

Quelles drôles de questions ! Pourquoi ? Parce que les fonctions hépatiques sont essentielles pour l'organisme, parce que l'insuffisance hépatique est la conséquence principale des maladies du foie et représente, directement ou indirectement, une cause de décès des malades et parce que, intuitivement et en pratique clinique, le degré d'insuffisance hépatique représente un indice de gravité et de pronostic. Comment ? À l'aide de tests simples comme le taux de prothrombine (TP), la concentration sérique d'albumine et de bilirubine, et surtout à l'aide de la classification de Child-Pugh. A-t-on ainsi répondu totalement et de façon rationnelle aux questions posées par le titre de cet éditorial ? Essayons d'aller un peu plus loin.

Pourquoi mesurer les fonctions hépatiques ?

L'estimation quantitative ou semi-quantitative des fonctions hépatiques est utile pour plusieurs raisons. En premier lieu, d'une part pour évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique chez un malade donné afin d'établir un pronostic et choisir une attitude thérapeutique adaptée et, d'autre part, pour définir des groupes homogènes de malades pour les essais thérapeutiques. En second lieu, en recherche clinique, pour étudier l'influence, bénéfique ou délétère,

Pourquoi et comment mesurer les fonctions hépatiques ?

d'un traitement sur le fonctionnement hépatique. Pour évaluer, comparer et comprendre les effets d'un traitement, on dispose du critère qualitatif qu'est l'événement vie ou mort, mais il faut aussi disposer d'indices quantitatifs permettant d'apprécier l'évolution de la maladie hépatique sous traitement. En troisième lieu, pour étudier le retentissement de l'insuffisance hépatique sur le métabolisme et

l'élimination des médicaments ; la posologie de certaines classes thérapeutiques doit être modifiée en fonction de la sévérité de la maladie hépatique. Enfin, pour guider le diagnostic ; des tests sensibles d'insuffisance hépatique peuvent être utiles lorsqu'une maladie du foie est suspectée chez un malade ayant des tests usuels normaux.

*Le moyen utilisé habituellement pour évaluer les fonctions hépatiques et le pronostic des malades est la classification de Child-Pugh. Par définition, elle n'est qu'une évaluation semi-quantitative et non une mesure des fonctions hépatiques. Pourquoi faudrait-il **mesurer** les fonctions hépatiques ? On entre ici dans le vieux débat entre les "scoreurs", qui représentent le plus grand nombre, défenseurs des scores clinico-biologiques, volontiers pragmatiques et statisticiens, et les "mesureurs", défenseurs des clairances, plutôt raisonneurs et analytiques (1).*

La valeur pronostique du score de Child-Pugh a été largement démontrée chez les malades atteints de cirrhose traités chirurgicalement ou médicalement (2) ; ce score très simple représente un langage commun à tous les cliniciens ayant en charge des malades atteints de cirrhose. Cependant, un certain nombre de remarques doivent être faites : la classification de Child-Pugh ne peut être utilisée que chez les malades atteints de cirrhose ; la sélection des variables, effectuée en 1973, a été empirique ; l'appréciation des paramètres peut prêter à confusion ou imprécision (choix de la méthode pour déterminer l'albuminémie, modalité diagnostique de l'ascite) ; des variations importantes du score à court terme sont le reflet de telles imprécisions (amélioration de l'encéphalopathie au décours d'une hémorragie, ascite évacuée en quelques jours, sans parler d'éventuelles perfusions d'albumine). Dans un éditorial de la revue Hepatology, H. Conn relatait des discordances importantes dans l'appréciation des critères cliniques de la classification de Child lors d'un test effectué par trois hépatologues expérimentés. Il est clair, d'autre part, que la classification de Child-Pugh ne permet pas d'apprécier de façon parfaite le pronostic, ou plus précisément la vitesse d'aggravation de l'hépatopathie chez les malades atteints de cirrhose en attente de transplantation ; l'emploi de valeurs limites pour les variables quantitatives réduit leur information pronostique ; le choix des valeurs limites a été arbitraire et ne semble pas optimal ; l'augmentation du risque de mortalité en fonction de la classe A, B ou C n'est pas linéaire (par exemple, en ce qui concerne l'ascite, le risque de mortalité semble quasi identique, que l'on soit de la classe A ou B) ;

