



## Les marqueurs non-invasifs de fibrose

### Discordances sur fond de fibrose

Cet article est paru dans le Journal du sida n°184 (avril 2006), rubrique Hépatites actualité

En cas d'hépatite chronique, connaître l'état des lésions du foie permet de décider d'une stratégie adaptée à la personne. Le but idéal est de connaître l'état du foie dans son ensemble. Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de la fibrose du foie par des méthodes moins invasives que la ponction biopsie hépatique (PBH), qui reste la méthode de référence. Ces méthodes de scores et de marqueurs non-invasifs de fibrose sont en cours d'évaluation. Pour plaider une meilleure disponibilité et un remboursement, il est utile de faire un bilan des avantages et limites de chaque technique car elles ne donnent pas les mêmes résultats selon les cas.

En France, il y aurait 450 000 porteurs chroniques du VHC et 300 000 pour le VHB. Sur les 1 600 000 cirrhoses en France en 2003, 90 % sont liées à l'alcool, environ cent mille aux hépatites virales et 8 000 à la coïnfection VIH-hépatites. Dans les hépatites, la fibrogenèse met en place des « barrages lourds » dans le foie, une éponge soumise au flux sanguin. Elle produit de la fibrose de manière lente et silencieuse qu'il est donc indispensable de dépister. Tous les malades doivent bénéficier de ces techniques pour ne pas rester « sur la touche », surtout en cas de résultats discordants entre deux techniques. Il est plus prudent de réagir selon le stade le plus avancé. Il est crucial de savoir quels résultats ont réellement un sens clinique afin de ne pas perdre de temps à mettre en doute ou en compétition ces différentes méthodes. Elles sont toutes plus fiables pour prédire une fibrose minime (F0-F1) ou sévère (F3-F4) que pour définir précisément les stades intermédiaires (F2-F3).

#### La PBH

Depuis toujours, la cirrhose était dépistée par la palpation abdominale. Selon les dernières recommandations (1), « la ponction de biopsie hépatique (PBH) est indispensable dans la majorité des cas parce que le degré de fibrose est le paramètre essentiel du pronostic et de la décision thérapeutique ». Elle peut être évitée dans les cas où « la décision de traiter a été prise et ne dépend pas du résultat histologique », soit les 5 cas suivants : en cas de virus VHC de génotype 2 ou 3 en l'absence d'autre infection ou complications (traitement efficace à 80 %) ; pour les femmes ayant un projet de grossesse ; en cas de cryoglobulinémie symptomatique ; en cas de coïnfection VHC-VIH lorsque le traitement VIH peut être différé et en cas de cirrhose évidente.

Une PBH consiste à prélever un échantillon de tissu hépatique qu'un anatomo-pathologiste analyse. Le guidage échographique peut améliorer sa qualité. C'est un examen invasif, sous anesthésie locale ou générale, impliquant une hospitalisation de 6 à 18 heures. La taille de l'échantillon (2) doit être d'au moins 15 mm de long sur 2 mm. Il doit comprendre suffisamment de variétés de tissu hépatique, soit au moins cinq espaces portes. L'échantillon ne doit pas être fragmenté. L'analyse permet de calculer l'aire de fibrose. Toutes ces précisions techniques doivent être détaillées dans le compte-rendu des résultats de PBH.

• Contre-indications et limites de la PBH : la PBH n'est pas recommandée en cas de taux de plaquettes inférieur à 80 000/mm<sup>3</sup>, un taux de prothrombine (TP) inférieur à 65 %, une échographie ou un électrocardiogramme anormal.

