

## Mesure de la fibrose hépatique

Paul Calès, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU & laboratoire HIFIH, Université, Angers. E-mail : Paul.Cales@univ-angers.fr

- Le diagnostic du stade fibrose hépatique repose classiquement sur l'examen anatomopathologique d'un fragment hépatique recueilli par ponction biopsie hépatique (PBH) mais cet examen a plusieurs inconvénients.
- La PBH permet une analyse qualitative mais aussi des mesures *quantitatives* de la fibrose par mesure de l'aire de fibrose et de la dimension fractale en analyse d'image.
- La place de l'imagerie (élastométrie, IRM) paraît prometteuse mais, en dehors du diagnostic de cirrhose, il y a peu de données validées.
- Notion de marqueur biologique. Pour le clinicien, il s'agit d'un marqueur du degré de fibrose observé à l'examen anatomopathologique (fibrose porto-septale principalement). De plus, le clinicien distingue ces indicateurs en marqueurs *directs* lorsqu'ils sont issus d'une des molécules impliquées dans la matrice extracellulaire et en marqueurs *indirects* en tant que reflets mais non partie intégrante de cette fibrose visible.
- Les principaux marqueurs directs sont : PIIINP, collagène IV, laminine et hyaluronate. Les principaux marqueurs indirects sont : taux de prothrombine, plaquettes, ASAT,  $\square$  2 macroglobuline.
- Le concept de fibrose cliniquement significative correspond aux stades  $\geq$  F2 de la classification anatomopathologique Métavir de la fibrose hépatique pour lesquels il y a actuellement une indication consensuelle de traitement antiviral au cours des hépatites chroniques C.
- 4 scores biologiques diagnostiques de fibrose cliniquement significative ont été publiés : SNIFF, Fibrotest (le plus étudié), APRI et Fibrospet.
- Le Fibrotest comprend les 5 marqueurs sanguins suivants:  $\square$ 2 macroglobuline, GGT, bilirubine, apoA1, et haptoglobine ainsi que le sexe et l'âge.
- L'aire sous la courbe ROC, reflet de la performance diagnostique, est pour les auteurs du Fibrotest, selon les populations VHC, de 0,733 à 0,837. Les validations externes montrent les résultats suivants : 0,739, 0,80, 0,837. Dans les autres cohortes, l'AUROC du Fibrotest est : VIH-VHC : de 0,737 à 0,856, alcool : 0,83, NAFLD : 0,84.
- Il est très probable que le taux d'erreur des scores biologiques dont le Fibrotest, situé à environ 20 % actuellement du fait de contraintes méthodologiques, se situe en dessous de 10 %, ce qui devrait pouvoir valider leur utilisation en pratique clinique, pas forcément en opposition à la PBH, mais en complément de celle-ci dans d'autres situations comme le dépistage et le suivi des patients atteints d'hépatopathie chronique.
- La vitesse de progression de la de fibrose varie d'un facteur de 1 à 4 entre la vitesse *estimée* (1 PBH) et la vitesse *observée* (2 PBH). Les trois principaux facteurs de progression sont l'âge à l'infection, la consommation d'alcool  $\geq$  50 g/j et le sexe mâle.
- **En conclusion**, 5 marqueurs sanguins de fibrose hépatique peuvent être utilisés en pratique clinique : TP, AST,  $\square$ 2 macroglobuline, plaquettes et hyaluronate. Le Fibrotest est le score le mieux validé. Mais d'autres scores, possiblement plus précis, sont annoncés.

**Tableau 1** - Valeurs seuils pour les meilleures performances diagnostiques de deux marqueurs sanguins de fibrose en fonction du degré de fibrose recherché.

Degré de fibrose		Hyaluronate		Taux de prothrombine	
Score	Signification	Valeur seuil <sup>1</sup>	Performance	Valeur seuil	Performance
Métavir	clinique	(> µg/L)	diagnostique (%)	(< %)	diagnostique (%) <sup>2</sup>
≥ F2 <sup>3</sup>	Fibrose				
Alcool	cliniquement	44	92	97	89
Virus	significative	33	74	97	70
≥ F3	Fibrose sévère				
Alcool		115	87	87	88
Virus		76	78	87	72
F4	Cirrhose				
Alcool		165	86	83	86
Virus		135	88	78	83

**Tableau 2** - Diagnostic de fibrose hépatique par des scores sanguins au cours de l'hépatite C.

1 <sup>er</sup> auteur	Année	Variables	Critère	Indice
Oberti	1997	TP, hyaluronate, □2 macroglobuline	F ≥ 2	PD = 83%
Bonacini	1997	AST/ALT, plaq, TP	F4	>7 : Se =0,15
Saadeh	2001	Plaquettes, ALT/AST, INR	F4	AUROC : 0,84
Imbert-Bismut	2001	□2 macroglobuline, apolipoprotéine A1, □GT, bilirubine totale et □globulines ou haptoglobine	F ≥ 2	PD □ 80%
Pradat	2002	ALAT > N	F ≥ 1 (fibrose)	VPP = 99%
Kaul	2002	Plaquettes, AS <sup>4</sup> , AST, sexe	F4	AUROC : 0,94
Forns	2002	âge, GGT, cholestérol, plaquettes	< F2	VPN = 96% chez 36-39% des patients
Luo	2002	AST/ALT globulines/albumine, plaquettes	F4	VPP = 100%
Patel	2002	TIMP1, hyaluronate, □2 macroglobuline	F ≥ 2	PD : 82%
Wai	2003	Plaquettes, AST, Ph Alc	Ishak ≥ 3	AUROC : 0,82

PD : performance diagnostique, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, AUROC : aire sous la courbe ROC

<sup>1</sup> Valeurs de l'ancienne méthode - RIA Pharmacia - qui avait été validée (9) ; nous venons de valider la nouvelle méthode - EIA Corgenix -. Le fichier Excel de conversion des résultats entre les 2 méthodes est disponible à PaCales@chu-angers.fr.

<sup>2</sup> Pourcentage de malades bien classés

<sup>3</sup> Par exemple indication de traitement anti-viral dans l'hépatite chronique virale C

<sup>4</sup> AS : angiomes stellaires