

Le score Apri est-il fiable pour la prédiction de la fibrose chez les patients tunisiens atteints d'hépatite chronique virale C de génotype 1 ?

Sami Karoui*, Sawssen Ben Romdhane*, Meriem Serghini*, Nadia Ben Mustapha*, Jalel Boubaker*, Slim Haouet**, Azza Filali*

*Service de Gastro-entérologie A

**Service d'Anatomie Pathologique. Hôpital la Rabta. Tunis. Tunisie

Faculté de Médecine de Tunis - Université Tunis El Manar

S. Karoui, S. Ben Romdhane, M. Serghini, N. Ben Mustapha, J. Boubaker, S. Haouet, A. Filali

S. Karoui, S. Ben Romdhane, M. Serghini, N. Ben Mustapha, J. Boubaker, S. Haouet, A. Filali

Le score Apri est-il fiable pour la prédiction de la fibrose chez les patients tunisiens atteints d'hépatite chronique virale C de génotype 1 ?

Is apri score a suitable tool for prediction of fibrosis in tunisian patients with genotype 1 chronic viral hepatitis c?

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°04) : 282-285

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°04) : 282-285

RÉSUMÉ

Prérequis : L'indication du traitement des hépatites chroniques C de génotype 1 se base sur le degré de fibrose. Le score APRI est un test simple, faisable, non coûteux. Ses performances au cours de l'hépatite C n'ont pas été étudiées dans la population tunisienne.

But : Evaluer prospectivement les performances du score APRI pour la prédiction de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C de génotype 1.

Méthodes : Nous avons inclus prospectivement les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite C avec charge virale positive, génotype 1, ayant eu une ponction biopsie du foie par voie percutanée, âgés entre 18 et 65 ans. Le classement des anomalies histologiques a été effectué selon METAVIR. Pour tous les patients, le calcul du score APRI à partir des données biologiques recueillies dans les 15 jours qui ont précédé la biopsie hépatique a été pratiqué.

Résultats : Notre étude a porté sur 140 patients (46 hommes) d'âge moyen 48,4 ans (20 – 65 ans). Le score APRI moyen était de 0,89 (0,18 – 3,72). Une corrélation statistiquement significative a été retrouvée entre le score APRI et la sévérité de la fibrose ($r = 0,31$ $p < 0,0001$). La valeur du score APRI était plus élevée chez les patients avec une fibrose supérieure ou égale à F2 par rapport aux patients avec fibrose classée 0 ou 1 ($0,97 + 0,68$ vs $0,62 + 0,44$; $p = 0,009$). La détermination de la valeur selon la courbe ROC a permis de retenir la valeur seuil de 0,72. Cette valeur était associée à une aire sous la courbe de $0,65 + 0,05$ ($0,57 - 0,73$), une sensibilité de 56,3% et une spécificité de 75,8% pour le diagnostic d'une fibrose > 2 . La valeur du score APRI était plus élevée chez les patients avec une fibrose classée F4 par rapport aux patients avec fibrose inférieure strictement à 4 ($1,24 + 0,79$ vs $0,85 + 0,61$; $p = 0,01$). La détermination de la valeur seuil selon la courbe ROC a permis de retenir la valeur seuil de 0,86. Cette valeur était associée à une aire sous la courbe de $0,69 + 0,07$ ($0,61 - 0,77$), une sensibilité de 76,4% et une spécificité de 65,8% pour le diagnostic d'une cirrhose.

Conclusion : Le score APRI ne représente pas une bonne alternative à la biopsie hépatique malgré son excellente corrélation avec la sévérité de la fibrose ; et ceci en raison d'une aire sous la courbe, d'une sensibilité et d'une spécificité médiocres aussi bien dans la prédiction de la fibrose sévère que de la cirrhose.

SUMMARY

Background: Therapeutic indications in chronic genotype 1 hepatitis C are based on severity of fibrosis. APRI score is a simple, cheap and reproducible biochemical test. Performances of APRI score in Tunisian population with chronic hepatitis C were not previously prospectively studied.

Aim: To evaluate the performances of APRI in prediction of severity of fibrosis in chronic genotype 1 hepatitis C based on a prospective study.

Methods: We prospectively include patients with chronic genotype 1 hepatitis C and positive viral load. Hepatic biopsy was performed in all included patients and abnormalities were classified according to METAVIR classification. In all patients, APRI score was calculated based on biochemical data collected within the 15 days before hepatic biopsy.