L'échantillon (15 x 2 mm) ne représente que 1/50 000e (0,002 %) du volume total du foie. Il est facile de faire des erreurs en supposant que le reste du foie soit au même stade. En France, seulement la moitié des PBH seraient de bonne qualité (3) (15 mm, 5 espaces portes, non fragmenté). Même avec un échantillon de 25 mm, la sensibilité de la PBH n'est que de 68 %, pour une spécificité de 0,8 %. Il peut y avoir, d'un anatomo-pathologiste à l'autre, des erreurs de lecture dans 20 % des cas sur le stade de fibrose et jusqu'à 50 % des cas sur le stade d'activité. Il y aurait jusqu'à 30 % de cirrhoses non détectées (faux négatifs). Il est fréquent (33 %) d'avoir une différence d'au moins un stade entre le lobe gauche et le lobe droit du foie. La PBH est souvent perçue comme un geste « agressif ». Elle peut donner des douleurs, (30 % des cas), des hémorragies (0,3 à 0,6 % des cas), et des décès (0,05 % des cas). Une PBH doit être pratiquée dans un hôpital disposant d'un service de réanimation d'urgence et d'un bloc opératoire.

Il y aurait théoriquement 160 000 PBH par an à faire en France. Or, seulement 16 000 PBH sont réalisées chaque année, dont 8 000 pour l'hépatite C, ce qui représente environ 5 % des malades qui accèdent à une PBH. Le refus est fréquent. Des patients la refusent, mais des médecins ne la proposent pas toujours. Depuis 1990, 50 000 personnes auraient été traitées, il y en resterait au moins 300 000 en attente.

- Avantages de la PBH : seule une PBH permet de détecter les différents types de lésions hépatiques. Les autres techniques ne détectent que la fibrose. Bon nombre de pathologies ou d'intoxications peuvent provoquer des lésions hépatiques autres que la fibrose, comme les agrégats lymphocytaires, la stéatose, les lésions biliaires et vasculaires. Par exemple, pour une personne coïnfectée VIH-VHC, ces lésions peuvent résulter des médicaments, d'un lymphome, d'une cholangite, d'une tuberculose, d'un sarcome de Kaposi mais aussi de virus comme l'herpès et le cytomégalovirus (CMV), et bien sûr, le VIH lui-même, sans oublier l'alcool et les psycho-stimulants, surtout les amphétamines et la cocaïne, le GHB et la kétamine. Puisque des lésions diverses peuvent coexister, seule une PBH permet un bilan clinique complet dans ces cas-là. Donc, il est largement recommandé aux malades d'hépatite virale, de faire au moins une PBH correcte.

## **Les méthodes non invasives**

La Haute Autorité en Santé a réuni un groupe d'experts devant se prononcer sur la validité de toutes ces autres techniques car la plupart des études ayant été faites par leurs inventeurs, il a fallu en refaire d'autres par des équipes indépendantes. Ces méthodes, utilisent des scores calculés selon un algorithme, à partir de marqueurs sanguins. Ces marqueurs posent le problème de la standardisation et du contrôle des méthodes de dosage selon les laboratoires (4). Le Fibroscan utilise une technique d'imagerie médicale.

## **Le FibroTest©**

Ce score (5) coûte 50 euros. Il est à la charge des malades puisqu'il n'est pas encore agréé par la HAS (6). Le FibroTest© est la synthèse mathématique des résultats d'une association de cinq marqueurs indirects de fibrose, ajustés avec l'âge et le sexe. L'alpha2 Macroglobuline (A2M), protéine qui augmente lors d'une inflammation. La bilirubine totale (Bil Tot), comme l'A2M, augmente en cas de fibrose hépatique. Par contre, l'haptoglobine (Hapto) diminue en cas d'inflammation. L'apolipoprotéine A1 (ApoA1), protéine qui sert à transporter le cholestérol. La gamma glutamyl transpeptidase (GGT) et les deux derniers marqueurs diminuent en cas de fibrose.

Le FibroTest© ne calcule que le score fibrose (F). Il faut y rajouter les ALAT (transaminases) pour calculer le score d'activité avec l'ActiTest©, afin d'avoir un score METAVIR complet. Les résultats des stades de fibrose et d'activité sont étalonnés avec des valeurs allant de 0 à 1.

