

EVALUATION NON INVASIVE DE LA FIBROSE HEPATIQUE

L'ETUDE FIBROSTIC

Françoise Degos, Paul Perez, Bruno Roche, Amel Mahmoudi, Julien Asselineau,
Hélène Voitot, Pierre Bedossa, et le groupe FIBROSTIC

Les places respectives des tests non invasifs de la fibrose hépatique et de la biopsie du foie demande encore à être précisée, en particulier en France où bon nombre de ces tests ont été développés et sont largement utilisés pour la prise en charge et les décisions thérapeutiques des patients atteints d'hépatite chronique d'origine virale (1-7). Une méta-analyse récente avait montré la variabilité des seuils retenus dans les différentes études et analysé l'ensemble des performances (8). C'est pour tenter d'obtenir des résultats sur une plus grande série de patients, que l'étude FIBROSTIC a été initiée à la demande des autorités sanitaires (DHOS).

Cette étude avait pour but de comparer les performances du Fibroscan (1) et des marqueurs biologiques de fibrose les plus utilisés (Fibromètre, Fibrotest, APRI, Hepascore), pour le diagnostic de cirrhose et de fibrose significative (METAVIR \geq F2) chez des patients atteints d'hépatite chronique virale.

Il s'agissait d'une étude prospective diagnostique, transversale, multicentrique. Les tests ont été réalisés simultanément à la biopsie hépatique et interprétés à l'insu des résultats des autres mesures, dans 23 centres hospitalo-universitaires français.

Cette étude a porté sur tous les patients consécutifs atteints d'hépatite chronique virale VHB (AgHBs positif) VHC (anti HCV positif) avec ou sans co-infection HIV sélectionnés par les cliniciens pour une biopsie hépatique. La biopsie a été interprétée dans les centres et analysée selon la classification de METAVIR (9) ; 287 biopsies, choisies par tirage au sort ont été relues dans le laboratoire de référence de Beaujon.

Le Fibroscan a été réalisé dans un délai d'un mois par rapport à la PBH, par des opérateurs (médecins ou techniciens) expérimentés (>50 fibroscan) Le protocole imposait le respect des pré-requis publiés dans la littérature pour une mesure valide : minimum de 10 mesures valides, taux de succès > 60%, intervalle interquartile de l'élasticité médiane de moins de 30%, BMI < 30. (3). Les mesures biologiques nécessaires aux tests ont été dosés sur des sérums congelés à -80°, utilisant les seuils diagnostics recommandés par les fabricants.

Les calculs statistiques comprenaient les valeurs prédictives positives et négatives, les aires sous la courbe (AUROC), et les rapports de vraisemblance. Les seuils d'élasticité ont été déterminés pour obtenir une spécificité de 90% pour la prédiction de cirrhose, et une sensibilité de 90% pour la prédiction d'une fibrose significative.

L'analyse principale a porté sur 1307 patients car 532 ont du être exclus pour une pratique non valide du fibroscan. L'examen a été pratiqué dans 55% des cas par un médecin, et 45% par un technicien entraîné, les techniciens respectant mieux les pré-requis techniques (77% vs 67%).

Les valeurs de l'élasticité médiane étaient similaires pour les patients avec F0, F1 et F2 (valeur médiane de 5.6 à 6.9 kPa, plus élevées chez les patients avec F3, (médiane 10.1 kPa). Les patients atteints de cirrhose avaient des valeurs médianes de 17.6 kPa.

Pour une spécificité de 90%, la sensibilité était de 70.2% , avec un seuil d'élasticité à 12.9 kPa, l'aire sous la courbe ROC pour la prédiction de cirrhose était de 0,90.

La sensibilité choisie pour la prédiction d'une fibrose \geq F2 étant de 90% la spécificité était de 34% L'aire sous la courbe était de 0.76, et le seuil d'élasticité à 5.2 kPa.

Les aires sous la courbe et les spécificités n'étaient pas différentes en fonction de l'étiologie de l'hépatite chronique (VHB, VHC) (AUCs $p=0.08$, sensibilités $p=0.45$).

Les performances du Fibroscan étaient supérieures à celles des tests biochimiques (excepté le Fibromètre) pour la détection d'une cirrhose.

Le Fibroscan et les tests biochimiques avaient des performances comparables pour la détection d'une fibrose significative.

Les rapports de vraisemblances ont été déterminés en utilisant les seuils de 5 et 0.2 pour affirmer ou exclure deux situations : la cirrhose et la présence d'une fibrose significative. . Ce calcula montré pour le Fibroscan un pourcentage important de patients dans la zone « grise » : 40 % si on suspecte le diagnostic de cirrhose (mesure d'élasticité comprise entre 7,1 et 17.1 kPa) et 80% si on suspecte le diagnostic de fibrose \geq F2(mesure d'élasticité comprise entre 4.4 et 17.1 kPa) .

En conclusion, la valeur diagnostique du Fibroscan et des tests non invasifs est bonne pour la détection d'une cirrhose, mais insuffisante pour la détection d'une fibrose $>$ F2 . L'étude des rapports de vraisemblance a montré leur aide au diagnostic dans une faible proportion des patients.

Il semble donc que le diagnostic de cirrhose puisse être porté sur des tests non invasifs, tandis que le diagnostic des stades intermédiaires de fibrose, n'est valablement établi que par l'étude histologique d'une biopsie hépatique comme le suggèrent les recommandations internationales (10-11) . Celle-ci a, en outre, l'intérêt de faire le bilan des lésions associées aux lésions d'origine virale (stéato-hépatite, surcharge en fer etc..) dont la présence est susceptible de modifier la prise en charge des patients.

Références

1. Castera 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.
2. Castera L. Transient elastography and other non invasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009; 16: 300-314.
3. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-8.
4. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Zioli M, Beaugrand M et al . Features associated with success performance of Fibroscan measurements for the diagnosis of

- cirrhosis in HCV patients. A Prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2007; 46:628-634.
5. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: A validated method for large scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1821-7.
 6. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (Fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1083-9.
 7. Vergniol J, Foucher J, Castera L, Bernard PH, Tournan R, Terrebonne E et al. Changes of non invasive markers and Fibroscan values during HCV treatment. *J Viral Hepat* 2009;16: 132-140.
 8. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
 9. Bedossa P, Poinard T, for the METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
 10. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
 11. Ghani MG, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.