

### La quantification non invasive de la fibrose hépatique par élastographie impulsionnelle ultrasonore (FibroScan)

#### Sommaire

- ✓ **La morbidité et la mortalité rattachées à la fibrose hépatique sont importantes. La fibrose a pour cause principale l'hépatite C qui frappe 240 000 Canadiens.**
- ✓ **Évaluer l'étendue de la fibrose hépatique est le préalable essentiel à la prise en charge. La ponction biopsie hépatique, méthode invasive, est l'examen diagnostique de référence.**
- ✓ **FibroScan est une technique rapide et non invasive qui fait appel à une sonde ultrasonore pour mesurer la vitesse de propagation d'une onde de basse fréquence afin d'estimer la dureté du parenchyme hépatique.**
- ✓ **L'efficacité diagnostique de FibroScan est bonne dans la détection de la fibrose étendue ou de la cirrhose, mais la technique est moins exacte dans l'atteinte de moindre importance.**
- ✓ **FibroScan est une technologie au potentiel prometteur, mais de vastes essais cliniques multicentriques comparant diverses méthodes émergentes non invasives de quantification de la fibrose s'imposent.**

#### La technologie

La fibrose hépatique, qui entraîne une morbidité et une mortalité importantes, découle de la régénération excessive provoquée par une atteinte chronique du foie, par une blessure, une infection ou de l'inflammation, par exemple. La fibrose hépatique apparaît quand le tissu cicatriciel remplace le parenchyme normal. Elle peut être localisée ou diffuse, et elle peut évoluer vers la cirrhose, ce qui accroît le risque de cancer hépatique. La fonction hépatique est altérée. La quantification de la fibrose hépatique oriente la prise de décision quant à la nécessité et au moment du traitement, à l'évaluation de la réponse thérapeutique et au dépistage du cancer du foie<sup>1-3</sup>.

FibroScan (EchoSens, France) est un test non invasif qui repose sur les principes physiques de l'élastographie impulsionnelle pour évaluer la fibrose hépatique. La sonde ultrasonore perfectionnée, placée sur la cage thoracique à la hauteur du foie, engendre une onde mécanique de basse fréquence par vibration. L'onde élastique ainsi créée se propage dans le parenchyme hépatique. La vitesse de propagation est mesurée par les ultrasons impulsionnels. Plus le milieu est dur, plus la vitesse de l'onde est rapide, et le tissu fibreux est dur. L'exécution du test dure moins de cinq minutes, et les résultats sont immédiats et constants d'un opérateur à un autre<sup>4</sup>.

#### Stade de la réglementation

L'appareil FibroScan n'est pas d'usage autorisé actuellement au Canada (entretien personnel du 3 mai 2006 avec Kathleen Savage, Santé Canada, Ottawa).

#### Groupe cible

De nombreuses maladies sont caractérisées par la fibrose hépatique, mais la plupart des études examinant l'efficacité pratique de FibroScan ont porté sur des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC). Près de 3 % de la population mondiale est infectée par le VHC, et l'hépatite progresse vers la chronicité chez 85 % des adultes infectés<sup>5</sup>. Aux États-Unis, le VHC est la principale cause de la maladie hépatique chronique<sup>6</sup>. Au Canada, environ 240 000 personnes sont infectées par le VHC, et la prévalence de l'infection est évaluée à 0,8 % de la population<sup>7</sup>.

#### Pratique courante

La ponction biopsie hépatique constitue l'examen de référence dans la quantification de la fibrose. La méthode est recommandée, sans être obligatoire, dans les lignes directrices de pratique concernant l'hépatite C<sup>8-10</sup>. On ne connaît pas la proportion des personnes infectées par le VHC qui subissent une biopsie hépatique, mais il s'agit à

l'évidence d'un sous-groupe de la population infectée. En règle générale, la progression de l'hépatite C est lente, et la personne infectée peut demeurer asymptomatique pendant plus de 20 ans<sup>5,6</sup>. Par ailleurs, la biopsie est inutile dans les génotypes 2 et 3 de l'hépatite C, qui répondent bien au traitement<sup>8</sup>.