les cinq variables n'ont probablement pas le même poids pronostique (par exemple, l'influence sur le pronostic de l'albuminémie et de l'ascite semble plus grande que celle de la bilirubinémie et moins grande que celle de l'encéphalopathie) ; en d'autres termes, deux malades ayant le même score, mais avec des contributions différentes des différents paramètres, peuvent avoir des pronostics très différents ; enfin, d'autres variables importantes pour le pronostic telles que l'âge, la présence de varices œsophagiennes ou l'existence d'une hémorragie digestive n'ont pas été incluses. Des auteurs danois (E. Christensen et The Copenhagen Study Group for Liver Diseases), suivis par des Italiens et des Espagnols, ont tenté de moderniser, en la rendant plus objective et plus scientifique, la détermination des scores clinico-biologiques en hépatologie ; leur approche se fonde sur des études rétrospectives ayant inclus un très grand nombre de malades et sélectionné les variables à l'aide du modèle de Cox (3) ; malgré le caractère rationnel de cette approche, et bien que les résultats de ces études soient assez concordants, aucun de ces scores n'a supplanté la classification de Child-Pugh en raison, principalement, de leur complexité d'utilisation.

Comment mesurer les fonctions hépatiques ?

La première façon est de déterminer la concentration sanguine d'une substance synthétisée ou éliminée par le foie ; des études pronostiques ont montré que le TP, la concentration bénigne d'acides biliaires mesurée à jeun, d'albumine, de bilirubine, de fibronectine ou de cathécholamines étaient des indices valides pour estimer la gravité des cirrhoses ; cependant, aucun de ces tests n'est devenu un examen de référence car, bien que validée, leur valeur pronostique est inférieure à celle d'une association de paramètres réunis sous la forme d'un score et parce que la physiopathologie de la modification de ces concentrations au cours des cirrhoses n'est ni univoque ni directement liée à la sévérité de l'atteinte hépatique (augmentation de la synthèse de bilirubine au cours des cirrhoses, hémodilution expliquant une partie de l'hypoalbuminémie, etc.).

Les tests quantitatifs, appelés généralement clairances, évaluent la fonction d'élimination en mesurant soit la vitesse de disparition du sang d'une substance éliminée par le foie, soit l'apparition d'un métabolite. La substance "test" peut être un sucre (galactose), un colorant (vert d'indocyanine) ou un médicament (aminopyrine, lidocaïne) ; elle peut être administrée par voie orale ou veineuse, le dosage effectué dans le sang, la salive ou à l'aide d'un test respiratoire. La clairance hépatique dépend de trois facteurs indépendants : le débit sanguin hépatique, l'activité métabolique du foie, ou clairance intrinsèque et la fraction liée aux protéines de transport. La clairance hépatique peut être mesurée à partir de la pente d'élimination déterminée par l'évolution de la concentration en fonction du temps après injection unique, ou calculée à l'aide d'une perfusion continue ou encore déterminée par le rapport entre la dose administrée et l'"aire sous la courbe" des concentrations sanguines. La mesure de la concentration de la substance dans une veine sus-hépatique après cathétérisme permet le calcul du débit sanguin hépatique et de la clairance intrinsèque ; enfin, le principe des tests respiratoires est de fixer des atomes de carbone C14 (ou C13, ce qui n'entraîne pas d'irradiation) sur la substance administrée ; après métabolisme hépatique, le C14 libéré se fixe à l'oxygène puis est excrété par la respiration, la quantité exhalée étant proportionnelle à la vitesse du métabolisme hépatique. Par rapport aux scores, les tests fondés sur le concept de clairance ont l'avantage d'être une estimation quantitative, lisible en pratique clinique ; le choix du test est par définition fondé sur une argumentation rationnelle ; la mesure est objective, sa reproductibilité a été évaluée ; enfin, ces tests sont de nature à améliorer la compréhension des facteurs qui déterminent l'évolution et la physiopathologie des maladies du foie. Quelles sont, au contraire, les limites de ces tests fonctionnels hépatiques ? En premier lieu, leur complexité et leur diffusion confidentielle ; c'est pourquoi ils ne peuvent être recommandés que s'ils sont supérieurs aux tests usuels et/ou au score de Child-Pugh. En second lieu, leur utilisation pour l'évaluation du pronostic suppose d'une part que la fonction d'élimination reflète bien l'ensemble des fonctions hépatiques et que, d'autre part, il y ait une relation étroite entre le degré d'altération des fonctions hépatiques et le devenir des malades.

