



Le score Enhanced Liver Fibrosis (ELF), un marqueur biologique standardisé de fibrose hépatique au cours des maladies chroniques du foie

J. Guéchet

Pôle de Biologie, Hôpitaux Universitaires Est Parisien, site Saint-Antoine, AP-HP, Paris

La fibrose hépatique, dont la cirrhose représente la forme évoluée, est la conséquence de toute agression chronique du foie qu'elle soit toxique, métabolique, auto-immune ou infectieuse. Son développement est déterminant dans la survenue de complications telles que l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire, situations cliniques mettant en jeu le pronostic vital [1].

Le développement de la fibrose est un processus complexe et dynamique en réponse à une inflammation chronique [2]. La prolifération de cellules myofibroblastiques est stimulée par l'activation de cellules inflammatoires, la nécrose hépatocytaire et l'apoptose. Elle conduit à l'accumulation dans le parenchyme d'une matrice extracellulaire excessive de composition altérée. L'augmentation de la synthèse des composants de la matrice extracellulaire visant à limiter l'extension de la réaction inflammatoire, d'une part, et la faillite des mécanismes de dégradation de cette matrice, d'autre part, expliquent le développement de la fibrose.

L'évaluation de la fibrose au cours des maladies chroniques du foie est indispensable à la prise en charge des patients [3]. Elle signe la gravité de la maladie hépatique et en constitue le principal facteur pronostique. Elle conditionne les décisions thérapeutiques et la mise en œuvre du dépistage des complications. Enfin, elle permet d'évaluer l'efficacité des traitements antifibrosants.

Alors que l'examen histopathologique d'un fragment du foie, obtenu par ponction-biopsie hépatique (PBH), reste l'examen de référence pour estimer l'importance de la fibrose au cours de l'évolution des maladies chroniques du foie [4], les limites de cet examen invasif (manque de reproductibilité, risques, nombre important de patients à évaluer, coût) ont conduit de nombreuses équipes à proposer l'utilisation d'autres outils d'évaluation de la fibrose ne nécessitant pas de ponction-biopsie. Les progrès dans la connaissance des mécanismes de la fibrogénèse hépatique ont permis d'identifier différentes substances d'intérêt potentiel en clinique. Les dosages sériques de composants de la matrice extracellulaire, de leurs produits de dégradation, ou d'enzymes impliquées dans leur métabolisme, ont été proposés comme paramètres non invasifs de la fibrose hépatique. En outre, la combinaison de

plusieurs analytes qui ne sont pas nécessairement impliqués dans la fibrose, mais dont les valeurs évoluent avec le développement de la fibrose, permet d'établir des scores de fibrose avec des performances intéressantes [5, 6].

La Haute Autorité de Santé (HAS) française s'appuyant sur une évaluation réalisée suivant les règles de la médecine fondée sur les preuves (analyse critique de la littérature scientifique et expertise d'un groupe de travail multidisciplinaire) a rendu en 2006 et 2008 des avis [7] relatifs au service rendu par l'utilisation de méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique. Ces avis ont conduit au remboursement par l'assurance maladie de trois scores biologiques (Fibrotest® [8], Fibromètre® [9], Hepascore® [10]), considérés comme des marqueurs de fibrose hépatique suffisamment validés et aujourd'hui disponibles pour la prise en charge de certaines maladies chroniques du foie. Un quatrième score Enhanced Liver Fibrosis (score ELF) [11] était alors considéré comme prometteur mais encore en phase de recherche clinique. Depuis, diverses études ont confirmé l'intérêt du score ELF qui a en outre été commercialisé sous forme de package incluant réactifs pour dosages automatisés et calcul (Siemens ELF™ test).

Le score ELF

Le score, initialement décrit par l'European Liver Fibrosis Group (ELFG) [11], a été établi à partir d'un panel de marqueurs sériques de fibrose hépatique sur une cohorte de 1021 patients atteints d'hépatite chronique C, d'hépatopathie alcoolique et de stéatohépatites non alcooliques, en utilisant en référence les scores histologiques de fibrose de Scheuer [12] et d'Ishak [13]. Ce score associe l'âge et trois marqueurs directs de fibrose hépatique : l'acide hyaluronique (HA), le peptide N-terminal du pro-collagène de type III (PIIINP) et l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéase de type 1 (TIMP-1).