- Limites du FibroTest© : l'ALD pour l'hépatite C ne rembourse que les coûts du laboratoire d'analyse pour déterminer la valeur de chacun des cinq marqueurs. C'est le calcul du score qui coûte 50 euros au malade. Pour les associations, prenant en charge des malades en précarité, il est possible de trouver des financements auprès des DDASS, des conseils

régionaux ou généraux, ou auprès des laboratoires. Il existerait aussi des bons gratuits, disponibles auprès de la société Bioprédicative©. Un score de FibroTest© inférieur à 0,20 permet de garantir qu'il n'y a qu'une fibrose minimale avec une valeur prédictive de 93 %. Un score supérieur à 0,60 permet de garantir qu'il y a une fibrose sévère avec une valeur prédictive de 86 %. Ces seuils permettraient de réduire le besoin de PBH dans 55 % des cas, avec un seuil de spécificité de 89 %, selon les inventeurs.

Le FibroTest© est inutile en cas d'hépatite aiguë. L'interféron et la ribavirine faussent le FibroTest©. Une hémolyse ou la maladie de Gilbert peuvent augmenter le stade de fibrose du FibroTest©. Une inflammation, même bénigne, peut affecter l'haptoglobine, donc le FibroTest©, par sous-estimation de la fibrose. Pour les coïnfectés VIH-hépatites, sous traitement antirétroviral VIH, certaines molécules augmentent les transaminases. Avec Reyataz®, l'augmentation fréquente de la bilirubine peut être contournée avec la bilirubine non conjuguée.

- Avantages du FibroTest© : c'est le plus étudié de tous les scores de fibrose, dans les hépatites chroniques (VHC, VHB, NASH, alcool...). De nombreux laboratoires sont agréés avec des méthodes calibrées. Il permet d'éviter la PBH pour 40 à 45 % des patients.

### **Le FibroScan©**

Le FibroScan© (7) est un examen d'élastographie impulsionnelle, à partir d'un échographe-doppler et d'une sonde spéciale (adulte ou enfant). Elle envoie une onde sonore à basse fréquence (50 Hz) à la surface de la peau, dont la vitesse de propagation va être mesurée par ultrason (5 MHz). Plus un matériau est mou, plus il ralentit le son. Plus la fibrose est importante, plus le foie durcit. Donc, à partir de la vitesse du son dans le foie, on calcule sa dureté, exprimée en kilo Pascal (kPa), et on peut en déduire un stade fibrose.

- Limites du FibroScan© : le FibroScan© représentant un investissement élevé (80 000 euros), les services hospitaliers attendent son agrément. Il n'est disponible que dans une trentaine de centres hospitaliers. Le FibroScan© ne donne qu'un stade de fibrose et pas de stade d'activité. Il mesure l'onde sonore sur un volume 500 fois plus important (1 % du volume total du foie) que celui de la PBH (0,002 %), il n'en reste pas moins un risque d'erreur potentiel en cas de fibrose située en profondeur dans le foie. Le FibroScan© permet d'évaluer l'effet antifibrosant d'un traitement, sauf en cas de cirrhose avancée. L'ascite, poche d'eau abdominale superficielle, peut fausser le résultat du FibroScan©, mais un contrôle par échographie écarte ce risque. Pour les personnes en surpoids (IMC > 28), un risque d'erreur est possible, car la graisse freine le son.

- Avantages du FibroScan© : la plupart des études du FibroScan© incluent autant de femmes que d'hommes. L'opérateur demande au patient de s'allonger, et il annonce le résultat trois minutes plus tard. La mesure peut être faite aussi souvent que nécessaire, quel que soit l'opérateur. La mesure étant très sensible et sans interactions biologiques, elle peut évaluer l'effet antifibrosant d'une thérapie en cours. L'élasticité est corrélée à l'hypertension portale. De nombreuses études sont encore ouvertes et accessibles gratuitement pour bénéficier de cet examen. La société Echosens® fait régulièrement des démonstrations dans toute la France.

