

## Encadré

L'index FIB-4 est un biomarqueur de fibrose hépatique avancée simple dans un contexte de stéatose

Le calcul de l'index FIB-4 nécessite de connaître l'âge, les transaminases ALT et AST et le taux de plaquettes

Un index FIB-4  $< 1.45$  dans un contexte de stéatose permet d'exclure une fibrose hépatique avancée

Un index FIB-4  $> 1.45$  dans un contexte de stéatose indique des explorations complémentaires

Un index FIB-4  $> 3,25$  dans un contexte de stéatose évoque une fibrose hépatique avancée et indique une évaluation hépatologique complète

The FIB-4 index is a biomarker of advanced hepatic fibrosis in steatosis

The calculation of the FIB-4 index requires of age, serum ALT and AST transaminase levels and platelet count.

A FIB-4 index  $< 1.45$  in a context of steatosis can exclude advanced hepatic fibrosis

A FIB-4 index  $> 1.45$  in a context of steatosis implies additional explorations

A FIB-4 index  $> 3.25$  in a context of steatosis suggests advanced hepatic fibrosis and implies a complete hepatological evaluation

## Mise au point : Dilemme diagnostique

# L'index FIB-4 pour faire le diagnostic de fibrose hépatique avancée au cours de la stéatose hépatique

## FIB-4 index to rule-out advanced liver fibrosis in NAFLD patients

Vincent Mallet, MD, PhD ;<sup>1</sup> Lucia Parlati, MD;<sup>1</sup> Anaïs Vallet-Pichard, MD;<sup>1</sup> Benoit Terris, MD, PhD ;<sup>2</sup> Emmanuel Tsochatzis, MD, PhD ;<sup>3</sup> Philippe Sogni, MD, PhD ;<sup>1</sup> Stanislas Pol, MD, PhD.<sup>1</sup>

1 Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), Groupe Hospitalier Cochin Port Royal, Service Hépatologie, Paris, France Institut Pasteur, Inserm, U.1223, Paris, France

Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), Groupe Hospitalier Cochin Port Royal, Service d'Anatomopathologie, Paris, France, Paris, France

UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital et UCL, Londres, Royaume-Uni

**Titre courant :** FIB-4 et NAFLD

### Auteur correspondant

Vincent Mallet, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Cochin, Service d'hépatologie, 27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 Paris, France ; e-mail, [vincent.mallet@aphp.fr](mailto:vincent.mallet@aphp.fr) Téléphone, + 33 1 58 41 30 01 Fax : + 33 1 58 41 30 14 14

## **Soutien financier**

L'étude n'a reçu aucun financement externe.

## **Conflit d'intérêts :**

Vincent Mallet rapporte des subventions, des frais personnels et un soutien non financier d'Abbvie, de Gilead Science, en dehors des travaux soumis. Lucia Parlati rapporte des soutiens non financiers de Gilead Science, Abbvie et MSD, en dehors des travaux soumis. Le Emmanuel Tsochatzis rapporte des honoraires de consultants de Intercept, Gilead, Promethera et Pfizer en dehors des travaux soumis. Philippe Sogni rapporte des honoraires de consultant par Gilead, AbbVie et MSD. Aucune autre information n'a été communiquée.

## **Contributions des auteurs :**

Conception et design : VM, ET

Analyse et interprétation des données : VM, AVP, ET

Rédaction de l'article : VM, ET

Révision critique de l'article pour le contenu intellectuel important : VM, LP, AVP, BT, PS, ET, SP

Approbation finale de l'article : VM, LP, AVP, BT, PS, ET, SP

Mise à disposition de matériel d'étude ou de patients : AVP, BT

**Mots-clés :** hépatopathie grasse non alcoolique ; fibrose hépatique ; biomarqueur ; FIB-4

**Remerciements** : Nous remercions le patient d'avoir partagé son expérience et de nous avoir donné la permission de la publier.

### **Liste des abréviations**

ALT : alanine aminotransférase, AST : aspartate aminotransférase ; IMC : indice de masse corporelle ; FIB-4 : fibrose-4 ; HVPG : gradient de pression veineuse hépatique ; NAFLD : stéatose non alcoolique ; NASH : stéatohépatite non alcoolique ; T2DM : diabète sucré de type II ; VCTE : Elastographie impulsionnelle à Vibration Contrôlée.

