

Les marqueurs non invasifs de fibrose pour le dépistage des patients atteints de stéatopathie métabolique (NAFLD) : un rôle majeur pour tous les biologistes

Non-invasive biomarkers of fibrosis for the screening of patients with metabolic steatopathy (NAFLD) : a significant role for all biologists

Katell Peoc'h^{1,2}

Laurent Castera^{2,3}

¹ APHP, HUPNVS, UF de biochimie clinique, Hôpital Beaujon, Clichy, France

² Université Paris Diderot, UFR de médecine Xavier Bichat, Université Paris-Diderot, Centre de recherche sur l'inflammation (CRI), UMR 1149 et DHU Unity, Paris, France
<katell.peoch@aphp.fr>

³ Service d'hépatologie, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy, France

Article reçu le 11 janvier 2019,
accepté le 12 février 2019

La stéatopathie métabolique ou maladie du « foie gras » non alcoolique (NAFLD pour *non-alcoholic fatty liver disease*) est caractérisée par une accumulation excessive de graisses dans le foie sous forme de triglycérides (stéatose) (> 5 % des hépatocytes à l'histologie). C'est désormais la principale cause de maladie chronique du foie en Occident avec une prévalence estimée entre 17 % et 46 % dans la population générale adulte [1]. Ainsi dans une méta-analyse récente [2] (fondée sur 86 études et 8 515 431 patients dans 22 pays), la prévalence mondiale de la stéatopathie métabolique a été évaluée à 25,2 % (IC à 95% : 22,10 à 28,65), les prévalences les plus élevées étant observées au Moyen-Orient et en Amérique du Sud. En France, on estime qu'environ 10 millions de personnes seraient atteintes de stéatopathie métabolique. Il s'agit donc d'un problème de santé publique majeur et les dernières projections suggèrent au cours des dix prochaines années une augmentation importante de la prévalence de la stéatopathie métabolique, parallèle à celle de l'obésité et du diabète de type 2 [3]. En effet, la stéatopathie métabolique est considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique. Ses facteurs de risques sont bien connus : il s'agit de l'obésité, du diabète de type 2, des dyslipidémies, de l'hypertension artérielle et de l'âge supérieur à 40 ans. Lorsque ces cinq facteurs sont réunis, le risque d'être atteint de stéatopathie métabolique dépasse les 90 % [4]. La stéatopathie métabolique est une maladie d'évolution lente (plusieurs décennies) et habituellement silencieuse, diagnostiquée à l'occasion de perturbations du bilan hépatique et/ou la découverte fortuite d'une stéatose à l'échographie hépatique chez un sujet à risque. Il est important de la diagnostiquer précocement en raison du risque potentiel d'évolution vers une cirrhose. Néanmoins, en pratique, seul le sous-groupe des patients atteints de stéatohépatite non alcoolique (NASH pour *non-alcoholic steatohepatitis*) (environ 10 % des patients atteints de NAFLD) est à risque de développer une fibrose hépatique et d'évoluer vers une cirrhose et ses complications (hypertension portale et cancer primitif du foie). Les deux enjeux diagnostiques majeurs chez les patients atteints de stéatopathie métabolique sont donc la différenciation entre une NASH et une stéatose isolée bénigne, et l'identification d'une fibrose hépatique sévère voire d'une cirrhose. Le diagnostic de NASH repose néanmoins jusqu'à présent sur la biopsie hépatique (PBH), associant stéatose, inflammation lobulaire et lésions hépatocytaires (ballonnisation) [5]. De même, la PBH reste l'examen de référence pour l'évaluation et la quantification de la fibrose. Les scores semi-quantitatifs distinguent habituellement cinq stades de gravité croissante, compris entre 0, le foie normal et 4, la cirrhose. La fibrose hépatique est le principal critère pronostique à long terme de la stéatopathie métabolique. Ainsi, dans une méta-analyse récente [6] (basée sur 1 495 patients atteints de NAFLD avec un suivi de 17 452 patients années), les risques de mortalité globale (principalement cardiovasculaire) et de mortalité hépatique étaient multipliés respectivement par 6,4 et 42,3, en cas de cirrhose.

Tirés à part : K. Peoc'h

En pratique, la PBH ne peut pas raisonnablement être réalisée dans une population aussi importante. Elle présente, en outre, des inconvénients bien connus : acte invasif, complications hémorragiques rares mais potentiellement fatales, nécessité d'une hospitalisation dans un service spécialisé [7]. Sa pertinence diagnostique a également été remise en question, en raison de la variabilité d'échantillonnage et de la variabilité inter-observateur [5].