À la différence des marqueurs indirects de fibrose utilisés dans d'autres scores biologiques témoins des perturbations biochimiques, les marqueurs utilisés dans

le score ELF reflètent les modifications de synthèse et de dégradation des composants de la matrice extracellulaire au cours du développement de la fibrose.

Développé à partir de dosages initialement mis au point pour l'automate Immuno-1 (par Bayer Diagnostics, puis Siemens Healthcare Diagnostics), le score ELF simplifié [14] qui ne comporte plus l'âge sans perte de performance, a été établi en référence aux scores histologiques de fibrose d'Ishak [13] et METAVIR [15]. Il est aujourd'hui commercialisé par la société Siemens Healthcare Diagnostics avec des réactifs destinés aux automates d'immunoanalyse de la gamme ADVIA Centaur® sous le nom de Siemens ELF™ test qui permet d'estimer la sévérité de la fibrose hépatique de manière standardisée (Tableau I).

Tableau I : Calcul et interprétation du score ELF

Calcul du score ELF

Le score ELF est obtenu à partir des concentrations sériques d'acide hyaluronique (HA), peptide N-terminal du pro-collagène de type III (PIIINP) et inhibiteur tissulaire de la métalloprotéase de type 1 (TIMP-1) exprimées en mg/l et éventuellement de l'âge exprimé en années selon les équations :

Formules initiales de l'European Liver Fibrosis Group (ELFG) [11]

1- Etablie avec la classification histologique de Scheuer [12] pour référence :

$$\text{Score ELFG} = -0,014 \ln(\text{âge}) + 0,616 \ln(\text{HA}) + 0,586 \ln(\text{PIIINP}) + 0,472 \ln(\text{TIMP-1}) - 6,38$$

2- Etablie avec la classification histologique d'Ishak [13] pour référence :

$$\text{Score ELFG} = -0,08 \ln(\text{âge}) + 0,608 \ln(\text{HA}) + 0,601 \ln(\text{PIIINP}) + 0,511 \ln(\text{TIMP-1}) - 6,26$$

Formules simplifiées : Enhanced Liver Fibrosis (ELF) [12]

1- Etablie avec la classification histologique d'Ishak [13] pour référence :

$$\text{Score ELF} = -8,468 + 0,892 \ln(\text{HA}) + 0,759 \ln(\text{PIIINP}) + 0,410 \ln(\text{TIMP1}) + 10$$

2- Etablie avec la classification histologique METAVIR [15] pour référence :

$$\text{Score ELF} = -7,412 + 0,681 \ln(\text{HA}) + 0,775 \ln(\text{PIIINP}) + 0,494 \ln(\text{TIMP1}) + 10$$

Formule optimisée pour ADVIA Centaur®

1- Mesures réalisées sur ADVIA Centaur® and Centaur XP® :

$$\text{ELF Test} = 2,278 + 0,851 \ln(\text{HA}) + 0,751 \ln(\text{PIIINP}) + 0,394 \ln(\text{TIMP1})$$

2- Mesures réalisées sur ADVIA Centaur CP® :

$$\text{ELF Test} = 2,494 + 0,846 \ln(\text{HA}) + 0,735 \ln(\text{PIIINP}) + 0,391 \ln(\text{TIMP1})$$

Interprétation du ELF Test™ (selon Siemens Health care Diagnostics™)

ELF < 7,7	Fibrose hépatique nulle ou minime
7,7 ≤ ELF < 9,8	Fibrose hépatique modérée
ELF ≥ 9,8	Fibrose hépatique sévère

Intérêt diagnostique du score ELF

L'étude princeps [11] a montré que le score ELF permet de détecter l'existence d'une fibrose hépatique au cours des maladies alcooliques du foie et des stéatoses non alcooliques, avec une sensibilité de 90 % (AUROC : 0,804), et de démontrer l'absence de fibrose (valeur prédictive négative : 92 %).

Une étude de confirmation [14] réalisée en utilisant le test ELF simplifié a montré dans trois cohortes indépendantes de patients, que le score ELF simplifié présente les mêmes performances que le score princeps (AUROC : 0,79 ; 0,83 et 0,86 respectivement pour les diagnostics de fibrose significative, fibrose sévère et cirrhose).