Le seuil pour une fibrose supérieure à F2 est > 8,7 kPa environ, et celui de la cirrhose est > 14,5 kPa, mais le FibroScan© mesure jusqu'à 76,6 kPa. Tous les malades ayant une valeur < 28 kPa étaient Child A et 80 % n'avaient jamais eu de complication de la cirrhose (8). Le seuil moyen pour des varices œsophagiennes stade 2/3 est > 0,71 (0,59-0,79), pour la rupture de varices œsophagiennes > 0,78 (0,66-0,87), pour un Child C > 0,81 (0,67-0,89), et pour finir, le seuil d'ascite est > 0,84 (0,74-0,91).

Du fait de sa grande acceptabilité, c'est l'outil tant attendu pour une évaluation rapide de la fibrose, réellement non-invasif pour le dépistage de cirrhose en population générale. Même si en France, l'incidence des cirrhoses a été divisée par deux en 40 ans, la plupart des alcooliques n'accèdent aux soins qu'au moment des complications graves de la cirrhose. Donc, le FibroScan© est le seul outil permettant de lire un stade de fibrose au-delà de la cirrhose, et même de pouvoir annoncer un risque de survenue de complications.

## Les autres techniques

- L'acide hyaluronique (AH) : c'est un marqueur direct de fibrose et le plus fiable des marqueurs biologiques de cirrhose. Il permet, à lui seul, un dépistage correct et a été largement étudié. Ce serait aussi le meilleur marqueur pronostic de la survenue de complications de cirrhose. Avec une valeur  $\leq 60 \mu\text{g/l}$ , il correspond à une fibrose minimale (F0-F1), et il écarte le risque de cirrhose à 99 % et le risque d'une fibrose extensive à 93 %. De 60 à  $75 \mu\text{g/l}$ , il correspond à une fibrose modérée (F2), et s'il est  $> 75 \mu\text{g/l}$ , à une fibrose sévère (F3-F4). Il peut être faussé par des problèmes rhumatologiques.
- Le taux de prothrombine (TP) : un TP  $\leq 78$  % confirme une cirrhose à 83 %. Un TP  $\leq 85$  % garantit un stade d'au moins F3 à 89 %. Un TP  $\leq 97$  % garantit un stade d'au moins F2 à 97 %.
- Le score APRI : c'est un ratio des ALAT (exprimés en « nombre de fois la normale supérieure »)  $\times 100/\text{plaquettes}$  (109/L). Sa performance diagnostique reste limitée.
- Le score Forns : ce score associe l'âge, les plaquettes, les gamma-GT et le cholestérol. Il permet de garantir une fibrose minimale à 96 %, si le score est  $\leq 4,2$ . Son intérêt est limité en cas de traitement pouvant modifier le cholestérol et en cas de dyslipidémie.
- Le score Fibromètre<sup>®</sup> (9) : il est calculé à partir de l'acide hyaluronique, l'alpha2 macroglobuline, les plaquettes, le TP et l'urée. Il coûte 50 euros au patient.
- Le score Fib-4<sup>®</sup> (10) : sa formule est :  $(\text{âge} \times \text{ASAT}) / (\text{plaquettes} \times \text{ALAT})$ . Un score  $\leq 1,45$  garantit une fibrose minimale à 90 % mais un score  $> 3,25$  garantit une cirrhose à 97 %. Il permettrait à 71 % des patients d'éviter une PBH. Ce score est gratuit. Il est particulièrement utile pour les coïnfectés VIH/hépatites car ayant peu de problèmes d'interactions biologiques.

Les nouveaux algorithmes de combinaisons de techniques

A ce jour, aucun score ou marqueur isolé et aucune technique d'évaluation, y compris la PBH, n'a de performance diagnostique suffisante pour évaluer seule la fibrose en toutes circonstances. Compte tenu des limites spécifiques de chacune de ces techniques, le Dr Laurent Castera et son équipe (hôpital Haut-Lévêque à Bordeaux) ont mené une brillante étude (voir tableau algorithmique). Il s'agissait d'évaluer les caractéristiques de la combinaison du FibroTest<sup>®</sup> et du FibroScan<sup>®</sup>, pour éviter la PBH en cas de résultats concordants. Ce nouvel algorithme évite la PBH à 75 % des malades environ.

