



WWW.BIOEXCEL.FR

Newsletter #19

Rédaction : Dr G. JACOB
Médecin biologiste
geraldine.jacob@bioexcel.fr

Calcul du score FIB-4 (Fibrosis-4 index)

Dépister la fibrose hépatique évolutive chez les patients à risque

Le dépistage de la fibrose hépatique, observée au cours de l'évolution de toutes les maladies chroniques du foie, est un enjeu de santé publique majeur.

Au sein de ces maladies hépatiques, la stéatose hépatique dans un contexte dysmétabolique et d'insulino-résistance (NAFLD/NASH) atteint aujourd'hui **18%** de la population française, en lien avec l'incidence croissante de l'obésité et du diabète.

Le pronostic des fibroses hépatiques est conditionné par sa détection précoce en population ciblée : sa progression silencieuse et ses conséquences en termes de morbi-mortalité (cirrhose, CHC) en font une candidate idéale au dépistage biologique.

La présence d'une **obésité et/ou d'un DNID et/ou d'un alcoolisme chronique** ou la découverte d'une élévation des enzymes hépatiques chez des patients présentant des facteurs de risque métabolique doit inciter au **dépistage non invasif de la stéatose, de la NASH et de la fibrose**.

Suite aux recommandations établies par l'AFE (association pour l'étude du foie) et la Société Française d'hépatologie en 2020, nous présentons **l'intérêt de la prescription du score « FIB4 »** établissant un niveau de risque de fibrose hépatique simplement à partir des résultats du **dosage des plaquettes et des transaminases**. Le calcul en est libre de droit et gratuit et peut facilement s'intégrer au suivi biologique habituel, permettant une orientation des patients les plus à risque vers une prise en charge spécialisée avant d'atteindre le stade irréversible de la fibrose hépatique.

Score FIB-4 : un biomarqueur du risque de fibrose hépatique sévère (stade F3 ou F4)

Outil de dépistage NON INVASIF et GRATUIT

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Ex de prescription :

- « FIB-4 » (ASAT, ALAT, plaquettes)

✓ Pas de surcoût lié au calcul de ce score, en dehors du coût des examens le composant.

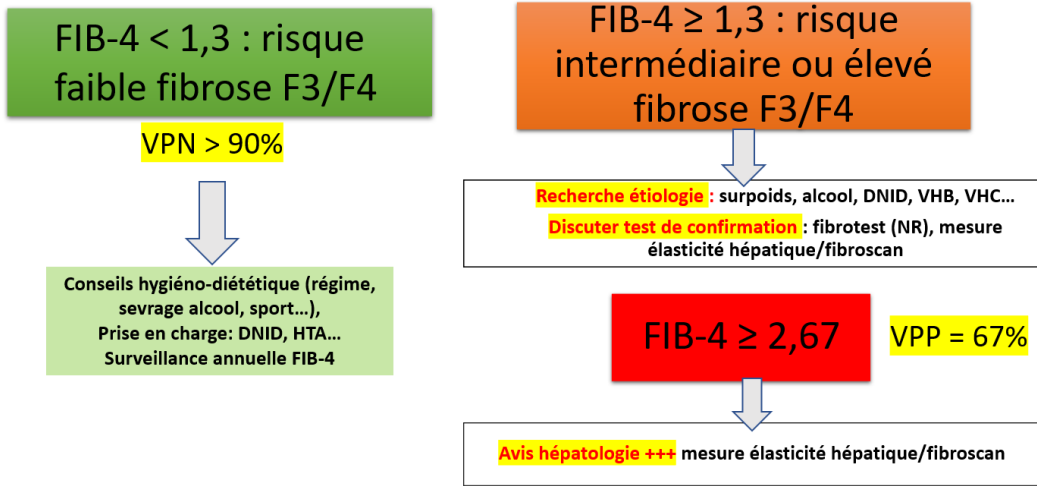
<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

Sur population ciblée :

- <70 ans
- pas de cause connue de cytolysse ou de thrombopénie
- avec facteur de risque (sexe masculin (sex ratio : 2/1), surpoids, obésité ou DNID ou sd métabolique : tour de taille important + HTA + hyperglycémie + hyperTG + HypoHDL)
- et/ou anomalie inexpliquée du bilan hépatique (une hyperferritinémie sans autre cause évidente peut constituer également un signe d'appel).
- et/ou découverte fortuite d'une stéatose échographique.

