

Évaluer la fibrose : Pourquoi ? Comment ? Pour qui ?

Objectifs pédagogiques

- Pourquoi et pour qui faut-il évaluer la fibrose ?
- Quels moyens pour évaluer la fibrose. Variabilité selon l'affection du foie
- Savoir interpréter les résultats des tests pratiqués

Introduction

Les marqueurs non invasifs de fibrose étaient attendus et, pour pouvoir les développer, il était nécessaire de les confronter pour ne pas écrire opposer à la biopsie hépatique. L'objectif de cette confrontation était de mettre au point des outils pour évaluer le plus précisément l'état du foie de sorte à identifier les patients sans fibrose (chez qui une simple surveillance peut être proposée), les patients avec une fibrose significative (qui pourrait nécessiter une intervention ou un traitement), voire une cirrhose (qui nécessite un dépistage et la prévention des complications) et de surveiller l'évolution naturelle ou sous traitement des principales maladies chroniques du foie.

Aujourd'hui, certains de ces marqueurs sont suffisamment validés et ne sont plus à opposer à la biopsie hépatique mais font partie, comme cette dernière, des outils disponibles pour la prise en charge de certaines maladies chroniques du foie. Il convient alors en fonction des situations cli-

niques, de la question qui est posée, des précautions d'utilisation et en connaissance du risque d'erreur de chacune de ces méthodes, de choisir celui ou ceux qui nous semblent le ou les plus pertinents. Dans ce domaine, les données publiées s'accumulent tous les jours, ce qui rend difficile des recommandations fermes et durables.

Évaluer la fibrose : pourquoi ?

La fibrose hépatique correspond à un dépôt excessif de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique. À une anomalie quantitative s'ajoute une anomalie qualitative puisque la composition de cette matrice est également perturbée. Si les mécanismes de fibrogenèse mis en jeu sont communs à toutes les hépatopathies, il existe des différences en particulier pour la répartition de la fibrose en fonction des étiologies. Pour exemple, la fibrose débute dans la région centrolobulaire pour les causes toxiques ou vasculaires et dans la région portale pour les causes virales. À tout moment, cet état fibreux est la résultante d'un équilibre entre les mécanismes de synthèse, de dépôt, et de dégradation des composants de la matrice. En perpétuel remodelage, ce processus est également dynamique dans le temps, ce qui rend insuffisant l'évaluation de la fibrose à un instant « t ». On peut, pour exemple, faire l'hypothèse qu'il est préférable d'être

C. Bureau

à un stade F2 de fibrose en cours de régression qu'à un stade F1 de fibrose en cours d'aggravation. Cela introduit la nécessité de répéter les évaluations ce qui est difficilement applicable à la biopsie hépatique.

L'intérêt du dépistage de la fibrose est multiple :

- Évaluer le pronostic : au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C ou de la cirrhose biliaire primitive, le stade de fibrose est corrélé au pronostic [1].
- Permettre dans certaines affections d'adapter la surveillance ou le traitement :
 - définir une surveillance simple d'une hépatopathie virale en l'absence de fibrose ;
 - débiter un traitement au cours d'une hépatopathie virale compliquée d'une fibrose modérée ou sévère ;
 - intervenir sur tous les facteurs de risque quel que soit le stade de fibrose mais *a fortiori* en cas de fibrose modérée à sévère.
- Évaluer les chances de réponse à un traitement (hépatite chronique virale).
- Mesurer l'effet des traitements de la cause de l'hépatopathie mais également l'efficacité de nouveaux traitements ou interventions antifibrosants (régimes, activité physique, sevrage, etc.).
- Mettre en place la surveillance d'une cirrhose pour prévenir ses complications.

■ C. Bureau (✉)

Service d'hépatogastro-entérologie, Fédération digestive Purpan, CHU Toulouse et INSERM U858
E-mail : bureau.c@chu-toulouse.fr

Évaluer la fibrose : comment ?

Biopsie hépatique

Jusqu'à l'ère des marqueurs non invasifs, le seul outil pour évaluer la fibrose était la biopsie hépatique (en dehors des cas où des signes cliniques, biologiques ou morphologiques francs de cirrhose étaient présents chez un patient). La biopsie hépatique reste le seul moyen pour apprécier la topographie et la distribution de la fibrose et des autres lésions (activité nécrotico-inflammatoire, lésions biliaires, corps apoptotiques, stéatose, surcharge en fer, infiltration par des cellules inflammatoires ou malignes, thromboses des petits vaisseaux, etc.). Elle reste l'examen de référence pour la recherche d'une cause d'hépatopathie chronique d'origine indéterminée. L'évaluation de la fibrose septale à partir d'une biopsie hépatique repose sur des scores semi quantitatifs comme le score METAVIR [2]. Sous les yeux d'experts, c'est un score avec une bonne reproductibilité. Il a l'inconvénient de séparer les stades en classe, de briser la continuité de l'évolution de la fibrose et de ne pas prendre en compte la fibrose périsinusoidale. L'analyse quantitative de la fibrose par de nouvelles techniques pourrait permettre de mieux suivre l'évolution de la fibrose. La biopsie hépatique a pour autres inconvénients une morbidité (0,3 % à 0,6 %) et une mortalité (0 à 0,05 %) faibles mais pas nulles [3] et un coût compris entre 500 et 1 000 €. Certains auteurs ont suggéré que la biopsie hépatique est un frein au recours aux soins [4]. Enfin, comme tout signe clinique ou examen complémentaire, l'interprétation d'un examen histologique d'un fragment hépatique comporte un risque d'erreur. Ce risque résulte principalement de l'erreur d'échantillonnage. La distribution hétérogène des lésions augmente ce risque d'erreur. Une biopsie hépatique de 15 mm représente 1/50 000^e du foie. Le risque d'erreur (faux négatif)

pour le diagnostic de cirrhose est de l'ordre de 20 % [5-6], d'autant plus faible que la taille de la biopsie est importante. Ainsi, il a été montré que l'estimation de la fibrose était correcte chez 65 % des patients à partir d'un échantillon de moins de 15 mm et chez 75 % des patients à partir d'un échantillon de 25 mm [7]. L'AUC pour le diagnostic de fibrose significative est de l'ordre de 0,80. Enfin, le taux de discordance d'un stade de fibrose entre une biopsie réalisée au même moment dans le foie droit et dans le foie gauche était proche de 30 % [8]. Enfin, cet examen ne peut être renouvelé aussi souvent qu'une précise évaluation de la progression ou de la régression de la fibrose ne l'exige.

Marqueurs sériques et score de fibrose

Les inconvénients de la biopsie hépatique ont conduit de nombreuses équipes à évaluer la fibrose à l'aide d'outils moins invasifs.

Le marqueur idéal devrait répondre aux critères suivants :

- spécifique du foie ;
- indépendant des anomalies métaboliques, peu influencé par les affections extrahépatiques, la fonction rénale et l'excrétion biliaire ;
- facile à réaliser et reproductible ;
- suffisamment sensible pour permettre de suivre l'évolution de la fibrose ;
- performant quel que soit le stade de fibrose ;
- acceptable pour le patient (surtout dans une situation de dépistage).