Results: We studied 140 patients (46 men, mean age 48.4 years (20 – 65 years)). Mean APRI score was 0.89 (0.18 – 3.72). Statistically significant correlation was observed between APRI score and fibrosis severity ($r = 0.31$ $p < 0.0001$). APRI score was higher in patients with severe fibrosis (F2, F3 or F4) compared to patients with moderate fibrosis (F0 or F1) ($0.97 + 0.68$ vs $0.62 + 0.44$; $p = 0.009$). Threshold value of APRI score of 0.72 was associated with area under the curve of $0.65 + 0.05$ ($0.57 - 0.73$), sensitivity of 56.3% and specificity of 75.8% in prediction of severe fibrosis. APRI score was also higher in patients with cirrhosis ($1.24 + 0.79$ vs $0.85 + 0.61$; $p = 0.01$). Threshold value of 0.86 was associated with area under the curve of $0.69 + 0.07$ ($0.61 - 0.77$), sensitivity of 76.4% and specificity of 65.8% in prediction of cirrhosis.

Conclusion: APRI score is not a good alternative to hepatic biopsy although a strong correlation with fibrosis severity, because of relatively low area under the curve, sensitivity and specificity in prediction of severe fibrosis and cirrhosis.

Mots-clés

Score APRI – Hépatite chronique virale C – Fibrose

Key- words

APRI score – Chronic viral hepatitis C – Fibrosis

L'évaluation de la fibrose au cours de l'hépatite chronique virale C représente une étape importante dans la prise en charge de cette maladie. En effet, cette évaluation va permettre d'une part de classer la sévérité de l'hépatopathie et d'autre part de poser l'indication thérapeutique (1). Jusqu'à il y a quelques années, la ponction biopsie du foie (PBF) était considérée comme l'examen de référence pour l'appréciation de la sévérité de la fibrose chez les malades atteints d'hépatite chronique virale C (2). Cependant, en raison de ses limites en matière d'échantillonnage et surtout de son caractère invasif et non anodin, plusieurs moyens non invasifs de fibrose ont été évalués, en alternative à la PBF dans cette situation (3). Le FibroTest® est actuellement le marqueur non invasif de fibrose le mieux validé au cours de l'hépatite chronique virale C. La corrélation avec le degré de fibrose histologique est excellente, et ceci quelque soit la sévérité de la fibrose (4). Cependant, il s'agit d'un test qui reste coûteux, et qui n'est pas disponible dans tous les laboratoires en Tunisie. Le score APRI est un test sanguin simple, non coûteux, dont les performances au cours de l'hépatite chronique virale C ont été évaluées dans plusieurs études essentiellement occidentales ou asiatiques (5, 6).

Les buts de notre étude sont d'évaluer les performances du score APRI pour la prédiction de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C de génotype 1 à travers une étude prospective de patients Tunisiens.

PATIENTS ET METHODES

Patients

- Critères d'inclusion :

Nous avons inclus de façon prospective les patients présentant un portage chronique du virus de l'hépatite C, de génotype 1 et ayant une charge virale détectable. Les patients inclus dans l'étude bénéficiaient d'une ponction biopsie du foie par voie percutanée, en l'absence de troubles de l'hémostase (TP > 50%, Plaquettes > 100.000/mm³). La ponction était réalisée à l'aveugle ou sous échographie en présence d'une lésion hépatique angiomateuse ou hydatique. Nous avons retenu dans notre étude les patients âgés entre 18 et 65 ans.

- Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion étaient représentés par l'existence de troubles de l'hémostase (TP < 50% ou plaquettes < 100.000 / mm³), une co-infection par le virus de l'hépatite B ou par le virus d'immunodéficience humaine.

Méthodes

Les ponctions biopsies du foie ont été analysées prospectivement par un même anatomopathologiste non informé des données biologiques du patient. Les anomalies anatomopathologiques ont été classées selon la classification METAVIR (7). Le score APRI a été calculé pour tous les patients à partir des données biologiques recueillies au plus tard dans les 15 jours qui précédaient la PBF. Le calcul du score se faisait selon la formule suivante :

[ASAT (en nombre de fois la limite supérieure de la normale) / plaquettes (10⁹ / l)] x 100

Etude statistique

La saisie et l'interprétation des données ont été effectuées par les logiciels de statistiques SPSS 11.0 et MED-CALC. Les variables quantitatives ont été comparées par le test t de Student et les variables qualitatives par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher. L'étude de corrélation a été pratiquée par le test r de Pearson. Les valeurs seuils ont été calculées à partir des courbes ROC. Les différences étaient statistiquement significatives lorsque les probabilités p étaient inférieures ou égales à 0.05.

