

EVALUATION NON- INVASIVE DE LA FIBROSE HEPATIQUE.

Pr Victor de Lédinghen, Centre d'Investigation de la Fibrose hépatique, CHU de Bordeaux.
victor.deledinghen@chu-bordeaux.fr

Fibrotest, acide hyaluronique, APRI, Forns, Lok, GUCI, FIB-4, Hepascore, Fibromètre, FibroScan.... Autant de moyens non-invasifs d'évaluation de la fibrose au cours des hépatites chroniques virales C et la liste ne cesse de s'allonger chaque jour... Mais quel test utiliser? Faut-il combiner plusieurs tests? LES MARQUEURS SÉRIQUES Les tests sanguins ne doivent être utilisés qu'au cours des hépatites chroniques virales C car ils n'ont pas encore été validés au cours des autres hépatopathies chroniques. En pratique clinique, le clinicien doit principalement répondre à deux questions : 1. Y a-t-il une indication au traitement? Autrement dit, la fibrose hépatique est-elle significative (F2, F3 ou F4)? 2. Y a-t-il une cirrhose et quelle est la gravité de celle-ci? C'est certainement dans l'évaluation de la fibrose significative que les méthodes non-invasives sont les moins performantes. Cependant, il en est de même pour le score METAVIR où la variabilité inter-observateur est importante et où le résultat est extrêmement dépendant de la taille de la PBH. Or la PBH est le gold-standard des méthodes d'évaluation non-invasives de la fibrose. Peut-on donc vraiment différencier la fibrose minime de la fibrose significative? Les méthodes sériques d'évaluation de la fibrose ne doivent pas être utilisées lorsque l'un des paramètres du test est modifié par un état physiologique ou pathologique non lié à l'infection virale C. Ainsi, par exemple, le Fibrotest ne doit pas être utilisé en cas d'hémolyse, de syndrome inflammatoire, de sepsis, de cholestase.... De la même manière, le score de Forns, le score APRI, le Fibrotest ou le Fibromètre ne doivent pas être utilisés en cas de prise de médicaments hépatotoxiques ou d'hépatite aiguë. Pour le diagnostic de fibrose significative, c'est certainement le Fibrotest qui est le test sanguin le plus performant. Pour des valeurs inférieures à 0,1 la performance diagnostique du Fibrotest est bonne. Par contre, il faut rester prudent dans l'interprétation de celui-ci lorsque les valeurs sont comprises entre 0,1 et 0,6. Ainsi, on peut plutôt conclure que le Fibrotest permet d'éliminer une fibrose significative (plutôt que de la diagnostiquer). Pour le diagnostic de cirrhose, c'est encore le Fibrotest qui est le test sanguin le plus performant, notamment pour des valeurs supérieures à 0,70. L'acide hyaluronique est aussi un marqueur peu onéreux et performant mais les nouvelles techniques de dosage nécessitent qu'une nouvelle valeur seuil pour le diagnostic de cirrhose soit calculée. Le Fibromètre et le score Hepascore (gratuit) semblent eux aussi intéressants mais leur validation par des équipes indépendantes est indispensable avant de pouvoir les utiliser. LE FIBROSCAN Le FibroScan permet l'évaluation de la fibrose en mesurant la dureté du foie. Plus le foie est dur, plus l'onde mécanique induite par le FibroScan se déplace rapidement. Le résultat (médiane de 10 mesures) s'exprime en kilopascals. L'intérêt du FibroScan est que son résultat n'est dépendant d'aucun paramètre sanguin ou physique et que la reproductibilité intra et inter-observateur est excellente. Il ne nécessite pas d'être à jeun et peut être effectué par du personnel para-médical. Ses limitations sont l'ascite et la graisse thoracique (plutôt que l'index de masse corporelle). Enfin, une soixantaine d'appareils devraient être disponibles en France fin 2006, rendant son accessibilité de plus en plus facile. Le FibroScan permet le diagnostic de la fibrose significative au cours de l'hépatite C avec une bonne performance diagnostique. La valeur seuil pour le diagnostic de fibrose significative est voisine de 8 kPa. Le FibroScan permet le diagnostic de la cirrhose dans la plupart des hépatopathies chroniques (hépatite C, co-infection virale VIH-VHC, maladie alcoolique, maladies cholestatiques, etc...). Sa performance diagnostique est excellente et meilleure que celle des marqueurs sériques. La valeur seuil pour le diagnostic de cirrhose au cours des hépatites chroniques virales C est autour de 13 kPa. Cette valeur est voisine de 17 kPa pour les maladies cholestatiques chroniques. Outre son excellente performance dans le diagnostic de la cirrhose, le FibroScan pourrait être utile aussi dans l'évaluation de la gravité

de celle-ci. En effet, lorsque la valeur d'élasticité hépatique est comprise entre 13 kPa et 75 kPa, le diagnostic de cirrhose peut être porté. Déjà plusieurs articles ont montré que la valeur d'élasticité était corrélée à l'apparition des complications de la cirrhose (et notamment les varices oesophagiennes). Par exemple, au-dessous d'une valeur de FibroScan® d'environ 20 kPa, il n'y aurait pas de varices oesophagiennes, au-dessous d'une valeur d'environ 45 à 50 kPa, il n'y aurait pas de risque d'ascite, etc... Si ces résultats étaient confirmés, la prise en charge et la surveillance des cirrhoses pourraient être bouleversées par l'arrivée du FibroScan.

