

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**INTERET DU FIBROSCAN DANS L'EVALUATION
ET LE SUIVI DE LA FIBROSE HEPATIQUE
INDUITE PAR LE METHOTREXATE**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
BENYACHOU Bahija
Née le 20 Juin 1980 à Berkane

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

Sous la direction de :
Professeur AQODAD NOURDIN

Jun 2013

SOMMAIRE

I-	Introduction.....	3
II-	Objectifs de l'étude	4
III-	Matériels et méthodes	5
	1- Inclusions des patients.....	5
	2- Données cliniques et épidémiologiques.....	5
	3- Mesure de l'élasticité hépatique	6
	4- Analyse statistique.....	7
IV-	Résultats	13
V-	Discussion	22
VI-	Conclusion	27
VII-	Résumé	28
VIII-	Références	30

I- Introduction :

Le méthotrexate (MTX) est un médicament utilisé dans plusieurs disciplines comme traitement immunosuppresseur et anti inflammatoire notamment dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), polyarthrite rhumatoïdes, psoriasis. Cependant La toxicité hépatique du méthotrexate est la principale contrainte au cours de la surveillance et la prise en charge de ces maladies [1,2]. Selon les données de la littérature cette toxicité peut évoluer vers la fibrose hépatique voire même la cirrhose à des doses cumulatives élevées (>1500mg) [3,4]. Jusqu'à l'année 2004 l'évaluation de la fibrose hépatique se basait sur des moyens invasifs en l'occurrence la ponction biopsie du foie. Cependant, cet examen est grevé d'une morbidité et d'une mortalité non négligeable d'où la nécessité de développer des moyens non invasifs pour évaluer la fibrose hépatique. Actuellement une nouvelle méthode rapide et anodine se basant sur la mesure de l'élasticité du foie qui est le Fibroscan a vu le jour. Cette technique est validée dans l'évaluation de la fibrose hépatique post-virale C et elle est en cours de validation dans d'autres hépatopathies chroniques. Certaines études ont démontré son efficacité dans le dépistage de la fibrose hépatique induite par le méthotrexate [5,6]. Ainsi dans notre étude nous allons étudier les résultats et l'intérêt du Fibroscan dans le suivi des malades sous méthotrexate.

II- Objectifs de l'étude :

A- Objectif principal :

- Etudier l'intérêt du Fibroscan dans l'évaluation de la fibrose hépatique et le suivi des malades traités par méthotrexate pour différentes pathologies.

B- Objectifs secondaires :

- Comparer les résultats du Fibroscan chez les patients ayant reçu le MXT et ceux naïfs ou en début du traitement
- Comparaison des résultats du Fibroscan en fonction de la dose cumulée du méthotrexate

III- Matériels et méthodes :

Dans le cadre d'une meilleure connaissance, des effets hépatotoxiques du méthotrexate, nous avons décidé de mener une étude prospective, observationnelle, ouverte, incluant tous les patients suivis, pour des pathologies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde (PR), psoriasis et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), mis sous différentes doses de méthotrexate. Cette étude a démarré effectivement en janvier 2011 avec l'implication de différentes spécialités impliquées dans la prise en charge de ces pathologies (gastroentérologie, dermatologie et rhumatologie).

1- Inclusion des patients :

Tous les patients adultes, âgés de plus de 18 ans, mis sous méthotrexate et suivi au sein des trois services ont été inclus, jusqu'à décembre 2012.

Etaient exclus de l'étude les patients avec échec d'obtention d'un résultat par Fibroscan, les patients non coopérant et les patients ayant une infection virale B et/ou C.

Le recueil des données était effectué à l'aide de dossier médical de chaque patient. Ce recueil était facilité grâce à une fiche d'exploitation préétablie à cet effet et remplie de façon prospective. (fig.1).

2- Données cliniques et paracliniques :

Pour tous les malades, nous avons précisées l'âge, le sexe, les comorbidités, les habitudes toxiques, l'indication du MXT et son protocole thérapeutique (dose, voie d'administration, durée et la dose cumulée.

Ont été également précisés les données de l'examen clinique : Le poids, la taille et l'IMC

Sur le plan biologique, tous les patients avaient bénéficié d'un bilan préthérapeutique : NFS, bilan infectieux, sérologies (HVB, HVC, HIV, syphilis), bilan rénal et hépatique, une électrophorèse des protides (EPP).

Sur le plan radiologique, tous les patients avaient bénéficié d'une échographie abdominale avant le début du traitement.

3- Mesure de l'élasticité hépatique :

L'élasticité hépatique était évaluée par le Fibroscan (EchoSens® Paris ; France) réalisé par un gastroentérologue en simple aveugle au sein du service des explorations fonctionnelles du CHU Hassan II de Fès, chez tout patient avant de démarrer le méthotrexate et à des échéances précises (/12 mois) et après une dose ≥ 1500 mg. Ce rythme de réalisation du Fibroscan peut être raccourci en cas de perturbation du bilan biologique hépatique et sera éventuellement associé à une ponction biopsie du foie.

Les valeurs seuils définissant la fibrose hépatique (score METAVIR) étaient établies en choisissant les valeurs avec la meilleure sensibilité et spécificité pour chaque degré de la fibrose. Aucune étude n'a établi des valeurs seuils spécifiques pour la fibrose hépatique due au MTX. Les études les plus importantes et les plus homogènes ont inclus les patients atteints d'hépatite virale chronique.[7-8]

Nous avons utilisé ces valeurs établies par ces essais [7-8] par analogie.