RESULTATS

Population étudiée

De Janvier 2005 à Octobre 2009, nous avons inclus prospectivement 140 patients (46 hommes, 94 femmes) d'âge moyen 48,4 ans (20 – 65 ans). L'activité était classée A0 chez 2 patients, A1 chez 68 patients, A2 chez 61 patients et A3 chez 9 patients. La fibrose était classée F0 chez 3 patients, F1 chez 27 patients, F2 chez 57 patients, F3 chez 36 patients et F4 chez 17 patients. Une fibrose supérieure ou égale à F2 était ainsi retrouvée chez 110 patients. Une cirrhose, définie par un stade de fibrose égal à 4 a été retrouvée chez 17 patients.

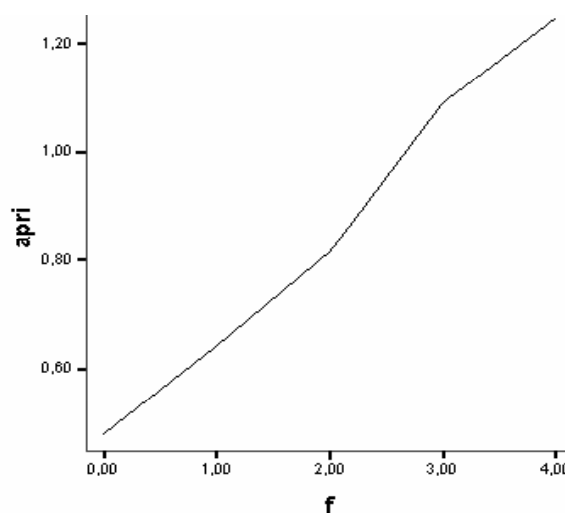
Valeur moyenne du score APRI

La valeur moyenne du score APRI était de 0,89 (extrêmes de 0,18 et 3,72).

Etude de corrélation entre le score APRI et la fibrose

Une corrélation statistiquement significative a été retrouvée entre le score APRI et la sévérité de la fibrose ($r = 0,31$ $p < 0,0001$) (figure 1).

Figure 1 : Corrélation entre la fibrose classée F et le score APRI

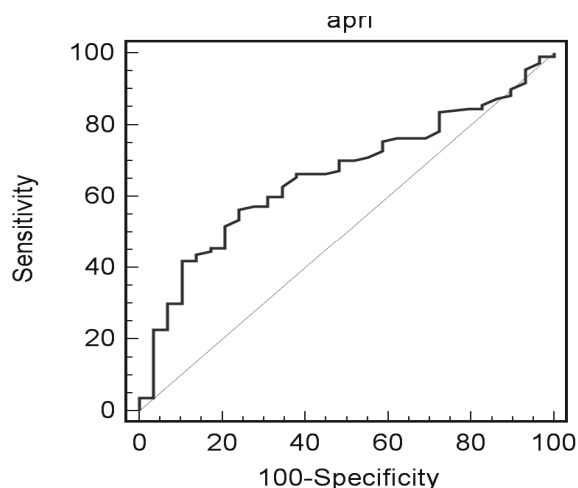


Comparaison du score APRI selon l'existence d'une fibrose avancée :

La valeur du score APRI était plus élevée chez les patients avec une fibrose supérieure ou égale à F2 par rapport aux patients

avec fibrose classée 0 ou 1 ($0,97 \pm 0,68$ vs $0,62 \pm 0,44$; $p = 0,009$). La détermination de la valeur selon la courbe ROC a permis de retenir la valeur seuil de 0,72 (figure 2). Cette valeur était associée à une aire sous la courbe de $0,65 \pm 0,05$ ($0,57 - 0,73$), une sensibilité de 56,3% et une spécificité de 75,8% pour le diagnostic d'une fibrose > 2 .

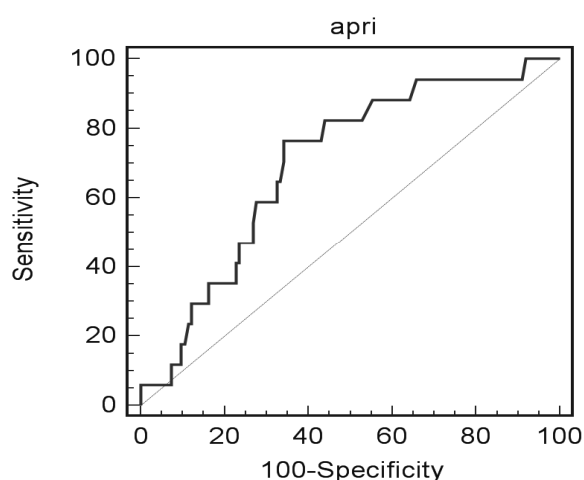
Figure 2 : Courbe ROC relative à la valeur seuil de 0,72 pour la prédiction d'une fibrose $> F2$