CONCLUSION En conclusion, même si les jours de la PBH (en tant qu'examen de diagnostic de la fibrose) sont comptés, son intérêt dans le diagnostic des maladies hépatiques reste majeur. Les méthodes non-invasives d'évaluation de la fibrose doivent toujours s'interpréter en fonction du contexte clinique. La combinaison du FibroScan à l'un ou l'autre des marqueurs sanguins semble être la meilleure attitude actuelle pour le diagnostic non-invasif de la fibrose significative. Pour le diagnostic de cirrhose, le FibroScan est le meilleur outil disponible en 2006.

REFERENCES · Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 1302-4. · Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373-81. · Callewaert N, Van Vlierberghe H, Van Hecke A, Laroy W, Delanghe J, Contreras R. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics. *Nature Med* 2004 ; 10 : 429-34. · Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, 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. · Corpechot C, El Naggar A, Pujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, de Lédinghen V, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118-1124. · de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography (FibroScan®) in HIV-HCV co-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175-9. · Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92. · Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan®): A prospective study. *Gut* 2006;55:403-408. · Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-75. · Kaul V, Friedenberg FK, Braitman LE, Anis U, Zaeri N, Fazili J, et al. Development and validation of a model to diagnose cirrhosis in patients with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2623-8. · Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boue-Lahorgue X, Foucher J, Castera L, Rullier A, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1621-1628. · Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, 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. · Lok ASF, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: Results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005; 42: 282-92. · Luo JC, Hwang SJ, Chang FY, Chu CW, Lai CR, Wang YJ, et al. Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 478-81. · Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hézode C, Oh E, Smith KM. 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. · Poynard T, Mc Hutchison J, Manns M, et al. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003; 38: 481-92. · Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-13. · Sud A, Hui JM, Farrell GG, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index.