## Présentation

Un homme de 60 ans avec un diabète sucré de type II (DT2) a été évalué dans notre unité pour des anomalies modérées du bilan hépatique. Ses antécédents comportaient un infarctus du myocarde à l'âge de 50 ans, une rétinopathie diabétique légère, une hyperlipidémie, une hypertension essentielle et un syndrome d'apnée du sommeil, pour lequel une pression positive continue (CPAP) avait été prescrite la nuit. Il avait fumé un paquet de cigarette par jour pendant 20 ans et avait cessé de fumer après son infarctus du myocarde. Il déclarait consommer quatre verres d'alcool par semaine. Son traitement comprenait de l'insuline glargine, de la metformine, du gliclazide, du nébivololol, de la rosuvastatine, du candésartan cilexétil, de l'aspirine, de l'oméprazole, de la prégabaline, et du lorazépam. Le poids était de 97 kg et l'indice de masse corporelle (IMC) de 34,8 kg/m<sup>2</sup>. L'examen clinique était normal. Les taux d'aspartate aminotransférase, d'alanine aminotransférase et de gamma-glutamyl transférase étaient de 1,6, 0,9 et 2,4 fois la limite supérieure de la normale ; la numération plaquettaire était normale (tableau). Un examen échographique de l'abdomen décrivait une hépatomégalie (16 cm) et une stéatose hépatique, sans signe de cirrhose. Le bilan hépatologique, incluant une recherche d'hépatite virale, un profil auto-immun, des dosages de la ferritine, de la saturation de la transferrine, de la céruloplasmine, et de l'alpha-1-antitrypsine était normal. Nous avons évoqué le diagnostic de stéatohépatite non-alcoolique. Nous avons évalué la fibrose hépatique du patient.

## Évaluation des stéatoses

Le calcul de l'index FIB-4 fut l'étape suivante de notre démarche diagnostique. L'index FIB-4 était de 1,84. Comme l'index FIB-4 était  $>1,45$  et  $<3,25$ , les deux seuils actuellement recommandés, (1) nous avons considéré que le patient avait un risque imprécis de fibrose hépatique avancée et qu'il avait besoin d'un examen complémentaire. L'élasticité du foie mesurée par Elastographie Impulsionnelle à Vibration Contrôlée (VCTE) était de 14,9 kPa. Ces valeurs suggéraient une fibrose hépatique avancée. Une biopsie du foie a ensuite été réalisée par voie transjugulaire, le cardiologue du patient ayant jugé dangereux l'arrêt des anti-aggrégants. L'histologie hépatique a révélé une cirrhose avec des caractéristiques typiques de stéatohépatite non alcoolique (NASH), y compris de la stéatose (qui concernait 40% des hépatocytes), une ballonnisation et une inflammation lobulaire (score SAF : S2A3F4 ;(1) figure 1).

## Prise en charge du patient

Le patient a débuté un parcours de santé dédié aux stéatohépatites non-alcooliques comprenant des conseils en matière de mode de vie, notamment un arrêt de l'alcool, une reprise d'activité physique et une perte de poids. Sa dose d'insuline glargine a été augmentée et du liraglutide a été ajouté à son traitement antidiabétique pour en optimiser le contrôle. L'endoscopie digestive haute n'a pas été effectuée car le taux de plaquettes était  $> 150.000/mm^3$  et que la VCTE était  $< 20$  kPa. (2) Le patient poursuit un protocole de dépistage du cancer primitif du foie par une échographie tous les 6 mois. Il pourra peut-être bénéficier de nouveaux traitements de la stéatohépatite dans les 3-5 ans à venir.