Les valeurs seuil choisi étaient les suivants: $F \geq 2$: 7,1 kPa (sensibilité 67%, spécificité 89%), $F \geq 3$: 9,5 KPa (sensibilité 84%, spécificité de 85%) et $F4$: 14,5 (sensibilité 84%, Spécificité 94%), selon les précédentes publications.

Le FibroScan® est un dispositif médical de diagnostic et de quantification non invasif de la fibrose hépatique développé par la société EchoSens® (Paris, France). Les détails techniques et la procédure de l'examen ont été précédemment décrit par

plusieurs auteurs [9-10-11-12-13-14-15]. Brièvement l'examen s'effectue chez un malade en position allongée, dot à plat, le bras droit sous la tête pour dégager l'hypochondre droit. Le malade était à jeun pour la réalisation de cet examen .

Après application de gel sur la peau, la sonde est positionnée par l'opérateur au niveau d'un espace intercostal en regard du lobe droit du foie (à l'aide de l'échographie) ; seules les ondes dont la vitesse est constante dans le parenchyme hépatique sont validées par l'appareil ce qui permet d'éliminer les artefacts liés à la présence d'une structure vasculaire ou d'une lésion focale. Les résultats sont exprimés en Kilo Pascals (KPa) et correspondent à la médiane de 10 mesures valides. Lors de l'interprétation des résultats, il faut prendre en compte deux éléments : l'interquartile range (IQR) qui apprécie la variabilité des mesures valides et qui doit être inférieure à 30% de la médiane et le taux de réussite (nombre de mesures valides par rapport au nombre de mesure effectuées) qui doit être supérieure à 60%.

4- Analyse statistique :

Pour atteindre les objectifs que nous nous sommes assignés, nous avons adopté la stratégie suivante :

- Dans un premier temps, nous avons fait une description générale de notre échantillon en étudiant la distribution de toutes nos variables indépendantes (variables sociodémographiques : âge, sexe, origine, ... ; variables cliniques, variables paracliniques, ...).
- Par la suite, nous avons effectué une comparaison entre les patients selon leurs pathologies : dermatologie, rhumatologie et la gastroentérologie.

La comparaison avait intéressé les données démographiques, cliniques, la dose cumulée et la durée de MXT, les données biologiques et la mesure de l'élasticité hépatique.

- Puis une deuxième étude comparative était réalisée entre deux groupes :
 - ✓ Groupe1 : Patients naïfs au MXT
 - ✓ Groupe 2 : Patients ayant reçu différentes doses de MXT.

La comparaison avait intéressé les données démographiques, cliniques, biologiques et la mesure de l'élasticité hépatique.

La comparaison des pourcentages a été faite à l'aide du test de Khi-carré et le test de Fisher et de moyennes à l'aide du student's test en déterminant le degré de signification de chaque test.

- Enfin une dernière analyse était réalisée en comparant les résultats du Fibroscan entre les patients ayant reçu une dose cumulée ≥ 1500 mg et ceux ayant reçu ≤ 1500 mg.

Une valeur du $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative. Toutes les valeurs manquantes étaient écartées des analyses.

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel et analysées sur le logiciel SPSS version 20.

Intérêt du fibroscan dans l'évaluation et le suivi de la fibrose hépatique des malades sous méthotrexate

Étude prospective

Fiche d'exploitation :

- Nom-
prénom:.....
- Téléphone
:.....
- NO dossier
:.....
- Poids= taille= tour de taille IMC.....
- Niveau socioéconomique : élevé moyen bas
- Malade hospitalisé oui non date d'hospitalisation
- Malade externe oui non date de consultation
- Antécédents médicaux
 - o Diabète *oui* non
 - o HTA *oui* non
 - o Obésité *oui* non
 - o Hépatopathie sous jacente *oui* non
- § Si oui préciser.....
-
- Habitudes **toxiques**
 - o Alcoolisme *oui* non
 - § Si oui quantifier:.....
 - o Tabac *oui* non
 - § Si oui quantifier:.....
 - o toxicomanie *oui* non
 - § Si oui préciser:.....
- Prises médicamenteuses *oui* non
- § Si oui préciser.....
- Patient naïf de méthotrexate oui non
- Indication du méthotrexate
 - o Psoriasis
.....
 - o Prurigo nodulaire.....
 - o Lichen.....
 - o Dermatomyosite.....
 - o Eczéma chronique.....
 - o Mycosis fongoide.....
 - o Dermatose bulleuse.....
 - o Polyarthrite rhumatoïde
 - o Rhumatisme psoriasique
 - o Spondylarthropathie
 - o Connectivite destructrice

- Autres :
préciser.....

- Protocole thérapeutique
 - Voie d'administration: orale intramusculaire
 - Posologie
=.....
.....
 - Augmentation progressive des doses oui non
 - Durée prévue du traitement.....
 - Dose cumulée totale à l'inclusion du patient.....
 - supplémentation en acide folique oui non
 - Corticothérapie associée oui non
 - § Classe..... Dose :..... durée :.....
.....
 - AINS : oui non
 - § Classe..... dose..... durée.....
.....
 - Rétinoïdes oui non
 - § Classe..... dose..... durée.....
.....
 - biothérapie oui non
 - § molécule dose durée
 - autres traitements associés oui non
 - Si oui
préciser.....