Il est prudent de vérifier scrupuleusement les comptes-rendus d'examens, avec l'aide d'un spécialiste, afin de vérifier si des informations écrites ne permettraient pas de mieux comprendre la discordance entre deux résultats de fibrose. Il est capital de savoir d'où l'on part, donc d'avoir un premier résultat fiable. Un seul test ne suffit pas forcément pour être vraiment sûr du point de départ. L'idéal est d'en faire au moins deux, selon deux techniques différentes. Plus tard, la seconde évaluation de fibrose permettra de dessiner le début d'une courbe d'évolution de fibrose. Si deux valeurs à trois mois d'intervalle sont différentes de plus d'un grade de fibrose, sans traitement et sans avoir de causes d'erreurs potentielles, alors seule une PBH permettrait de pouvoir résoudre ce litige. Ce n'est qu'entre deux résultats de la même technique que l'on peut tracer une courbe d'évolution qui a réellement un intérêt pronostic. Des résultats de techniques différentes peuvent être contradictoires, par contre leurs courbes d'évolution sont comparables. Il est beaucoup plus important de lire cette courbe que de connaître très précisément un seul stade de fibrose. Aujourd'hui pour les patients non-répondeurs ou rechuteurs, il est capital de pouvoir au moins bloquer la progression de fibrose grâce à un traitement antifibrosant. En cas de lésions sévères (F3-F4), ce traitement « de maintien » (antifibrosant) reste la seule stratégie thérapeutique qui permette d'éviter la survenue de complications, avant l'arrivée des nouvelles molécules. Puisque ces nouveaux outils d'évaluation et ces traitements à visée anti-fibrosante sont toujours à l'étude, il est vital pour les patients et les médecins de participer plus activement à tous les essais cliniques et thérapeutiques.

**Gérald Sanchez**

- (1) Recommandations de prise en charge de l'hépatite C en 2002 : EASL, ANAES, « conférence internationale de consensus sur l'hépatite C ».  
[lien=[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr/anaes/publications.nsf/(ID)/E2CDD35E31AF2DCCC1256B8300503E61/$file/hepatite_C.pdf)]http://www.has-sante.fr/anaes/publications.nsf/(ID)/E2CDD35E31AF2DCCC1256B8300503E61/\$file/hepatite\_C.pdf]
- (2) Jean-Baptiste Nousbaum et al., Association française pour l'étude du foie (AFEF), « Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique » 2001.  
[www.snfge.asso.fr](http://www.snfge.asso.fr)
- (3) Cadranel J.-F., Rufat P., Degos F. « Practices of Liver Biopsy in France : Results of a Prospective Nationwide Survey ». Hepatology 2000 ; 32: 477-481.
- (4) Bourlière M., Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Saint-Joseph, Marseille. « Comment évaluer la fibrose hépatique en dehors de la PNH ? », POSTU 2005, 135-148, aux 23e Journées nationales de FMC en Hépatogastroentérologie, avril 2005, [www.fmcgastro.org](http://www.fmcgastro.org)
- (5) FibroTest© : du Pr Poynard, hôpital de la Salpêtrière, commercialisé en sept 2002 par la société Bio Prédictive©.  
[www.biopredictive.com](http://www.biopredictive.com)
- (6) HAS : Haute Autorité en Santé, chargée, entre autre, de l'accréditation en santé.
- (7) Fibroscan© : EchoSens© ([www.echosens.com](http://www.echosens.com)).
- (8) Chanteloup E., Vergniol J., Castéra L. et al., Intérêt de la mesure de l'élasticité hépatique pour apprécier la gravité de la cirrhose, Bordeaux, Poster, SNGFE 2005.
- (9) Fibromètre© a été mis au point par l'équipe du CHU d'Angers et le service d'hépatogastroentérologie, dirigé par le Pr Kalèf : les renseignements sont disponibles sur le site de la société BioLiveskale qui le commercialise : [www.biols.com](http://www.biols.com)\*
- (10) Le score de Fib-4© a été mis au point par l'équipe de l'hôpital Necker et le service d'hépatogastroentérologie, dirigé par le Pr Pol.