

Fibrotest-Actitest : une alternative non-agressive à la biopsie du foie

Fibrotest et Actitest sont des alternatives non agressives à la biopsie du foie. Ces deux combinaisons de marqueurs permettent de proposer, chez les sujets contaminés par le virus de l'hépatite C (VHC), en première ligne une prise de sang et de ne réserver la biopsie du foie qu'en deuxième intention. Le Fibrotest permet d'estimer le degré de fibrose (cicatrices) et l'Actitest le degré d'activité (nécrose et inflammation).



*Professeur **Thierry Poynard**
Service d'Hépatologie-Gastroentérologie
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Paris*

POSITION DU PROBLÈME

L'état histologique du foie est considéré comme une donnée indispensable pour décider du traitement et du suivi des sujets contaminés par le virus de l'hépatite C (VHC).

Si les recommandations des conférences de consensus étaient appliquées, tous les patients avec une infection par le VHC devraient avoir une biopsie initiale et une biopsie de surveillance tous les 4 ans. Cela aurait dû représenter 166.666 biopsies du foie chaque année depuis 1990 (500.000 biopsies initiales et 500.000 tous les 4 ans, soit 2 millions en 12 ans et 166.666 par an). En réalité seulement 8.000 biopsies (5 % des 166.666) sont faites pour le VHC chaque année. Donc 95 % des sujets contaminés par le VHC ne connaissent pas l'état actuel de leur foie.

LA BIOPSIE DU FOIE N'EST PAS COMPLÈTEMENT ADAPTÉE À LA PRISE EN CHARGE EFFICACE DE L'HÉPATITE C

La biopsie du foie n'est pas un examen anodin et peut être vécue par les sujets contaminés par le VHC comme un examen agressif et peut donc être un obstacle à la prise en charge efficace de l'hépatite C. Une enquête (Réseau Hépatite C Auvergne, chez 1.177 généralistes) a révélé que la biopsie du foie était refusée par 59 % des patients contaminés par le VHC et que 22 % des médecins interrogés partageaient la même crainte. Cela explique, probablement en partie, le fait que moins de 50.000 personnes ont été traitées parmi les 600.000 sujets séropositifs.

Les études sur les complications de la biopsie montrent qu'une douleur est signalée chez un tiers des sujets, une complication sévère dans 3 cas sur 1.000 et un décès dans 3 cas sur 10.000. La biopsie nécessite une hospitalisation de 6 à 18 heures, avec de longs délais pour le rendez-vous et les résultats.

La valeur diagnostique de la biopsie du foie est également limitée par la variabilité d'échantillonnage, la taille moyenne des biopsies étant de 15 mm, avec plus de 30 % de discordance chez le même sujet. Il existe aussi une variabilité entre pathologistes pour une même biopsie.

La mise au point de marqueurs non agressifs de l'état histologique du foie était donc une étape indispensable

pour une prise en charge plus efficace de l'hépatite C.

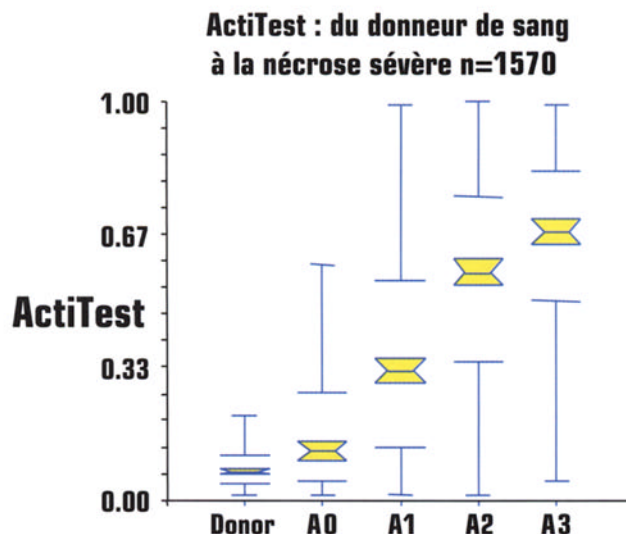
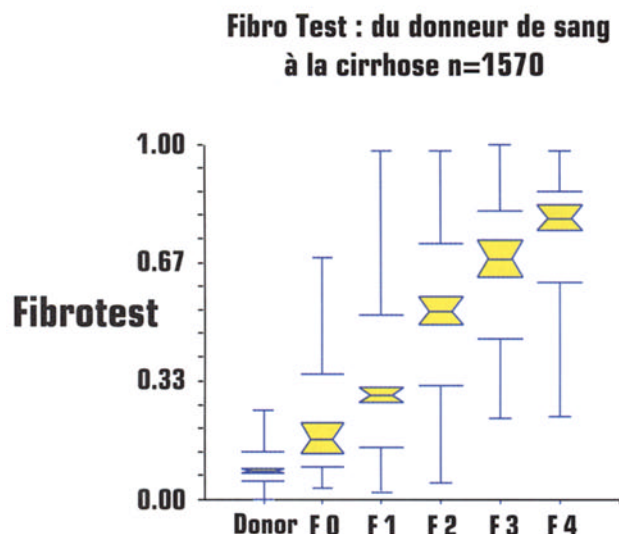
RATIONNEL SCIENTIFIQUE, RÉSULTATS ET VALIDATION DE FIBROTEST ET ACTITEST

