

Dr Pascal Melin*, Dr Maud Schoeny*, Dr Alain Dacon*, Mme Aurélie Gauchet**, Dr Marie Danielle Diebold***

* Service Médecine 3, Centre hospitalier de Saint-Dizier, 4, rue Godard Jeanson, F-52115 Saint-Dizier

** Département de psychologie, Université de Metz, France

*** Service d'anatomo-pathologie, CHU de Reims, France

Reçu avril 2005, accepté juillet 2005

Dépistage non invasif de la fibrose hépatique

Intérêt du FibroScan® en consultation d'alcoologie

Résumé

Le FibroScan® est un nouvel appareil de quantification non invasive de la fibrose hépatique par mesure de la dureté du foie. Cette nouvelle méthode présente de bonnes performances diagnostiques chez les patients atteints d'hépatite C chronique. Le but de cette étude était d'évaluer l'acceptabilité de cet examen, son intérêt pour le dépistage de la cirrhose et la distribution de la fibrose chez les patients en consultation d'alcoologie. 245 patients furent consécutivement inclus, et si la dureté du foie dépassait 13 kPa, une ponction biopsie hépatique (PBH) était proposée. Tous les patients inclus ont accepté ce nouvel examen. 18 patients ne purent pas être mesurés correctement pour cause de surpoids. Sur les 41 patients avec une dureté supérieure à 13 kPa, trois ont refusé la PBH et trois furent pris en charge prioritairement pour d'autres pathologies. Sur les 35 PBH réalisées, 34 cirrhoses ont été confirmées et la dernière était pré-cirrotique. La valeur prédictive positive était donc de 97 %. En outre, sur ces 34 patients cirrhotiques, 21 avaient des plaquettes et un taux de prothrombine ne permettant pas de suspecter une cirrhose. Bien que la valeur prédictive négative n'ait pas pu être évaluée dans cette étude (proportion de patients avec dureté du foie < 13 kPa sans cirrhose), cet appareil semble être bien adapté au dépistage de la cirrhose chez les patients en consultation d'alcoologie.

Mots-clés

Alcoologie – Cirrhose – Fibrose hépatique – Dureté hépatique – Ultrasons – Dépistage – Foie.

Le FibroScan® est une technologie innovante permettant de mesurer la dureté du foie de façon non invasive, indolore et immédiate. Plusieurs études ont déjà été réalisées

Summary

Non invasive detection of liver fibrosis. Value of FibroScan® in alcohol consulting out-patients

FibroScan® is a new apparatus allowing noninvasive quantification of liver fibrosis by measuring the stiffness of the liver. This new method presents good diagnostic performances in patients with chronic hepatitis C. The objective of this study was to evaluate the acceptability of this examination, its value for the detection of cirrhosis and the distribution of liver fibrosis in alcohol consulting out-patients. 245 consecutive patients were included and needle liver biopsy was proposed when liver stiffness exceeded 13 kPa. All patients included accepted this new examination. The measurement could not be performed correctly in 18 patients because of excess weight. Of the 41 patients with liver stiffness greater than 13 kPa, three refused liver biopsy and three were primarily managed for other diseases. In the 35 patients in whom liver biopsy was performed, the presence of cirrhosis was confirmed in 34 cases and the last patient was precirrhotic. The positive predictive value was therefore 97 %. The platelet counts and prothrombin levels of 21 of these 34 cirrhotic patients were not suggestive of cirrhosis. Although the negative predictive value could not be evaluated in this study (proportion of patients with liver stiffness < 13 kPa without cirrhosis), this apparatus appears to be well adapted to the detection of cirrhosis in alcohol consulting out-patients.

Key words

Alcoholology – Cirrhosis – Liver fibrosis – Liver stiffness – Ultrasound – Detection – Liver.

