

Article original

Reproductibilité interobservateurs des scores de Knodell et Métavir en milieu Camerounais pour les hépatites virales chroniques

Carole-Marlyse Menzy-Ndjole¹, Zacharie Sando², Paul Adrien Atangana³, et Jean-Louis Essame Oyono³

¹Hôpital Général de Yaoundé, BP 5408 Yaoundé, Cameroun

²Hôpital Gynéco-Obstétrique et Pédiatrique de Yaoundé, BP 4362 Yaoundé, Cameroun

³Centre Pasteur de Yaoundé, BP 1274 Yaoundé, Cameroun

Adresser correspondances à Jean-Louis Essame Oyono, essame@pasteur-yaounde.org

Reçu le 21 décembre 2012 ; accepté le 7 janvier 2013

Copyright © 2013 Carole-Marlyse Menzy-Ndjole et coll. Ceci est un article en accès libre distribué sous les termes de la licence Creative Commons Attribution, ce qui permet une utilisation sans restriction, la distribution et la reproduction sur tout support, à condition que le travail original est correctement cité.

Résumé *Introduction.* Plusieurs scores ont été proposés à l'histopathologie du matériel de biopsie hépatique dans le cadre de la prise en charge des hépatites virales chroniques parmi lesquels le score de Knodell et le score Métavir. L'objectif de notre travail était de comparer la reproductibilité des scores Métavir et de Knodell pour déterminer lequel serait le plus adéquat dans les conditions d'exercice des pathologistes locaux. *Matériel et méthode.* Trente blocs de biopsies hépatiques provenant de patients porteurs d'hépatite virale chronique B ou C ont été retenus pour notre étude. Ceux-ci ont été recoupés et colorés à l'hématéine-éosine et au Trichrome de Masson. Les lames ainsi confectionnées ont été interprétées indépendamment par deux pathologistes disposant d'au moins cinq années d'expérience avec établissement des scores de Knodell et Métavir. *Résultats.* La concordance entre les deux pathologistes en ce qui concerne les composantes du score Métavir était élevée pour la fibrose et moyenne pour l'activité. Pour ce qui est du score de Knodell la concordance pour la fibrose était également élevée, elle était moyenne pour les scores partiels de nécrose intralobulaire et de nécrose portale tandis que le pourcentage de scores globaux concordants était faible. *Conclusion.* Nous avons observé une concordance acceptable pour les différentes composantes des deux scores cependant celle-ci était meilleure pour le score Métavir. Le score Métavir pourrait donc être utilisé dans nos conditions d'exercice par des pathologistes non spécialisés en pathologie hépatique.

Mots Clés hépatite virale chronique ; score Métavir ; score de Knodell ; comparaison

1. Introduction

L'analyse histopathologique des biopsies hépatiques est un examen important pour la recherche des lésions hépatiques diverses. Elle est essentielle dans le diagnostic et surtout le suivi des hépatites virales aiguës et chroniques dans la mesure où beaucoup de ces lésions hépatiques notamment la fibrose peuvent persister ou régresser à la suite de traitements spécifiques [13,5,10]. Bien que la biopsie hépatique soit sujette à des controverses liées au problème de représentativité du matériel recueilli en rapport avec l'hétérogénéité de certaines lésions hépatiques [3], elle reste encore bien utilisée. Les différentes lésions inflammatoires des hépatites

virales chroniques ont donné lieu à plusieurs classifications parmi lesquelles celle de Knodell en 1981 [6] et plus tard le score Métavir en 1987 [14]. Le score Métavir a été établi pour pallier à certaines critiques portées sur le score de Knodell et plusieurs travaux en ont montré bien des avantages [4]. Aucune étude n'a été faite au Cameroun permettant d'évaluer l'applicabilité de ces scores. Dans l'optique d'harmoniser le grading et le staging des hépatites virales chroniques au Cameroun nous avons réalisé une étude comparative des scores de Knodell et Métavir. Le but de notre travail était d'apprécier parmi ces deux scores le plus adapté à nos conditions d'exercice en déterminant le plus reproductible pour les pathologistes camerounais.