La ponction biopsie hépatique n'est pas une intervention bien accueillie par les patients. Le tiers d'entre eux éprouvent de la douleur, des complications se produisent dans trois biopsies sur 1 000, et l'intervention est fatale dans 3 cas sur 10 000. En outre, la méthode est sujette à l'erreur d'échantillonnage, parce que le prélèvement hépatique représente habituellement seulement le cinquante millième du volume hépatique total et des écarts de  $\geq$  un stade de fibrose ont été relevés dans 33 % des prélèvements provenant des lobes droit et gauche du même foie. L'interprétation des résultats par le même pathologiste ou par plusieurs pathologistes est également caractérisée par une grande variabilité<sup>11</sup>.

## Données probantes

Sept études observationnelles examinent l'efficacité pratique relative de FibroScan, de tests sanguins et de combinaisons de FibroScan et de tests sanguins comparativement à la ponction biopsie hépatique. La plupart de ces études se sont déroulées en France<sup>12-18</sup>. Dans cinq des sept études, certains des auteurs sont les mêmes<sup>12,14,15,17,18</sup>. Dans quatre études<sup>12,13,16,18</sup>, l'analyse statistique porte sur plus de 75 patients, tandis que dans les autres, l'analyse couvre de 183 à 711 patients<sup>14,15,17</sup>. La plupart<sup>12-16</sup> compte exclusivement des patients infectés par le VHC, une<sup>17</sup> a recruté des patients souffrant d'une maladie hépatique chronique sans égard à l'origine et une<sup>18</sup> ne compte que des patients infectés à la fois par le VIH et le VHC.

Il ressort des études que les résultats de FibroScan sont reproductibles d'un opérateur à un autre et dans le temps<sup>12,13</sup>. Toutes les études s'entendent pour dire que l'efficacité diagnostique de FibroScan est bonne, Colletta<sup>16</sup> affirmant même que la technique est aussi exacte que la ponction biopsie hépatique. Cette allégation a suscité un vif débat<sup>3,19</sup>. Cinq études<sup>12,14,15,17,18</sup> font état de l'aire sous la courbe ROC (AUROC), paramètre d'usage courant à titre d'indice de l'exactitude diagnostique, où la valeur de 1,0 représente l'exactitude diagnostique absolue. S'agissant de l'efficacité de FibroScan à distinguer les stades de la fibrose en vertu de l'échelle Metavir (de F0 à F4 où F0 = pas de fibrose et F4 = cirrhose), les valeurs AUROC dans les études

varient de 0,72 à 0,88 au stade F $\geq$ 2; de 0,90 à 0,91 au stade F $\geq$ 3; de 0,95 à 0,99 au stade F=4. D'après les résultats, FibroScan est efficace à déceler la fibrose étendue ou la cirrhose, mais s'avère d'une exactitude moindre quand la fibrose est moins étendue. Cette constatation revêt de l'importance, parce que le stade F2 constitue le seuil d'instauration du traitement<sup>9,10</sup>.

Deux études comparent l'efficacité de FibroScan, seul ou avec des analyses sanguines, à celle de ces analyses sanguines<sup>15,16</sup>. Castera<sup>15</sup> indique que l'exactitude diagnostique de FibroScan, de FibroTest® (BioPredictive, France) et d'APRI (indice du ratio aspartate transaminase aux plaquettes) est du même ordre, et que l'exactitude diagnostique est optimale quand FibroScan et FibroTest® sont combinés. Colletta<sup>16</sup> constate que FibroScan est supérieur à FibroTest® chez les personnes infectées par le VHC dont les aminotransférases sont normales.

La recherche devra se poursuivre pour corroborer ces résultats. Jusqu'à maintenant, les études ont été de petite envergure, centrées sur un sous-groupe de patients souffrant d'une maladie hépatique chronique, sans comparer la nouvelle technique à toute la gamme des tests non invasifs, et elles n'arrivent pas au même seuil de détermination des stades de la fibrose. Enfin, on ne sait pas non plus si les études ont été financées par l'industrie.

## Effets indésirables

FibroScan est un test non invasif et aucun effet indésirable n'a été signalé.

