptide du collagène IV, fragment 7S du collagène IV, acide hyaluronique, et laminine¹) ;
- les marqueurs indirects, correspondant à des molécules (ou tests biologiques) non partie intégrante de la MEC. On y trouve, par exemple, les plaquettes ou le taux de prothrombine.

Jusqu'à présent, la plupart des études ont évalué la performance diagnostique de ces marqueurs pour la cirrhose (stade F4 de Métavir) ou la fibrose sévère (stades F3 + F4). L'étude du groupe Pitié-Salpêtrière analysée ici a deux originalités : d'une part, elle évalue la performance diagnostique pour le diagnostic de fibrose cliniquement significative au cours des hépatites chroniques C, c'est-à-dire les stades \geq F2 pour lesquels il y a actuellement une indication consensuelle de traitement antiviral. L'autre originalité est d'avoir évalué des marqueurs, pour la plupart indirects, disponibles en routine, c'est-à-dire inclus dans les analyseurs biologiques automatisés.

Cette étude incluait deux populations d'hépatites chroniques C : 205 patients pour la première partie exploratoire et 134 patients

pour la 2^e phase de validation. Les 11 marqueurs sanguins suivants ont été évalués : AST, ALT, alpha2-macroglobuline, gamma-globulines, GGT, bilirubine, apoA1, albumine, alpha1-globulines, alpha2-globulines, beta-globulines. La fréquence de fibrose cliniquement significative était de 40%. La valeur diagnostique a été évaluée par plusieurs méthodes statistiques mais principalement par l'aire sous la courbe ROC (AUROC), c'est-à-dire un index allant de 0 à 1, 1 indiquant un marqueur idéal avec une sensibilité et une spécificité de 100%. A partir des résultats en analyse univariée, les auteurs ont calculé les valeurs de 3 scores incluant de 5 à 10 marqueurs les plus informatifs. Il n'y avait pas de différence significative entre les AUROC de ces 3 scores. Les auteurs ont ensuite calculé que le score à 6 marqueurs avait une valeur prédictive négative supérieure à 90% pour la fibrose cliniquement significative chez 35% des patients et une valeur prédictive positive supérieure à 90% chez 15%, ces indices informationnels étant calculés pour une prévalence observée de fibrose cliniquement significative de 45%.

De façon annexe, les auteurs ont également évalué la valeur diagnostique de cytokines pour le diagnostic de fibrose cliniquement significative et celle des précédents marqueurs biochimiques pour le diagnostic d'activité nécrotico-inflammatoire (le stade A de la classification de Métavir), mais les résultats sont peu intéressants.

Dans leur discussion, les auteurs soulignent que le nombre de PBH pourrait être réduit de 46% dans la deuxième population (de validation) de leur étude par ce type de score biologique.

Cette étude est une avancée importante dans le diagnostic non-invasif de la fibrose hépatique pour les deux raisons indiquées dans l'introduction. Cependant, elle justifie les remarques suivantes. Les résultats statistiques manquent de clarté et de précision. Ceci est probablement imputable à l'espace rédactionnel particulièrement limité dans le *Lancet*. Par exemple, on ne sait comment ont été constitués les scores. Il semble qu'ils n'incluent que les seules variables prédictives indépendantes. La deuxième critique est d'avoir choisi des valeurs prédictives supérieures à 90%. Cela fait un risque d'erreur inférieur ou égal à 10%. Habituellement, en médecine, on ne tolère pas un risque supérieur à 5%. La troisième remarque est d'avoir exclu deux marqueurs indirects usuels de fibrose hépatique : le taux de plaquettes, qui est particulièrement pertinent dans les hépatites virales, et le taux de prothrombine, qui est plus pertinent dans les hépatopathies alcooliques². Les deux remarques les plus importantes sont les suivantes. Le diagnostic de référence est l'examen anatomo-pathologique. Il est cependant soumis à plusieurs limites : la variabilité inter-observateurs et les faux négatifs. La variabilité

inter-observateurs peut être contournée, par exemple par la mesure de l'aire de fibrose³. Les faux négatifs de stade F4 peuvent se rencontrer parmi tous les stades Métavir dans notre expérience. Enfin, il faut savoir qu'un seul marqueur direct de fibrose, tel que le hyaluronate, peut faire aussi bien dans les hépatites virales et mieux dans les hépatopathies alcooliques comparé à un score incluant 8 des marqueurs de la présente étude⁴. Ce résultat est obtenu même en ayant inclus le taux de plaquettes et le taux de prothrombine.

En conclusion, deux remarques s'imposent : le diagnostic non invasif ne doit pas être opposé à la PBH, dont les indications sont différentes. Ainsi, le diagnostic non-invasif est adapté au dépistage et au suivi, tandis que la PBH fait partie d'un bilan initial d'une maladie chronique. Pour le diagnostic non-invasif de fibrose cliniquement significative, la question est de savoir s'il est préférable d'utiliser un seul marqueur direct de fibrose (hyaluronate : 38,4 euros) ou une combinaison de 6 marqueurs indirects (42,5 euros dont 16,5 euros ne font pas partie d'un bilan sanguin usuel, auxquels il faut ajouter le calcul d'une formule). Dans notre pratique, nous utilisons le hyaluronate, dont la valeur seuil pour la fibrose cliniquement significative est de 50 microg/l *, et/ou le taux de prothrombine (5,5 euros), dont la valeur seuil est de 90%⁴.

1 - Oberti F, Valsesia E, Pilette C et al.

" Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis "

Gastroenterology, 1997, 113, 1609-16

2 - Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C et al.

" Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis "

Eur J Gastroenterol Hepatol (in press)

3 - Pilette C, Rousselet M, Bedossa P et al.

"Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores : comparison with serum markers"

J Hepatol, 1998, 28, 439-46

4 - Calès P, Oberti F, Rousselet MC, Gallois Y, Bedossa P

"Peut-on se passer de la ponction biopsie hépatique pour évaluer le degré de fibrose hépatique cliniquement significative ?"

Gastroenterol Clin Biol (sous presse).

* Attention, la normale du kit commercialisé fixée à 100 microg/l n'est probablement pas adaptée aux hépatopathies.