

Les marqueurs de fibrose

Cellule volumineuse qui constitue le tissu du foie. Elle assure les fonctions hépatiques de synthèse et d'élimination.

Le foie est un organe connu pour se régénérer tout seul, ce qui pousse certaines personnes à croire qu'il n'a pas de limites. Lorsque le foie est gravement atteint cette régénération n'est plus possible. Il existe des outils pour suivre l'évolution.

Selon la cause, une hépatite peut être aiguë, c'est-à-dire durer peu de temps, ou chronique et donc évoluer pendant des années. Cependant, face à certaines formes d'agressions durables, l'intégrité du foie, peut être mis en péril et provoque des cicatrices dans le foie. Ces cicatrices sont composées d'une forme de tissu conjonctif n'ayant pas les mêmes fonctions des hépatocytes*. Quand ces cicatrices (phénomène de fibrose) occupent au moins un quart du volume total du foie, il s'agit d'un début de cirrhose.

Depuis 2002, les efforts de recherche en hépatologie ont permis de réviser les fondements d'un savoir empirique qui jusque-là relevait de l'hépatogastro-entérologie. Avant 2002, la cirrhose était considérée comme irréversible, jusqu'à ce que l'arrivée du PEG interféron démontre le contraire. Autre découverte récente et essentielle : la cirrhose est l'évolution de toutes les atteintes chroniques du foie, quelles qu'en soient les causes. La cirrhose est la même qu'il s'agisse d'alcool, d'hépatite C ou de traitement antirétroviral surdosé.

Voilà pourquoi la fibrose s'accélère en cas de cumul des facteurs de risque, comme dans la co-infection VIH-hépatites. La durée de survenue d'une cirrhose peut aller de quelques heures comme dans le cas d'une hépatite fulminante, jusqu'à plus de 40 ans pour certaines formes d'hépatite C.

Tous les tissus humains ont la capacité d'évoluer vers la fibrose (fibrogénèse), puisqu'il s'agit au départ, d'une prolifération de cellules normales en cas d'inflammation, afin de compenser celle-ci, voire d'en limiter l'expansion. Mais les tissus ont normalement aussi une fonction de « correction » qui permet d'éliminer la fibrose temporaire par fibrolyse. En effet, en dehors de la peau, ces cicatrices ne sont pas utiles, voire même délétères. Or, justement, dans les hépatites chroniques, cet équilibre entre fibrogénèse et fibrolyse est rompu, ce qui favorise le développement chronique de la fibrose.

Les causes d'hépatite

- Toxique : médicaments (ex : aspirine, paracétamol), alcool, drogues psycho stimulantes (ex : cocaïne, amphétamine), poisons (ex. : amanite phalloïde),
- Virale (ex : B, C, Delta, herpès),
- Infectieuse (ex : mononucléose, infections à cytomégalovirus),
- Bactérienne (ex : tuberculose, syphilis, légionelloses)
- Auto-immune (ex : lupus érythémateux disséminé),
- Vasculaire (ex : insuffisance cardiaque),

Avant la cirrhose, les hépatites peuvent être asymptomatiques et silencieuses.

C'est ce qui fait le danger de l'épidémie actuelle d'hépatites virales B et C qui concernerait jusqu'à 1 million de personnes en France, dont à peine un tiers est dépistée. Il n'est jamais trop tard pour aller se faire dépister ou accompagner un proche qui a besoin de soutien.

Ponction de biopsie hépatique (PBH)

L'examen de base de dépistage de la cirrhose est la palpation du foie par le médecin. En effet, plus la cirrhose avance, plus le foie est dur. Cependant cet examen permet seulement de confirmer que la cirrhose est déjà constituée. Quelles que soient les techniques (invasives et non invasives), elles sont plus fiables pour prédire une fibrose débutante ou une cirrhose que pour déterminer un stade intermédiaire. Seule une ponction de biopsie hépatique (PBH), c'est-à-dire le prélèvement d'un échantillon microscopique de tissu (biopsie), suivie d'une observation au microscope*, permettra une analyse réellement fine.

D'après les recommandations cliniques de PBH : «*le degré de fibrose est le paramètre essentiel du pronostic et de la décision thérapeutique*». Une fois le diagnostic d'hépatite posé, il faut pouvoir évaluer le stade de fibrose pour adapter les meilleures stratégies thérapeutiques selon la personne et prévenir l'évolution vers la cirrhose.