- Bilan préthérapeutique
 - § Hémogramme:
 - Hb=.....mg/dl
 - plaquettes.....éléments/mm3
 - Globules blancs..... éléments/mm3
 - § Lymphocyteséléments/mm3
 - § Neutrophileséléments/mm3
 - § Monocyteséléments/mm3
 - § Basophiles..... éléments/mm3
 - § EOsinoiphileséléments/mm3
 - § Bilan infectieux:
 - CRP =
.....
 - Sérologie de l'hépatite B = AgHBS positif négatif
 - Si AgHBS positif : Ac antiHBc IgG positif négatif non fait
 - AgHBe positif négatif
 - Ac antiHBe positif négatif
 - Ac antiHBs positif négatif
 - ADN VHB
 - Sérologie de l'hépatite C = AcantiHVC positif négatif
ARNVHC.....
 - Sérologie HIV = positive négative
 - Sérologie syphilitique = positive négative
 - § EPP:
 - Albuminémieg/l
 - Gammaglobulinémie.....g/l
 - § BiLan rénal:
 - Créatinémie = mg/ml
 - Urée sanguine=.....g/ml
 - § Transaminases :
 - SGOT=UI/ml..... (.....N)
 - SGPT=UI/ml..... (.....N)
 - § GGT = UI/ml.....(.....N)

- § PA = UI/ml (.....N)
- § TP = %
- § Score d'APRI.....
- § Fibroscan:
 - Elasticité.....
 - DS.....
 - TauX de réussite.....
- § PBF oui non
 - si faite préciser le résultat.....
 -score
- § Métavir.....
- § Radiographie du thorax.....

Bilan additionnel
.....mois

- Nom
- Numéro dossier
- Examen
- Clinique:.....
- Examen paraclinique:.....
- § Hémogramme:
 - Hb=.....mg/dl
 - plaquettes.....éléments/mm3
 - Globules blancs..... éléments/mm3
 - § Lymphocyteséléments/mm3
 - § Neutrophileséléments/mm3
 - § Monocyteséléments/mm3
 - § Basophiles..... éléments/mm3
 - § E0sinophileséléments/mm3
- § Bilan infectieux:
 - CRP =
 - Sérologie de l'hépatite B = AgHBS positif négatif
 - Si AgHBS positif : Ac antiHBc IgG positif négatif non fait
 - AgHBe positif négatif
 - Ac antiHBe positif négatif
 - Ac antiHBs positif négatif
 - ADN VHB
 - Sérologie de l'hépatite C = AcantiHVC positif négatif
 - ARNVHC.....
 - Sérologie HIV = positive négative
 - Sérologie syphilitique = positive négative
- § EPP:
 - Albuminémieg/l
 - Gammaglobulinémie.....g/l
- § BiLan rénal:
 - Créatinémie = mg/ml
 - Urée sanguine=.....g/ml
- § Transaminases :
 - SGOT=UI/ml..... (.....N)
 - SGPT=UI/ml..... (.....N)
- § GGT = UI/ml(.....N)
- § PA = UI/ml (.....N)

§ TP =.....%

§ Score
d'APRI.....
.....

§ Fibroscan:

- Elasticité.....
.....
- DS.....
.....
- TauX de
réussite.....

§ PBF oui non

- si faite préciser le résultat.....
.....score

Métavir.....

§ Radiographie du
thorax.....

- Evolution sous traitement

§ Effets second aires *oui* non

- Si oui préciser:
 - Infectieux
 - Hématologique
 - Pulmonaire
 - Hépatique

Figure 1 : fiche d'exploitation

IV- RESULTATS :

A- Etude descriptive :

1- Données cliniques et épidémiologiques :

Ø AGE :

Quatre-vingt-cinq patients ont été inclus durant cette période d'étude, leur âge moyen était de 44 ans \pm 16 [19-80 ans].

Ø SEXE :

Le sexe ratio femme/homme était de 2.1. Cette prédominance féminine était retrouvée dans les trois pathologies étudiées (88% en cas de PR, 81% en cas de MICI et 58% en cas de psoriasis)

Ø Comorbidités et habitudes toxiques :

Le diabète, l'hypertension artérielle et l'obésité avec un IMC à 36 en moyenne étaient retrouvés respectivement dans 3.5%, 1.2% et 3.5% des cas. Cependant les habitudes toxiques rapportées étaient le tabagisme et l'alcoolisme retrouvées respectivement dans 9.4% et 4.7% des cas.

Ø Protocole thérapeutique du MXT :

a- Indications du MXT : figure 2

Parmi les 85 patients inclus dans notre étude, 57 patients (67%) étaient suivis en dermatologie dont 54.4% étaient suivi pour psoriasis, les autres, (n= 26) étaient suivis pour d'autres pathologies dermatologiques, illustrées dans le tableau 1.

Tableau 1 : les indications dermatologiques du MXT en dehors du psoriasis

Indications dermatologique du MXT En dehors du psoriasis	N= 26 (45.6%)
Prurigo nodulaire	N= 6 (10.5%)
Dermatomyosite	N= 5 (8.7%)
Pelade	N= 6 (10.5%)
Mycosis fongoïde	N= 5 (8.7%)
Lupus	N= 2 (3.5%)
Lymphome cutané	N= 1 (1.8%)
Sarcoïdose	N= 1 (1.8%)

Dix-sept patients (20%) étaient suivis pour Polyarthrite rhumatoïde et 11 patients (13%) étaient suivis pour MICI dont 10 (91%) porteurs d'une maladie de crohn. Les patients suivis pour MICI étaient mis sous MXT après l'échec des immunosuppresseurs chez 73% des cas (n=8 crohn), et après une corticodépendance chez 27% des cas. (2 crohn, 1 RCH).