L'attention s'est portée sur des marqueurs biologiques directs (propeptide N-terminal du procollagène de type III ou PIIINP, TIMP1, TGF β , YKL-40, laminine, collagène de type IV, MMP) ou indirects de la fibrose. Utilisés seuls, la plupart de ces marqueurs ont des performances qui ne permettent pas leur développement en pratique clinique courante. Quelques-uns ont toutefois une performance

Tableau 1. Quelques scores, leur auteur et année de publication (\neq : causes variées)

PGA (Poynard, 1991)	Alcool
PGAA (Naveau, 1994)	Alcool
Bonacini, 1997	VHC
Fibrotest (Imbert Bismut, 2001)	VHC
Forns Index (Forns, 2002)	VHC
APRI (Wai, 2003)	VHC
Fibrospect (Patel, 2004)	VHC
MP3 (Leroy, 2004)	VHC
FPI (Sud, 2004)	VHC
ELF (Rosenberg, 2004)	\neq
Fibromètre (Cales, 2005)	\neq
Hepascore (Adams, 2005)	VHC
SHASTA (Kelleher, 2005)	VIH-VHC
Fib-4 (Sterling, 2006)	VIH-VHC
ViraHep-C (Fontana, 2006)	VHC
Fibroindex (Koda, 2007)	VHC
Zeng, 2005	VHB
Hui, 2005	VHB
Mohamadnejad, 2006	VHB

acceptable pour le diagnostic non invasif de cirrhose (acide hyaluronique, taux de prothrombine [9, 10]). Des scores calculés qui combinent plusieurs variables ont donc été développés afin d'améliorer les performances de ces tests pour l'estimation de la fibrose. Une liste non exhaustive de ces scores est présentée dans le tableau 1.

APRI

C'est le rapport ASAT (exprimé en nombre de fois la normale) sur taux de plaquettes ($10^9/L$). L'atout évident est la simplicité, la disponibilité, la « gratuité ». Dans une cohorte de 270 patients atteints d'une hépatite chronique virale C, Wai et al. ont rapporté des AUROC à 0,88 et 0,94 pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose, respectivement [11]. Les seuils retenus pour le diagnostic de fibrose significative sont $< 0,5$ (valeur prédictive négative 86 %) et $> 1,5$ (valeur prédictive positive 88 %). Cela permettait de classer seulement 51 % des patients. Les seuils pour la cirrhose sont < 1 et > 2 et cela permettait de classer 81 % des patients. Néanmoins, quelques auteurs qui ont comparé leur

Tableau 2. Variables prises en compte dans les principaux scores cités et leur valorisation financière (tarifs des actes de nomenclature biologique remboursés)

Variables	Fibrometre*	ValB	Fibrotest*	ValB	Hepascore	ValB	APRI	ValB	FIB-4	ValB
Âge	X		X		X				X	
Sexe	X		X		X					
A-2macroglob.	X	32B	X	32B	X	32B				
PQTES	X	15B					X	15B	X	15B
ASAT	X						X	20B	X	
)=20 B)= 20B
ALAT	X								X	
ggt			X	10B	X	10B				
BILI			X	12B	X	12B				
Ac Hyaluron.	X	90B			X	90B				
TP	X	20B								
Urée	X	8B								
Haptoglob.			X	25B						
Apolipoprot.A1	X	10B	X	10B						
Total en B		195B		89B		144B		35B		35B
B = 0,27 € (2002)										
Coût en €		52 € 65		23 € 03		38 € 88		9 € 45		9 € 45

*Prix de l'Algorithme (non remboursé) à rajouter au prix des différents examens.

« outil » à celui de l'APRI n'ont pas toujours reproduit les performances décrites dans la publication princeps. Une méta-analyse [12] à partir de 4 266 patients (3822 VHC et 444 VIH+VHC) a montré qu'avec des seuils < 0,5 et > 1,5 ; les valeurs prédictives négatives et positives pour le diagnostic de fibrose significative étaient de 75 % et 77 % respectivement. Les performances étaient meilleures pour exclure la cirrhose (valeur prédictive négative d'un score < 1 = 91 %). Au total, une fibrose significative pouvait être exclue chez 30 % des patients et une cirrhose chez 75 % des patients. L'utilisation de ce score seul dans des populations moins ciblées risque de souffrir du manque de spécificité de ces deux marqueurs qui connaissent beaucoup d'autres variations que celles observées dans les pathologies chroniques du foie (alcool, médicaments, hémopathies, affections cardiaques et musculaires, etc.).

Fibrotest®

Ce score est calculé à partir de cinq paramètres biologiques : haptoglobine, γ GT, bilirubine, α 2-macroglobu-

line, apolipoprotéine A1 ; ajusté selon l'âge et le sexe. Ce score varie de 0 à 1. La première publication [14] de ce test concernait 339 patients atteints d'une hépatite chronique virale C. La performance du test appréciée par l'aire sous la courbe de ROC (AUROC) allait de 0,836 (première cohorte) à 0,870 (seconde cohorte) pour le diagnostic de fibrose significative (score METAVIR \geq F2) (et 0,923 pour la cirrhose). La performance de ce test a ensuite été validée par de nombreuses études réalisées par la même équipe ou par des équipes indépendantes [15-18]. Utilisé seul et pour les valeurs seuils de 0,31 (VPP d'une fibrose significative = 91 %) et 0,60 (VPP d'une fibrose significative = 80 %), il permettait d'éviter une biopsie hépatique dans près de 40 % des cas [17] (Fig. 1).

Fibromètre®

Il existe trois Fibromètres® en fonction de la cause :

- le Fibromètre® virus combine : α 2-macroglobuline, acide hyaluronique, plaquettes, taux de prothrombine, ASAT, ALAT, urée ; ajusté pour l'âge et le sexe ;

- le Fibromètre® alcool comprend : α 2-macroglobuline, acide hyaluronique, taux de prothrombine, plaquettes ; ajusté pour le sexe et l'âge ;
- le Fibromètre® stéatopathie métabolique combine : plaquettes, ASAT, ALAT, ferritine, glycémie, l'âge et le poids.