(1-4) et ont positionné cette technique dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite C chronique en montrant une efficacité comparable à une ponction biopsie hépa-

tique (PBH), notamment pour le diagnostic de la cirrhose. Si l'on écarte les pathologies liées au tabac, la cirrhose est la principale cause de morbidité et de mortalité chez les personnes en difficulté avec l'alcool. Cette association est connue depuis les Grecs anciens, mais elle a aussi été retrouvée dans des manuscrits indiens de médecine ayurvédique.

En 1991, en France, la cirrhose alcoolique avait tué 16 personnes pour 100 000 habitants (5). Aujourd'hui, la mortalité par cirrhose est probablement supérieure à la mortalité par accident de la circulation. On estime à 5 millions le nombre de personnes en difficulté avec l'alcool. Il y aurait donc entre 500 000 et 1 million de personnes atteintes de cirrhose. Lorsque l'on interroge les consultants en alcoologie, la prévalence est estimée entre 5 et 10 %. Or, il a été montré que 20 à 33 % des malades alcooliques développent une hépatite alcoolique ou une cirrhose hépatique (6). En outre, selon des données *post mortem*, la prévalence de la cirrhose chez les personnes en difficulté avec l'alcool est évaluée à 20 % et sur les séries effectuées à partir de PBH, cette prévalence varie de 17 à 31 % (7). À l'issue de la première consultation d'alcoologie, on ne dispose en général au mieux que d'un bilan biologique de "débrouillage" et la cirrhose n'est donc souvent diagnostiquée qu'au stade des complications, voire même non diagnostiquée au cours de la vie (8). Or, l'histoire naturelle de la cirrhose montre une mortalité annuelle de 5 % se répartissant en un tiers de cancers du foie, un tiers d'hémorragies digestives et un tiers d'insuffisances hépatiques. Le diagnostic précoce de la cirrhose permet de mettre en place des stratégies de prévention secondaire.

Au vu de cette problématique, la validation d'une méthode de dépistage précoce de la cirrhose réalisable en ambulatoire est un enjeu de santé publique pour réduire la mortalité et mettre en place des stratégies de prévention secondaire contre les complications dans la population en difficulté avec l'alcool. Ainsi, cette étude avait pour but d'évaluer l'intérêt du FibroScan® chez les patients consultant en alcoologie. Les trois objectifs étaient : 1) d'analyser l'acceptabilité de ce nouvel examen dans une population de malades alcooliques ; 2) d'étudier la répartition de la dureté hépatique dans cette population ; 3) d'évaluer les performances du FibroScan® pour le dépistage de la cirrhose.

Alcool et fibrogenèse : rappels

Avec notamment le mythe de Prométhée, la possible régénération du foie est un fait connu de tout un chacun. Dans un foie sain, il existe un équilibre entre la production et la dégradation de la matrice extracellulaire (MEC) entourant

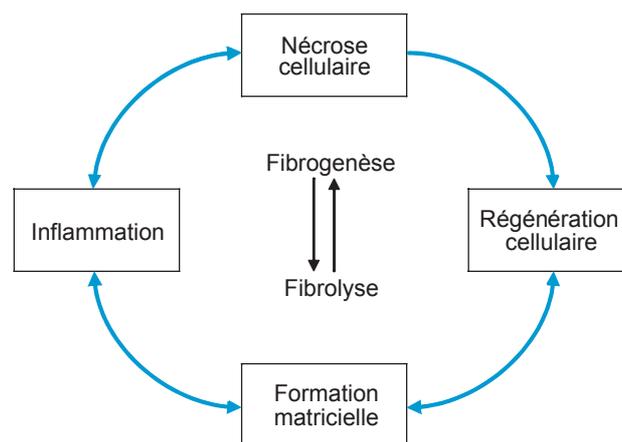


Figure 1. – Équilibre fibrogenèse/fibrolyse.

les hépatocytes (figure 1), et cette dernière représente environ 3 % de la masse hépatique totale. La MEC est un tissu en perpétuel remodelage au sein duquel les cellules migrent et interagissent. Elle est constituée d'un assemblage complexe de macromolécules réparties en cinq groupes : collagène, glycoprotéines, élastine, protéoglycanes et glycoaminoglycanes. Lorsque le foie est agressé, notamment par l'alcool, des cytokines sont libérées par les hépatocytes, les cellules de Kupffer ou les lymphocytes. Sous l'action de ces cytokines, les cellules stellaires quiescentes du foie ou cellules périsinusoidales vont se transformer en myofibroblastes et produire du collagène en excès.