## Discussion

La stéatose hépatique concerne environ une personne sur quatre dans les pays industrialisés. Il s'agit d'une maladie hépatique bénigne : une minorité de patients est à risque de développer une maladie hépatique progressive.(1) Ce faible nombre de patients 'à risque' au sein d'un grand nombre d'individus 'sans risque' rend très pertinente les stratégies de 'triage' en amont d'une consultation d'hépatologie pour justement optimiser ces consultations et prescrire les examens complémentaires pertinents. Les tests fonctionnels hépatiques, notamment les transaminases et la gamma-glutamyl transférase, ne sont pas de bons biomarqueurs. A l'instar du patient présenté comme exemple dans le cas clinique, les patients avec une maladie hépatique évoluée ont souvent des transaminases en dessous de 2 fois la limite supérieure de la normale. Le biomarqueur le plus étroitement corrélé à la survenue de complications hépatiques chez les patients avec une maladie chronique du foie est la fibrose hépatique avancée (score Metavir  $\geq 3$ ). Le meilleur examen pour en faire le diagnostic est la biopsie du foie. Cet examen est invasif et nécessite une hospitalisation. Il faut donc des tests non-invasifs simples et peu coûteux pour dépister la fibrose hépatique avancée chez les personnes avec une stéatose. L'index FIB-4 est un biomarqueur de fibrose hépatique avancée. Il est calculé avec l'âge, les transaminases ALT et AST et le taux de plaquettes. (3) La formule mathématique est très diffusée sur internet (<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>) et sur applications mobiles (MDCalcs sur AppStore et Google Play). Le prix d'un index FIB-4 (calculé comme la somme de ses composants) était de 6.75 € (B25) en 2018. Un index FIB-4 s'interprète avec deux seuils : un seuil faible de 1,45 qui a une sensibilité de 84% pour exclure une fibrose hépatique avancée et un seuil élevé de 3,25 qui a une spécificité de 96% pour diagnostiquer une fibrose hépatique avancée. Ces seuils ont été validés dans de multiples cohortes de patients avec une stéatose hépatique ou une stéatohépatite non-



alcoolique.(4) Un index FIB-4 compris entre 1,45 et 3,25 n'est pas informatif. Dans ce cas, les patients doivent être évalués avec un examen complémentaire, par exemple une VCTE. L'utilité principale de l'index FIB-4 découle de son seuil inférieur qui permet de ne pas indiquer des investigations complémentaires, plus coûteuses ou invasives.(1) Les rapports de vraisemblance des seuils 1,45 et 3,25 sont respectivement de 0,24 et 9,4, ce qui signifie qu'il y a quatre fois plus de chance d'avoir un index FIB-4 < 1.45 lorsque l'on n'a pas de fibrose hépatique avancée et neuf fois et demi plus de chance d'avoir un index FIB-4 > 3,25 lorsque l'on a une fibrose hépatique avancée. (4) Dans un échantillon aléatoire de patients avec une stéatose comportant 5% de patients avec une fibrose hépatique avancée, les probabilités post-test pour un index FIB4 < 1,45 ou > 3,25 sont de 1.2% et 47%, respectivement. La performance de l'index FIB-4 est moindre chez les personnes âgées ; un index FIB-4 doit être interprété avec précautions après 60 ans. (5) Il a été suggéré que le seuil de 1.45 devait être revu à la hausse (jusqu'à 2) chez les personnes âgées de plus de 65 ans pour exclure une fibrose hépatique avancée. (6) L'index FIB-4 permet également de suivre les patients dans le temps et une progression de ce biomarqueur est associé à la survenue de complications hépatiques, notamment de cancer du foie. (7) Le score NAFLD est une alternative à l'index FIB-4. Ce score repose sur l'âge, l'IMC, la présence d'un diabète, les transaminases ALT et AST, le taux de plaquettes et l'albuminémie. (8) A l'instar de l'index FIB-4, le score NAFLD s'interprète avec deux seuils (1,455 et 0,676) pour exclure ou diagnostiquer une fibrose hépatique avancée. Cependant, l'index FIB-4 est plus facile à calculer et est plus performants quand on compare les deux tests face-à-face. (9) La VCTE et l'élastographie par résonance magnétique sont plus précis que le FIB-4 pour diagnostiquer (mais pas pour exclure) une fibrose hépatique avancée. (10) Ces examens ne sont cependant pas facilement disponibles dans les centres primaires de soins et/ou dans les structures tertiaires non-

hépatologiques, comme les services de diabétologie ou de nutrition, et sont plus coûteux, donc inadaptés à des fins de dépistage en population générale. Les prix des biomarqueurs équivalents au FIB-4 et disponibles en France (Fibrotest®, Fibromètre® et Hepascore®) étaient de 37,8 € (B140) en 2018. Ces scores sont toujours hors nomenclature pour cette pathologie. (11)