Score < 0,31 Absence de fibrose ou fibrose minimale
Score 0,32-0,58 : Fibrose modérée
Score > 0,58 : Fibrose sévère

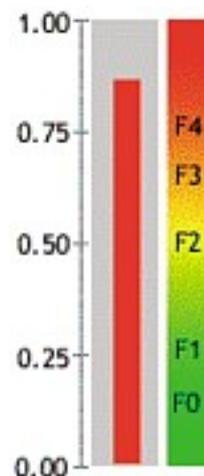


Figure 1. Score du Fibrotest®

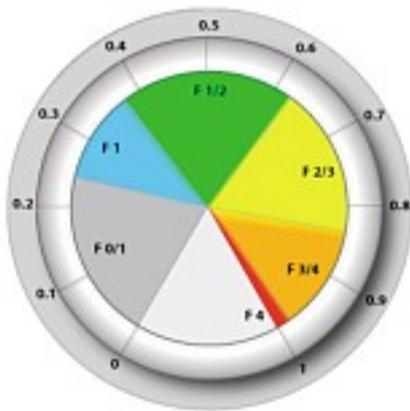


Figure 2. Score du Fibromètre®

La publication princeps de ce test a inclus 383 patients atteints d'hépatite chronique virale et 95 patients avec une maladie alcoolique du foie [16]. Les auteurs ont montré une bonne performance pour le diagnostic d'une fibrose significative et d'une cirrhose : AUROC 0,885 et 0,907 respectivement (0,892 dans la cohorte de validation de patients infectés par le VHC, 0,962 pour les patients avec une consommation excessive d'alcool). Ce test a ensuite été validé par des études indépendantes [17, 18] et sa reproductibilité est bonne [19]. La principale cause de mal-classés était la moins bonne discrimination des stades F2/F1 et des stades F2/F3 dont l'impact clinique n'est pas majeur, comme le souligne les auteurs (Fig. 2).

Hepascore

Sa formule n'est pas brevetée mais son calcul n'est par mental. Il combine âge, sexe, bilirubine, γ GT, α 2-macroglobuline et acide hyaluronique. Dans l'étude originale chez des patients infectés par le VHC, les AUROC pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose étaient de 0,82 et 0,89 [20]. Dans certaines études, les performances globales sont comparables au Fibrotest® et Fibromètre® [21], dans d'autres un peu moins bonnes [22, 23]. Il semble particulièrement performant pour exclure une cirrhose (valeur prédictive négative > 95 % avec un seuil à 0,84).

Quand ces tests ont été comparés entre eux, il ressort que le Fibrotest® et le Fibromètre® ont des performances comparables et le plus souvent meilleures que celle de l'APRI [23]. Il pourrait exister des performances différentes en fonction de la sévérité de la fibrose avec un pourcentage de mal-classés plus important pour le Fibrotest® chez les patients avec une fibrose sévère et un pourcentage de mal-classés plus élevé pour le Fibromètre® chez les patients avec une fibrose légère.

Au total, les tests sanguins qui apparaissent les plus performants pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose sont le Fibrotest® et le Fibromètre®. Ces méthodes ne doivent pas être utilisées quand un des paramètres pris en compte dans le score est modifié par une condition non liée à la pathologie hépatique. Les composants du test doivent donc être connus et, pour l'interprétation, la valeur de chaque paramètre doit être examinée pour détecter un résultat aberrant. L'HAS a validé en décembre 2008 l'utilisation de trois tests sériques (Fibrotest®-Fibromètre®-Hepascore) dans la prise en charge initiale d'une hépatite chronique virale C sans comorbidité et jamais traitée. La validation dans d'autres situations cliniques devrait faire évoluer rapidement ces recommandations.

Élastométrie impulsionnelle

Le principe est la mesure de la vitesse de propagation d'une onde de choc dans un tissu, dont on fait l'hypothèse qu'il est isotropique et non visqueux [24]. Cette vitesse est modifiée par la dureté du tissu. Plus le foie est dur, plus la vitesse de propagation de l'onde de choc est rapide [25]. La dureté du foie est dans les conditions qui y prédisposent corrélée à la fibrose. C'est pour cette raison que ce principe a été appliqué pour évaluer (et non mesurer) la fibrose chez les patients atteints d'hépatopathie chronique. Toutes les conditions susceptibles de

modifier la vitesse de propagation de l'onde de choc seront susceptibles de modifier l'élasticité (cholestase, inflammation, activité nécrotico-inflammatoire, péliose, thromboses de vaisseaux, bloc suprahépatique, etc.). Cette première limite peut expliquer en partie les résultats différents concernant les seuils publiés dans chaque étude. Là encore, des précautions sont à prendre dans l'indication de la réalisation de cet examen et dans son interprétation.

Le Fibroscan® permet à l'aide d'une sonde de créer une onde de choc dont la vitesse de propagation est mesurée par ultrasons. La mesure est faite à partir d'un segment de foie d'environ 4 cm de long et de 1 cm de diamètre (1/500 soit 100 fois plus volumineux qu'une biopsie). Le résultat est exprimé en kPa. La réalisation de dix mesures est recommandée. Le calcul de la médiane des mesures est réalisé automatiquement après chaque essai ainsi que la dispersion des valeurs autour de la médiane (interquartile range : IQR). Un taux de réussite de plus de 60 % est requis et l'IQR doit être le plus faible possible au minimum inférieur à 30 % de la valeur de la médiane au mieux inférieur à 21 % [26]. Il est important également de contrôler l'élastogramme et l'aspect de la courbe de propagation de l'onde de choc. La durée de l'examen est de l'ordre de 5 min. Les valeurs peuvent aller de 2 à 75 kPa.

La reproductibilité intra- et inter-observateurs est globalement excellente et l'apprentissage de la technique est rapide [27,28]. La reproductibilité était la moins bonne pour des valeurs basses, en cas de stéatose et chez les patients avec un BMI élevé. L'interprétation de cet examen est, comme tous les autres tests, médicale dans la mesure où les bonnes pratiques d'utilisation et les précautions d'interprétation doivent être connues, vérifiées et le résultat confronté au contexte clinique.

Les valeurs normales de l'élasticité hépatique ont été étudiées dans une

Tableau 3. Performances du Fibroscan® pour le diagnostic de la fibrose significative chez les patients avec une infection chronique virale B, C ou mixte

Auteurs	n	Pathologie	AUROC
Ziol [39]	251	VHC	0,79
Castera [15]	183	VHC	0,83
Arena [40]	150	VHC	0,91
Vergara [41]	169	VHC+VIH	0,83
de Ledinghen [42]	72	VHC+VIH	0,72
Macias [43]	197	VHC+VIH	0,86
Kirk [44]	139	VHC+VIH	0,84
Carrion [45]	124	VHC transplanté	0,90
Rigamonti [46]	90	VHC transplanté	0,78
Harada [47]	56	VHC transplanté	0,92
Corradi [48]	56	VHC transplanté	0,94
Marcellin [49]	173	VHB	0,81

Tableau 4. Performances du Fibroscan® pour le diagnostic de cirrhose

Auteurs	n	Pathologie	AUROC
Ziol [39]	251	VHC	0,97
Castera [15]	183	VHC	0,95
Arena [40]	150	VHC	0,98
Vergara [41]	169	VHC+VIH	0,94
de Ledinghen [42]	72	VHC+VIH	0,97
Kirk [44]	139	VHC+VIH	0,85
Carrion [45]	124	VHC transplanté	0,98
Rigamonti [46]	90	VHC transplanté	0,90
Harada [47]	56	VHC transplanté	0,99
Marcellin [49]	173	VHB	0,93
Chan [50]	161	VHB	0,93
Corpechot [51]	95	Maladies cholestatiques	0,96
Foucher [52]	354	Toutes causes	0,96
Ganne-Carrié [53]	775	Toutes causes	0,95

série de 429 patients avec des transaminases normales sans maladie chronique du foie apparente [29]. La médiane était de $5,5 \pm 1,6$ kPa plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Deux autres travaux sont disponibles [30, 31]. Ces trois études soulignent que la valeur normale est supérieure chez l'homme et quand le BMI augmente. Au cours du syndrome métabolique (13,7 % de la population étudiée par Roulot et al. [29]), la valeur de l'élasticité est également augmentée mais il est difficile de savoir si cette augmentation est liée à la stéatose ou à un dépôt de fibrose.

