

# La fin de la biopsie hépatique ?

La possibilité d'évaluer l'intensité d'une fibrose hépatique par la biologie plutôt que par la biopsie est évidemment intéressante. Nous avons donc examiné avec le Dr Jean Delwaide (CHU du Sart Tilman, ULg) la place du Fibrotest®, à la lueur des nombreuses communications dont cet outil diagnostique a fait l'objet lors du tout récent congrès de l'AASLD.

La biopsie hépatique est l'examen de référence pour établir l'importance de la fibrose dans les pathologies hépatiques telles qu'hépatite C, hépatite B, stéato-hépatite, etc.

Cet examen invasif est toutefois associé à une morbidité significative. Le risque de saignement est réel, et le pourcentage de mortalité est estimé à 0,03 pour-cent, soit 3 décès pour 10.000 biopsies hépatiques, ce qui est énorme si l'on tient compte du fait que l'on a affaire à un geste diagnostique.

De plus, la biopsie hépatique est douloureuse, et un patient sur trois se plaint de douleurs importantes lors de la réalisation de l'examen.

## Test de Poynard et collaborateurs

C'est la raison pour laquelle une équipe française, celle du Professeur Thierry Poynard (Service d'hépatogastroentérologie, Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, Paris) a développé en 2001 un test permettant de prédire la fibrose sur la base de paramètres biologiques (*Lancet* 2001; 357:1069-75).

Pour mettre au point ce test, les chercheurs ont sélectionné une série de patients atteints d'hépatite C chronique, qui avaient subi une biopsie. Les biopsies ont été classées en 5 catégories - de F0 à F4 - selon l'importance de la fibrose.

Les hépatologues parisiens ont ensuite étudié chez les patients une série de paramètres biologiques qui pouvaient être en relation avec une évolution fibrosante.

Sur la base d'une analyse multivariée, ils ont ainsi mis au point par régression logistique une formule mathématique permettant de calculer un score de zéro à 1.

Le stade de fibrose est d'autant plus élevé que l'on se rapproche de 1, avec une valeur prédictive négative (absence de fibrose) très élevée lorsque le score est inférieur à 0,3 et une valeur prédictive positive (présence de fibrose) très élevée lorsque le score est supérieur à 0,7.

## Paramètres utilisés pour calculer le score

### Deux paramètres cliniques

- âge
- sexe

### Cinq paramètres biologiques

- bilirubine ( $\mu\text{mol/l}$ )
- gamma GT (UI/l)
- haptoglobine (g/l)
- alpha-2-macroglobuline (g/l)
- apolipoprotéine A1 (g/l)

## Huit abstracts à Boston

Au départ, les hépatologues ont été quelque peu réticents face à ce nouvel outil, notamment car la formule adoptée par les chercheurs était neuve. Il faut en effet transmettre les paramètres requis par Internet pour recevoir le score, moyennant une rétribution d'environ 50 euros. Aujourd'hui, toutefois, nous sommes arrivés à un tournant, depuis la communication au congrès de l'AASLD de huit abstracts sur le sujet.

Le premier de ces abstracts (Hepatology 2003 abstract #68) est une étude de validation, réalisée par une équipe, française également mais indépendante de l'équipe à l'origine du test. L'objectif de cette étude prospective multicentrique était d'évaluer la valeur prédictive du Fibrotest® pour le diagnostic du stade de la fibrose et de son degré d'activité chez des patients atteints d'hépatite C chronique. Les résultats de cette étude ont permis de valider la valeur prédictive tant positive que négative du test pour distinguer les patients sans fibrose des patients avec fibrose, et les auteurs ont conclu que le Fibrotest® constitue une alternative à la biopsie hépatique dans l'hépatite C chronique.

## En cas de discordance, c'est la biopsie qui se trompe.

Mais il y a plus intéressant encore. Il existe en effet 20% de discordance entre le Fibrotest® et la biopsie hépatique. Or, une autre étude (abstract #582) présentée à Boston a approfondi le diagnostic dans ces cas discordants. Et les chercheurs ont constaté que, chez les patients présentant un score élevé de fibrose au Fibrotest avec une biopsie hépatique ne démontrant qu'une fibrose débutante, l'examen de l'ensemble du dossier des patients concernés, permettait de retrouver des varices œsophagiennes ou d'autres stigmates de cirrhose, comme le diagnostic d'un hépatocarcinome dans les années qui suivent. En d'autres termes, en cas de discordance, c'est la biopsie qui se trompe.

## Limites de la biopsie

Dans les exemples ci-dessus, il peut y avoir différentes explications à ces faux négatifs biopsiques. Notamment des questions d'échantillonnage, car il est bien démontré qu'un nombre minimum d'espaces portes est nécessaire pour que la biopsie soit concluante. La biopsie peut égale-

ment être faussement négative dans les cirrhoses macronodulaires. Les faux négatifs ou faux positifs du Fibrotest®, en revanche, sont aisément décelables, par l'examen soigneux des paramètres biologiques, à la recherche d'une anémie ou d'un syndrome inflammatoire. En cas d'anémie hémolytique, par exemple, on observera une élévation de la bilirubine, ou une haptoglobine basse, sans rapport avec le taux de fibrose. De même, en cas de syndrome inflammatoire, on observera une augmentation de l'alpha-2-macroglobuline et de l'haptoglobine. Au total, le Fibrotest® d'avère donc plus performant que la biopsie hépatique.