2. Matériel et méthode

Notre étude s'est déroulée au Centre Pasteur du Cameroun et a porté sur l'analyse histologique du matériel de biopsie hépatique de 30 patients des deux sexes tous porteurs d'une hépatite virale chronique B ou C diagnostiquée par la sérologie. À partir de chaque bloc de paraffine sélectionné quatre lames histologiques ont été confectionnées et pour chaque cas deux lames sur quatre ont été colorées à l'hématéine-éosine et les deux autres au trichrome de Masson. Ces lames ont été ensuite lues indépendamment par deux pathologistes ayant au moins cinq ans d'expérience et préalablement réimprégnés aux différents paramètres des deux scores. Chacun des pathologistes a ainsi établi pour tous les prélèvements des scores partiels et globaux de Knodell et Métavir.

L'analyse statistique de la variabilité dans les scores partiels et/ou globaux obtenus par les pathologistes a été analysée en utilisant le test du Chi-carré et le test de proportion.

Les différents paramètres des scores de Knodell et Métavir étaient les suivants :

Tableau 1: Evaluation de la fibrose selon le score Métavir.

		Fibrose lecteur B					Total
		Absente	FP sans septa	FP + septa	FS sans cirrhose	FS + cirrhose	
Fibrose lecteur A	Absente	1	2	1	0	0	4
	FP sans septa	1	15	3	1	0	20
	FP + septa	0	0	3	0	0	3
	FS sans cirrhose	0	0	0	1	0	1
	FS + cirrhose	0	0	0	0	2	2
	Total	2	17	7	2	2	30

Tableau 2: Scores partiels d'activité selon Métavir.

		Lecteur B				Total
		A0	A1	A2	A3	
Lecteur A	A0	0	3	0	0	3
	A1	5	7	2	0	14
	A2	0	6	2	3	11
	A3	0	0	0	2	2
	Total	5	16	4	5	30

Tableau 3: Nécrose lobulaire (NL) selon le score de Knodell.

		NL lecteur B				Total
		Absente	Discrète	Modérée	Intense	
NL lecteur A	Absente	6	3	0	0	9
	Discrète	6	5	3	0	14
	Modérée	1	1	3	0	5
	Intense	0	1	1	0	2
	Total	13	10	7	0	30

(a) Score de Knodell [6]

– *Nécrose périportale ± pont* : 0 = absente ; 1 = légère ; 3 = modérée (intéressant moins de 50% de la lame bordante hépatocytaire de la plupart des espaces portes) ; 4 = intense (intéressant plus de 50% de la lame bordante de la plupart des espaces portes) ; 5 = modérée avec présence de pont ; 6 = intense avec présence de pont ; 10 = nécrose multilobulaire.

– *Nécrose intralobulaire et dégénérescence* : 0 = absente ; 1 = légère (corps acidophiles ballonnisation et/ou foyers diffus de nécrose hépatocytaire dans moins de 1/3 des lobules ou nodules) ; 3 = modérée (entre 1/3 et 2/3 des lobules ou nodules concernés) ; 4 = intense (plus de deux tiers des lobules ou nodules).

– *Inflammation portale* : 0 = absente ; 1 = légère (quelques cellules inflammatoires dans moins de 1/3 des espaces portes) ; 3 = modérée (plus de cellules inflammatoires dans 1/3 à 2/3 des espaces portes) ; 4 = intense (dense agrégat de cellules inflammatoires intéressant plus des 2/3 des espaces portes).

– *Fibrose* : 0 = absente ; 1 = fibrose portale ; 3 = fibrose avec présence de ponts (porto-portal ou porto-centolobulaire) ; 4 = cirrhose.

(b) Score Métavir [2]

– *Nécrose parcellaire* : 0 = absence de nécrose périportale ; 1 = nécrose périportale focale au contact de quelques espaces portes ; 2 = nécrose périportale diffuse au contact de quelques espaces portes ou nécrose périportale focale au contact de tous les espaces portes ; 3 = nécrose périportale diffuse au contact de tous les espaces portes.

– *Nécrose lobulaire* : 0 = absente (moins d'un foyer de nécrose par lobule) ; 1 = légère (au plus un foyer de nécrose par lobule) ; 2 = plusieurs foyers de nécrose par lobule ou nécrose confluyente.

– *Fibrose* : F0 : absente ; F1 : fibrose portale sans septa ; F2 : fibrose portale avec quelques septa ; F3 : fibrose septale sans cirrhose ; F4 : fibrose septale avec cirrhose.

– *L'activité* : est évaluée en combinant la nécrose parcellaire et la nécrose lobulaire selon un algorithme [2] A0 : activité absente ; A1 : activité minimale ; A2 : activité modérée ; A3 : activité sévère.

3. Resultats

Parmi les 30 biopsies sélectionnées pour notre étude, 18 appartenaient à des malades de sexe masculin et 12 à des malades de sexe féminin avec une moyenne d'âge de 46 ans ±16.4.

