

Place et limites des tests non-invasifs de fibrose

Professeur Michel BEAUGRAND

Ce sujet est à la fois brûlant et très centré sur l'hexagone : le Fibrotest et le Fibroscan sont en effet des créations françaises. Il convient tout d'abord de se demander pourquoi il faut évaluer la fibrose hépatique. La fibrose mais pas seulement la fibrose, dans la mesure où son développement va de pair avec des perturbations de l'architecture vasculaire du foie, et, à terme, de la perte fonctionnelle des hépatocytes. Quand la fibrose atteint le stade de cirrhose, elle s'accompagne d'un risque élevé de carcinome hépatocellulaire.

En pratique, la fibrose a beaucoup d'importance : si on se réfère aux autorisations de mise sur le marché, l'indication des traitements antiviraux va dépendre du stade d'avancement de la fibrose. Il est à noter également que la quantification de la fibrose est essentielle, à l'heure où de nouvelles thérapeutiques apparaissent : il faut quantifier l'effet anti-fibrosant, et illustrer la guérison de la régression de la cirrhose. Il serait tout à fait souhaitable enfin que l'on dispose d'un outil permettant de reconnaître les malades atteints de cirrhose ou de fibrose mutilante dans la population générale. Jusqu'à présent, le screening des maladies du foie se fait par le biais de la mise en évidence de l'infection virale, et non par un examen de son stade évolutif.

Comment évaluer la fibrose ? Trois outils sont à disposition :

- la biopsie hépatique ;
- les tests sanguins ;
- le Fibroscan.

La biopsie hépatique est désagréable pour les malades, les médecins sont réticents face à cette technique. En effet, la morbidité est réelle, le coût est important, et la fiabilité de cette technique pose problème en raison de la petite taille de l'échantillonnage. Il existe en outre un problème d'interprétation de la biopsie. Pour autant, la biopsie reste un examen de référence : elle permet d'analyser les lésions élémentaires notamment, et d'identifier des co-morbidités qui constituent également des cibles thérapeutiques.

Les tests sanguins sont de deux générations ; des marqueurs de fibrose, d'une part, et des tests probabilistes d'autre part. Les premiers sont fondés sur l'étude des métaboliques des produits de la matrice extracellulaire, et présentent l'intérêt de donner une idée dynamique du remodelage de la matrice extracellulaire. En fait, aucun n'était réellement un véritable marqueur de fibrose. Depuis quelques années, des tests probabilistes sont venus se substituer à ces premiers marqueurs. Les tests proposés à la suite du Fibrotest sont extrêmement nombreux, et font appel à des paramètres biologiques très variés : aucun n'a de rapport direct avec la fibrose hépatique, il s'agit de prédictions surtout étudiées dans le cadre de l'hépatite C.

En ce qui concerne le Fibrotest, il faut rappeler qu'il existe des différences importantes entre les grades de fibrose, mais il existe aussi un recoupement important ; finalement, si on prend les valeurs individuelles extrêmes, la valeur prédictive d'une valeur basse peut être excellente, la valeur prédictive des valeurs élevées est également bonne : les valeurs intermédiaires ne permettent pas d'assigner un stade fibrose particulier au malade. Ces tests permettraient d'éviter environ 45 % des biopsies du foie, concernant essentiellement les malades n'ayant pas de fibrose, ou les malades dont on pense qu'ils ont déjà une fibrose mutilante ou une cirrhose constituée. Pour les autres, si on veut en savoir plus sur la fibrose, il faut alors faire d'autres examens.

La méthode de mesure physique de l'élasticité du foie est venue après les tests sanguins : on génère une onde de cisaillement qui va ébranler le foie, et on mesure la vitesse de propagation de l'onde à l'aide d'un faisceau d'ultrasons. Le Fibroscan est utilisé pour mesurer cette élasticité : il comporte une sonde génératrice et réceptrice d'ultrasons, et un ordinateur calculant les valeurs recueillies. Cette méthode présente l'avantage d'être totalement non-invasive, et d'explorer un volume du foie 500 fois supérieur que celui que va explorer la biopsie hépatique, dont la petite taille de l'échantillonnage est le principal inconvénient. Les mesures sont réalisées sur le lobe droit du foie, par voie intercostale. On procède à une dizaine de mesures, puis on fait un calcul de la médiane des différentes acquisitions.

Cet appareil a été utilisé dans de nombreuses maladies hépatiques et, en particulier, sur une cohorte de 2000 malades pour lesquels on dispose à la fois de la mesure de l'élasticité hépatique et de la biopsie du foie. Une première sous-fraction de cette cohorte concernait des malades atteints de l'hépatite C. On pratique de façon simultanée la mesure de la biopsie hépatique et la mesure de l'élasticité du foie, et on compare les données recueillies par ces deux biais. Plusieurs constats ont pu être faits. En premier lieu, le pourcentage d'échec de la méthode reste inférieur à celui de la biopsie du foie. En outre, si on s'intéresse aux résultats proprement dit, on constate de prime abord que les résultats ne sont pas très différents de ceux obtenus avec le Fibrotest. Il est en revanche frappant de constater que les malades atteints de cirrhose se détachent de manière notable. Le Fibroscan permet, avec une très grande sécurité, le diagnostic de cirrhose.