Ce déséquilibre entre la synthèse et la dégradation du collagène, conséquence de toutes les maladies chroniques du foie, quelle qu'en soit l'origine (alcool, virus, auto-immune, médicament...), entraîne l'accumulation de fibrose dans le parenchyme hépatique, notamment dans des territoires anormaux. La part de MEC dans la masse totale du foie peut alors être multipliée par quatre à dix. Ce processus, associé à la nécrose des hépatocytes, peut conduire à l'apparition de bandes de fibrose micronodulaire qui caractérisent le stade ultime qu'est la cirrhose.

La fibrolyse est sous l'influence des prostaglandines, collagénases et interférons qui peuvent réduire la masse de MEC, ce qui fait qu'une cirrhose peut être réversible si l'on est en présence de collagène jeune et peu oxydé.

Matériel et Méthodes

Patients

Sur une période de six mois, 245 patients consécutifs s'étant présentés au Centre de cure ambulatoire en alcoo-

logie de la Haute-Marne ou étant hospitalisés au Centre hospitalier de Saint-Dizier pour un sevrage alcoolique furent inclus dans cette étude. Une mesure de la dureté du foie par le FibroScan® fut proposée à chacun de ces patients. Si le résultat obtenu était supérieur ou égal à 13 kPa (seuil retenu dans les études préalables réalisées pour l'hépatite C (3, 4)), une PBH était proposée, et le nombre de plaquettes et le taux de prothrombine notés.

Principe de la mesure de la dureté du foie

Le FibroScan® (Echosens, France) est un appareil innovant basé sur la technique d'élastographie impulsionnelle ultrasonore qui permet de mesurer de façon immédiate et totalement non invasive la dureté du foie. La sonde de cet appareil est munie d'un transducteur ultrasonore de fréquence centrale 3,5 MHz (identique à celle utilisée en échographie standard de l'abdomen) monté sur l'axe d'un vibreur (figure 2). Ce dernier génère une vibration de faible amplitude qui s'apparente à une pichenette. Celle-ci engendre une onde élastique qui se propage dans le milieu d'intérêt. Une série d'acquisitions ultrasonores permet de suivre cette onde et d'en mesurer la vitesse de propagation qui est directement liée à la dureté du milieu. Plus un milieu est dur, plus les ondes élastiques s'y propagent vite. La dureté (ou élasticité, ou module d'Young en physique) s'exprime en pascal.

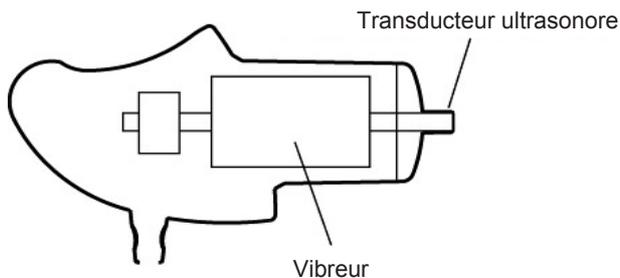


Figure 2. – Schéma de la sonde du FibroScan®.

Réalisation d'un examen

Le patient est placé en décubitus dorsal avec le bras droit en abduction maximale afin de dégager au maximum les espaces intercostaux. Une goutte de gel échographique est placée sur le transducteur. La sonde est mise au contact de la peau entre deux côtes en regard du lobe droit du foie (figure 3). Deux images ultrasonores, mode A et mode M, permettent à l'opérateur de vérifier que la sonde est en regard d'une portion de parenchyme hépatique suffisam-



Figure 3. – Position du patient et de la sonde lors d'un examen de mesure de la dureté du foie.

ment profonde (au moins 6 cm) et homogène (absence de larges structures vasculaires). En général, le point qui serait choisi pour faire une PBH transpariétale convient et les techniques habituelles de repérage par percussion ou par rapport à la pointe du sternum peuvent être employées. Jusqu'à dix mesures valides doivent être réalisées et le résultat final est la médiane de ces valeurs.