Comparaison du score APRI selon l'existence d'une cirrhose :

La valeur du score APRI était plus élevée chez les patients avec une fibrose classée F4 par rapport aux patients avec fibrose inférieure strictement à 4 ($1,24 \pm 0,79$ vs $0,85 \pm 0,61$; $p = 0,01$). La détermination de la valeur seuil selon la courbe ROC a permis de retenir la valeur seuil de 0,86 (figure 3). Cette valeur était associée à une aire sous la courbe de $0,69 \pm 0,07$ ($0,61 - 0,77$), une sensibilité de 76,4% et une spécificité de 65,8% pour le diagnostic d'une cirrhose.

Figure 3 : Courbe ROC relative à la valeur seuil de 0,86 pour la prédiction d'une fibrose F4



DISCUSSION

Notre étude a montré une excellente corrélation entre le score APRI et le degré de fibrose, avec cependant une aire sous la courbe, une sensibilité et une spécificité assez médiocres pour la prédiction d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose. Notre étude s'inscrit en fait dans la continuité d'une étude rétrospective antérieure que nous avons menée dans notre service, au cours de laquelle nous avons retrouvé une corrélation entre l'âge avancé et la fibrose sévère d'une part et entre le score APRI et la cirrhose d'autre part (8). C'est pour pallier aux biais relatifs au caractère rétrospectif de l'étude précédente que nous avons décidé de conduire cette étude prospective et aussi dans le but de déterminer l'aire sous la courbe, la sensibilité et la spécificité du score APRI pour la prédiction d'une fibrose sévère et d'une cirrhose.

L'hépatite chronique virale C représente un problème de santé publique dans le monde. En Tunisie, sa prévalence est estimée à environ 1,5% de la population générale, avec un gradient Sud-Nord très marqué, et une prédominance du génotype 1 (9). Il est actuellement bien établi qu'à la différence des infections par les génotypes 2 et 3, au cours desquelles l'évaluation de la sévérité de la fibrose n'est pas indispensable pour débiter le traitement, il est impératif de grader la fibrose au cours des infections par le génotype 1. Le traitement anti-viral dans cette situation est indiqué en cas de fibrose supérieure ou égale à F2 selon METAVIR (1).

Depuis quelques années, plusieurs alternatives à la PBF ont été proposées. Il s'agit des marqueurs non invasifs de fibrose, dont plusieurs ont été étudiés de façon spécifique chez les malades atteints d'hépatite chronique virale C. Les deux principaux marqueurs non invasifs de fibrose au cours de l'hépatite C sont représentés par le FibroTest® et le FibroScan®. Dans plusieurs pays occidentaux, il est actuellement recommandé de réaliser un de ces deux tests non invasifs, en première intention, chez les malades ayant une hépatite chronique virale C de génotype 1 non traitée et sans co-morbidités (9). Ainsi, le diagnostic de cirrhose est fortement suspecté lorsque la valeur du FibroTest® dépasse 0,75 et que le coefficient d'élasticité dépasse 13 à 15 KPa sur le FibroScan® (10). Le choix de l'examen à réaliser tient compte surtout des limites de chaque test, ainsi on préférera le FibroTest® en cas d'obésité, et le FibroScan® en cas de maladie de Gilbert par exemple (9). Dans plusieurs conférences de consensus, la PBF est recommandée en cas d'impossibilité de pratiquer les tests non invasifs, de difficultés d'interprétation de ces tests ou de discordance entre les résultats du FibroTest® et du FibroScan®, ce qui suppose que certains patients sont susceptibles d'avoir les deux tests successivement (10). Ces recommandations sont difficilement applicables dans notre pays, puisque seul le FibroTest® est actuellement disponible en Tunisie, seulement dans certains laboratoires spécialisés.