## Conclusion

Les patients avec un DT2 et une stéatose sont à risque de fibrose hépatique avancée, y compris ceux qui ont des tests hépatiques peu modifiés. Les patients avec une stéatose et une fibrose hépatique avancée ont un risque de mortalité (toutes causes confondues) trois fois supérieur à celui de la population générale. (1) Les patients avec une stéatose hépatique doivent être suivis avec un FIB-4. Les patients avec une stéatose et un index FIB-4 > 1,45 doivent être adressés dans un centre spécialisé pour faire des examens complémentaires (VCTE et éventuellement biopsie du foie) et optimiser le parcours de santé.

## References (10/5)

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
2. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
3. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
4. Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, Gurusamy K, Davidson B, Rodriguez-Peralvarez M, Mantzoukis K, O'Brien J, Thalassinos E, Papastergiou V, Burroughs A. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015;19(9):1-409, v-vi.
5. Boursier J, de Ledinghen V, Leroy V, Anty R, Francque S, Salmon D, Lannes A, Bertrais S, Oberti F, Fouchard-Hubert I, Cales P. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol*. 2017;66(6):1158-65.
6. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, Oliveira CP, Francque S, Van Gaal L, Schattenberg JM, Tiniakos D, Burt A, Bugianesi E, Ratziu V, Day CP, Anstee QM. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):740-51.

7. Parlati L, Pichard AV, Bouam S, Meritet JF, Hernvann A, Fontaine H, Cororuge M, Hollande C, Sogni P, Stanislas P, Tsochatzis E, Mallet V. The relationship between FIB-4 progression and liver outcome among patients with type 2 diabetes mellitus: A population based hospital study. *J Hepatol.* 2019;70:E136-E.
8. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846-54.
9. Cales P, Boursier J, Guillaume M, Moal V, Delabaudiere C, Zuberbuhler F, Robic MA, Adrien L, Metivier S, Oberti F, Gourdy P, Hubert IF, Peron JM, Bureau C. Comparison of different and new types of non-invasive fibrosis tests in NAFLD. *J Hepatol.* 2019;70:E758-E9.
10. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1264-81.e4.
11. 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(2):305-15.

## Légende de la figure

Une biopsie du foie montre une cirrhose (panneau A) avec des images typiques de stéatohépatite non-alcoolique (panneau B), avec de la steatose (\*), qui concerne ici 40% des hépatocytes (†), de la ballonisation (‡) et de l'inflammation lobulaire (§).

## Table: Résultats biologiques

Test	Valeur	Valeurs de référence
Globules blancs, x10 <sup>3</sup> /μL	12,20	4.00-10.00
Hémoglobine, g/dL	14,0	13,0-18,0
Plaquettes, x10 <sup>3</sup> /μL	252	150-450
INR	1,1	< 1,1
Créatinine, μmol/L	71	56-90
Glycémie, mmol/L	8,7	4,4-6,4
Cholesterol (total), mmol/L	2,9	<6,2
Cholesterol, high-density (HDL) (low level), mmol/L	0,7	>1,04
Triglycerides, mmol/L	2,92	<3,9
HbA <sub>1c</sub> , %	9.1	4.0-6.0
AST, U/L	53.8	5.0-34.0
ALT, U/L	50.0	0.0-55.0
PAL, U/L	83.9	30.0-150.0
GGT, U/L	134.6	0.0-55.0
Bilirubine totale, μmol/L	14,9	< 17
Albuminémie, g/L	40,2	34,0-48,0
Index FIB-4 *	1.84	< 1.45

Note: AST: aspartate aminotransférase; ALT: alanine aminotransférase; PAL: phosphatase alcaline; FIB-4: fibrose-4; GGT : gamma-glutamyl transferase; HbA<sub>1c</sub>: Hémoglobine glyquée; HDL: high density lipoprotein. \*FIB-4 index =  $\left(\frac{\text{age} \times \text{AST}}{\text{plaquettes} \times \sqrt{\text{ALT}}}\right)$  (consultable sur le site <http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/>)

Figure