Biopsies et analyse histologique

Toutes les biopsies hépatiques ont été réalisées par voie transpariétale sauf trois qui ont été réalisées par voie transjugulaire. Les prélèvements hépatiques ont été analysés de façon standard et relus par un anatomo-pathologiste (MDD), ne connaissant pas les résultats de la mesure de dureté du foie, pour déterminer la présence ou non d'une cirrhose.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel NCSS 2004 (Statistical Systems, Kayville, États-Unis). Les corrélations entre la dureté hépatique et les paramètres cliniques ont été évaluées avec le coefficient de Spearman.

Résultats

Acceptabilité de l'examen

Sur les 245 patients inclus dans l'étude, tous ont accepté la réalisation d'un examen de mesure de la dureté de leur

foie avec le FibroScan®. Pour 18 de ces patients, la dureté du foie n'a pas pu être mesurée de façon fiable car le nombre de mesures valides était inférieur à cinq. Les résultats présentés ci-dessous concernent donc les 227 patients pour lesquels une mesure fiable de la dureté fut obtenue. Cette population était constituée de 175 hommes et 52 femmes d'âge moyen 45 ans (écart type = 11 ans).

Répartition de la dureté du foie

Les valeurs de dureté du foie étaient comprises entre 2,3 et 75,0 kPa avec une valeur moyenne de 11 kPa (écart type = 15 kPa) et une médiane de 5,4 kPa. La figure 4 présente la répartition des patients inclus dans l'étude en fonction de la dureté de leur foie : 170 (75 %) avaient une dureté du foie comprise entre 2,3 et 7,9 kPa, 16 (7 %) entre 8,0 et 12,9 kPa et 41 (18 %) entre 13,0 et 75,0 kPa.

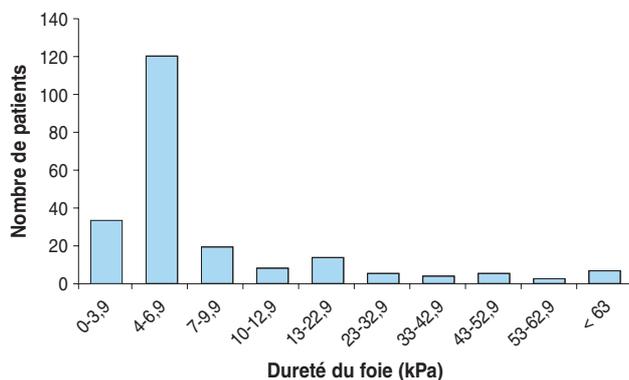


Figure 4. – Histogramme de répartition des patients en fonction de la dureté du foie.

Suspicion de cirrhose

Sur les 41 patients auxquels la PBH a été proposée, trois ont refusé de se soumettre à cet examen, trois n'y ont pas été soumis en raison du contexte clinique (un cancer du colon, un cancer néo-ORL métastatique et un infarctus du myocarde ayant entraîné un triple pontage), soit 35 examens réalisées *in fine*. De plus, dix (24 %) de ces 41 patients avaient des signes cliniques de cirrhose (présence d'angiomes stellaires et/ou de circulation veineuse collatérale) et 20 (49 %) avaient des signes échographiques de cirrhose (diamètre du tronc porte au hile supérieur à 12 mm). Sur les 35 patients ayant accepté d'avoir une biopsie, 34 cirrhoses ont été confirmées par l'examen anatomo-pathologique des prélèvements de foie et, pour le dernier patient qui présentait à la fois une hépatite chronique C et une consom-