Cependant, la PBH reste un examen invasif qui fait courir le risque de problèmes hémorragiques et de complications, certes rares (0,5 %), mais pouvant être mortelles dans 1 cas sur 3 000 (soit environ 0,03 %). On faisait, en France, environ 16 000 PBH par an en 2001. Cet examen, sous anesthésie locale ou générale, implique une hospitalisation de 4 à 18 heures. C'est pourquoi depuis dix ans de nombreuses recherches ont été faites pour trouver de nouvelles méthodes d'évaluation de fibrose non invasives et aussi moins coûteuses.

L'échantillon prélevé ne doit pas être fragmenté. Sa taille doit être d'au moins 15 mm de long sur 2 mm de diamètre, soit environ 1/50 000^{ème} (0,002 %) du volume total du foie. Ces données figurent dans le compte-rendu de PBH, mais seulement la moitié des PBH réalisées suivent ces recommandations cliniques. Le résultat d'une PBH sera exprimé selon le score Métavir*. Ce score est le score de référence en France, pour évaluer la gravité d'une hépatite. Ainsi, un résultat d'hépatite modérée, c'est-à-dire à mi-course de la cirrhose, sera exprimé A2-F2. C'est à ce stade que tous les co-infectés doivent absolument être traités avant que n'arrive rapidement la cirrhose.

Le but idéal serait évidemment de pouvoir connaître l'état du foie entier. En ne faisant qu'une estimation parcellaire, il est facile de faire des erreurs d'extrapolation en supposant que le reste du foie soit au même stade que l'échantillon analysé (soit donc 0,002 %). En effet, il y a une différence d'au moins un grade entre le lobe gauche et le lobe droit du foie dans un cas sur trois. D'un anatomo-pathologiste à l'autre, dans un cas sur cinq, il peut y avoir des différences d'interprétation de l'examen, sur le stade de fibrose, et dans la moitié des cas sur le stade d'activité. Il y aurait donc jusqu'à 30 % de cirrhoses non détectées par une PBH (ce qu'on appelle des faux négatifs).

Pourtant, seule une PBH permet de détecter les différents types de lésions hépatiques, comme la fibrose (tissu cicatriciel), la stéatose (graisse dans le foie), les agrégats lymphocytaires ou encore les lésions biliaires et vasculaires. Il est alors capital qu'un malade d'hépatite chronique fasse au moins une PBH correcte dans son suivi, même s'il préfère commencer par des tests non-invasifs. Ceci est d'autant plus important pour les co-infectés VIH-hépatite qui cumulent plusieurs facteurs de risques de lésions hépatiques autres que de la fibrose. Les nouveaux tests non invasifs ne permettront pas de les diagnostiquer, ni même de les évaluer.

Economie de fibrose

Il faut savoir qu'à ce jour, une PBH, geste délicat, réservé aux spécialistes hépatologues, est facturée en moyenne 600 €, ce qui peut être une source de revenus non négligeables, surtout en période d'épidémie. Afin de préserver cette manne financière, la recherche pour de nouveaux outils d'évaluation de fibrose a été promue par peu de spécialistes. On constate aujourd'hui que sous la pression des associations de malades mais aussi des caisses d'assurance maladie, la

Histopathologie réalisée par un anatomo-pathologiste

Stade de fibrose

- F0 Pas de fibrose
- F1 fibrose portale
- F2 Quelques septa
- F3 Nombreux septa
- F4 cirrhose

Grade d'activité

- A0 Pas d'activité
- A1 activité minimale
- A2 activité modérée
- A3 activité sévère

pratique des tests non invasifs de fibrose, nettement moins chers et vraisemblablement aussi sûrs, est devenue une pratique courante.

Malgré leur développement rapide, tous ces tests ne sont pas encore accessibles sur tout le territoire. En effet, une étude sur la prise en charge de l'hépatite C, à laquelle a participé un quart des 3 650 hépatologues en France, a confirmé que pour la moitié d'entre eux seulement, le nombre de PBH annuelle réalisée a baissé de 50 %. 11 % d'entre eux n'en proposent plus du tout, préférant simplement utiliser ces nouveaux tests en première intention.