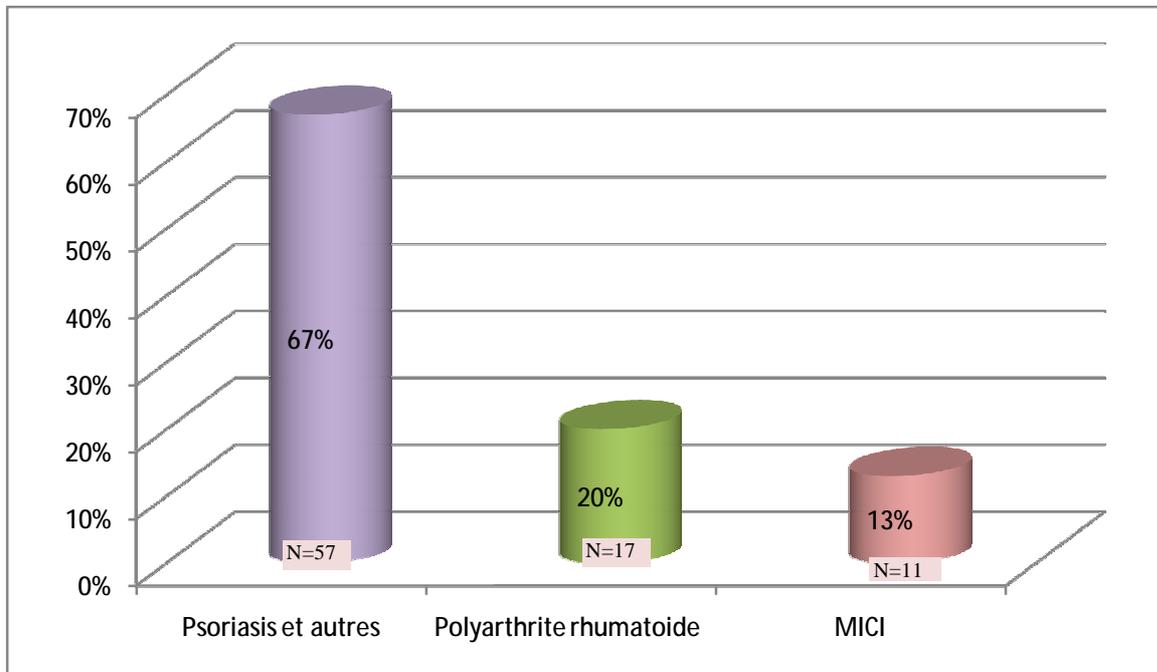


Figure 2 : répartition des patients selon l'indication du MXT (n=85)

b- Voie et rythme d'administration :

Tous les patients traités par MXT pour les différentes pathologies avaient reçu leur traitement par voie injectable en intramusculaire de façon hebdomadaire à dose de 20 à 25 mg/kg/semaine en fonction de la pathologie.

c- Dose cumulée du MXT :

Dans l'ensemble de la population étudiée, la dose cumulée moyenne de MXT était de 1245 mg [105-5280]. La dose de MXT \geq 1500 mg était reçue par 16 patients (38%).

Les patients traités pour PR avaient reçu une dose cumulée moyenne de 2582 mg [800-5280 mg], alors que les patients suivis pour psoriasis avaient reçu une dose cumulée moyenne de 748 mg [105-1727]. les patients traités pour MICI avaient reçu une dose moyenne de 770 mg [600-1045].

d- Durée moyenne du traitement :

La durée moyenne du traitement reçu par l'ensemble des patients traités par MXT était de 67 semaines [13 – 190 semaines].

Données de l'examen clinique :

Dans l'ensemble de la population étudiée, la moyenne de l'IMC était de 23. Cependant l'obésité avec une moyenne IMC à 36, était retrouvée dans 3.5% (n=3).

2- Données biologiques :

Tous les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'un bilan biologique préthérapeutique dont les résultats sont illustrés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Données biologiques des patients

Bilan :	Résultats (n= 85) : moyenne
NFS :	
- Hb :	13 g/dl
- PQ :	283000/mm ³
- PNN :	4438/mm ³
- LYM :	1741/mm ³
CRP	14
Albumine	41 g/l
Fonction rénale	Correcte (100%)
Bilan hépatique :	
- GOT :	22
- GPT :	19
- GGT :	30
- PAL :	98
TP :	97%

3- Données du Fibroscan :

Tous les patients inclus dans notre étude avaient bénéficié d'un Fibroscan avant de démarrer le MXT, ou en début du traitement avec un contrôle après une dose cumulée ≥ 1500 mg de MXT. Aucun cas de fibrose significative n'a été trouvé chez nos patients après des doses élevées de MXT. Tableau 3

Tableau 3 : résultats du Fibroscan avant et après la prise du MXT

Elasticité	Avant le début du traitement (n= 42)	Contrôle après une dose ≥ 1500 mg (n=16)
E	5 KPa	4.4 KPa
IQR	0.8 KPa	0.5 KPa
TDR	100%	81%

B- Etude analytique

1- Etude comparative des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients selon leur pathologie :

Nous avons réalisé dans un premier temps une étude comparative de l'ensemble de la population étudiée selon la pathologie pour laquelle le MXT était indiqué initialement. Voir tableau 4.

Une prédominance féminine a été noté dans les trois groupes, plus marquée en cas de PR avec un sexe ratio de 7.5 ($p= 0.04$), une différence significative a été notée en terme de dose cumulée de MXT, où on observe une dose élevée chez les patients traités pour PR avec une dose cumulée moyenne de 2582 mg, par rapport aux patients traités pour psoriasis (748 mg) et aux patients traités pour MICI (770 mg) : $p= 0.000$.

