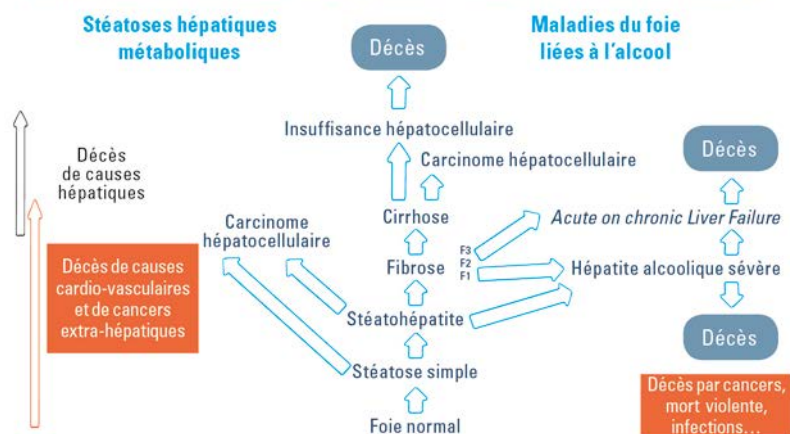


# Des scores biologiques pour analyser les maladies hépatiques

## HISTOIRE NATURELLE HÉPATIQUE : ÉLÉMENTS DIVERGENTS



Source : Friedman et al, Nat Med 2018 - Seitz et al, Nat Rev Dis Prim 2018 - Avila et al, Gut 2019 GBD Lancet 2016.

**Pour les maladies liées à l'alcool et les stéatoses hépatiques métaboliques, la biologie médicale joue un rôle de premier plan en matière de diagnostic et de suivi des patients. Ces pathologies ont fait l'objet, début septembre, du 3<sup>e</sup> Forum annuel thématique de Siemens Healthineers, consacré au foie, après deux premières éditions portant sur le rein, puis sur le cœur et les vaisseaux.**

C'est « ce qui nous occupe le plus », n'a pas manqué de souligner le Pr Jérôme Boursier, gastroentérologue et hépatologue au CHU d'Angers et professeur à l'université d'Angers, en introduction de cette présentation sur les maladies du foie liées à l'alcool et aux syndromes métaboliques.

Confirmant cette assertion, le Pr Rodolphe Anty, spécialiste au CHU de Nice et de l'unité Inserm 1065 – équipe 8 « Complications hépatiques de l'obésité et de l'alcool »,

rappelle qu'en France, 30 % de la population est en surpoids, 15 % souffrent d'obésité et 22 % des Français font un mésusage (prise chronique excessive) de l'alcool. Il signale la nouvelle dénomination de ces maladies, désormais qualifiées de liées à l'alcool (*alcohol-related liver disease*) et non plus alcoolique (*alcoholic liver disease*) afin d'être moins stigmatisante pour les patients. Du côté des maladies liées au métabolisme, une nouvelle dénomination tente de s'imposer également, mais n'est pas encore totalement adoptée : les NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) deviendraient les MAFLD (*metabolic associated fatty liver disease*).

Leurs critères de définition restent inchangés : les stéatoses hépatiques métaboliques sont la conséquence de l'insulinorésistance du foie et de l'inflammation métabolique associée au surpoids et l'obésité, chez des patients faisant un mésusage de l'alcool (plus de 3 verres par jour pour les hommes ou 2 pour les femmes), tandis que les maladies hépatiques liées à l'alcool s'identifient par une consommation d'alcool excessive chronique, sans autre facteur environnemental. Dans chacune de ces populations, 18 % sont atteints de maladies du foie : des stéatoses simples dans 70 % à 80 % des cas, mais aussi beaucoup de formes avec complications (20 % de NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) et entre 20 % et 30 % d'ASH (stéatose hépatique liée à l'alcool). Ensuite, on retrouve 0,5 % de fibrose avancée pour les formes non alcooliques (NASH) et 1 % de formes avancées liées à l'alcool. En termes d'histoire naturelle, ces stéatoses comportent des parties identiques ou divergentes selon leur origine (*voir figure ci-dessus*).

En plus des facteurs environnementaux bien connus, il existe des facteurs génétiques à ces pathologies. Des modifications du microbiote intestinal sont également associées.