Les valeurs d'élasticité sont modifiées en cas d'hépatite aiguë cytolitique et, en dehors d'études, le Fibroscan® ne doit pas être utilisé dans ce cas. Deux

publications ont notamment montré que l'élasticité était augmentée puis diminuait à mesure que les transaminases se normalisaient [32, 33]. La même observation a été faite au cours de réactivation virale B [34, 35], la cholestase [36], l'insuffisance cardiaque [37]. La période post prandiale augmenterait également les valeurs d'élasticité [38].

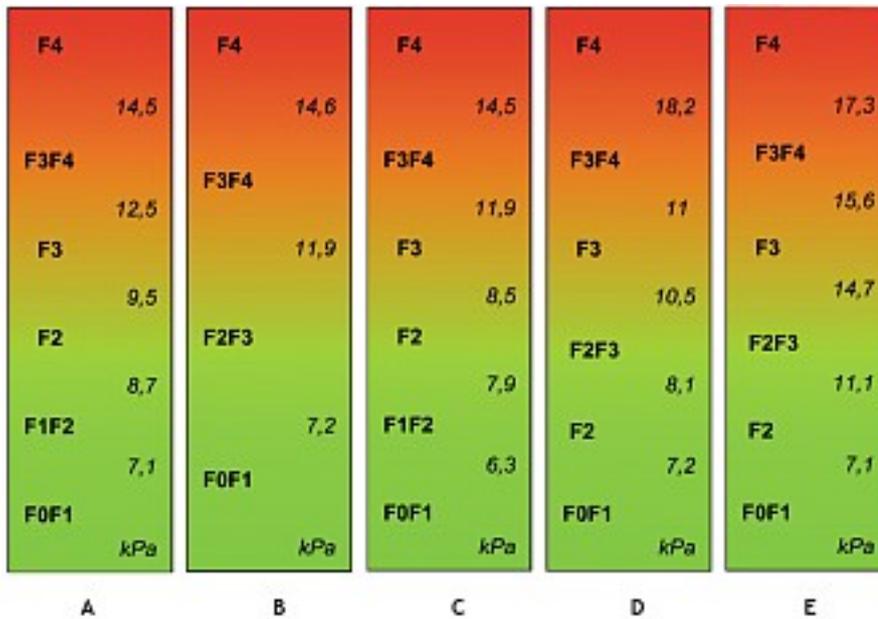
Les performances du Fibroscan® dans le diagnostic de la fibrose significative et de la cirrhose sont résumées dans les tableaux 3 et 4 [39-53]. On peut retenir que la performance est la meilleure pour le diagnostic de cirrhose. La validation de cette procédure a essentiellement concerné les patients atteints d'une hépatite chronique virale C ou co-infectés VHC+VIH. Des

résultats prometteurs restent encore préliminaires pour d'autres causes d'hépatopathie ou pour le suivi des maladies du foie. Néanmoins, quelle que soit la cause, la performance pour le diagnostic de cirrhose apparaît très bonne [52,53]. La performance pour le diagnostic de cirrhose était significativement meilleure pour le Fibroscan® par rapport à certains tests sériques chez des patients infectés par le virus C [54,55].

Une sonde dédiée aux patients avec une surcharge pondérale est disponible et mérite d'être évaluée. En effet, le principal risque d'échec de la technique (5 % à 10 %) est lié au surpoids [56]. Ainsi, une interprétation correcte ne pouvait pas être obtenue chez près de 30 % des patients avec un BMI > 28 kg/m².

En dehors de « centres de dépistage de la fibrose » ou d'études, il paraît raisonnable d'utiliser le Fibroscan® dans les limites des recommandations de l'HAS. Bien entendu, les données s'accumulent très vite et on peut s'attendre à une validation rapide dans l'hépatite chronique B et chez les patients avec une consommation excessive d'alcool.

Un des problèmes posés jusqu'à présent est la variabilité des seuils (Fig. 3) en fonction des publications (ces différences tiennent en partie compte de l'échantillon étudié, des choix de sensibilité et spécificité retenus, des autres causes de modification de l'élasticité du tissu hépatique). On peut toutefois raisonner en probabilité d'avoir peu ou pas de fibrose (< 7 kPa) ou une fibrose sévère voire une cirrhose (> 12 kPa) et dans ce cas les performances sont acceptables. Une méta-analyse à partir de 50 études [57] qui a inclus plusieurs milliers de patients a retenu un seuil de 7,6 kPa pour le diagnostic de fibrose significative et de 13 kPa pour le diagnostic de cirrhose (AUROC 0,84 pour le diagnostic de fibrose significative et de 0,94 pour le diagnostic de cirrhose). Entre ces valeurs, les performances sont moins bonnes et alors, en fonction de la



Concordance entre les valeurs d'élasticité hépatique (kPa) et les stades de fibrose selon METAVIR : (A) Hépatite C ; (B) co-infection VHC-VIH ; (C) récurrence virale C après transplantation hépatique ; (D) hépatite B ; (E) maladies cholestatiques chroniques.

Figure 3. D'après de Lédighen [42]