Aucune autres différences n'a été observée entre les trois groupes, notamment il y avait pas de différence significatives concernant la présence de fibrose hépatique induite par le MXT ($p= 0.5$), voir figure 3

Tableau 4 : Etude comparative des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients selon leur pathologie à l'inclusion :

	PR (n= 17)	Psoriasis et autres (n= 57)	MICI (n= 11)	p
Age	47	45	33	0.06
Sexe	15F/2H	33F/23H	9F/2H	0.04
IMC	24	23	24	0.7
Dose cumulée	2582	748	770	0.000
Durée traitement	84	64	48	0.15
Elasticité :				
E :	4 KPa	5.2 KPa	4 KPa	0.5
TDR :				
Biologie :				
Hb g/dl :	14	13	12	0.2
GB e/mm ³ :	8230	8126	8154	NS
PNN e/mm ³ :	4438	4647	3311	NS
LYM e/mm ³ :	1741	1846	1173	0.01
PQ e/mm ³ :	283000	274000	335000	NS
GOT :	22	23	16	NS
GPT :	19	20	13	NS
GGT :	30	30	29	NS
PAL :	98	101	100	0.00
CRP mg/l :	14	15	10	NS
TP:	92	90	95	NS

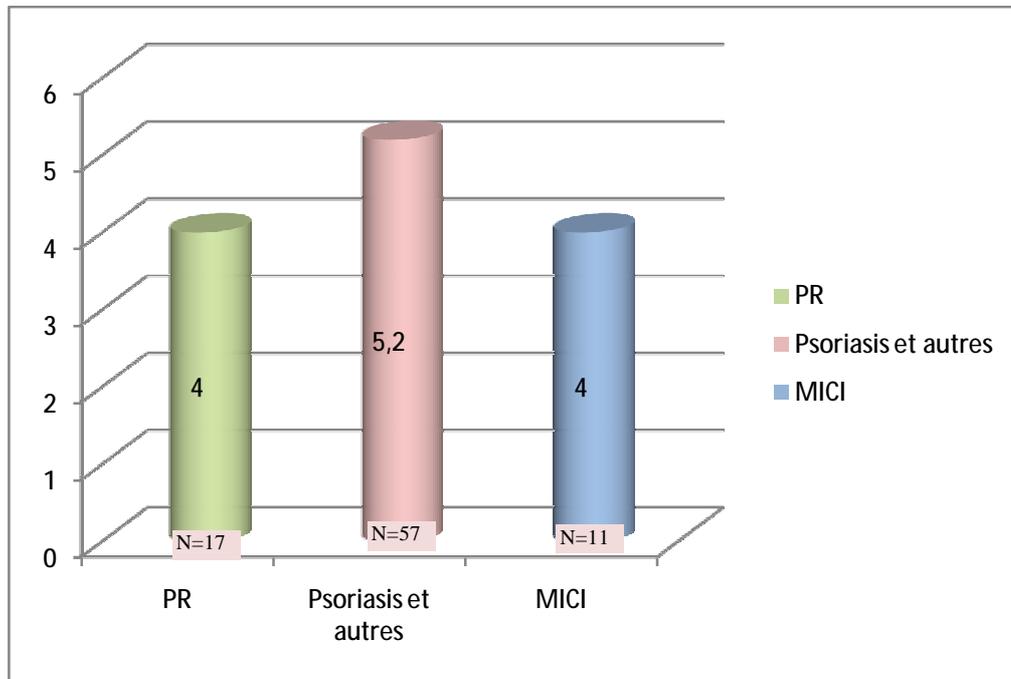


Figure 3: l'élasticité hépatique évaluée par le Fibroscan selon les pathologies (KPa) :

$p = 0.5$

2- Etude comparative entre le groupe de patients traités par différentes doses de MXT, et le groupe de patients naïfs aux MXT :

Les caractéristiques des patients selon la prise du MXT sont indiquées dans le tableau 6. On a noté des différences significatives entre ces deux groupes concernant l'âge ($p=0.02$) avec une prédominance féminine dans les deux groupes, plus marquée dans le groupe de patients traités avec un sexe ratio de 2.5 ($p=0.01$). Par ailleurs, il n'y avait pas de différences significatives, entre les deux groupes concernant les mesures de l'élasticité hépatiques ($p=0.1$).

Tableau 6 : Etude comparative entre le groupe de patients traités par MXT et le groupe de patients naïfs au MXT.

	Groupe 1 : Prise de MXT (n=42)	Groupe 2 : Naïfs au MXT (n= 43)	p
Age : ans	41	49	0.02
Sexe : F/H	30F/12H	27f/15H	0.01
IMC	23.6	23.2	NS
ELASTICITE :			
E : KPa	5	5.7	0.1
TDR : %	100	100	
Dose moyenne de MXT	1245 mg [105-5280].	0 mg	
BIOLOGIE :		12.9	NS
Hb g/dl:	12.9	8153	NS
GB : e/mm ³	8113	4365	NS
PNN : e/mm ³	4491	4365	NS
Lym : e/mm ³	1658	1855	NS
PQ : e/mm ³	260000	316000	NS
CRP : g/l	12	17	NS
Creatinine :	8.8	8.6	NS
GOT :	23	21	NS
GPT :	24	22	NS
GGT :	28	29	NS
PAL:	110	97	NS

3- Etude comparative des patients selon la dose de MXT reçue :

Parmi les 43 patients traités par MXT, seulement 16 (37%) d'entre eux avaient reçu une dose ≥ 1500 mg. La comparaison de ce dernier groupe avec le groupe de patient ayant reçu une dose ≤ 1500 mg, n'avait pas montré de différences significatives en dehors de l'âge où on note un âge inférieur dans le deuxième groupe ($p= 0.03$).

Les mesures d'élasticité évaluée par le Fibroscan avaient montrés des chiffres comparables pour les deux groupes ($p=0.8$). Voir tableau 7.

