

# PLACE DES MARQUEURS NON INVASIFS DE FIBROSE ET DE L'ELASTOMETRIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES HEPATITES

DOCTEUR LAURENT CASTERA  
SERVICES D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE,  
C.H.U. BORDEAUX

## *Introduction*

La quantification de la fibrose hépatique est d'une importance capitale au cours des maladies chroniques du foie car elle conditionne à la fois le pronostic et les indications thérapeutiques. L'examen histologique d'un échantillon obtenu par ponction biopsie hépatique (PBH) était jusqu'à présent considéré comme l'examen de référence pour l'évaluation et la quantification de la fibrose. Les limites de la PBH (fluctuations d'échantillonnage, variabilité inter-observateur, caractère invasif et douloureux, survenue de complications rares mais potentiellement graves) ont conduit au développement de méthodes alternatives et non invasives pour la quantification de la fibrose.

## **COMMENT EVALUER DE FAON NON INVASIVE LA FIBROSE ?**

Pour supplanter la PBH, ces marqueurs devraient idéalement obéir aux critères suivants : simples, disponibles en routine, peu coûteux, reproductibles, performants pour le diagnostic des différents stades de fibrose. En outre, ils devraient pouvoir être utilisés pour le suivi de la progression de la maladie et de l'efficacité des traitements antiviraux. Jusqu'à présent ces marqueurs ont été principalement étudiés chez les patients atteints d'hépatite C.

## **Marqueurs sériques**

De nombreux marqueurs ont été proposés : acide hyaluronique, propeptide terminal du collagène de type III (PIIIINP), laminine, collagène de type IV, MMP (matrix metalloproteases), TIMP-1 (Tissue inhibitory metalloprotease-1), TGF-beta, YKL-40, taux de prothrombine, taux de plaquettes, et rapport ASAT/ALAT (1). Ces marqueurs sont utiles pour prédire l'existence ou l'absence de cirrhose ; en revanche, ils sont peu fiables pour le diagnostic de fibrose significative (c'est-à-dire supérieure ou égale à F2 selon le score METAVIR), seuil habituellement retenu pour initier un traitement antiviral au cours de l'hépatite chronique C.

L'originalité de l'approche utilisée par le Fibrotest (2) est d'avoir combiné 5 marqueurs sériques simples et disponibles en routine (bilirubine totale,  $\gamma$ GT, haptoglobine,  $\alpha_2$ -macroglobuline et apolipoprotéine A1) et d'avoir validé leur performance diagnostique pour l'existence d'une fibrose significative. Ainsi, pour un score < 0,1, la probabilité d'avoir une fibrose significative était nulle (valeur prédictive négative = 100%); pour un score > 0,6, la probabilité d'avoir une fibrose significative était de 90% (valeur prédictive positive = 90%). L'utilisation du Fibrotest aurait permis d'éviter la pratique de la PBH chez 46% des malades. Depuis les performances diagnostiques du Fibrotest ont été confirmées de façon indépendante par d'autres équipes sur d'autres populations de malades. L'utilisation du Fibrotest en routine nécessite cependant une interprétation critique de ses résultats et une bonne connaissance de ses limites par les prescripteurs. Ainsi l'existence d'une hémolyse (diminuant les taux d'haptoglobine), d'une maladie de Gilbert (augmentant les taux de bilirubine), d'une cholestase extra-hépatique, ou d'une inflammation aiguë peuvent être à l'origine de faux positifs (3). De même, l'existence d'une inflammation aiguë peut entraîner des faux négatifs.

D'autres scores ont été proposés suite au Fibrotest : citons celui de Forns (4) associant l'activité de la  $\gamma$ GT, le taux de cholestérol, le taux de plaquettes et l'âge, l'APRI (AST to Platelet Ratio Index) (5) qui mesure le rapport entre l'activité sérique de l'aspartate aminotransferase (ASAT) et le taux de plaquettes, mais aussi le FibroSpect (6), le score de Leroy (7), le score ELF (8), le score Sud (9), l'hepascore (10), et dernièrement le fibromètre (11). Il est important de rappeler cependant qu'en dépit de leurs performances, ces différents scores ne permettent pas de classer correctement plus de 50% des malades pour le diagnostic de fibrose significative.

## Elastométrie

L'élastométrie ou Fibroscan, est une approche physique directe permettant d'évaluer la fibrose hépatique en mesurant le degré d'élasticité du foie, à l'aide d'une sonde d'échographie modifiée (12). Cette méthode, outre sa simplicité ou son inocuité, présente l'avantage de pouvoir être pratiquée rapidement (moins de 5 minutes) au lit du malade ou en consultation, avec un résultat immédiat. Elle permet également de diminuer considérablement les biais d'échantillonnage, puisqu'elle explore un cylindre d'1 cm de large sur 4 cm de long correspondant à un volume au moins 100 fois supérieur à celui d'un fragment obtenu par PBH. Cette technique, a été validée récemment chez des patients atteints d'hépatite chronique C (13 , 14 , 15, 16), chez les patients co-infectés VIH-VHC (17) et au cours des maladies cholestatiques chroniques (18).

## **Combinaison de l'élastométrie et des marqueurs sériques**

Dans un étude récente, nous avons comparé les performances respectives du Fibroscan, du Fibrotest et de l'APRI, effectués le jour de la PBH, chez 183 patients atteints d'hépatite chronique C (19). La combinaison du Fibroscan et du Fibrotest offrait les meilleures performances non seulement pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \geq 2$ ), mais aussi de fibrose sévère ( $F3-F4$ ). Ainsi lorsque le Fibroscan et le Fibrotest étaient concordants (ce qui était le cas chez 70 à 80% des patients), les résultats étaient confirmés par la PBH dans 84% des cas pour une fibrose  $F \geq 2$ , dans 95% des cas pour  $F \geq 3$  et dans 94% des cas pour  $F=4$ . L'utilisation du Fibroscan et du Fibrotest en première intention aurait permis d'éviter la PBH pour le diagnostic de fibrose significative chez la majorité des patients (77%).

## **CONCLUSION**

Des avancées importantes ont été réalisées dans le diagnostic non invasif de la fibrose hépatique, en particulier chez les patients atteints d'hépatite chronique C. Eviter la PBH tout en obtenant des informations équivalentes en terme décisionnel constitue un progrès évident. Le Fibrotest est actuellement le test le mieux validé et le Fibroscan est une méthode très prometteuse. La combinaison du Fibroscan et du Fibrotest en première intention pourrait permettre d'éviter la PBH chez la majorité des patients atteints d'hépatite C. Il est important de valider désormais ces examens dans d'autres maladies chroniques du foie (alcool, VHB, NASH, co-infection VIH).

## REFERENCES

1. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:1160-74.
2. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;**357**:1069-75.
3. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Prospective Analysis of Discordant Results between Biochemical Markers and Biopsy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Clin Chem* 2004;**10**:10.
4. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;**36**:986-92.
5. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;**38**:518-26.
6. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;**41**:935-42.
7. Leroy V, Monier F, Bottari S, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:271-9.
8. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2004;**127**:1704-13.
9. Sud A, Hui JM, Farrell GC, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004;**39**:1239-47.
10. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;**51**:1867-73.
11. Cales P, Oberti F, Michalak S, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;**42**:1373-81.
12. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;**29**:1705-13.
13. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;**41**:48-54.

14. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-8.
15. Castera L, Foucher J, Bertet J, et al. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology* 2006;43:373-4; author reply 375-6.
16. Colletta C, Smirne C, Fabris C, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005;42:838-45.
17. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:175-9.
18. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118-1124.
19. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.