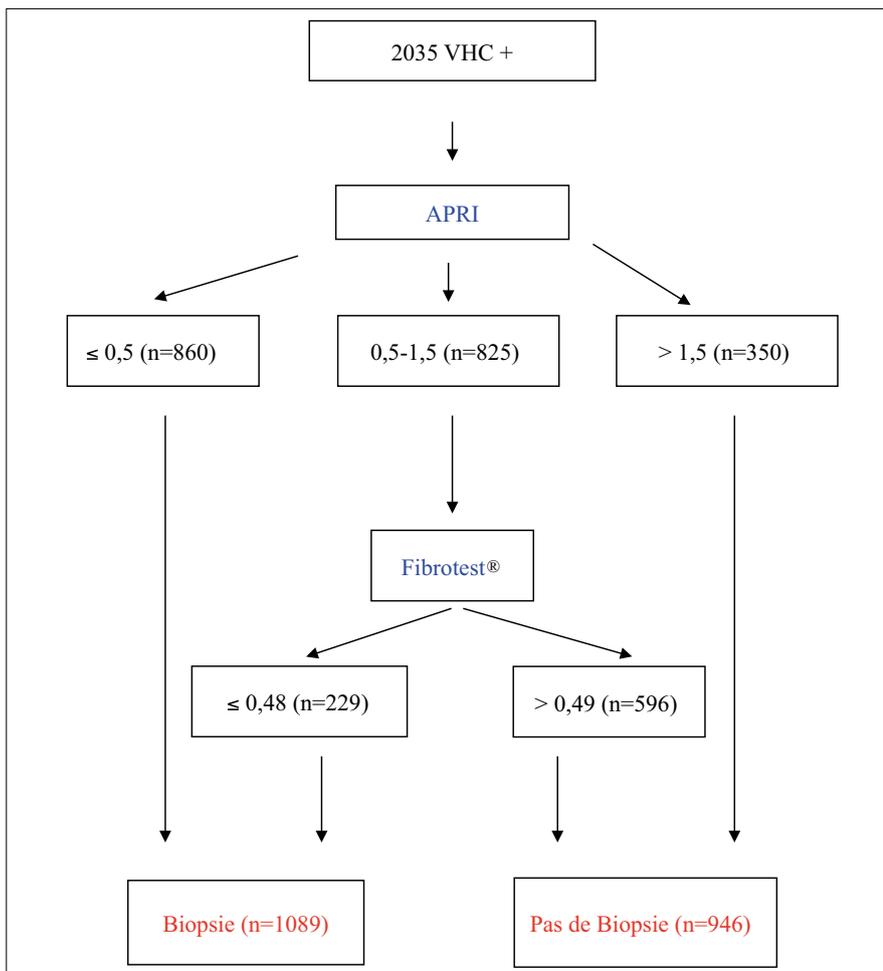


Figure 4. D'après Sebastiani et al. [63]. AUROC 0,89 pour le diagnostic de fibrose significative. Près de 50 % de biopsies évitées

question qui est posée et de la cause, un autre test ou une biopsie hépatique pourront être pratiqués ou renouvelés. Quelques études ont suggéré que chez les patients avec une cirrhose, la valeur de l'élasticité était corrélée aux risques de complications liées à l'HTP [52, 58-61] ou au risque de développer un carcinome hépatocellulaire (866 patients VHC + : incidence à 3 ans 38,5 % chez les patients avec une élasticité > 25 kPa contre 11,7 % chez les patients avec une élasticité hépatique comprise entre 10,1 et 15 kPa [62].

Combinaison de tests

Pour améliorer la précision, diminuer le nombre de mal-classés et le recours à une biopsie hépatique, des algorithmes combinant plusieurs tests ou marqueurs non invasifs ont été proposés. Les combinaisons possibles sont multiples et nous n'en reprendrons que quelques-unes. On peut distinguer trois approches différentes : combinaison séquentielle ou synchrone.

Plusieurs tests sanguins :

- C'est le principe proposé par l'algorithme séquentiel SAFE (*sequential algorithm for fibrosis evaluation*) (Fig. 4) [63] qui consiste à réaliser un test APRI puis une biopsie si le score est < 0,5 ; un Fibrotest® si le score est compris entre 0,5 et 1,5 et retenir le diagnostic de fibrose significative si le score est > 1,5. Si le score du Fibrotest® est < 0,48, une biopsie est proposée et si le score du Fibrotest® est > 0,49 le diagnostic de fibrose significative est retenu. Ainsi, on ne recourt à la biopsie que chez 50 % des patients (contre 71 % pour l'APRI utilisé seul).
- Une approche comparable qui combinait APRI + Fibrotest® ou Hepascore a été évaluée par Bourlière et al. [21]. Un score de APRI puis un Hepascore pour les patients non

classés éviterait une biopsie hépatique chez 45 % des patients.

- Une approche qui utilise plusieurs tests de façon simultanée (Fibrotest®, Forns et APRI) permet dans une autre étude de Bourlière et al. d'éviter le recours à une biopsie hépatique chez près 80 % des patients [84].

Il semble plus logique de combiner deux approches différentes que deux tests sériques qui, pour plusieurs d'entre eux, partagent un certain nombre de paramètres. Quelques études ont suggéré que la combinaison d'un test sanguin et de la mesure de l'élasticité avec analyse de concordance améliore la performance globale [15]. Une des dernières publiées [54] a évalué le Fibroscan® et plusieurs test sanguins chez 390 patients (principalement VHC+ ou alcool). Dans cette dernière étude, il n'y avait pas de différence significative entre le Fibroscan®, le Fibromètre® et le Fibrotest® pour le diagnostic de fibrose significative. Les performances du Fibroscan® étaient meilleures que celles de l'Hepascore, FIB-4 et l'APRI pour le diagnostic de fibrose significative. Le Fibroscan® était plus performant que les tests sanguins pour le diagnostic de cirrhose. Les taux de mal-classés se répartissaient différemment entre les tests sanguins (taux plus élevé pour les stades de fibrose avancée) et le Fibroscan® (taux plus élevé pour les stades de fibrose débutante), si bien que ces outils pourraient être complémentaires. Un score calculé à partir du résultat du Fibroscan® et du Fibromètre® (et non une analyse de concordance) permettait d'augmenter la performance de chacun des deux tests pris isolément. Il existait près de 27 % de discordance entre l'élasticité hépatique et le Fibromètre® et le score qui combinait les deux permettait de bien classer près de 83 % des patients. Un « Angers algorithme » (Fibromètre® et Fibroscan®) est proposé et comparé à celui de Bordeaux (Fibroscan® et Fibrotest® [15]) et à l'algorithme SAFE (APRI puis Fibrotest® [64]. Si l'algorithme SAFE est moins coûteux, il a

l'inconvénient de conduire à la réalisation de biopsies hépatiques plus nombreuses pour le diagnostic de fibrose significative (56 % des patients pour SAFE contre 29 % pour Bordeaux et 20 % des patients pour l'algorithme d'Angers). Pour le diagnostic de cirrhose, la combinaison Fibroscan® + Fibromètre® permettrait d'éviter la biopsie hépatique dans plus de 90 % des cas.

La combinaison de marqueurs est une approche séduisante désormais utilisée par la plupart mais dont les modalités précises restent encore à définir : quels tests, simultanée ou séquentielle, analyse qualitative ou calcul d'un score combinant les deux ?

Pour qui ?

Hépatite chronique virale C

Il y a peu, 38 études avec le Fibrotest® qui ont inclus 4 600 patients VHC + ont été publiées. L'AUC moyenne était de 0,84 (IC 0,82-0,87) pour le diagnostic de fibrose significative [65]. La valeur pronostique du Fibrotest® a également été étudiée chez 537 patients [66] et les auteurs ont montré que l'AUC pour la prédiction à 5 ans de la survenue de complications liées au virus C était de 0,96 (0,93-0,97).

Une étude multicentrique indépendante a comparé les performances des principaux tests chez 825 patients infectés par le VHC [22] et a montré que l'AUC du Fibromètre® (0,84) était significativement supérieure au 3 autres scores évalués (Fibrotest® 0,80 - APRI 0,789 - Hepascore 0,781). Le pourcentage de mal-classés pour le Fibromètre® était de 23 %.