Une étude a montré l'intérêt du score ELF en pédiatrie chez des enfants présentant une stéatose non alcoolique [16]. Deux études indépendantes des concepteurs du score ELF ont confirmé sa valeur diagnostique. La première étude aillant utilisé des dosages sériques réalisés avec l'automate Immuno-1 dans une cohorte de 340 patients présentant une hépatite chronique C, a montré des AUROC de 0,81 ; 0,83 et 0,82 respectivement pour les diagnostics de fibrose significative ; de fibrose sévère et de cirrhose [17]. La seconde étude a été réalisée chez 512 patients d'une étude prospective multicentrique présentant une hépatite chronique C [18]. Une originalité de ce travail réside dans le fait que les dosages sériques des composants du score ont été réalisés au moyen de méthodes différentes indépendamment de la société Siemens. Les AUROC étaient de 0,78 ; 0,82 et 0,85 respectivement pour les diagnostics de fibrose significative, de fibrose sévère et de cirrhose (Tableau II).

Tableau II : Performance du score ELF pour le diagnostic de fibrose ou de cirrhose chez les patients atteints d'hépatite chronique C [18]

	Fibrose significative	Fibrose sévère	Cirrhose
Sensibilité [IC 95 %]	0,86 [0,81-0,90]	0,90 [0,87-0,93]	0,83 [0,79-0,86]
Spécificité [IC 95 %]	0,62 [0,55-0,68]	0,63 [0,55-0,71]	0,75 [0,64-0,84]
Valeur Prédictive Positive	0,80	0,73	0,44
Valeur Prédictive Négative	0,70	0,85	0,95

Intérêt pronostique du score ELF

L'intérêt pronostique du score ELF a été dans un premier temps démontré au cours de la cirrhose biliaire primitive [19]. Puis une étude de suivi de 457 patients, d'étiologies diverses, présentant des maladies chroniques du foie, sur une durée médiane de 7 ans [20], a montré que le test ELF présente un intérêt pronostique de survenue d'un événement lié à la maladie hépatique (ascite, encéphalopathie, varices œsophagiennes, carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique, décès). Une unité d'écart du score ELF correspond à un doublement du risque de survenue d'un événement lié à la maladie chronique du foie.

Il s'agit du premier panel de marqueurs directs de fibrose étudié chez un nombre significatif de patients, pendant une période suffisante, dans diverses étiologies. Précédemment, seul l'intérêt pronostique de l'acide hyaluronique avait été montré au cours de l'hépatite chronique C [21]. Il a toutefois pu être regretté que les auteurs n'aient pas comparé l'intérêt du score ELF à ceux que pourraient avoir d'autres marqueurs de fibrose [22].

Comparaison du score ELF avec les scores biologiques de fibrose reconnus

Les concepteurs du score ELF ont publié un travail [23] comparant, chez 74 patients atteints de maladie chronique du foie (6 hépatites C, 10 hépatites B et 28 cirrhoses biliaires primitives), le score ELF au Fibrotest et au Fibroscan (mesure la dureté du foie par élastométrie impulsionnelle). Ce travail a montré des performances comparables de ces méthodes [24].

Une grande étude multicentrique prospective et indépendante [25] incluant 512 patients, dont le but était de comparer différents marqueurs de fibrose hépatique au cours de l'hépatite chronique C, montre que le test ELF présente des performances légèrement inférieures aux tests les plus performants (Fibromètre, Hépascore et Fibrotest) (Tableau III). Toutefois, lorsque 2 tests sont associés, ce sont les combinaisons utilisant le test ELF en second qui montrent les meilleures performances diagnostiques [26].

	Fibrose significative AUROC	Fibrose sévère AUROC	Cirrhose AUROC	Performance globale Indice d'Obuchowski
Fibromètre	0,83	0,83	0,88	0,90
Hépascore	0,81	0,81	0,87	0,86
Fibrotest	0,79	0,79	0,85	0,89
ELF	0,79	0,79	0,86	0,81

Tableau III : Performances comparées des principaux scores biologiques de fibroses hépatiques au cours de l'hépatite chronique C [25]

Le score ELF pour le suivi des traitements

Bien que très peu de données soient disponibles, les premiers résultats sont prometteurs. En effet, une étude menée chez des patients présentant une hépatite chronique C, montre que le score ELF diminue significativement après traitement antiviral chez les patients répondeurs [17]. L'éradication virale se traduit par une amélioration des concentrations circulantes des composants de la matrice extracellulaire traduisant vraisemblablement une diminution de la fibrose hépatique.