mation excessive d'alcool, le score de fibrose METAVIR était F3. Le seuil de 13 kPa présente donc une valeur prédictive positive de 97 %. Chez les 34 patients ayant une cirrhose confirmée histologiquement, la dureté du foie était significativement corrélée au nombre de plaquettes ($r = -0,669$, $p < 0,0001$), mais pas au taux de prothrombine. Enfin, parmi ces mêmes patients, un tiers avait un taux de prothrombine supérieur à 80 % et un nombre de plaquettes supérieur à $120 \times 10^3/\text{mm}^3$, ce qui ne permettait pas de suspecter une cirrhose sur le seul bilan biologique standard. Il est à noter qu'un bilan biologique et/ou une échographie ont pu être réalisés chez environ 60 % des patients avec une dureté inférieure à 13 pKa, et qu'ils ne comportaient pas de stigmate de cirrhose.

Discussion

Cette première étude sur l'intérêt du FibroScan® en alcoologie a abouti à un certain nombre de résultats préliminaires. L'acceptabilité des patients pour cet examen est de 100 %, et dans notre expérience, ils sont même spontanément demandeurs pour être à nouveau évalués avec cette technique. Seulement 24 % des patients avec une dureté hépatique supérieure à 13 kPa avaient des signes cliniques de cirrhose, et même si d'autres examens sont réalisables pour dépister cette dernière (prise de sang, échographie), ils sont parfois difficiles à obtenir des patients en difficulté avec l'alcool. Dans ce contexte, le FibroScan® dans les mains de l'alcoologue lors de la première consultation, en donnant immédiatement une évaluation de la fibrose hépatique, est un outil précieux. L'examen n'a pas pu être réalisé chez 7 % des patients pour cause de surpoids. Lorsque la paroi abdominale contient une trop grande épaisseur de tissus adipeux, les ondes élastiques et les ultrasons sont atténués et ne parviennent pas jusqu'au foie. Un nouveau type de sonde est en cours de développement pour permettre de réaliser l'examen chez ces patients.

Dans la population étudiée ici, 18 % des patients se présentant en consultation d'alcoologie avaient une dureté hépatique supérieure à 13 kPa et la valeur prédictive positive correspondante pour le diagnostic de cirrhose était de 97 %. Si ce résultat se confirme par d'autres études et si la valeur prédictive négative (impossible à évaluer selon la méthodologie de cette étude) est également élevée, on pourrait chez ces patients envisager un dépistage de première ligne avec le FibroScan® et, en cas de diagnostic de cirrhose, mettre en place des actions de prévention secondaire. Ainsi, des échographies pourraient être réalisées

deux à trois fois par an afin de dépister les carcinomes hépatocellulaires à un stade le plus précoce possible, donnant un maximum de chances de réussite aux traitements. En ce qui concerne la prévention des hémorragies digestives, des gastroscopies régulières permettant de ligaturer les varices à risque de rupture ou un traitement par bêta-bloquant peuvent être proposés. Enfin, en cas de cirrhose, une infection ou un traitement hépatotoxique peuvent conduire à une insuffisance hépatique, il est donc nécessaire de traiter précocement toute infection et d'être vigilant sur les médicaments prescrits.

La distribution de la dureté du foie dans cette population de personnes en difficulté avec l'alcool montre que 75 % des d'entre-elles n'ont probablement pas de fibrose significative puisque les valeurs sont de l'ordre de celles observées chez les patients ayant une hépatite C chronique et des scores METAVIR de fibrose F0 ou F1 (3). Toujours par analogie avec l'étude sur les patients atteints d'hépatite C chronique, on peut supposer que les 7 % de patients ayant une dureté entre 8,0 et 12,9 kPa ont déjà une fibrose constituée et sont probablement dans un processus cirrhogène qui nécessite un suivi renforcé. Enfin, près de 20 % des patients avaient une cirrhose ce qui correspond aux données de la littérature (6, 7). Les résultats de l'étude sur les patients atteints d'hépatite C chronique ont également montré que la dureté du foie mesurée par le FibroScan® n'est pas significativement reliée à la stéatose présente dans le foie. Or, l'abus d'alcool entraîne une accumulation de stéatose dans le foie plus importante que les patients ayant le virus de l'hépatite C.