Le Fibroscan® a dans un premier temps [15, 25, 39] été évalué chez les patients infectés par le virus C et c'est dans cette indication qu'il est le mieux validé. Ces performances ont ensuite été validées par d'autres équipes. L'AUC était en moyenne de 0,85 pour le diagnostic de fibrose signifi-

cative et de 0,94 pour le diagnostic de cirrhose [57].

C'est dans cette indication que les tests non invasifs ont été le plus étudiés, si bien que l'HAS a validé l'utilisation du Fibrotest®, du Fibromètre®, de l'Hepascore et du Fibroscan® pour l'évaluation de la fibrose chez les patients atteints d'une hépatite chronique virale C isolée non traitée et sans co-morbidité.

Co-infection VIH-VHC

Plusieurs tests sériques ont été évalués dans cette population (Fibrotest® [67], SHASTA [68], Fib-4 [69,70]). Les performances du Fibromètre® Fibrotest® et Hepascore n'étaient pas significativement différentes (AUC 0,86 - 0,84 - 0,78 respectivement), mais meilleures que celles de l'APRI, l'index de Forns et du Fib-4 dans l'étude de Cacoub et al. [71].

Quatre études ont évalué le Fibroscan® [41-44] : dans la première [41], l'AUC pour le diagnostic de fibrose significative était de 0,83 (seuil pour F2 7,2 kPa : VPP = 86 % et VPN = 68 % et pour la cirrhose 14,6 kPa : VPP 86 % et VPN 94 %), 0,72 pour la seconde (0,97 pour le diagnostic de cirrhose [42], 0,86 [43] et 0,84 pour les plus récentes [44]). Des recommandations d'experts ont été publiées [72] et proposent que tous les patients coinfectés doivent avoir une évaluation de la fibrose hépatique. L'élastométrie est la méthode de choix. Si l'élasticité est < 6 kPa, ou > 9 kPa, la biopsie n'est pas indispensable. Dans cet intervalle, un test sanguin pourra être utilisé et une biopsie ne serait réalisée que si le test sanguin ne détecte pas de fibrose significative.

L'HAS a reconnu l'utilité du Fibroscan® pour le diagnostic de cirrhose chez les patients co-infectés VIH/VHC.

Virus B

Le Fibrotest® a été étudié chez plus de 1 500 patients atteints d'une hépatite chronique virale B [65, 73]. L'AUC

moyenne était de 0,81 pour le diagnostic de fibrose significative. En utilisant des seuils à 0,20 et à 0,80, une biopsie hépatique pouvait être évitée dans près de 50 % des cas (VPP et VPN de fibrose significative > 90 % [73]). La valeur pronostique du Fibrotest® a également été étudiée chez plus de 1000 patients [74] porteurs du virus B et les auteurs ont montré que l'AUC pour la prédiction à 4 ans de la survenue de complications liées au virus B était de 0,89.

L'AUC pour le Fibromètre® était de 0,868 dans la première publication [16] et de 0,82 dans une publication indépendante chez 255 patients atteints d'une hépatite chronique B [75].

Deux études ont évalué les performances du Fibroscan® et montrent des AUC proches de 0,80 [49, 50]. Une étude suggère que les valeurs d'élasticité sont faibles chez le porteur inactif [76]. Il faut rappeler que lors des poussées d'hépatite aiguë, il existe un risque important de surestimer la fibrose par la mesure de l'élasticité [34, 35].

Dans cette indication, la plupart des experts et l'EASL recommandent encore la réalisation d'une biopsie hépatique chez les patients avec une infection virale B chronique, une charge virale > 2 000 UI ou une activité des transaminases au-dessus de la limite supérieure de la normale.

Alcool

L'APRI a des performances médiocres chez les patients avec une consommation excessive d'alcool [13]. Le Fibrotest® a été étudié chez plus de 500 patients atteints d'une maladie alcoolique du foie [65]. L'AUC moyenne était de 0,87 (IC 0,82-0,82) pour le diagnostic de fibrose significative. L'AUC du Fibromètre® dans l'étude pivot était de 0,962 pour le diagnostic d'une fibrose significative [16]. Une étude récente [76] chez 218 patients a montré que les performances du Fibromètre® Fibrotest®

Hepascore étaient comparables pour le diagnostic de fibrose significative (AUC = 0,83), supérieures à celle de l'APRI, du Fib-4 et de l'index de Forn's. La combinaison Fibromètre® et Fibrotest® ne permettait pas d'améliorer la performance globale. Enfin, le pronostic était corrélé à la valeur initiale du Fibrotest®. Ainsi, la survie à 10 ans était de près de 70 % chez les patients avec un Fibrotest® ≤ 0,58 et de 40 % chez les patients avec un score > 0,58. Le Fibroscan® a été évalué chez 147 patients qui consommaient plus de 80 g d'alcool par jour [77]. Les AUC pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose étaient de 0,94 et 0,87 comparables à celles d'une seconde étude chez 103 patients consommant plus de 50 g/j [78]. Dans ces deux études, la population est biaisée dans la mesure où la prévalence de la fibrose sévère était très élevée (entre 50 et 70 %), ce qui a pu surévaluer les performances de la méthode et rend l'interprétation des seuils difficile.

Chez les patients avec une hépatopathie chronique liée à l'alcool, les données disponibles sont moins nombreuses que dans l'infection virale C. Néanmoins, il semble envisageable dans un avenir proche de dépister la cirrhose, chez ces patients, grâce à l'utilisation de certains de ces tests. Il reste à déterminer de manière plus précise les seuils de chacun de ces tests à utiliser pour des valeurs prédictives positives ou négatives acceptables (> 90 %) à un échelon individuel.

Stéatopathies métaboliques

Certains des tests sont spécifiques des stéatopathies métaboliques (score BAAT [79] ; score NAFLD [80], score BARD, Fibromètre® stéatopathie [16]). Certains, avec l'âge, permettent d'écartier raisonnablement une fibrose sévère (Tableau 5).

Les études publiées qui rapportent les performances des tests sériques sont peu nombreuses. La plupart de ces études ont inclus un petit nombre de

patients et aucun score n'a véritablement été validé de manière indépendante. Le Fibrotest® a été étudié chez 267 patients (170 + 97) atteints d'une stéatopathie métabolique [82]. L'AUC moyenne était de 0,84 (IC 0,76-0,92) pour le diagnostic de fibrose significative. Un seuil à 0,30 avait une VPN de 90 % et un seuil à 0,7 avait une VPP de 73 % pour le diagnostic de fibrose significative.

Le Fibromètre® stéatopathie a été évalué chez 235 patients avec une stéatose échographique et au moins un des critères du syndrome métabolique [83]. L'AUC pour les diagnostics de fibrose significative et de cirrhose étaient de 0,943 et 0,929 respectivement. Une biopsie hépatique pouvait être évitée chez plus de 95 % des patients quand on considérait le diagnostic de fibrose significative.

Dans cette indication, les performances de certains tests sériques méritent d'être optimisées ou précisées, validées dans de plus grandes cohortes et par des équipes indépendantes. L'élastométrie a été peu étudiée dans cette affection (une étude japonaise et une étude pédiatrique) et on l'a souligné l'élasticité pourrait être influencée par le syndrome métabolique indépendamment de la fibrose. Par ailleurs, l'échec de la mesure + l'absence d'interprétation possible des mesures peuvent atteindre 25 % des patients avec une surcharge pondérale.