Conclusion

Le score ELF aujourd'hui commercialisé sous le nom de Siemens ELF™ test, permet aux biologistes de disposer de trois tests biologiques performants de fibrose hépatique (Hépascore®, Fibrotest® et ELF), validés dans diverses maladies chroniques du foie, entièrement automatisables et réalisables sur un seul échantillon de sérum [14, 27, 28]. Le Fibromètre®, bien qu'il soit un test de fibrose hépatique très performant, présente l'inconvénient de nécessiter plusieurs échantillons de sang et ne peut pas être réalisé sur un appareil unique, du fait qu'il comporte le nombre de plaquettes et le taux de prothrombine.

Références

- 1- Mallat A, Lotersztajn B. Fibrose hépatique : de la physiopathologie aux implications thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33(8-9):789-98.

- 2- Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655-69.
- 3- Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115(2):209-18.
- 4- Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
- 5- Sebastiani G, Gkouvatsos K, Plebani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis : it is time for laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(1):13-32.
- 6- Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forn X. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Hepatology*. 2011;53(1):325-35.
- 7- Haute Autorité de Santé. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose/cirrhose hépatique - Avis sur les actes. Décembre 2006 et Décembre 2008. <http://www.has-sante.fr>.
- 8- Imbert-Bismuth F, Ratzu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T ; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study. *Lancet*. 2000;357(9262):1069-75.
- 9- Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005;42(6):1373-81.
- 10- Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J et al. Hepascore: An accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem*. 2005;51(10):1867-73.
- 11- Rosenberg WM, Voelker M., Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1704-13.
- 12- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*. 1991;13(3):372-4.
- 13- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-99.
- 14- Parkes J, Guha IN, Roderick P, Harris S, Croos R, Manos MM et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2011;18(1):23-31.
- 15- Bedossa P, Poinard T. An algorithm for grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
- 16- Nobli V, Parkes J, Bottazzo G, Marcellin M, Cross R, Newman D et al. Performances of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):160-7.
- 17- Martinez SM, Fernandez-Varo G, Gonzalez P, Sampson E, Bruguera M, Navasa M et al. Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(1):138-48.
- 18- Guéchet J, Trocmé C, Renversez J-C, Sturm N, Zarski JP; ANRS HCEP 23 Fibrostar Group. Independent validation of the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score in the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort of patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(4):693-9.
- 19- Mayo MJ., Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology*. 2008;48(5):1549-57.
20. Parkes J, Roderick P, Harris S, Day C, Mutimer D, Collier J et al. Enhanced Liver Fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2010;59(9):1245-51.
21. Guéchet J, Serfaty L, Bonnand AM, Chazouillères O, Poupon RE, Poupon R. Prognostic value of serum hyaluronan in patients with compensated HCV cirrhosis. *J Hepatol*. 2000;32(3):447-52.
22. Pinzani M. The ELF panel : a new crystal ball in hepatology ? *Gut*. 2010;59(9):1165-7.
23. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterology*. 2010;10:103.
- 24- Ziolk M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):48-54.
- 25- Zarski JP, Sturm N, Guéchet J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol*. 2012; 56(1):55-62.
- 26- Zarski JP, Sturm N, Guéchet J, Thoret S, Bosson JL ; the ANRS HCEP23 Fibrostar study group. The ELF score improves the performance of the 4 more validated tests for the diagnosis of significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2012;56, Suppl 2 : S424.
- 27- Guéchet J, Lasnier E, Sturm N, Paris A, Zarski JP; the ANRS HCEP 23 Fibrostar study group. Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort. *Clin Chim Acta*. 2010;411(1-2):86-91.
- 28- Piton A, Messous D, Imbert-Bismuth F, Bergès J, Munteanu M, Poinard T, Hainque B. Dosage immunoturbidimétrique de l'alpha 2 macroglobuline (réactifs DakoCytomation) sur les automates Roche Diagnostics (Modular P, Cobas Intégra). Application au FibroTest-ActiTest®. *Ann Biol Clin*. 2005;63(4):385-95. ■