Le score APRI a été établi en 1997 par Wai et al. (11) : Les auteurs ont montré dans un premier temps qu'il existait une augmentation progressive du taux d'ASAT et une diminution du

taux de plaquettes significativement corrélée à la sévérité de la fibrose hépatique. Dans un deuxième temps et afin d'amplifier la relation entre le stade de fibrose et le taux de plaquettes et d'ASAT, les auteurs ont réalisé l'index APRI dont le coefficient de corrélation avec la fibrose était plus élevé que le taux de plaquettes et d'ASAT pris de façons séparées. Dans cette étude, un index APRI inférieur ou égal à 0,5 était prédictif de l'absence de fibrose supérieure ou égale à F3 chez 85% des malades, alors qu'un index supérieur à 1,5 était prédictif de fibrose supérieure ou égale à F3 dans 88% des cas permettant de classer de façon précise 81% des patients avec une cirrhose (11). Plusieurs autres études se sont intéressées aux performances de ce score au cours de l'hépatite chronique virale C : Une compilation récente de ces études a montré que l'aire sous la courbe était de 0,76 pour la fibrose sévère et de 0,82 pour la cirrhose ; la valeur seuil de 0,5 était associée à une sensibilité de 81% et une spécificité de 40% pour le diagnostic de fibrose avancée supérieure ou égale à F2 (12). Pour le diagnostic de cirrhose, la valeur seuil de 1 était associée à une sensibilité de 76% et une spécificité de 71% (12). Les valeurs d'aire sous la courbe, de sensibilité et de spécificité que nous retrouvées sont plus faibles que celles retrouvées dans la littérature, probablement en raison du faible effectif de malade ayant une cirrhose dans notre étude. Dans une autre étude ayant

évalué les performances du score APRI aux différentes valeurs seuils au cours de la co-infection avec le virus d'immunodéficience humaine, il a été suggéré que la biopsie hépatique pouvait être évitée dans 40% des cas lorsque le score était inférieur à 0,6 puisque sa valeur prédictive négative était très élevée, de l'ordre de 87% ou lorsqu'il était supérieur à 1,8, orientant ainsi fortement vers une cirrhose (13). Dans une autre étude comparant les différents marqueurs non invasifs de fibrose, le score APRI était associé à une aire sous la courbe de 0,78 pour la prédiction d'une fibrose avancée, ce qui le rendait moins performant que d'autres tests tels que le Fibromètre®, le FibroTest® ou le Fib-4® (14). Enfin, il faut aussi signaler que le score APRI a été évalué au cours des hépatites chroniques virales B avec des résultats encourageants (15).

En conclusion, et d'après nos résultats, le score APRI ne représente pas une bonne alternative à la PBF malgré son excellente corrélation avec la sévérité de la fibrose ; et ceci en raison d'une sensibilité et d'une spécificité médiocres aussi bien dans la prédiction de la fibrose sévère que de la cirrhose. Des efforts devront être faits dans notre pays d'une part pour diminuer le coût du FibroTest® et pour faciliter sa disponibilité et d'autre part pour introduire le FibroScan®. D'autres études évaluant les performances d'autres tests non invasifs de fibrose devront être conduites dans notre population.

Références

1. Heathcote J, Main J. Treatment of hepatitis C. *J Viral Hep* 2005; 12: 223-35.
2. Nousbaun JP. Place de la biopsie hépatique dans la prise en charge de l'hépatite chronique C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:B126-B179.
3. Smith JP, Sterling RK. Systematic review: Non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 557-76.
4. Leroy V, Halfon P, Bacq Y et al. Diagnostic accuracy, reproductibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: A meta-analysis with individual data. *Clin Biochem* 2008;41: 1368-76.
5. Iacobellis A, Mangia A, Leandro G et al. External validation of biochemical indices for non invasive evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 868-73.
6. Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramari T et al. Assessment of liver fibrosis by a non-invasive method of transient elastography and biochemical markers. *World J Gastroenterol* 2006;12:4325- 30.
7. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
8. Karoui S, Jomni MT, Bellil K, Haouet S, Boubaker J, Filali A. Facteurs prédictifs de fibrose au cours de l'hépatite chronique virale C. *Tunis Med* 2007 ;85 :454-60.
9. Mejri S, Ben Salah A, Triki H et al. Contrasting patterns of hepatitis C virus infection in two regions from Tunisia. *J Med Virol* 2005;76: 185-93.
10. Trinchet JC. Pourquoi et comment évaluer la fibrose hépatique en 2007? *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ;31 :501-3.
11. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26.
12. Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the Aspartate Aminotransferase-To Platelet Ratio Index for the prediction of chronic hepatitis C related cirrhosis. A systematic review. *Hepatology* 2007; 46:912-21.
13. Carvalho-Filho RJ, Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL et al. Optimized cutoffs improve performance of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index for predicting significant liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Liver Int* 2008;28:486-93.
14. Calès P, de Ledinghen V, Halfon P et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008;28:1352-62.
15. Shin WG, Park SH, Jang MK et al. Aspartate Aminotransferase-To Platelet Ratio Index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2008;40:267-74.