Tableau 5. Deux exemples de score pour écartier une fibrose significative dans les stéatopathies métaboliques (VPN : valeur prédictive négative)

Score BAAT [80]	(0 ou 1 pour chaque paramètre) :
	âge ≥ 50 ans
	BMI ≥ 28 kg/m ²
	Triglycérides ≥ 1,7 mmol/l
	ALAT ≥ 2N
Si score < 2 :	VPN d'une fibrose significative 100 %
Score BARD [81] :	
	1 point si BMI > 28 kg/m ²
	2 points si ASAT/ALAT > 0.8
	1 point si diabète
Si score < 2 :	VPN d'une fibrose significative 96 %

L'apport de la sonde dédiée aux patients avec une surcharge pondérale doit être étudié.

Suivi des hépatopathies chroniques

Si l'atout majeur de ces tests réside dans la possibilité de les répéter et éventuellement de suivre l'évolution de la fibrose, il nous manque encore des données issues de suivis longitudinaux. Des résultats préliminaires [84-87] montrent que, si le score de certains marqueurs s'améliore après éradication virale, rien ne permet encore de valider leur utilisation pour affirmer la régression de la fibrose et la diminution du risque de survenue de complications. Il est certain qu'une part de l'amélioration est liée à une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire. Cela n'enlève rien à un possible et attendu intérêt pronostique, mais on ne peut affirmer la régression de la fibrose actuellement sur la seule diminution des valeurs mesurées par les marqueurs non invasifs.

Dépistage de la fibrose dans les populations à risque

L'intérêt majeur des tests non invasifs est leur acceptabilité pour des patients asymptomatiques qui appartiennent à des groupes à risque comme les buveurs excessifs, les patients atteints d'un syndrome métabolique... et qui ne sont pas connus porteurs d'une hépatopathie chronique. Les données publiées sont plus rares [88-91]. Compte tenu de premiers résultats pro-

metteurs, le caractère non invasif des tests rend possible la réalisation de grandes études de dépistage. Cependant, ces études de dépistage ne permettront de calculer que la valeur prédictive positive de ces tests. En effet, on ne proposera la biopsie hépatique que chez les patients avec un test qui suggérera une fibrose significative. Le calcul de la valeur prédictive négative, de la sensibilité et de la spécificité imposerait une biopsie hépatique chez un grand nombre de patients supposés « sains ».

Conclusion

Les tests sanguins, le Fibroscan® et la biopsie hépatique font partie de l'arsenal à notre disposition dans la prise en charge ciblée de pathologies chroniques du foie. L'utilisation de ces tests non invasifs est maintenant bien validée dans les hépatopathies chroniques virales C et la co-infection VIH-VHC et prometteuse dans la maladie alcoolique du foie et l'infection chronique virale B. Les données sont encore insuffisantes dans la stéatopathie métabolique.

La demande et la réalisation de chacun de ces examens doivent respecter des règles d'utilisation et des précautions dans l'interprétation qui est idéalement réalisée par le médecin qui le prescrit (Tableau 6). Il est bien entendu indispensable après avoir utilisé un marqueur dans ses conditions optimales de réalisation de s'assurer de la cohérence clinique du résultat. Une approche raisonnable paraît la combinaison de deux méthodes différentes

(tests sérique et élastométrie). La place de ces tests non invasifs pour le dépistage de la fibrose dans des populations moins ciblées ou pour le suivi pendant et après traitement mérite d'être précisée avant une diffusion à large échelle.

Remerciements

Nous remercions les docteurs Nathalie Boucher, Jérôme Boursier, Frédéric Oberti et Victor de Ledinghen pour leur aide à la préparation de ce manuscrit.

Références

1. Don C Rockey. Non invasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. *Gastroenterology* 2008;134:8-14.
2. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15-20.
3. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32:477-81.
4. Bonny C, Rayssiguier R, Ughetto S et al. Medical practices and expectations of general practitioners in relation to hepatitis C virus infection in the Auvergne region. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:1021-5.
5. Nord HJ. Biopsy diagnosis of cirrhosis: blind percutaneous versus guided direct vision techniques: A review. *Gastrointest endosc* 1982;28:10-2.
6. Pagliaro L, Rinaldi F, Craxi A et al. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci* 1983; 28:39-43.
7. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-57.

Tableau 6. Principales conditions qui peuvent faire varier les paramètres déterminant les valeurs des marqueurs non invasifs

Acide hyaluronique	Période post-prandiale, maladie inflammatoire articulaire, mésothéliome, injections de collagène
Bilirubine	Maladie de Gilbert, cholestase extrahépatique, médicaments
Haptoglobuline	Syndrome inflammatoire, sepsis, hémolyse
α2-macroglobuline	Syndrome inflammatoire
γGT	Cholestase extrahépatique, médicaments
Tp	Traitement anticoagulant
Élasticité	Cholestase, hépatite aiguë, inflammation, insuffisance cardiaque, période post-prandiale

8. Regev A, Berho M, Jeffers LJ et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-8.
9. Oberti F, Valsesia E, Pilette C et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1609-16.
10. Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C et al. Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1133-41.
11. 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.
12. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology* 2007;46:912-21.
13. Lieber CS, Weiss DG, Morgan TR, Paronetto F. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1500-8.
14. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L et al.; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-75.
15. 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.
16. Calès 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.
17. Halfon P, Bourliere M, Deydier R et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:547-55.
18. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:775-82.
19. Calès P, Veillon P, Konaté A et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem*. 2008;41:10-8.
20. 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.
21. Bourliere M, Penaranda G, Ouzan D et al. Optimized stepwise combination algorithms of non-invasive liver fibrosis scores including Hepascore in hepatitis C virus patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:458-67.
22. Leroy V, Halfon P, Bacq Y et al. Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data. *Clin Biochem* 2008;41:1368-76.
23. Calès P, de Ledinghen V, Halfon P et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008;28:1352-62.
24. Yeh WC, Li PC, Jeng YM et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:467-74.
25. 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.
26. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1083-9.
27. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968-73.
28. Boursier J, Konaté A, Guilluy M et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:693-701.
29. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606-13.
30. Corpechot C, El Naggar A, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology* 2006;44:513-4.
31. Colombo S, Belloli L, Buonocore M, Jamoletti C, Zaccanelli M, Badia E, Del Poggio P. Liver Stiffness values in the normal population: a studying voluntary blood donors. *Hepatology*. 2008; 48 Suppl:A995.
32. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47:592-5.
33. Arena U, Vizzutti F, Corti G et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-4.
34. Coco B, Oliveri F, Maina AM et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14:360-9.
35. Wong GL, Wong VW, Choi PC et al. Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1002-7.
36. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (Fibroscan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48:1718-23.
37. Lebray P, Varnous S, Charlotte F, Varaut A, Poynard T, Ratziu V. Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency. *Hepatology* 2008;48:2089.
38. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, Bahr MJ. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2009;29:1500-6.
39. 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.
40. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG et al. Reliability of transient elastography