### Références

1. Srivastara, Camden and Islington NAFLD pathway, *Journal of Hepatology*, 2019.
2. Sanyal, *Hepatology*, 2019.
3. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie, AFEF, juillet 2020.

« Le challenge est donc aujourd'hui le développement et l'usage de tests non-invasifs », conclut le Pr Anty. Le Pr Jérôme Boursier apporte de nombreux éléments en ce sens en explorant les scores biologiques permettant d'évaluer la fibrose hépatique. En effet, le phénomène commun à toutes ces maladies du foie est l'inflammation du parenchyme hépatique, moteur de fibrose. Et ce tissu cicatriciel s'accumule si le facteur causal persiste. On distingue différents stades de fibrose : F0 et F1 (minime), F2 (significative), F3 et F4 (cirrhose) faisant le lit du cancer. Des marqueurs indirects comme le taux de prothrombine et les plaquettes sanguines donnent une approche du stade de la fibrose. Des tests simples, APRI et FIB4, s'appuyant sur des marqueurs usuels et peu coûteux, donnent une estimation plus fine. L'un et l'autre combinent ASAT (aspartate aminotransférases) et plaquettes ; et le FIB4 y ajoute âge et ALAT (alanine aminotransférases) en des formules mathématiques (voir formules ci-contre).

En-dessous de 1,3, le stade est évalué entre 0 et 2 avec une sensibilité de 80 % et une VPN (valeur prédictive négative) de 93 %. Au-dessus de 3,25, le stade est 3 ou 4 avec une spécificité de 96 % et une VPP (valeur prédictive positive) de 66 %. Entre les deux, « une zone grise » nécessite des tests de seconde ligne. On peut alors regarder les productions des cellules stellaires : procollagène et glycoprotéines de la matrice. Le dosage des enzymes de ces processus reflète ce qui se passe dans le foie. Des tests sanguins combinent ces paramètres, comme le score ELF calculé par les systèmes Centaur de Siemens. « Quand on combine ces tests, on a une belle corrélation et un grand pouvoir discriminant », affirme le Pr Boursier (voir tableau).

« Le problème des hépato-gastroentérologues ? Ils ne prennent en charge que les patients qu'on leur adresse, d'emblée au stade de complications. Il s'agit dans deux tiers des cas de diagnostics fortuits. Si on utilisait les tests non invasifs de façon plus large, on pourrait prendre en charge plus précocement les patients, avant l'évolution vers la cirrhose... », avance-t-il.

**TESTS « SIMPLÉS » DE FIBROSE HÉPATIQUE**

$$APRI = \frac{ASAT \text{ (exprimé en nombre de fois la normale)}}{Plaquettes \text{ (G/l)}}$$

$$FIB4 = \frac{Age \times ASAT \text{ (UI/l)}}{Plaquettes \text{ (G/l)} \times \sqrt{ALAT \text{ (UI/l)}}$$



Xiao, Hepatology 2017.

Le *Camden and Islington NAFLD pathway*, publié par Srivastara en 2019 dans le *Journal of Hepatology*<sup>1</sup>, montre qu'on peut diviser par quatre le nombre de patients qui relèvent d'une consultation spécialisée, sans augmenter le taux d'évolution vers les stades F3-F4.

Quant au score ELF, une étude de Sanyal publiée en 2019 dans *Hepatology*<sup>2</sup>, révèle qu'il pourrait constituer un outil de monitoring durant le traitement, « mais il s'agit d'une étude préliminaire, sur seulement 400 patients », tempère le Pr Boursier. Celui-ci renvoie enfin vers la société savante, AFEF, Association française pour l'étude du foie, qui a publié en juillet ses « Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie » auxquelles il a participé<sup>3</sup>.

Valérie Devillaine

**TESTS « SPÉCIALISÉS » DE FIBROSE HÉPATIQUE**

		APRI	FIB4	Fibrotest	Fibromètre	Hepascore	ELF
Clinique	Âge		x	x	x	x	
	Sexe			x	x	x	
Biologie « simple »	ASAT	x	x			x	
	ALAT		x				
	Plaquettes	x	x			x	
	GammaGT			x		x	
	Bilirubine			x		x	
	Haptoglobine			x			
	Apolipoprotéine A1			x			
	Urée					x	
	Taux de prothrombine					x	
Biologie « spécialisée »	α2macroglobuline			x	x	x	
	Hyaluronate				x	x	x
	TIMP1						x
	P3NP						x