Depuis plus de 15 ans nous travaillons sur les marqueurs biochimiques de fibrose (Assistance Publique Hôpitaux de Paris AP-HP, Université Paris 6, UPRESA CNRS 8067 et Université Paris 5). La découverte et la mise au point de ces marqueurs biochimiques de fibrose et d'activité a fait l'objet d'un brevet international déposé par l'AP-HP. La licence d'exploitation a été cédée à la SAS Biopredictive, start-up de l'Université Paris 5 dans le cadre du bioincubateur ParisBiotech de l'Université Paris 5.

Depuis la publication du premier travail incluant 323 sujets, plusieurs travaux ont confirmé et validé la valeur diagnostique de ces deux combinaisons (Fibrotest et Actitest) comme alternative à la biopsie du foie. Ces travaux ont inclut plus de 2.500 cas. Il a été combiné des marqueurs simples, robustes, facilement dosables et automatisables. Une première phase prospective a permis l'identification et la combinaison optimale des marqueurs puis une deuxième phase a permis la première validation. Parmi une quinzaine de marqueurs 6 ont été sélectionnés. L'index de fibrose (FibroTest) combine le dosage dans le sang de 5 marqueurs indirects de fibrose, (Alpha2 Macroglobuline, Haptoglobine, Apolipoprotéine A1, Bilirubine Totale, Gamma Glutamyl Transpeptidase) avec un ajustement selon l'âge et le sexe de la personne. L'index d'activité (ActiTest) combine les mêmes marqueurs avec le dosage de la transaminase ALAT. Outre une démarche d'assurance qualité nous avons aussi développé des algorithmes permettant aussi de tester la cohérence et le dépistage de risque d'erreurs.

Aucun test sanguin pris isolément ne possède des valeurs prédictives négatives ou positives suffisantes pour se substituer

Conversion entre le FibroTest et les stades de Fibrose, ActiTest et les grades d'Activité



à la biopsie du foie, en particulier pour le diagnostic de fibrose modéré (F2). Fibrotest et Actitest ont des valeurs diagnostiques (Courbes ROC) supérieures à plusieurs autres marqueurs, isolés ou combinés.

DESCRIPTION DES COMPOSANTS DU FIBROTEST ET D'ACTITEST

Chacun des composants apporte une information complémentaire et rationnelle pour l'estimation de la fibrose et de l'activité nécrotico-inflammatoire.

Alpha2 Macroglobuline

L'alpha2 Macroglobuline (A2M) est une protéine de l'inflammation synthétisée par le foie (hépatocytes, cellules stellaires, granulomes). La concentration sérique augmente avec la fibrose. Elle est augmentée par l'activation des cellules stellaires au cours de la fibrogénèse.

Elle inhibe les protéinases et peut donc augmenter la fibrose en inhibant le catabolisme des protéines de la matrice extracellulaire, par exemple en diminuant l'activité des collagénases.

Haptoglobine

L'haptoglobine est une protéine synthétisée par le foie qui diminue en cas de fibrose. Cette association est indépendante de l'hémolyse ou de l'insuffisance hépatique. En cas de fibrose sa régulation est inverse par rapport à l'A2M, ce qui peut être expliqué par les rôles opposés de l'Hépatocyte Growth Factor (HGF) et du Transforming Growth Factor (TGF bêta1) pendant la fibrogénèse et l'inflammation. Une augmentation de l'HGF au cours de la fibrose expérimentale est associée à une diminution du TGF bêta1, une augmentation de A2M et une diminution de l'haptoglobine. C'est ce que nous avons observé dans l'hépatite chronique C. L'HGF stimule la synthèse d'A2M et

diminue la synthèse d'haptoglobine.

Apolipoprotéine A1

L'apolipoprotéine A1 (ApoA1) est une protéine synthétisée par le foie et qui sert à transporter le cholestérol. En cas de fibrose du foie la libération de l'ApoA1 est ralentie par les cicatrices (matrice extracellulaire) qui la retiennent avec également une diminution de la transcription. En cas de fibrose, l'ApoA1 sérique diminue.

Bilirubine totale

La bilirubine est un pigment protéique venant de la dégradation des globules rouges (hémoglobine) qui est normalement épuré du sang par le foie qui l'évacue dans la bile. En cas de fibrose du foie la bilirubine augmente.