## Administration et coût

Un membre des professions médicales ou paramédicales peut effectuer le test FibroScan pour autant qu'il soit qualifié. Aucune étude ne s'est penchée sur la question de la fréquence optimale de l'examen. La seule information disponible sur le coût de FibroScan a été publiée en 2004. Ainsi, le coût de l'appareil s'élève à 71 760 € (100 464 \$CA) auquel s'ajoutent le coût de la maintenance, soit 5 400 € (7 560 \$CA) et le coût négligeable des produits consommables. Bien que le calcul comme tel ne soit pas indiqué, on estime que le coût de l'examen, en supposant 20 ou 150 examens par an, s'établit respectivement à 1 000 € (1 400 \$CA) et à 100 € (140 \$CA)<sup>20</sup>. Selon toute vraisemblance, les coûts indirects et le coût de la dotation en personnel ne sont pas pris en considération ici.

Par comparaison, le coût de la ponction biopsie hépatique va de 703 € à 1 566 € (de 984 \$CA à 2 192 \$CA) en Europe et de 1 032 \$US à 2 745 \$US (1 146 \$CA à 3 047 \$CA) aux États-Unis, selon la survenue ou non de complications<sup>11,21,22</sup>. Les coûts au Canada seraient inférieurs; deux grands établissements de soins en Colombie-Britannique font état de coûts directs de 334 \$CA et de 337 \$CA pour un coût total de 432 \$CA et 472 \$CA respectivement (entretien personnel du 15 mai 2006 avec Larry Okotinsky, Fraser Health, Surrey; entretien personnel du 15 mai 2006 avec Chris Haack, Providence Health Care, Vancouver).

## Activités dans le domaine

Des analyses de quantification de la fibrose hépatique, reposant sur la détection de marqueurs sériques directs ou indirects, sont en cours d'évaluation. Les opinions quant à la fiabilité de ces analyses sont partagées, quoique tous s'entendent sur leur potentiel prometteur<sup>11,23,24</sup>. À souligner également la perspective de l'élastographie par résonance magnétique qui permettrait d'évaluer un plus grand volume hépatique et offrirait des images en trois dimensions<sup>25</sup>.

## Taux d'utilisation

Actuellement, FibroScan n'est d'usage répandu nulle part, mais la technologie sera probablement adoptée à grande échelle si son efficacité pratique est confirmée, en raison surtout du bas coût d'acquisition, de la maîtrise actuelle de la technique ultrasonore et de la demande des consommateurs. La technique ne sera pas en usage partout à la même fréquence, parce que la prévalence géographique de l'hépatite C varie beaucoup. Du point de vue économique, l'utilisation de FibroScan sera probablement rentable dans les établissements qui exécutent un grand nombre de ponctions biopsies hépatiques.

L'obésité morbide et l'étroitesse des espaces intercostaux empêchent l'utilisation de FibroScan chez 5 % à 8 % des patients<sup>14,15</sup>. D'aucuns prétendent que c'est dans des pays comme aux États-Unis, où l'indice de masse corporelle moyen est élevé, que cette proportion de patients sera la plus grande<sup>3,14,23</sup>. En théorie, cela pourrait freiner la diffusion, malgré que le fabricant prépare des transducteurs permettant l'usage du FibroScan en présence d'obésité ou d'étroitesse des espaces intercostaux<sup>4,14</sup>.

## Questions d'implantation

La perspective de la quantification non invasive de la fibrose est attrayante, mais reste à savoir quelle technique ou quelles combinaisons de méthodes seront les plus utiles. Dès son homologation, FibroScan pourrait percer le marché du système de santé canadien, puisque rien ne pourrait entraver véritablement son adoption.

Bien qu'il n'y aurait pas lieu de recourir à FibroScan plus souvent qu'à la ponction biopsie hépatique, on pourrait être tenté de le faire en raison de sa rapidité et de son caractère non invasif. Ce serait le cas de la première quantification de la fibrose hépatique et ce pourrait l'être de la surveillance continue même si rien ne démontre encore l'utilité de FibroScan dans ce dernier cas. Advenant que d'autres méthodes de quantification non invasives voient le jour, FibroScan ne pourrait prétendre accaparer tout le marché. Dans un tel scénario, FibroScan serait peut-être moins attrayant sous l'angle économique, ou le nombre de tests risque d'augmenter si des techniques non invasives sont combinées. La situation se compliquerait davantage si les indications de FibroScan se multiplient, outre la quantification de la fibrose hépatique dans l'hépatite C. D'ailleurs, la documentation met déjà en évidence cette tendance<sup>17</sup>.