La sensibilité de la clairance hépatique du vert d'indocyanine (injection i.v. de 0,5 mg/kg suivie de prélèvements sanguins après 5, 10 et 15 min) n'est pas supérieure à celle des tests usuels pour faire le diagnostic

d'hépatopathie ou de cirrhose ; chez les malades atteints de cirrhose traités médicalement, elle n'apporte rien de plus que la classification de Child-Pugh pour l'évaluation pronostique. En revanche, son intérêt est bien établi pour prévoir, en cas de résection hépatique, la mortalité et les complications postopératoires, apprécier l'opérabilité et le pronostic à long terme (4). Elle est aussi un élément prédictif de la durée de survie chez les malades transplantés, avec une valeur pronostique supérieure à celle des tests usuels ; en recherche clinique, ce test est supérieur aux tests usuels pour apprécier l'influence de l'embolisation artérielle ou du TIPS sur la fonction hépatique et le débit sanguin hépatique.

La clairance intrinsèque du vert d'indocyanine a une valeur pronostique au cours des cirrhoses, mais elle n'est pas indépendante des autres variables et pas supérieure à la classification de Child-Pugh. En recherche clinique, elle a été utilisée pour comparer le retentissement sur la fonction hépatique des différents traitements de l'hypertension portale (5).

La capacité d'élimination du galactose (perfusion de 5 min de 0,5 g/kg puis prélèvements sanguins toutes les 10 min de la 20^e à la 70^e min) a une bonne valeur prédictive de la durée de survie en cas d'hépatite fulminante ou d'hépatite alcoolique (6). En ce qui concerne les cirrhoses, ce test a une valeur pronostique indépendante, mais elle n'est pas supérieure à celle du score de Child-Pugh ; en recherche clinique, ce test est un bon moyen d'évaluer le débit sanguin hépatique, qui s'est avéré non modifié, par exemple après chimio-embolisation lipiodolée ou sous propranolol.

La clairance de l'antipyrine (administration orale, prélèvements de sang ou de salive pendant 24 heures) pourrait être utile en tant que critère secondaire de jugement et variable explicative de l'effet d'un traitement sur l'activité métabolique du foie, au cours des essais thérapeutiques concernant les hépatites virales chroniques dues au VHB ou au VHC (7) ou pour évaluer l'influence favorable de l'alimentation entérale sur la fonction hépatique chez les opérés digestifs.

Le test respiratoire à l'aminopyrine marquée au C14 (ou au C13), (administration orale, mesure de l'activité dans l'air expiré à la 2^e heure) pourrait fournir des indications valides sur la sévérité d'une hépatite chronique ou permettre de différencier les malades alcooliques ayant une stéatose de ceux ayant une cirrhose, mais ces résultats n'ont pas été retrouvés par d'autres études. La prédiction du pronostic à court terme en cas d'hépatite alcoolique grave ou d'intoxication au paracétamol pourrait bénéficier de ce test. Chez les malades atteints de cirrhose, le test pourrait être utile pour affiner le pronostic chez les malades alcooliques appartenant à la classe B de Child-Pugh (8). Sur le plan expérimental, il a été constaté une très nette diminution du test respiratoire après anastomose portocave alors que les tests usuels n'étaient pas modifiés.

La détermination de la clairance de la caféine est très simple à réaliser (une gélule le soir, dosage dans le sang ou la salive au coucher et au lever) ; ce test est bien validé comme signe d'insuffisance hépatique mais les rares données concernant son intérêt pronostique chez les malades atteints de cirrhose sont contradictoires (9).

Le dernier-né de la famille est le test MEGX (injection i.v. de 1 mg/kg de lidocaïne, suivie d'un dosage du métabolite MEGX-monoéthylglycinexylidide- dans le sang à la 15^e min). Il n'a pas d'intérêt pour faire le diagnostic de maladie du foie, mais le résultat est bien corrélé aux lésions histologiques, en particulier chez les malades atteints d'hépatite due au VHC de telle sorte que ce test pourrait être très utile en cas de contre-indication à la PBH (10). Sur le plan pronostique, dans deux des quatre études disponibles, le test MEGX apportait plus d'informations que la classification de Child-Pugh (11). Enfin, de nombreuses études sont en faveur de l'utilisation de ce test pour évaluer la probabilité de survie d'un greffon hépatique, et peut-être pour sélectionner les donneurs (12).