De plus, si l'on réalise plusieurs évaluations chez un même patient, la variabilité tant dans le temps qu'entre différents laboratoires est faible (abstract #579), ce qui constitue aussi un élément important pour l'utilisation pratique du test.

## Autres indications

Une étape supplémentaire a aussi été franchie avec la démonstration de l'intérêt du test dans l'hépatite chronique B (abstract #559), l'hépatopathie alcoolique (abstract #1075) et la stéato-hépatite non alcoolique (abstract #729). L'abstract sur la stéato-hépatite non alcoolique montre par exemple qu'un score supérieur à 0,6 est associé à une valeur prédictive positive de 95% que le patient présente une fibrose sévère.

D'autres chercheurs ont démontré que le test permet de prédire la présence d'une hypertension portale significative (abstract #282) ou de varices œsophagiennes (abstract #284), sans devoir recourir à une gastroscopie.

## Tout passe par le laboratoire

En pratique, pour obtenir le calcul du score, le gastro-entérologue coche les examens nécessaires (voir **Tableau**) sur la demande de biologie, et demande à son laboratoire de lui fournir les résultats du Fibrotest®. Le laboratoire de biologie clinique, après avoir communiqué une première fois par internet à la firme Biopredictive les paramètres relatifs aux techniques de dosage utilisé, est répertorié et n'a plus, par la suite, qu'à introduire directement les données via le site Internet de Biopredictive ([www.biopredictive.com](http://www.biopredictive.com)) qui lui adresse alors le score de fibrose.

Si l'on considère que dans un hôpital universitaire comme le CHU de Liège,

on réalise normalement chaque année quelque 70-80 biopsies, la charge de travail que représente la manipulation pour le laboratoire n'est pas importante.

## Prise de conscience

Si au départ le principe même du calcul laissait dubitatif, voire dérangeant, à partir du moment où le test est validé, qu'il s'agit d'une technique fiable et finalement peu coûteuse, le gastro-entérologue dispose de suffisamment d'arguments pour l'utiliser. Pour revenir au titre de cet article, on peut donc affirmer que la biopsie hépatique devra clairement céder le ter-

rain à d'autres méthodes dans les années à venir, et devra se recentrer sur des indications inébranlables, comme l'évaluation diagnostique d'une invasion tissulaire par un processus néoplasique.

Selon toute logique, il serait également justifié d'intégrer ces données dans les *guidelines* utilisées pour déterminer les indications de la biopsie hépatique, y compris dans les règles de remboursement des traitements de l'hépatite C, qui imposent actuellement le recours à la biopsie.

Dr E. Mertens,  
d'après un entretien avec le  
Dr Jean Delwaide  
(CHU Sart Tilman, ULg)

## Autres voies

**Avec 15.000 hépatologues dans le monde, le marché est évidemment immense et sans frontières. D'autres équipes ont donc cherché à développer des alternatives.**

Un de celles-ci est le FibroSpect, test sérologique prédictif de fibrose développé par Prometheus, à San Diego ([www.prometheuslabs.com](http://www.prometheuslabs.com)). Basé sur le même principe, ce test permet également de prédire efficacement la présence d'une cirrhose, avec une valeur prédictive positive de 84% et une valeur prédictive négative de 81%. La convivialité est cependant moindre et, surtout, les paramètres utilisés (acide hyaluronique, inhibiteur des métalloprotéinases...) sont moins familiers, et ne sont pas dosables dans tous les laboratoires (abstract #587). Il existe également des scores cliniques, comme le score de Bonacini, basé sur le rapport ALT/AST, les plaquettes, l'INR et l'échographie abdominale. Ce score est connu de longue date, mais une équipe a également montré (abstract #600) qu'il permet de prédire assez correctement la probabilité de cirrhose. La faiblesse de ce score est de n'évaluer que les patients présentant déjà une cirrhose.

Une équipe japonaise a par ailleurs étudié l'intérêt du procollagène de type 3, du collagène de type 4, de l'acide hyaluronique, du YKL-40 (un facteur intervenant dans la fabrication de la matrice collagène), et a également montré une bonne corrélation avec le degré de cirrhose dans l'hépatite C chronique (abstract #575).

Enfin, une équipe américaine étudie de façon systématique, par protéomique, toutes les protéines susceptibles d'être associées à la fibrose, ce qui devrait permettre d'obtenir des techniques d'évaluation non invasive de la fibrose encore plus performantes (abstract #584).

## Diagnostic échographique

Enfin, une autre technique présentée à l'AASLD (abstract #576) s'appuie sur la mesure échographique de l'élasticité hépatique, au moyen d'une sonde équipée d'un vibreur à basse fréquence. Pour mesurer l'élasticité hépatique, cette technique analyse la propagation de l'onde envoyée, qui dépend du degré de fibrose: plus le tissu est fibreux, moins il est élastique, et plus l'onde est déformée. Cette technique, également présentée par une équipe française, a montré une excellente valeur prédictive pour la prédiction de la cirrhose. Un autre examen simple, non invasif, mais permettant cette fois au gastro-entérologue de poser immédiatement le geste diagnostique... à condition de disposer du transducteur *ad hoc*.

Dr E.M.