Les progrès récents de compréhension des mécanismes de formation de la fibrose (la fibrogénèse) ont rendu possible l'isolement des marqueurs sanguins directs et indirects de fibrose. C'est ce qui a permis d'établir des algorithmes de score d'évaluation de fibrose, mais aussi d'affiner des techniques d'imagerie médicale adaptées. De nouveaux outils et de nouveaux tests ont vu le jour en 2002 et 2004. Ces recherches étant toujours en cours, il est tout à fait imaginable que des marqueurs encore plus performants soient isolés dans les années à venir.

C'est là un point délicat qui fait, qu'à ce jour, les tests pratiqués couramment en médecine de ville ne sont toujours pas agréés et remboursés. La Haute Autorité en Santé (HAS) a réuni au printemps 2006, un groupe d'experts qui devait se prononcer sur la validité de ces nouveaux tests. Un avis devait être rendu à l'automne 2006 et mais il n'est toujours pas sorti, la HAS le promet pour bientôt, voire même prochainement peut-être... La HAS préfère sûrement attendre béatement l'arrivée d'un « examen idéal », plutôt que d'agréer rapidement le remboursement de ces tests déjà largement pratiqués et facturés en France, sans pour autant être reconnus ou agréés.

Allons voir si la fibrose

La fibrose est en cause dans des maladies touchant d'autres organes, comme les poumons (sarcoïdose, diabète, tuberculose), les reins (insuffisance rénale chronique) ou le cerveau (maladie d'Alzheimer). Alors si on cherche à évaluer la fibrose à partir de marqueurs circulant dans le sang, comment peut-on être sûr qu'on mesure uniquement la fibrose du foie ? Évidemment, on peut supposer que peu de malades fibrosent simultanément sur plusieurs organes, mais c'est ce genre d'arguments qui est utilisé par les intégristes de la PBH lucrative, pour empêcher l'homologation de nouveaux tests de fibrose. C'est vrai, pourquoi aider 99 % des malades, si ça rapporte moins au lobby des « spécialistes ». Ce doit être ce raisonnement qui prévaut dans tous les conseils scientifiques décisionnaires où siègent ces «*spécialistes*».

En fait, la bataille règne car avec la PBH tous les hépatologues peuvent profiter équitablement d'une part de gâteau. Avec les premiers tests commercialisés, les bénéficiaires iraient aux sociétés privées des quelques hépatologues précurseurs s'étant auto-attribué des budgets de recherche publique pour investir et développer ces tests. Une fois mis sur le marché, ces outils seront le jackpot des start-up privées à qui ces visionnaires ont attribué l'exclusivité de la commercialisation, pourtant mis au point sur des financements de recherche publique et dont ils seront les principaux actionnaires privés. Ensuite, ces généreux « spécialistes », hommes de peu de foie, auront tôt fait de revendre leur licence exclusive d'exploitation au premier laboratoire pharmaceutique suffisamment généreux, n'est-ce pas ?

Une fois l'avis de la HAS publié, encore faudra-t-il que la caisse d'assurance maladie en fasse l'inscription à la nomenclature. S'ils vont vite, ça pourrait prendre encore six mois. Il est temps que le Ministre de la santé s'en saisisse pour accélérer cette dernière étape afin que ces nouveaux tests soient remboursés d'ici quatre mois, soit avant les élections. Un million de malades, ça représente quelques bulletins de vote quand même, non ?

Pendant ce temps-là, les malades doivent toujours payer de leur poche, jusqu'à 60 € par examen. Tout comme avec la PBH, le nouveau marché des marqueurs de fibrose laissera sur le carreau les nombreux malades qui, vue l'épaisseur de leur portefeuille, préféreront renoncer à ces examens. Ce scandale a assez duré.

Qu'est ce que le FibroTest® ?

Le FibroTest® est la synthèse mathématique des résultats d'une association de cinq marqueurs indirects de fibrose, ajustés avec l'âge et le sexe.

- ΣL'alpha2 macroglobuline (A2M),
- ΣLa bilirubine totale (Bil Tot),
- ΣL'haptoglobine (Hapto)
- ΣL'apolipoprotéine A1 (ApoA1),
- ΣLa gamma glutamyl transpeptidase (GGT)

Le FibroTest® ne calcule que le score fibrose (F).