L'avènement, au cours des dix dernières années, des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose a changé la pratique de l'hépatologie en modifiant radicalement la prise en charge des malades atteints de maladie chronique du foie, notamment de stéatopathie métabolique. Ces méthodes reposent sur deux approches différentes mais complémentaires : la mesure de concentrations plasmatiques ou sériques de marqueurs de fibrose, ou la mesure de

l'élasticité hépatique à l'aide de techniques d'élastographie ultrasonore [8]. Elles ont été initialement validées chez les patients atteints d'hépatites virales B et C dans lesquelles elles font l'objet de recommandations nationales et internationales [9-11] et sont désormais largement utilisées en pratique chez les patients atteints de stéatopathie métabolique. Néanmoins, aucun des tests non invasifs ne permet de différencier de façon pertinente la NASH de la stéatose isolée [12]. Concernant l'identification des patients avec une fibrose hépatique sévère, les examens les mieux validés dans la littérature sont, pour les scores sanguins non brevetés, dont plus d'une quinzaine ont été proposés à ce jour, le FIB-4 et le *NAFLD fibrosis score* (NFS) et pour la mesure de l'élasticité hépatique, le FibroScan® (Echosens, France) [13]. Dans une méta-analyse récente [14] (basée sur 64 études incluant 13 046 patients atteints de