PROPOSITION ALGORITHME D'INTERPRETATION SCORE FIB-4

Prédiction risque fibrose : valeurs décisionnelles pour patients < 70 ans



Rappel : dans la classification du NASH CRN, la fibrose hépatique est décrite en cinq stades : F0 (absente), F1 (péri-sinusoïdale ou portale/péri-portale), F2 (péri-sinusoïdale et portale/ péri-portale), F3 (septa fibreux) et F4 (cirrhose).
La fibrose hépatique avancée est définie par un stade de fibrose F3/4.

Les principales causes de maladie chronique du foie

- Consommation excessive d'alcool (10 à 15% de la population) => ASH (stéatose hépatique liée à l'alcool)
- NAFLD/NASH (en progression) (18% de la population en France)
- Hépatites virales : VHC et VHB
- Hémochromatose
- Maladies auto-immunes

!! La NAFLD peut coexister avec d'autres maladies chroniques du foie et agir comme cofacteur aggravant.

La NAFLD et sa complication la NASH (Non Alcoholic Steato-Hepatitis)

Le diagnostic de NAFLD, un diagnostic d'élimination

=> éliminer au préalable d'autres causes de stéatose hépatique telles que :

- ✓ consommation excessive de boissons alcoolisées,
- ✓ traitements stéatogènes (corticothérapie systémique, méthotrexate, tamoxifène, amiodarone...) voir [site LiverTox](#)
- ✓ autres causes d'hépatopathies chroniques

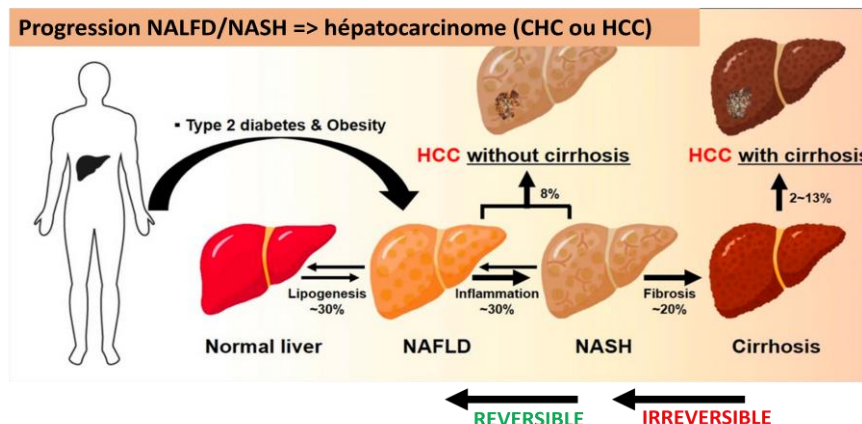
Dans la grande majorité des cas, les circonstances de diagnostic de la NAFLD sont :

- découverte fortuite à l'imagerie d'un foie stéatosique,
- cytolyse chronique modérée (<5N) / hyperferritinémie.

Attention : un des principaux pièges à éviter est de se rassurer sur la seule mesure des enzymes hépatiques (ALAT, et dans une moindre mesure, les ASAT dans les NAFLD métaboliques) car ils constituent des **marqueurs médiocres de dépistage** (élévation dans seulement 20% des NAFLD, sans corrélation avec la sévérité), d'où l'intérêt d'un algorithme de dépistage type FIB-4.

NAFLD : une maladie d'évolution lente +/- réversible suivant le stade

- Stéatose simple (NAFL) dans 70 à 80% des cas
- 20% de NASH secondaire (inflammation lobulaire et souffrance hépatocytaire)
- 3 à 4% fibrose hépatique avancée / FIB-4 > 2.37 avec évolution vers la cirrhose et ses complications



Examens complémentaires devant suspicion de NAFLD

Éliminer une autre cause de maladie chronique du foie :

- ✓ sérologies VHB, VHC ; ferritinémie, CST
- ✓ Bilan métabolique : EAL, HbA1C, TSH

Compléter le bilan hépatique :

- ✓ TP, albumine, bilirubine

➤ **Autres scores disponibles accessibles via calculateurs (web) : NAFLD fibrosis score ; APRI**