Le FibroTest - ActiTest®

Les ALAT (transaminases) servent pour calculer le score d'activité avec l'ActiTest®. Les résultats des stades de fibrose et d'activité sont étalonnés avec des valeurs allant de 0 à 1, corrélées au score Metavir. Un score de FibroTest® inférieur à 0,20 permet de garantir à 93 % qu'il n'y a qu'une fibrose minime. Un score supérieur à 0,60 permet de garantir à 86 % qu'il y a une fibrose sévère, soit une pré-cirrhose. Ces seuils permettraient de réduire le besoin d'une PBH dans 55 % des cas.

Dans le cadre de l'ALD pour l'hépatite C, la CPAM ne rembourse les coûts du laboratoire d'analyse que pour déterminer la valeur de cinq marqueurs. Le sixième marqueur, à savoir l'apolipoprotéine A1 (ApoA1), a été exclu de la liste de la nomenclature. Il n'est plus remboursé et une dizaine d'euros reste à la charge du malade. Le calcul du score MétaVir par l'algorithme FibroTest® coûte 50 € au malade, soit au total 60 €. Le Pr Poynard, l'inventeur de ces tests, ajoute toutefois que « pour les associations prenant en charge des malades précaires, il existe des financements auprès des DDASS, des conseils régionaux ou généraux, ou auprès des laboratoires pharmaceutiques (Schering-Plough et Roche) ». Il existe aussi des bons gratuits, disponibles directement auprès de la société Biopredictive (www.biopredictive.com), qui commercialise ces tests.

Attention

L'interféron et la ribavirine utilisés dans le traitement de l'hépatite, modifient certains marqueurs pouvant fausser le FibroTest®. Il n'est donc pas conseillé pour suivre l'effet antifibrosant au cours d'un traitement antiviral VHC.

- Une hémolyse* ou la maladie de Gilbert (malformation génétique du foie) peuvent augmenter le stade de fibrose indiqué par le FibroTest®.
- Une inflammation, même bénigne, peut affecter l'haptoglobine, et donc le FibroTest®, qui sous-estimerait la fibrose.
- Pour les co-infectés VIH-hépatites, sous antirétroviraux VIH, certaines molécules augmentent les transaminases, donc faussent les ALAT* et le score d'activité. Avec Reyataz®, l'augmentation fréquente de la bilirubine peut être contournée avec de la bilirubine non conjuguée.

Il apparaît clairement que le FibroTest-ActiTest® a été l'objet de très nombreuses études sur plus de 20 000 personnes, dans les différentes hépatites chroniques. Des centaines de laboratoires sont agréés en France pour le réaliser, avec des méthodes calibrées.

Qu'est ce que le FibroScan® ?

Le FibroScan® envoie une onde sonore à basse fréquence à la surface de la peau, dont la propagation va être mesurée par ultrasons. Il mesure l'onde sonore sur 1 % du volume total du foie, soit un volume 500 fois plus important que celui de la PBH. C'est un appareil d'imagerie médicale qui permet de réaliser un examen d'élastographie par impulsions*. Il est effectué à partir d'un échographe-doppler et d'une sonde adaptée. Plus la fibrose est importante, plus le foie durcit mais plus un matériau est dur, plus le son s'y propage rapidement. A partir de la vitesse de propagation du son dans le foie, on peut calculer sa dureté, exprimée en kilos Pascal (kPa). La dizaine de mesures nécessaires se font en quelques secondes. Le logiciel fait la moyenne des dix résultats, qui sera ensuite traduite en un score de fibrose grâce à l'algorithme de la société Echosens (www.echosens.com), qui le commercialise. En cas de VHC, le seuil pour une cirrhose est supérieur à 14,5 kPa, alors qu'en cas de VHB, ce seuil est seulement de 12,5 kPa. L'échelle des résultats du FibroScan® va de zéro à 76,6 kPa.

Destruction des érythrocytes et libération de l'hémoglobine dans le sang circulant ou dans un tissu.

ALamine AminoTransférases qui atteignent un taux élevé en cas de cytolysé hépatique (destruction des hépatocytes). Il est possible d'avoir une hépatite chronique, voire une cirrhose, sans élévation des transaminases, notamment chez les personnes co-infectées..

C'est l'indication qui doit figurer sur l'ordonnance.

Une cirrhose décompensée correspond à un stade de la maladie où le foie ne peut plus stopper son évolution à l'aide de mécanismes physiologiques protecteurs.