Tableau 7 : Etude comparative des patients selon la dose reçue du MXT.

	Groupe 1 : dose ≥ 1500 mg (n= 16)	Groupe 2 : dose ≤ 1500 mg (n=42)	p
Age ans :	47	38	0.03
Sexe :	12F/4H	33F/9H	NS
IMC	25	23	NS
ELASTICITE :			
E : KPa	4.5	4.4	NS
TDR :%			
BIOLOGIE :			
Hb : g/dl	14	12.8	NS
GB : e/mm ³	8290	8099	NS
PNN : e/mm ³	5280	4386	NS
Lym : e/mm ³	1453	1676	NS
PQ : e/mm ³	283000	262000	NS
GOT :	34	22	NS
GPT :	22	14	NS
GGT :	21	23	NS
PAL :	100	96	NS

V- Discussion :

La relation entre une thérapie basée sur le MXT et le développement d'une fibrose hépatique était rapportée par plusieurs études [16, 17, 18,19]. L'évaluation de cette fibrose hépatique reposait jusqu'à récemment sur la ponction biopsie hépatique (PBH) qui reste le gold standard dans ce cas. Cependant elle présente plusieurs complications et limites à son utilisation [20,21], d'où la tendance récente à la remplacer par plusieurs méthodes non invasives dont le Fibroscan. Plusieurs études ont montré l'existence d'une corrélation significative entre les mesures de l'élasticité hépatique par Fibroscan et le degré de la fibrose hépatique. Les valeurs seuils optimales pour une fibrose significative ($F \geq 2$) sont variables en fonction de l'hépatopathie sous-jacente. Ainsi les valeurs rapportées chez les patients atteints d'hépatite virale C étaient classées entre 7.1 et 8.7 KPa. [21,22], ceux rapportés chez les patients atteints de NASH pour définir le même degré de fibrose étaient de 6.8 KPa. [23, 24]

Les valeurs normales de l'élasticité hépatique chez des sujets sains, étaient peu rapportées dans la littérature. D, Roulot et al, avaient évalué cette élasticité hépatique chez 429 sujets apparemment sains, sans atteintes hépatiques avec des enzymes hépatiques normales, et la moyenne de l'élasticité hépatique était de 5.49 ± 1.59 kPa. [25]. Une deuxième étude de Roulot avait évaluée l'élasticité chez la population générale, en incluant 1358 sujets âgés de plus de 45 ans tirés au sort. Parmi ces derniers, 89 (7,5%) avaient une élasticité > 8 kPa, y compris neuf patients qui avaient une élasticité > 13 kPa, avec une cirrhose confirmée histologiquement, et dont l'étiologie était une cirrhose alcoolique chez 5 patients, une cirrhose post viral C dans 3 cas et une cirrhose post viral B dans 1 cas. Tous les sujets avec une élastométrie supérieure à 8 kPa ont été adressés dans un service d'hépatologie pour une seconde mesure d'élastométrie et un bilan étiologique. L'hépatopathie

chronique était d'origine métabolique dans 52 cas, alcoolique dans 20 cas, les deux causes ont été associées dans 7 cas supplémentaires, virales C dans 5 cas, virale B dans 4 cas et CBP dans un cas. Dans tous les cas, l'hépatopathie chronique était méconnue avant la mesure d'élasticité hépatique. Tous les patients ont secondairement accepté une prise en charge thérapeutique. Cette étude avait conclu que le Fibroscan était une méthode utile et précise pour dépister la cirrhose dans la population générale, pour détecter les maladies chroniques du foie chez des sujets apparemment en bonne santé, et que au seuil de 13kPa, la spécificité et la valeur prédictive positive pour le diagnostic de cirrhose était de 100 % [26].

La toxicité hépatique du méthotrexate était étudiée dans de nombreuses études qui ont montré qu'un traitement prolongé pouvait induire une fibrose hépatique. La physiopathologie de cette hépatotoxicité est mal connue. La réponse hépatique à l'inflammation est la fibrose hépatique par l'intermédiaire des cellules étoilées du foie. Le méthotrexate est métabolisé en une forme polyglutaminée qui est stockée dans ces cellules et le traitement au long cours induit une accumulation de ces métabolites dans le parenchyme hépatique. Le méthotrexate et ses métabolites pourraient induire une inhibition chronique du métabolisme des folates au niveau hépatique conduisant à une diminution de la synthèse de nucléotides. Quel que soit le mécanisme de toxicité hépatique du méthotrexate, celle-ci dépend également de facteurs associés comme la consommation d'alcool ou l'insulinorésistance qui activent les cellules étoilées du foie. [27]. Dans notre étude nous avons utilisés par analogie les mêmes seuils de fibrose significative rapportés en cas d'hépatite virale C chronique (HVC).

L'objectif de notre étude prospective était d'étudier la relation entre la prise chronique du MXT chez les patients suivis pour différentes pathologies

inflammatoires chroniques (PR, psoriasis, MICI) et l'élasticité hépatique mesurée par le Fibroscan, paramètre non invasif d'évaluation de la fibrose hépatique.