Gamma Glutamyl Transpeptidase

La gamma glutamyl transpeptidase (GGT) est une enzyme synthétisée par les hépatocytes qui augmente en cas de fibrose. Les mécanismes de cette augmentation sont inconnus. Dans notre expérience, l'augmentation est associée à l'HGF mais indépendante de l'augmentation des transaminases et de la bilirubine. Une hypothèse indépendamment de la cholestase serait une stimulation de la synthèse par l'epidermal growth factor au cours de la fibrogénèse.

Transaminase ALAT (SGPT)

C'est une enzyme synthétisée par l'hépatocyte et dont l'activité sérique augmente en cas de nécrose et d'inflammation du tissu hépatique.

Deux marqueurs biochimiques d'atteinte du foie

F0 pas de fibrose, F1 fibrose portale, F2 quelques septa, F3 beaucoup de septa, F4 Cirrhose
A0 pas d'activité, A1 activité minime, A2 modérée, A3 sévère

FibroTest	Estimation du stade de Fibrose	ActiTest	Estimation du grade d'Activité
0.75 - 1.00	F4		
0.73 - 0.74	F3 - F4	0.64 - 1.00	A3
0.59 - 0.72	F3	0.61 - 0.63	A2 - A3
0.49 - 0.58	F2	0.53 - 0.60	A2
0.32 - 0.48	F1 - F2	0.37 - 0.52	A1 - A2
0.28 - 0.31	F1	0.30 - 0.36	A1
0.22 - 0.27	F0 - F1	0.18 - 0.29	A0 - A1
0.00 - 0.26	F0	0.00 - 0.17	A0

INTERPRÉTATION DU TEST DE FIBROSE (FIBROTEST) ET DU TEST D'ACTIVITÉ (ACTITEST)

Fibrotest et Actitest peuvent fluctuer entre 0.00 et 1.00. Il existe une proportionnalité

entre l'augmentation du FibroTest et l'extension de la fibrose, ainsi qu'entre l'augmentation de l'ActiTest et la sévérité de la nécrose, permettant d'établir des conversions entre le résultat des tests biochimiques et l'état histologique (Figures et Tableau). Quand les index restent très bas (de 0.00 à 0.30) la probabilité d'avoir une fibrose ou une activité nécrotico-inflammatoire significative est très faible, proche de zéro. Quand les index sont très élevés (au-delà de 0.70) la probabilité de fibrose extensive ou d'activité sévère sont supérieures à 90 %.

AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES MARQUEURS BIOCHIMIQUES PAR RAPPORT AUX ESTIMATEURS HISTOLOGIQUES (BIOPSIE DU FOIE)

FibroTest et Actitest, comme la biopsie hépatique, ne sont pas des tests parfaits pour estimer l'état réel du foie. Du point

de vue statistique on peut résumer leurs excellentes performances diagnostiques par les aires sous les courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) qui sont supérieures à 0.800. Le pourcentage moyen de sujets bien classés est de 80 %. Les faux positifs de Fibrotest et Actitest sont surtout liés à des augmentations de la bilirubine dues à un autre facteur que l'hépatite chronique : une maladie de Gilbert, une hémolyse, une cholestase extra-hépatique (cancer du pancréas, lithiase de la voie biliaire). Le Fibrotest ne doit pas être interprété en cas d'hépatite aiguë. Des effondrements de l'haptoglobine dus à une forte hémolyse (valves cardiaques par exemple) peuvent entraîner des faux positifs de Fibrotest). Les pourcentages de bien classés par la biopsie hépatique ne sont pas supérieurs à 80 % lorsque l'on compare deux biopsies chez le même patient et que l'on tient compte de la variabilité d'échantillonnage et de la variabilité inter-observateur. Les limites des marqueurs biochimiques et de

la biopsie sont complémentaires. La plupart des faux positifs ou faux négatifs de la biopsie sont liés à la petite taille ou au caractère fragmenté de la biopsie. Les biopsies sous capsulaires peuvent donner des faux positifs de fibrose. Les biopsies dans un nodule de régénération peuvent donner des faux négatifs de cirrhose.

CONCLUSION

Sur les 500.000 français contaminés par le VHC, moins de 50.000 personnes ont été traitées. Cette proportion est insuffisante alors que les traitements de l'hépatite C permettent une disparition durable du virus dans plus de 50 % des cas. Les marqueurs biochimiques, alternatives non agressives à la biopsie hépatique, vont permettre de diminuer les coûts humains, sociaux et économiques de cette épidémie. Ils permettront un accès plus rapide et plus simple aux filières de soins. ■

Souscrivez à l'offre BioTribune Magazine & Internet



Rendez-vous
en page 7