À ce jour, les examens par FibroScan® ne sont réalisés que dans le cadre de différents essais, ce qui permet de maintenir une gratuité pour les malades. L'opérateur demande au participant de s'allonger et annonce le résultat trois minutes plus tard. La mesure peut être effectuée aussi souvent que nécessaire.

Le FibroScan® représente un investissement élevé (80 000 €), aussi les services hospitaliers préfèrent attendre son agrément par la HAS. Il n'est donc disponible que dans une vingtaine de centres hospitaliers français. (Liste complète sur www.hepatoweb.com/fibroscan_adresses.html)

Le FibroScan® ne donne qu'un stade de fibrose et pas de stade d'activité. Mais il permet d'évaluer l'effet antifibrosant d'un traitement, sauf en cas de cirrhose décompensée*. Dans ce dernier cas, l'ascite (épanchement de liquide dans la cavité péritonéale), peut fausser le résultat du Fibroscan®, mais un contrôle par échographie écarte ce risque. Pour les personnes en surpoids (Indice de masse corporelle supérieur à 28), un risque d'erreur serait toujours possible, car la graisse peut freiner la propagation d'un son.

Le FibroScan® est, à ce jour, le seul outil d'évaluation de fibrose permettant de poser un diagnostic fiable au-delà de la cirrhose et de pronostiquer un risque de survenue de décompensation.

Du fait de sa grande acceptabilité, le FibroScan® semble être l'outil le plus attendu pour une évaluation rapide de la fibrose, réellement non-invasif et surtout pour le dépistage de cirrhose en population générale. Si, aujourd'hui, il existe une urgence de santé publique, face aux épidémies d'hépatites virales B et C, c'est bel et bien de dépister les cirrhoses afin que les personnes aient une prise en charge efficace et suffisamment tôt. L'hécatombe risque d'arriver dans les trois ans à venir, il s'agit donc d'une urgence capitale. Ces outils doivent être accessibles gratuitement pour tous et rapidement, sur toute la France (DOM TOM inclus), y compris dans les équipes mobiles ambulatoires, pour l'accès aux soins des plus précaires.

Deux tests valent mieux qu'un

À ce jour, aucune méthode d'évaluation, y compris la PBH, n'a à elle seule, de performance diagnostique suffisante pour évaluer un stade de fibrose quel que soit le contexte clinique. Compte tenu des contraintes spécifiques de chacune de ces méthodes, le Dr Castera et son équipe de Bordeaux ont mené une étude pour évaluer les performances d'une combinaison du FibroTest® et du FibroScan®.

Si le deuxième examen confirme le même stade de fibrose que le premier avec des résultats concordants, alors la valeur pronostique est supérieure à celle de la biopsie seule. Aussi, d'après cette étude, la combinaison de ces deux nouvelles méthodes d'évaluation de fibrose non invasive éviterait la PBH à 75 % des malades environ.

Courbe d'évolution de fibrose

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 les différentes méthodes. Voilà quelques conseils afin de pouvoir faire le tri en cas de résultats discordants comme nous l'avons constaté encore récemment. Il ne faut pas garder ce poids sur les épaules, quand on est perdu et qu'on ne sait plus si on est en cirrhose ou guéri. Les résultats de ces tests sont souvent contradictoires, ne perdez pas de temps à essayer de les comparer. D'abord, ce n'est qu'entre deux résultats issus de la même technique que l'on peut tracer une courbe d'évolution ayant réellement un intérêt pronostique. Le second examen avec la même technique permettra donc de dessiner le début d'une courbe d'évolution de fibrose pour cette technique uniquement.

Si les résultats des techniques sont souvent contradictoires, par contre les courbes d'évolution de fibrose, spécifique à chaque technique, sont souvent comparables. Il est beaucoup plus important de lire ces courbes que de connaître très précisément un seul stade de fibrose. Nous cherchons à déterminer un mouvement dans notre corps en vie, l'évolution de fibrose est une dynamique et non pas une valeur fixe « idéale » à un moment donné, dans un temps arrêté.

Il ne faut jamais se lancer seul à tenter d'interpréter les résultats multiples mais consulter tous les avis de vos référents médicaux et partenaires associatifs. Souvent, ce qui soulage, c'est une autre façon de voir.