L'étude comparative entre les trois groupes de patients (PR, psoriasis et MICI), avait montré une différence significative en terme de dose cumulée de MXT ($p=0.00$), où on observe une dose plus élevée chez les patients traités pour PR. Ce résultat était similaire à d'autres résultats rapporté par d'autres études. [28,29]. Aucun cas de fibrose hépatique n'a été mis en évidence chez nos patients. Il n'y avait également aucune différence significative en terme de mesure d'élasticité hépatique entre les trois groupes de patients, où la moyenne d'élasticité était de 4.5 KPa ($p=0.5$), même après une dose cumulée supérieure à 1500 mg, ce qui est en faveur d'absence de fibrose hépatique induite par le MXT. Ce résultat était également rapporté par d'autres études [28, 5,30]. L'étude de Almudena Barbero-Villares et al [28] avait comparé les résultats de 53 patients dont 17 étaient suivis pour PR, 18 pour MICI et 18 pour psoriasis, et elle avait conclu à l'absence de différence significative entre les trois groupes de patients concernant l'élasticité hépatique avec une moyenne de 6.1KPa, après une dose cumulée moyenne de 1560 mg. Cette même étude avait objectivé une fibrose hépatique significative $\geq F3$ chez 4 patients et elle avait démontré que cette dernière était secondaire à un abus d'alcool, ce qui renforce d'avantage la sécurité de la prise du MXT. L'étude de D.Laharie et al,[5] incluant 53 patients traités par de fortes dose de MXT (moyenne : 2899 +/- 260 mg) pour maladie de crohn (MC) retenue sur des critères cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques, avait conclu que la fibrose hépatique était rare en cas de MC traitée par de fortes doses de MXT, et que le Fibroscan pourrait être utilisé de manière fiable en première intention pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez ces patients traités par MXT, quelle que soit l'activité de la maladie et qu'il a été révélé utile pour éviter la biopsie hépatique chez la plupart des

patients. Notre étude avait inclus 10 patients suivis pour maladie de crohn, avec une dose cumulée moyenne de MXT de 770 mg [600-1045]. Ce chiffre paraît moins élevé que celui rapporté par les autres études, et cela peut être en rapport avec l'inclusion récente de ces patients dans l'étude, qui est toujours en cours jusqu'à la rédaction de ces résultats. L'étude de l'élasticité hépatique chez nos patients crohniens n'avait montré aucun cas de fibrose hépatique. Dans une autre étude portant sur 46 patients, 31 patients avaient une maladie de Crohn, 13 rectocolites hémorragiques, et 2 colites indéterminées. La dose cumulée moyenne de méthotrexate était 1242 ± 1349 mg, avec une durée moyenne de traitement de 21 ± 24 mois. La valeur moyenne de l'élasticité hépatique était de $4,7 \pm 6,9$ kPa. Cette étude avait montré qu'il n'y avait aucune différence d'élasticité hépatique, selon le sexe, l'âge, le type de MICI, ou la dose cumulée de méthotrexate. [31].

Dans notre étude, la comparaison de groupe de patients traité par MXT et le groupe de patients naïfs au traitement, n'avait montré aucun cas de fibrose hépatique dans le groupe de patients sous traitement, et par ailleurs, aucune différence significative en terme de mesure d'élasticité hépatique (5 vs 5.7 KPa). Nos résultats étaient concordants avec ceux rapporté par l'étude de D.Laharie et al. [5] où il n'y avait pas de différence significative entre les patients du groupe 1 (dose élevée) et le groupe 2 (naïfs).

Plusieurs études ont montré que la consommation d'alcool, l'obésité et le diabète sont associés au risque de fibrose hépatique chez les malades traités par méthotrexate. Ainsi, la fibrose hépatique associée au méthotrexate pourrait être plutôt due aux facteurs associés qu'au méthotrexate lui-même [27]. Ce résultat était également rapporté par une autre étude [32], incluant 518 patients dont 44 patients (8.5%) ont eu des résultats de Fibroscan suggérant une fibrose hépatique sévère, et dont l'analyse multivariée avait montré que ni la dose cumulée élevée, ni la longue

durée du traitement n'étaient associées à ces résultats d'élasticité élevée chez ces patients. L'étude avait mis en évidence d'autres facteurs associés à cette fibrose hépatique, à savoir l'IMC $\geq 28\text{kg/m}^2$ et la consommation d'alcool, et avait conclu que la fibrose hépatique sévère était un événement rare chez les patients traités par le MTX, et était probablement sans rapport avec la dose cumulée, ce qui suggère que les patients présentant des facteurs de risque de maladie hépatique doivent être étroitement surveillés avec des méthodes non invasives avant et pendant le traitement par le MTX. Notre étude comparative selon les doses cumulées (≥ 1500 mg vs ≤ 1500 mg), n'avait montré aucune différence significative entre les deux groupes notamment en matière d'élasticité hépatique (4.5 vs 4.4 KPa), résultats similaire aux résultats des études précédentes [27-32].

VI- Conclusion :

Les résultats préliminaires de notre étude prospective, qui est en cours, malgré son faible effectif, suggèrent que le MTX ne conduit pas au développement de la fibrose hépatique, quelque soit la pathologie sous-jacente, la dose et la durée du MXT.

Nous espérons continuer cette étude, ce qui permettra de recruter un nombre suffisant de patients, afin de consolider les résultats obtenus et pouvoir recommander un suivi hépatique chez les patients mis sous MXT par le Fibroscan pour faciliter les décisions diagnostiques et thérapeutiques sans recours à des biopsies hépatiques répétées.

VII- RESUME

INTRODUCTION : Le Fibroscan permet l'étude non invasive de la fibrose hépatique et a récemment été proposé dans le suivi des malades traités par méthotrexate (MTX) au long cours pour des maladies inflammatoires chroniques. Le but de cette étude était d'évaluer par Fibroscan le degré de la fibrose hépatique induite par le MTX chez des malades atteints d'affections inflammatoires diverses, en comparant les malades ayant reçu le MXT à ceux naïfs ou au début du traitement.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique, réalisée au sein des services de gastroentérologie, dermatologie et rhumatologie CHU Hassan II, de janvier 2011 à décembre 2012, incluant tous les patients adultes ayant reçu des doses cumulés différentes de MXT explorés par Fibroscan (groupe 1 n= 42), et comparés à des témoins jamais traités ou en début du traitement (groupe 2 : n= 43). Le seuil de 7.1 était retenu pour définir une fibrose significative > F2.