Une étude complémentaire devra compléter ces résultats pour déterminer si, chez les patients ayant une maladie alcoolique du foie, la dureté hépatique dépend aussi de la stéatose. Cette étude permet cependant de rappeler que la fibrose s'accumule progressivement dans le foie et que la cirrhose ne s'installe pas en quelques jours. L'utilisation répétée du FibroScan® pourrait permettre de suivre son évolution, d'anticiper et de prévenir l'apparition de la cirrhose en adaptant la prise en charge.

Enfin, pour les patients de cette étude ayant une cirrhose confirmée par la PBH, un tiers avait un bilan biologique normal. On sait que la baisse des plaquettes est un bon marqueur de l'hypertension portale. Le taux de prothrombine a une bonne performance diagnostique (86 %) pour une valeur seuil de 80 % dans une étude portant à la fois sur les maladies alcooliques du foie et les hépatites virales (9). Dans une autre étude portant uniquement sur des patients alcooliques, un TP inférieur à 85 % avait une per-

formance diagnostique pour la cirrhose de 89 %. Dans notre étude, nous avons retenu comme valeurs seuils le TP à 80 % et les plaquettes à $120 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Conclusion

La cirrhose alcoolique est un problème majeur de santé publique. Sa méconnaissance dans la prise en charge d'un patient en difficulté avec l'alcool expose ce dernier à d'importantes complications. Le FibroScan®, dès la première consultation en alcoologie, permet de poser le diagnostic de cirrhose avec une très grande valeur prédictive positive et d'évaluer de façon non invasive la fibrose hépatique. Au vu de cette étude, on peut formuler l'hypothèse suivante qui reste à vérifier : en dessous de 8 kPa, il n'existe probablement pas de fibrose significative et les mécanismes de synthèse et de dégradation de la MEC s'équilibrent. Pour les patients entre 8 et 13 kPa, l'équilibre est rompu et la fibrose s'accumule. Enfin, au-delà de 13 kPa la cirrhose est constituée et une prise en charge spécifique doit être mise en œuvre. D'autres études sont actuellement en cours afin d'évaluer l'intérêt du FibroScan® pour le suivi de la récupération des fonctions hépatiques après abstinence, ainsi que pour l'évaluation de la valeur prédictive négative de dépistage de la cirrhose. ■

Remerciements. – Les auteurs remercient toute l'équipe du Centre départemental de prévention de l'alcoolisme de la Haute-Marne.

Références bibliographiques

- 1 - Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2003 ; 29 (12) : 1705-1713.
- 2 - Saito H, Tada S, Nakamoto N, Kitamura K, Horikawa H, Kurita S, Saito Y, Iwai H, Ishii H. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatology Research* 2004 ; 29 : 97-103.
- 3 - Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005 ; 41 (1) : 48-54.
- 4 - Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haser M, Darriet M, Couzigou P, de Lédinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 343-350.
- 5 - World Health Organization. World Health Statistics Annual 1994. Causes of death. Genève : WHO, 1995.
- 6 - Sorensen TI. Alcohol and liver injury: dose-related or permissive effect? *British Journal of Addiction* 1989 ; 84 (6) : 581-589.
- 7 - Lelbach WK. Liver damage in chronic alcoholism. Results of a clinical, clinical-chemical and bioptic-histological study in 526 alcoholic patients during a low-calorie diet in an open drinking sanatorium *Acta Hepato-splenologica* 1966 ; 13 (6) : 321-349.
- 8 - Schubert GE, Bethke-Bedurftig BA, Bujnoch AW, Diem A. Liver cirrhosis in autopsy material within 48 years. II. Causes of death, liver cell carcinoma, weights of liver and spleen. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 1982 ; 20 (4) : 221-227.
- 9 - Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, Gallois Y, Rifflet H, Maiga MY, Penneau-Fontbonne D, Cales P. Non invasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997 ; 113 (5) : 1609-1616.