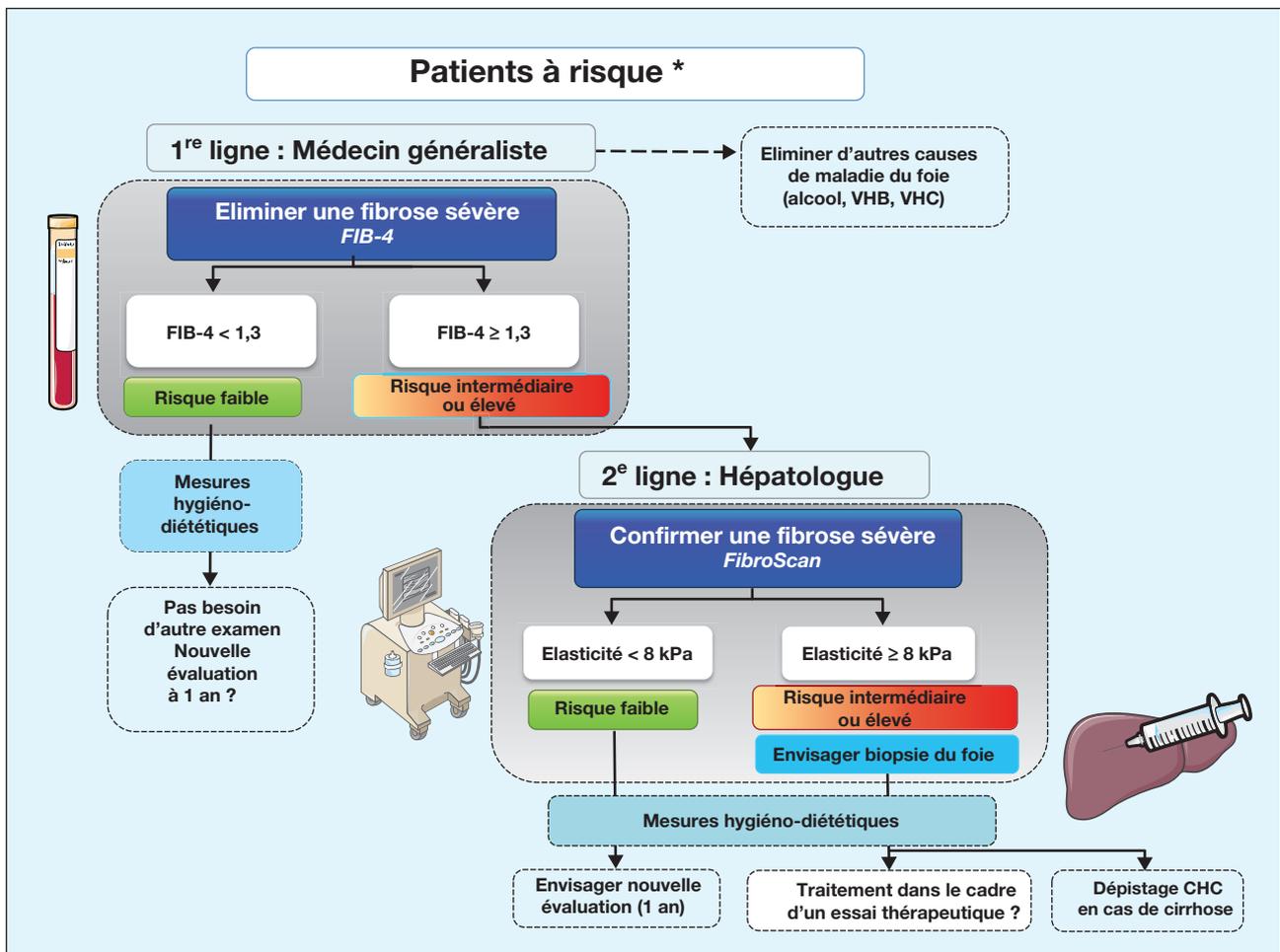


Figure 1. Logigramme décisionnel de prise en charge des patients suspects de stéatopathie métabolique en utilisant le FIB-4 (adaptée de Castera *et al.* [13]). Le calcul du score FIB-4 est obtenu en appliquant la formule suivante : $FIB-4 = \text{Age (années)} \times \text{AST (U/L)} / \text{PI (10}^9/\text{L)} \times \text{ALT}^{1/2} \text{ (U/L)}$ dans laquelle ASAT est l'activité de aspartate aminotransférase (EC 2.6.1.1), PI la numération des plaquettes sanguines, ALT l'activité de l'alanine aminotransférase (EC 2.6.1.2). Le FIB-4 pourrait selon une seule étude publiée présenter des performances plus faibles chez les patients âgés de plus de 65 ans ; la détermination de seuils décisionnels adaptés à l'âge devra être étayée par des études additionnelles dans la NAFLD. VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; CHC : carcinome hépatocellulaire. *Définition patient à risque : patient obèse ou diabétique de type 2 ou ayant un syndrome métabolique avec une stéatose hépatique à l'échographie et/ou des anomalies inexplicables du bilan hépatique (transaminases ou gamma-GT).

NAFLD), les aires sous la courbe ROC pour la prédiction d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose étaient respectivement de 0,88 pour le FibroScan® et de 0,84 pour le FIB-4 et le NFS. Si le FibroScan® est actuellement la méthode la plus performante pour le diagnostic minute de cirrhose, il nécessite un appareil dédié avec un coût élevé ainsi qu'un opérateur expérimenté et reste donc du ressort des centres spécialisés [15]. Le FIB-4 et le NFS sont deux scores présentant des performances similaires, mais le NFS nécessite le dosage de la glycémie et de l'albumine, ce qui en limite l'accessibilité et augmente son coût comparativement au FIB-4. Celui-ci peut facilement être calculé par un biologiste ou un médecin généraliste, car il associe des variables aisément disponibles : âge, transaminases et plaquettes. Il a une excellente valeur prédictive négative (supérieure à 90 % pour un seuil inférieur à 1,3) pour éliminer une fibrose sévère et/ou une cirrhose (figure 1).

La prochaine étape maintenant consiste à utiliser ces tests non invasifs comme outils de première ligne pour le dépistage de la stéatopathie métabolique dans la population générale [16]. Compte tenu de sa facilité d'utilisation et de la gratuité de sa formule, le FIB-4 semble particulièrement adapté pour le dépistage en médecine générale, afin d'identifier les patients devant être dirigés vers des centres spécialisés pour une exploration plus approfondie (FibroScan et éventuellement PBH). Un diagnostic précoce est important pour la prise en charge, qui doit être multidisciplinaire, impliquant des hépatologues, des diabétologues, des diététiciennes et des psychologues. Le respect de règles hygiéno-diététiques et une activité physique régulière sont jusqu'à présent les seules mesures ayant fait la preuve de leur efficacité. Cependant, plusieurs nouveaux traitements sont actuellement évalués dans le cadre d'essais thérapeutiques. Les biologistes médicaux sont donc en première ligne pour favoriser la diffusion de ces scores de diagnostic en collaboration avec les médecins généralistes et les équipes cliniques spécialisées dans la prise en charge de ce nouveau mal du siècle.

Liens d'intérêts : K. Peoc'h déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

L. Castera : essais cliniques : Allergan, Genfit, Gilead, Intercept ; interventions ponctuelles : Abbvie, Allergan, Echosens, Gilead, Intercept, MSD, Pfizer, Servier.

Références

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016 ; 64 : 1388-402.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016 ; 64 : 73-84.
3. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018 ; 69 : 896-904.
4. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review : the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 274-85.
5. Bedossa P. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis : why liver biopsy is essential. *Liver Int* 2018 ; 38(Suppl. 1) : 64-6.
6. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease : systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017 ; 65 : 1557-65.
7. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986 ; 2 : 165-73.
8. Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis : are we ready ? *Lancet* 2010 ; 375 : 1419-20.
9. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines : non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015 ; 63 : 237-64.
10. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Ultraschall Med* 2017 ; 38 : e16-47.
11. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver ultrasound elastography : an update to the World federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018 ; 44(12) : 2419-40.
12. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease : clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol* 2018 ; 68 : 305-15.
13. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with NAFLD. *Gastroenterology* 2019 Jan 17 [Epub ahead of print].
14. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease : a meta-analysis. *Hepatology* 2017 ; 66 : 1486-501.
15. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 13 : 402-11.
16. Gines P, Graupera I, Lammert F, Angeli P, Caballeria L, Krag A. Screening for liver fibrosis in the general population : a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016 ; 1 : 256-60.