NAFLD fibrosis score (NFS)

age
BMI
IFG/diabetes
AST/ALT
Platelet
albumin

- 1.455 à 0.675 (<65 ans) : risque intermédiaire
1.12 à 0.675 (>65 ans) : risque intermédiaire
> 0.675: haut risque de fibrose

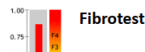
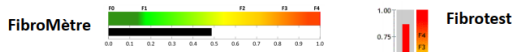
APRI

ASAT (taux)/ASAT(VSN)
Plaquettes *

> 1.5 Fibrose significative

➤ **Les autres tests spécialisés :**

La plupart de ces tests sont brevetés et non remboursés dans le dépistage de la NASH (pas d'AMM)



FIBROTEST/NASH FIBROTEST : dosage de 5 marqueurs indirects de fibrose (alpha 2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale et GGT) avec ajustement selon l'âge et le sexe : pris en charge par l'Assurance Maladie uniquement en cas de suivi de l'hépatite C, 65 euros non remboursable dans les autres indications.

ACTITEST : activité nécrotico-inflammatoire dans les hépatites chroniques C et B en utilisant alpha 2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, ALAT et GGT

Aucun des tests non invasifs ne permet de différencier néanmoins avec certitude la NASH de la stéatose isolée. Le diagnostic de certitude de NASH et la quantification du degré de fibrose repose toujours sur la ponction biopsie hépatique.

Etude clinique en médecine générale dans les Alpes Maritimes

2 121 consultants / octobre 2018 –mars 2019

Age moyen 62 ans, pas de maladie hépatique connue - 1/3H, 2/3F

Facteurs de risques :

- IMC >25 : 54% (>30: 20%)
- Alcool > 100g/sem : 13%
- Diabète : 10%
- HTA : 29%

FIB4 > 1,3 = 19,1 %

FIB4 > 2,67 = 1,7 %

⇒ **Fibrose hépatique significative repérée par le test FIB4 > 1.3 chez 19.1%** des patients, sans maladie hépatique connue.

⇒ Une élasticité > 7 Kpa a été observée chez **21% des patients FIB4 positifs**, tous avec un ou plusieurs facteurs de risque.

Au total : la mise en évidence d'une fibrose significative par un test sanguin a permis au médecin généraliste de repérer une maladie du foie et de préciser sa cause dans 2/3 des cas : **33% NASH métabolique, 16% alcool**

Ces données ont été corroborées par une **étude** portant sur 29 707 patients dans laquelle 4.2% des patients présentaient un FIB-4 > 2.37 et dont la moitié ne bénéficiait pas d'une prise en charge spécialisée.

Prise en charge thérapeutique

- ✓ Modifications du style de vie (régime alimentaire, exercice physique d'endurance) avec pour objectif (en cas de surpoids), une perte de poids de **10% sur 6 mois permet une résolution de la NASH dans plus de 90% des cas**, ainsi qu'une amélioration de la fibrose. Néanmoins, seuls 15% des patients concernés obtiennent une réduction pondérale significative et durable. Depuis 2017, la Sécurité Sociale rembourse l'activité physique adaptée (APA) pour les patients en ALD rencontrant des difficultés (www.sfp-apa.fr)
A noter qu'en cas de BMI ≥ 35/40 kg/m² la **chirurgie bariatrique** permet une résolution de la NASH chez 84 % des patients un an après la chirurgie ainsi qu'une amélioration progressive de la fibrose hépatique à plus long terme.
- ✓ **Aucun traitement n'est actuellement approuvé par les agences de médicaments pour le traitement de la NASH.** Des essais thérapeutiques sont en cours, 7 molécules sont en phase III, dont le sémaglutide (agoniste du récepteur GLP-1) ou l'acide obéticholique.
- ✓ Enfin, **le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire** est primordial.

Bibliographie :

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34670043/>
Dépistage prospectif de la fibrose hépatique à l'aide du Fib-4 calculé automatiquement lors d'un bilan biologique chez 29 707 sujets français
- <https://urlz.fr/hd2Y>
- <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/nash-recommandations-easl-2017/>
- <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/0037089-depistage-traitement-nash-vraie-preoccupation-ou-effet-mode>
- <https://www.egora.fr/actus-medicales/hepato-gastro-enterologie/48651-paris-nash-meeting-le-point-sur-les-dernieres>
Les marqueurs non invasifs de fibrose pour le dépistage des patients atteints de stéatopathie métabolique (NAFLD) ABC 2019