L'élasticité du foie est-elle liée uniquement au degré de fibrose hépatique ? Il est apparu en première approximation que cela était le cas mais, plus le degré de stéatose est important, plus le foie est dur. Or cette dureté n'est pas liée à la stéatose, mais il existe un lien statistique entre stéatose et fibrose. Par ailleurs, une analyse multi-variée montre que seule la fibrose est explicative de la mesure de l'élasticité du foie.

Quelles sont les valeurs observées pour les différents seuils de fibrose ? En ce qui concerne le grade de fibrose F2, les valeurs sont peu ou prou comparables, meilleures pour F3, et encore meilleures pour F4. En outre, des seuils pour les différents grades de fibrose ont été définis : le seuil d'élasticité permettant de faire un diagnostic de cirrhose est situé aux alentours de 14,5 kilopascals. Dans le cadre de cette étude, on a classé les biopsies hépatiques en deux groupes, en fonction de la médiane. Plus on considère les malades qui ont des « grandes » biopsies, meilleure est la corrélation. Plus la biopsie est de grande taille, plus la corrélation est bonne en conséquence.

L'élasticité du foie traduit la fibrose, ce qui signifie que cela ne traduit pas le stade de fibrose, celui-ci faisant intervenir la fibrose elle-même, la quantité de tissus fibreux mais aussi le caractère mutilant de cette fibrose et, enfin, la distorsion de l'architecture hépatique qui en résulte. L'aire de fibrose est ce qui est le mieux corrélé avec la mesure de l'élasticité du foie. Il est frappant de constater une proportionnalité entre l'aire de fibrose et l'élasticité – et la dureté autrement dit. La relation statistique entre aire de fibrose et élasticité est meilleure qu'entre élasticité et score Metavir et qu'entre aire de fibrose et score Metavir. Le stade de fibrose n'est donc pas exactement la fibrose.

Une comparaison du Fibroscan, du Fibrotest et de l'APRI montre en apparence des résultats proches les uns des autres. Pour autant, si nous conduisons une étude de manière plus fine, nous constatons que, dans tous les cas, le Fibroscan se positionne à égalité avec le Fibrotest pour les stades F2, F3 et F4, et nettement mieux pour le diagnostic de cirrhose. Il existe donc des concordances entre ces tests, notamment pour distinguer les stades F0 et F1 des stades F2, F3 et F4. Ceci peut avoir une importance réelle pour la décision de mettre en œuvre un traitement antiviral.

Le Fibroscan ne se limite pas à l'hépatite C. Mais, dans la mesure où il s'agit d'un instrument permettant de mesurer la fibrose hépatique, on ne peut pas s'étonner qu'il y ait une proportionnalité entre les valeurs observées et la sévérité de la cirrhose. L'élasticité du foie est d'ailleurs

extrêmement variable. Il existe donc de nombreuses valeurs intermédiaires, qui signifient la quantité de fibrose présente dans le foie, cette quantité allant conditionner la pression portale, allant prévoir la présence ou non de varices oesophagiennes et, éventuellement, la survenue d'épisodes de décompensation.

Une étude a laissé entrevoir quelle pourrait être le rôle de cette méthode pour le dépistage des maladies du foie. Cette étude a été faite en milieu d'alcoologie. Les malades ont été soumis au Fibroscan, et tous ceux qui présentaient une élasticité supérieure à 13 kilopascals se sont vus proposer une biopsie du foie. 34 malades étaient au-dessus de ce seuil, et 33 d'entre eux qui ont accepté une biopsie du foie avaient effectivement une cirrhose. Il y a très peu de faux positifs avec cette méthode, qui s'adresse directement aux parenchymes hépatiques.

Ainsi, la biopsie hépatique a encore un avenir. Les tests sanguins, quels qu'ils soient et le Fibroscan permettent une bonne prédiction des grades de fibrose. Par ailleurs, le Fibroscan constitue certainement le meilleur outil non-invasif pour le diagnostic de cirrhose. Il constitue un outil potentiel de dépistage de fibrose avancée ou de cirrhose dans les populations à risque. Enfin, le Fibroscan reflète l'aire de fibrose, et pourrait permettre son évaluation dans le temps chez des malades recevant des traitements à visée anti-fibrosante.

Débat

Une participante indique que le taux de non-réalisation du Fibroscan peut parfois être supérieur à ce qui vient d'être présenté. Elle ajoute que le score sanguin permet également d'évaluer l'aire de fibrose, comme le Fibroscan.