- for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 2008;57:1288-93.
41. Vergara S, Macías J, Rivero A et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007;45:969-74.
 42. de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, Dhumeaux D, Beaugrand M. 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.
 43. Macías J, Recio E, Vispo E et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2008;49:916-22.
 44. Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;48:963-72.
 45. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1791-8.
 46. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut* 2008;57:821-7.
 47. Harada N, Soejima Y, Taketomi A et al. Assessment of graft fibrosis by transient elastography in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Transplantation* 2008;85:69-74.
 48. Corradi F, Piscaglia F, Flori S et al.; Bologna Liver Transplantation Group. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis* 2009;41:217-25.
 49. Marcellin P, Zioli M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-7.
 50. Chan HL, Wong GL, Choi PC et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16:36-44.
 51. Corpechot C, El Naggar A, Pujol-Robert A et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118-24.
 52. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-8.
 53. Ganne-Carrié N, Zioli M, de Lédinghen V et al.; author reply 282-3. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2007;46:282.
 54. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A et al. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int* 2010 (in press)
 55. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, ANRS HCEP 23 Fibrostar group. Evaluation prospective indépendante et comparaison de 9 marqueurs non invasifs de fibrose chez les malades ayant une hépatite chronique virale C non traitée. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:A46.
 56. Foucher J, Castéra L, Bernard PH et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using Fibroscan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:411-2.
 57. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
 58. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45:230-5.
 59. Bureau C, Metivier S, Peron JM et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261-8.
 60. Lemoine M, Katsahian S, Zioli M et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1102-10.
 61. Vergniol J, Foucher J, Terreboune E, EL-Hajbi F, Merrouche W, Couzigou P, de Lédinghen V. Valeur pronostique de l'élasticité hépatique et des marqueurs sériques de fibrose au cours des maladies chroniques du foie. Etude prospective de 4880 sujets-années. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:A36.
 62. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954-61.
 63. Sebastiani G, Halfon P, Castera L et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1821-7.
 64. Bourliere M, Penaranda G, Renou C et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J Viral Hepat* 2006;13:659-70.
 65. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. Fibrotest®-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32(6 Suppl 1):22-39.
 66. Ngo Y, Munteanu M, Messous D et al. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2006;52:1887-96.
 67. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003;17:721-5.
 68. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* 2005;43:78-84.
 69. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et al. APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25.

70. Loko MA, Castera L, Dabis F et al.; Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Validation and comparison of simple noninvasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfected patients: ANRS CO3 Aquitaine cohort. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1973-80.
71. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Perronne C, Pol S, Halfon P. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovic study--ANRS HC02. *J Hepatol* 2008;48:765-73.
72. Moreno S, García-Samaniego J, Moreno A et al. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with HIV infection and HCV/HBV co-infection. *J Viral Hepat* 2009;16:249-58.
73. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222-30.
74. Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V et al. An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combination of biomarkers (FibroTest-ActiTest) and viral load. *PLoS One* 2008;3:e2573.
75. Leroy V, Sturm N, Hilleret MN, Renversez JC, Trocme C, Faure P, Zarski JP. Diagnostic accuracy of blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. *Hepatology* 2007;46:900A.
76. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World J Gastroenterol* 2008;14:6154-62.
77. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49:97-105.
78. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008;49:1062-8.
79. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1188-98.
80. Ratziu V, Giral P, Charlotte F et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23.
81. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
82. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1441-7.
83. Ratziu V, Massard J, Charlotte F et al.; LIDO Study Group; CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6:34.
84. Calès P, Lainé F, Boursier J et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50:165-73.
85. Poynard T, Zoulim F, Ratziu V, Degos F, Imbert-Bismut F, Deny P, Landais P, El Hasnaoui A, Slama A, Blin P, Thibault V, Parvaz P, Munteanu M, Trepo C. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1970-80.
86. Halfon P, Carrat F, Bédossa P et al. Effect of antiviral treatment on serum markers of liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: the Fibrovic 2 Study - ANRS HC02. *Antivir Ther* 2009;14:211-9.
87. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res* 2009;83:127-34.
88. Vergniol J, Foucher J, Castéra L et al. Changes of non-invasive markers and Fibroscan values during HCV treatment. *J Viral Hepat* 2009;16:132-40.
89. Jacqueminet S, Lebray P, Morra R et al. Screening for Liver Fibrosis by Using a Noninvasive Biomarker in Patients With Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:828-31.
90. Munteanu M, Ratziu V, Morra R, Messous D, Imbert-Bismut F, Poynard T. Noninvasive Biomarkers for the Screening of Fibrosis, Steatosis and Steatohepatitis in Patients with Metabolic Risk Factors: FibroTest-FibroMax™ Experience. *J Clin Gastrointestinal Liver Dis* 2008;17:187-91.
91. Oberti F, Cailliez E, Hubert I et al. Dépistage de la fibrose hépatique en populations générale et de médecine générale (étude DEFIH). *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:A7.
92. Foucher J, Reiller B, Jullien V et al. FibroScan used in street-based outreach for drug users is useful for hepatitis C virus screening and management: a prospective study. *J Viral Hepat* 2009;16:121-31.

Les 5 points forts

- ❶ L'utilisation de tests non invasifs (Fibromètre®, Fibrotest®, Fibroscan®, Hepascore) est validée comme alternative à la biopsie hépatique dans le bilan initial d'une hépatopathie chronique virale C.
- ❷ L'utilisation du Fibroscan® est validée comme alternative à la biopsie hépatique dans le bilan initial d'une co-infection VIH-VHC.
- ❸ L'interprétation de chacun de ces examens est idéalement réalisée par le médecin prescripteur.
- ❹ L'utilisation de ces tests non invasifs n'est pas validée dans les hépatopathies chroniques autres que l'hépatite virale C.
- ❺ Une approche raisonnable paraît la combinaison de deux méthodes différentes (tests sérique et élastométrie).

Question à choix unique

Question 1

Parmi ces tests non invasifs, lesquels sont validés par l'HAS pour l'évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite chronique virale C ?

- A. APRI
- B. Fibrotest®
- C. Fibroscan®
- D. Fibromètre®
- E. Hepascore

Question 2

Selon les recommandations de l'HAS, dans quelles situations le Fibroscan® peut-il être utilisé pour évaluer la fibrose hépatique ?

- A. Infection chronique virale C chez un patient sans co-morbidité jamais traité
- B. Co-infection virale VIH et VHC
- C. Suivi d'un patient infecté par le virus C traité par Peg-interféron+ribavirine
- D. Dépistage de la fibrose chez des patients avec syndrome métabolique

Question 3

Dans quelles conditions les valeurs de l'élasticité pourraient-elles être modifiées ?

- A. Hépatite aiguë
- B. Insuffisance cardiaque
- C. Cholestase
- D. Hémolyse
- E. Période post-prandiale