Dans quelle mesure FibroScan remplacera la ponction biopsie hépatique, la question est encore sans réponse. Zioli<sup>14</sup> et Castera<sup>15</sup> affirment que FibroScan, seul ou associé à un autre test, aurait permis d'éviter la biopsie chez 42 % et 77 % de leur population à l'étude respectivement. Étant donné que l'on ne connaît pas les critères de sélection des patients en vue de la biopsie, il demeure impossible d'extrapoler leurs constatations en pratique clinique. L'adoption de la technologie non invasive, quelle que soit son ampleur, aura une influence sur l'exécution de la ponction biopsie hépatique, et ces services spécialisés devront peut-être être regroupés.

## Références

1. Bissell, JM, Maher, JJ. In: Zahim D, Boyer TD, editors. *Hepatology: a textbook of liver disease*. 4th ed. Philadelphia;Toronto: Saunders; 2003. p.395-416.
2. Di Sario, A, et al. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2004;8(1):11-8.
3. Ghany MG, et al. *Hepatology* 2005;42(4):759-61.
4. Castera L, et al. *Medscape General Medicine* 2005;7(4):4p.

5. Hepatitis C: medical information update. Canadian Liver Foundation. National Hepatitis C Education Program. *Can J Public Health* 2000;91 Suppl 1:S4-S9.
6. Davis GL. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editors. *Schiff's diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003.
7. Zou S, et al. *Can J Public Health* 2003;94(2):127-9.
8. Sherman M, et al. *Management of viral hepatitis: a Canadian consensus conference*. Toronto: Canadian Association for the Study of the Liver; 2004. Available: [http://www.phac-aspc.gc.ca/hepc/hepatitis\\_c/pdf/ccc\\_04/pdf/consensus\\_04.pdf](http://www.phac-aspc.gc.ca/hepc/hepatitis_c/pdf/ccc_04/pdf/consensus_04.pdf).
9. Strader DB, et al. *Hepatology* 2004;39(4):1147-71.
10. Dienstag JL, et al. *Gastroenterology* 2006;130(1):225-30.
11. Blanc JF, et al. *Hepatol Res* 2005;32(1):1-8.
12. Sandrin L, et al. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1705-13.
13. Saito H, et al. *Hepatol Res* 2004;29(2):97-103.
14. Ziol M, et al. *Hepatology* 2005;41(1):48-54.
15. Castéra L, et al. *Gastroenterology* 2005;128(2):343-50.
16. Colletta C, et al. *Hepatology* 2005;42(4):838-45.
17. Foucher J, et al. *Gut* 2006;55(3):403-8.
18. de Ledinghen V, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(2):175-9.
19. Castera L, et al. *Hepatology* 2006;43(2):373-4.
20. *Quantification of liver fibrosis using ultrasound transient elastography: rapid assessment procedure*. Paris: CEDIT; 2004. Available: <http://cedit.aphp.fr/servlet/siteCeditGB?Destination=reco&numArticle=04.10/Av1/04>.
21. Comit, d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT). *Biological markers of liver fibrosis in hepatitis c: CEDIT recommendations*. Paris: CEDIT; 2004. Available: <http://cedit.aphp.fr/servlet/siteCeditGB?Destination=reco&numArticle=02.08/Re1/04>.
22. Dienstag JL. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S152-S160.
23. Kelleher TB, et al. *Clin Liver Dis* 2005;9(4):667-83, vii.
24. Thuluvath PJ, et al. *Am J Gastroenterol* 2005;100(9):1981-3.
25. Huwart L, et al. *NMR Biomed* 2006;19(2):173-9.

**Citer comme suit :** Murtagh J, Foerster V. *La quantification non invasive de la fibrose hépatique par élastographie impulsionnelle ultrasonore (FibroScan)* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 90]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2006.

\*\*\*\*\*

L'ACMTS apprécie les commentaires de ces examinateurs.

**Examineurs :** Robert P. Myers, MD FRCPC, University of Calgary, Calgary AB; E.J L Heathcote, MB BS MD FRCP FRCPC, University of Toronto, Toronto ON.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimée)  
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386  
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT  
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À  
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET  
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865 AVENUE CARLING  
OTTAWA ON K1S 5S8