Michel BEAUGRAND rappelle que la proportionnalité ne peut suffire à établir une relation. Il faut que les deux paramètres varient dans le temps : le fibromètre doit voir ses valeurs s'infléchir dans le temps, en fonction de la variation de la fibrose hépatique. Il juge ceci plus aléatoire. Tout dépend dans quelle mesure ces paramètres varient de façon parallèle avec la fibrose hépatique.

Une participante estime que cela est également le cas pour le Fibroscan.

Michel BEAUGRAND rappelle que les cirrhoses guéries aboutissent à une réduction de l'élasticité, qui atteint même parfois des valeurs normales chez certains malades. Plus généralement, il rappelle que, dans le cas d'une cirrhose guérie, le trouble de l'architecture demeure, et la fibrose régresse. Il est certain que la fibrose régresse systématiquement, tant chez les bons répondeurs que chez les non-répondeurs.

Une participante souligne qu'il existe de nouveaux outils pour évaluer la fibrose, et les scores obtenus ne permettent pas toujours de « départager » les patients F2 et F3. Il faut peut-être apprendre à raisonner avec les marqueurs du Fibroscan et les marqueurs sanguins, et la progression éventuelle de ces marqueurs dans le temps, et non pas forcément vouloir à tout prix établir une correspondance du score avec un score Metavir. Il faut peut-être apprendre, pour les malades qui ne sont pas situés dans les extrêmes, à raisonner avec le résultat brut du score, quel qu'il soit.

Michel BEAUGRAND souligne que l'utilisation du Fibroscan est largement conditionnée par des réflexes d'ordre psychologique : si les personnes ont envie d'acheter l'appareil, elles l'utiliseront ensuite. Les réactions dans les milieux internationaux montrent que de nombreuses personnes veulent l'acheter. Cet appareil a donc de l'avenir, et va être utilisé du fait de sa simplicité.

Une participante se demande pourquoi le Fibroscan n'est pas utilisé pour les malades de l'hépatite C en Alsace.

Michel BEAUGRAND souligne que cet acte n'est pas remboursé en France, et n'est pas praticable en ville. Le Ministère a par ailleurs demandé une évaluation de cet appareil, cette évaluation sera conduite jusqu'en 2009. Or, lorsque le processus d'évaluation est en cours, il faut attendre la fin de ce processus pour que les hôpitaux décident, ou non, d'acquérir ce matériel.

Un participant souligne que l'obstacle à la mesure non invasive est très hexagonale. Il précise également que, au stade actuel, deux types d'outils sont en cours d'évaluation : les tests biologiques et le Fibroscan. Il est impossible de dire aujourd'hui que l'un va prévaloir sur l'autre. Un point est très important, et doit être mis en lumière : il s'agit de la normalisation des tests. En effet les tests biologiques n'ont de valeur que si tous les laboratoires utilisent les mêmes méthodologies. Cela est vrai pour le Fibrotest, cela l'est également, mais dans une moindre mesure, pour le Fibroscan.

Un participant souligne que le score Metavir permet de traduire la maladie en chiffres et en degrés, mais il ne faut pas se cantonner aux chiffres et aux outils. Ceux-ci doivent permettre ensuite un dialogue entre les malades et les médecins, de telle sorte que les décisions soient décidées de manière conjointe.

Michel BONJOUR précise que les malades doivent être conscients du fait qu'un stade F4 n'est pas synonyme de stade terminal de la maladie.

Michel BEAUGRAND reconnaît que le terme de cirrhose revêt des états de gravité variable.

Une participante souhaite savoir si le Fibroscan a permis à Michel Beaugrand d'attirer davantage de patients vers des traitements.

Michel BEAUGRAND souligne que le Fibroscan est utilisé dans deux types de situation : il est utilisé pour éviter la biopsie hépatique, d'une part ; il est utilisé pour les malades pour lesquels il semble que l'atteinte du foie soit extrêmement minime. Dans ce second cas, le recours au Fibroscan permet de confirmer une impression.

Une participante souhaite revenir sur l'évaluation du Fibrotest et Fibroscan. Les associations sollicitent les pouvoirs publics pour que ces examens soient accessibles à tous, et pour que leur évaluation soit faite rapidement. La DGS a saisi l'ANAES en vue d'une évaluation de ces deux outils, mais elle est reportée en 2006. Elle s'étonne donc que cette évaluation ne puisse voir le jour avant 2009.

Michel BEAUGRAND souligne, en ce qui concerne le Fibroscan, qu'une seule étude est prévue. Elle débutera en 2006, s'achèvera en 2008, le rapport de fin d'études sera produit en 2009. Il juge ce délai prohibitif, d'autant que les résultats de l'évaluation seront alors largement obsolètes.