Hepatology 2004; 39: 1239-47. · Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38: 518-26. · Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41:48-54. EVALUATION NON-INVASIVE DE LA FIBROSE HEPATIQUE. Pr Victor de Lédighen, Centre d'Investigation de la Fibrose hépatique, CHU de Bordeaux. victor.deledighen@chu-bordeaux.fr Fibrotest, acide hyaluronique, APRI, Forns, Lok, GUCI, FIB-4, Hepascore, Fibromètre, FibroScan.... Autant de moyens non-invasifs d'évaluation de la fibrose au cours des hépatites chroniques virales C et la liste ne cesse de s'allonger chaque jour... Mais quel test utiliser? Faut-il combiner plusieurs tests? LES MARQUEURS SÉRIQUES Les tests sanguins ne doivent être utilisés qu'au cours des hépatites chroniques virales C car ils n'ont pas encore été validés au cours des autres hépatopathies chroniques. En pratique clinique, le clinicien doit principalement répondre à deux questions : 1. Y a-t-il une indication au traitement? Autrement dit, la fibrose hépatique est-elle significative (F2, F3 ou F4)? 2. Y a-t-il une cirrhose et quelle est la gravité de celle-ci? C'est certainement dans l'évaluation de la fibrose significative que les méthodes non-invasives sont les moins performantes. Cependant, il en est de même pour le score METAVIR où la variabilité inter-observateur est importante et où le résultat est extrêmement dépendant de la taille de la PBH. Or la PBH est le gold-standard des méthodes d'évaluation non-invasives de la fibrose. Peut-on donc vraiment différencier la fibrose minime de la fibrose significative? Les méthodes sériques d'évaluation de la fibrose ne doivent pas être utilisées lorsque l'un des paramètres du test est modifié par un état physiologique ou pathologique non lié à l'infection virale C. Ainsi, par exemple, le Fibrotest ne doit pas être utilisé en cas d'hémolyse, de syndrome inflammatoire, de sepsis, de cholestase..... De la même manière, le score de Forns, le score APRI, le Fibrotest ou le Fibromètre ne doivent pas être utilisés en cas de prise de médicaments hépatotoxiques ou d'hépatite aiguë. Pour le diagnostic de fibrose significative, c'est certainement le Fibrotest qui est le test sanguin le plus performant. Pour des valeurs inférieures à 0,1 la performance diagnostique du Fibrotest est bonne. Par contre, il faut rester prudent dans l'interprétation de celui-ci lorsque les valeurs sont comprises entre 0,1 et 0,6. Ainsi, on peut plutôt conclure que le Fibrotest permet d'éliminer une fibrose significative (plutôt que de la diagnostiquer). Pour le diagnostic de cirrhose, c'est encore le Fibrotest qui est le test sanguin le plus performant, notamment pour des valeurs supérieures à 0,70. L'acide hyaluronique est aussi un marqueur peu onéreux et performant mais les nouvelles techniques de dosage nécessitent qu'une nouvelle valeur seuil pour le diagnostic de cirrhose soit calculée. Le Fibromètre et le score Hepascore (gratuit) semblent eux aussi intéressants mais leur validation par des équipes indépendantes est indispensable avant de pouvoir les utiliser. LE FIBROSCAN Le FibroScan permet l'évaluation de la fibrose en mesurant la dureté du foie. Plus le foie est dur, plus l'onde mécanique induite par le FibroScan se déplace rapidement. Le résultat (médiane de 10 mesures) s'exprime en kilopascals. L'intérêt du FibroScan est que son résultat n'est dépendant d'aucun paramètre sanguin ou physique et que la reproductibilité intra et inter-observateur est excellente. Il ne nécessite pas d'être à jeun et peut être effectué par du personnel paramédical. Ses limitations sont l'ascite et la graisse thoracique (plutôt que l'index de masse corporelle). Enfin, une soixantaine d'appareils devraient être disponibles en France fin 2006, rendant son accessibilité de plus en plus facile. Le FibroScan permet le diagnostic de la fibrose significative au cours de l'hépatite C avec une bonne performance diagnostique. La valeur seuil pour le diagnostic de fibrose significative est voisine de 8 kPa. Le FibroScan permet le diagnostic de la cirrhose dans la plupart des hépatopathies chroniques (hépatite C, co-infection virale VIH-VHC, maladie alcoolique, maladies cholestatiques, etc...). Sa performance diagnostique est excellente et meilleure que celle des marqueurs sériques. La valeur seuil pour le diagnostic de cirrhose au cours des hépatites chroniques virales C est autour de 13 kPa. Cette valeur est voisine de 17 kPa pour les maladies cholestatiques chroniques. Outre son excellente performance dans le diagnostic de la cirrhose, le FibroScan pourrait être utile aussi dans l'évaluation de la gravité de celle-ci. En effet, lorsque la valeur d'élasticité hépatique est comprise entre 13 kPa et 75 kPa, le diagnostic de cirrhose peut être porté. Déjà plusieurs articles ont montré que la valeur d'élasticité était corrélée à l'apparition des complications de la

cirrhose (et notamment les varices oesophagiennes). Par exemple, au-dessous d'une valeur de FibroScan® d'environ 20 kPa, il n'y aurait pas de varices oesophagiennes, au-dessous d'une valeur d'environ 45 à 50 kPa, il n'y aurait pas de risque d'ascite, etc... Si ces résultats étaient confirmés, la prise en charge et la surveillance des cirrhoses pourraient être bouleversées par l'arrivée du FibroScan. CONCLUSION En conclusion, même si les jours de la PBH (en tant qu'examen de diagnostic de la fibrose) sont comptés, son intérêt dans le diagnostic des maladies hépatiques reste majeur. Les méthodes non-invasives d'évaluation de la fibrose doivent toujours s'interpréter en fonction du contexte clinique. La combinaison du FibroScan à l'un ou l'autre des marqueurs sanguins semble être la meilleure attitude actuelle pour le diagnostic non-invasif de la fibrose significative. Pour le diagnostic de cirrhose, le FibroScan est le meilleur outil disponible en 2006. REFERENCES · Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 1302-4. · Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373-81. · Callewaert N, Van Vlierberghe H, Van Hecke A, Laroy W, Delanghe J, Contreras R. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics. *Nature Med* 2004 ; 10 : 429-34. · Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, 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. · Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, de Lédinghen V, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118-1124. · de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography (FibroScan®) in HIV-HCV co-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175-9. · Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92. · Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan®): A prospective study. *Gut* 2006;55:403-408. · Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-75. · Kaul V, Friedenberg FK, Braitman LE, Anis U, Zaeri N, Fazili J, et al. Development and validation of a model to diagnose cirrhosis in patients with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2623-8. · Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boue-Lahorgue X, Foucher J, Castera L, Rullier A, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1621-1628. · Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, 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. · Lok ASF, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: Results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005; 42: 282-92. · Luo JC, Hwang SJ, Chang FY, Chu CW, Lai CR, Wang YJ, et al. Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 478-81. · Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hézode C, Oh E, Smith KM. 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. · Poinard T, Mc Hutchison J, Manns M, et al. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003; 38: 481-92. · Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: A cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-13. · Sud A, Hui JM, Farrell GG, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004; 39: 1239-47. · Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*

2003; 38: 518-26. · Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41:48-54.