En pharmacologie clinique, ces tests ont permis d'analyser les modifications importantes du métabolisme des médicaments au cours des maladies du foie et de constater d'une part de grandes variations inter-individuelles de l'élimination hépatique chez les malades atteints de cirrhose et, d'autre part, que les critères cliniques et biologiques habituels reflètent imparfaitement les modifications de l'élimination hépatique. Cependant, il n'existe pas d'étude de monitoring de la thérapeutique chez les malades atteints de cirrhose à l'aide d'un test quantitatif, de sorte que les seuls points de repère disponibles sont les données de la littérature pharmacologique, la classification de Child-Pugh et la surveillance clinique des malades.

En résumé, la clairance du vert d'indocyanine est utile en cas d'exérèse chirurgicale majeure ; la clairance intrinsèque du vert d'indocyanine, qui est un test invasif, n'est utile qu'en recherche clinique pour évaluer l'activité métabolique du foie ; la capacité d'élimination du galactose peut jouer un rôle pour l'évaluation pronostique en cas d'hépatite fulminante ; la clairance de l'antipyrine pourrait être un critère d'évaluation des hépatites virales chroniques dans le cadre d'essais thérapeutiques ; le test respiratoire à l'aminopyrine et le test MEGX sont utiles à l'évaluation pronostique chez les malades atteints de cirrhose, mais le premier n'est pas disponible en France et le second limité par la nécessité d'injecter un anti-arythmique ; la clairance de la caféine pourrait les remplacer mais sa valeur pronostique n'est pas validée ; enfin, le test MEGX est utile en cas de transplantation du foie ou de contre-indication à la PBH. En conclusion, ces tests sont nécessaires en recherche, utiles dans certaines circonstances cliniques, et non validés en tant que tests pronostiques de routine chez les malades atteints de cirrhose.

J.C. Barbare*

* Centre hospitalier de Compiègne.

Références

1. Bircher J. Assessment of prognosis in advanced liver disease : to score or to measure, that's the question. *Hepatology* 1986 ; 6 : 1036-7.
2. Infante-Rivard C., Esnola S., Villeneuve J.P. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987 ; 7 : 660-4.
3. Christensen E. Prognostic models in chronic liver disease : validity, usefulness and futur role. *J Hepatol* 1997 ; 26 : 1414-24.
4. Elias D. Chirurgie du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose. Actualisation des éléments décisionnels et perspectives nouvelles. *Gastroenterol Clin Biol* 1987 ; 11 : 795-802.
5. Barbare J.C., Poupon R., Jaillon P. et coll. The influence of vasoactive agents on metabolic activity of the liver in cirrhosis : a study of the effects of posterior pituitary extract, vasopressin and somatostatin. *Hepatology* 1984 ; 4 : 59-62.
6. Ranek L., Andersen P.B., Tygstrup N. Galactose elimination capacity as a prognostic index in patients with fulminant liver failure. *Gut* 1976 ; 17 : 959-64.
7. Coverdale S., Byth K., Field J. et coll. Antipyrine clearance and response to interferon treatment in patients with chronic active hepatitis C. *Hepatology* 1995 ; 22 : 1065-71.
8. Urbain D., Muls V., Thys O. et coll. Aminopyrine breath test improves long-term prognostic evaluation of patients with alcoholic cirrhosis in Child class A and B. *J Hepatol* 1995 ; 22 : 179-83.
9. Jover R., Carnicer F., Sanchez-Paya J. et coll. Salivary caffeine clearance predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 1905-8.
10. Shiffman M., Luketic V.A., Sanyal A.J. et coll. Hepatic lidocaine metabolism and liver histology in patients with chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatology* 1994 ; 19 : 933-40.
11. Arrignon A., Gindro T., Aimé G. et coll. Monoethylglycinexylidide test : a prognostic indicator of survival in cirrhosis. *Hepatology* 1994 ; 20 : 383-7.
12. Potter J.M., Hickman P.E., Lynch S.V. et coll. Use of monoethylglycinexylidide as a liver function test in the liver transplant recipient. *Transplantation* 1993 ; 56 : 1385-8.