Résultats : Durant cette période, 85 patients ont été inclus, dont l'âge moyen était de 44 ans, avec une légère prédominance féminine à 67%. Parmi ces patients, 31 étaient suivi pour psoriasis, 26 pour d'autres pathologies dermatologiques, 17 pour polyarthrite rhumatoïde (PR) et 11 pour maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Dans le groupe 1, la moyenne de l'IMC était 23.2, la dose moyenne cumulée de MXT reçue était 1245 mg [105- 5280 mg] pour une durée moyenne de 67 semaines [13 - 190 semaines]. Dans l'ensemble de la population étudiée, la valeur moyenne de Fibroscan était 4.2 KPa. Les valeurs moyennes de Fibroscan n'étaient pas différentes entre les deux groupes (4.12 VS 4.35 : P > 0.05).

La dose cumulée de MXT était supérieur à 1500 mg chez 15 patients, dont 13 étaient suivi pour PR, un pour psoriasis et l'autre pour dermatomyosite. La comparaison de ce groupe de patients avec ceux recevant une dose < 1500 mg

n'avait pas montré de différences significatives d'élasticité hépatique (4.17 VS 4.18 : $p > 0.05$).

Conclusion : Le risque de fibrose hépatique au cours d'un traitement prolongé par MTX, qu'elle qu'en soit l'indication, semble faible et n'est pas lié à la dose cumulée ou à la durée du traitement.

VIII- Références :

- 1- Tolman KG, Clegg DO, Lee RG, Ward JR. Methotrexate and the liver. *J Rheumatol.* 1985;12(suppl):29-34.
- 2- van de Kerkhof PCM, Hoefnagels WH, van Haelst JG, Mali JW. Methotrexate maintenance therapy and liver damage in psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1985;10:194-200.
- 3- Kremer JM, Alarcon GS, LightfootRWJr, et al, for the American College of Rheumatology. Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum.* 1994;37:316-328.
- 4- Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG. Usefulness of the American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1115-1119.
- 5- Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boue-Lahorgue X, Foucher J, Castera L, Rullier A, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and noninvasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1621—8.
- 6- Kremer JM, Lee JK. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:822—31.

- 7- Almudena Barbero-Villares et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography in methotrexate treated patients. MEDCLI-1835; No. of Pages 3. December 2010
- 8- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;128:343-50.
- 9- Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurements selects patients with cirrhosis at risk of bearing large esophageal varices. J Hepatol 2006;45: 230-235. 36
- 10- Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. Hepatology 2007;45:1290-1297.
- 11- Castéra et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: Comparison of transit elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. Journal of Hepatology 50 (2009) 59-68
- 12- Castera L. intérêt de l'élastométrie (FibroScan) pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. Gastroenterol Clin Biol 2007;31: 524-530

- 13- Castera L, Xavier Forns, Alfredo Alberti. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology* 48 (2008) 835-847
- 14- C. Bureau et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology et Therapeutics* 27, 1261-1268
- 15- Don C.Rockey. Non-invasive assessment of liver fibrosis and portal hypertension with transient elastography. *Gastroenterology* 2008;134:814
- 16- Antón MD, Rosello E, Gómez F, Paredes JM, López A, Moreno-Osset E. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: study of risk factors and relationship with the fibrosis stage. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:574-9.
- 17- Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the asse
- 18- Bridges SL, Alarcon JM, Koopman WJ. Methotrexate-induced liver abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 1989; 16: 1180-3.
- 19- Rau R, Karger T, Herborn G, Frenzel H. Liver biopsy findings in patients with rheumatoid arthritis undergoing longterm treatment with methotrexate. *J Rheumatol* 1989; 16: 489-93.

- 20- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of Liver. *Hepatology*. 2000; 32:477–481.
- 21- Bedossa P. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38:1449–1457.
- 22- Mendoza J, Go´mez-Dom´nguez E, Moreno-Otero R. Transient elastography (Fibroscan), a new non-invasive method to evaluate hepatic fibrosis. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:220–2.
- 23- Lupsor M et al. (2010). Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. Volume 19, No. 1, pp. 53–60.
- 24- Abenavoli L, Beaugrand M. Transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2012 Mar-Apr; 11(2):172–8
- 25- Roulot D, Czernichow S, Le Cl´esiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2008 Apr;48(4):606–13.
- 26- Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, Le Clesiau H, Beaugrand M. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*. 2011 Jul;60(7):977–84.

- 27- D. Laharie et al. The liver and methotrexate. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Volume 32, n° 2 pages 134-142 (février 2008)
- 28- Almudena Barbero-Villares a, Jorge Mendoza a, Mari´a Trapero-Marugan a, Isidoro Gonzalez-Alvaro b, Esteban Daude´n c, Javier P. Gisbert a, Ricardo Moreno-Otero a,* Evaluation of liver fibrosis by transient elastography in methotrexate treated patients *Med Clin (Barc)*. 2011
- 29- Sung-Hoon Park , Jung-Yoon Choe*, Seong-Kyu Ki Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Joint Bone Spine* 77 (2010) 588–592
- 30- Berends MA, Snoek J, De Jong EM, Van Krieken JH, De Knegt RJ, Van Oijen MG, et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int*. 2007; 27:639–45.
- 31- Barbero-Villares A et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scand J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):575–9.
- 32- Laharie D et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol*. 2010 Dec;53(6):1035–40.