Concernant la qualité des prélèvements, 77% des biopsies mesuraient plus de 10 mm, 87% comportaient au moins 3 espaces portes, 47% des prélèvements n'étaient pas fragmentés.

3.1. Le score Métavir

La plupart des lésions de nécrose parcellaire observées avec le score Métavir par les deux pathologistes étaient des lésions minimales. Les deux participants se sont accordés au total pour 19 cas sur 30 soit une proportion de 63,33% à savoir : 3 cas pour l'absence de lésions, 12 cas pour des lésions minimales, et 4 cas pour des lésions modérées. La *P*-value pour le test du Chi-carré de .005 était significative (inférieure à .05).

Pour la nécrose lobulaire, on note que les deux lecteurs se sont accordés dans 40% des cas ; six fois pour l'absence de lésions, 4 fois pour des lésions minimales, et deux fois pour des lésions modérées. Le test du Chi-carré pour la nécrose lobulaire donnait une *P*-value de .226 supérieure à la valeur critique de .05.

Tableau 4: Nécrose périportale et en pont (NPP) selon le score de Knodell.

	B							Total
	Absente	NPP légère	NPP modérée	NPP intense	NPP modérée + pont	NPP intense + pont	Nécrose multilobulaire	
Absente	2	0	0	0	0	0	0	2
NPP légère	2	8	3	0	0	0	0	13
NPP modérée	1	3	5	0	0	1	0	10
NPP intense	0	1	1	0	0	0	0	2
NPP modérée + pont	0	0	0	1	0	1	0	2
NPP intense + pont	0	0	0	0	0	0	0	0
Nécrose multilobulaire	0	0	0	0	0	1	0	1
Total	5	12	9	1	0	3	0	30

Tableau 5: Inflammation portale (IP) selon le score de Knodell.

	IP Knodell B				
	Absente	Légère	Modérée	Intense	Total
Absente	0	0	0	0	0
Légère	1	11	1	0	13
Modérée	0	4	8	3	15
Intense	0	0	1	1	2
Total	1	15	10	4	30

Pour le score partiel de fibrose, la majorité des lésions trouvées étaient des lésions de fibrose sans septa. Les deux participants se sont accordés pour 17 cas (66,66%) parmi lesquels 15 cas de fibrose sans septa et deux cas de cirrhose.

3.2. Le score de Knodell

Pour la nécrose lobulaire, les deux pathologistes se sont accordés 16 fois ; six fois pour l'absence de nécrose lobulaire, cinq fois pour des lésions minimales, trois fois pour des lésions modérées, et deux fois pour des lésions intenses soit une proportion de 46,66%. Deux cas de nécrose lobulaire intense ont été trouvés par le lecteur A. La *P*-value était de .191 (supérieure à la valeur critique).

En ce qui concerne la nécrose périportale ± pont, la proportion de cas concordants était de 50%. On note ici une légère différence pour les stades les plus élevés ; c'est ainsi que le premier pathologiste a trouvé un cas de nécrose périportale modérée avec pont ainsi qu'un seul cas de nécrose multilobulaire tandis que le deuxième a trouvé un seul cas de nécrose périportale intense avec pont. Ici la *P*-value était de .002 (inférieure à .05)

Les deux lecteurs se sont accordés sur 11 cas en ce qui concerne l'inflammation légère, huit fois pour l'inflammation modérée, et une fois pour l'inflammation intense. On note par ailleurs un cas pour lequel le deuxième lecteur n'a pas trouvé d'inflammation. La proportion de cas concordants était de 66,6%. La valeur de la *P*-value était de .015 (inférieure à la valeur critique).

Tableau 6: Évaluation de la fibrose selon le score de Knodell.

	Fibrose Knodell B				
	Absente	Portale	Pont	Cirrhose	Total
Absente	1	4	0	0	5
Portale	1	17	3	0	21
Pont	0	1	1	1	3
Cirrhose	0	0	0	1	1
Total	2	22	4	2	30

Pour ce qui est de la fibrose les deux lecteurs se sont accordés sur 17 cas sur 30 soit (66,6%) à savoir 15 cas de fibrose portale et 2 cas de cirrhose.

4. Discussion

Notre étude a intéressé les biopsies de 30 malades dont 12 de sexe féminin (40%) et 18 de sexe masculin (60%) le sex ratio est de 3/2 en faveur du sexe masculin ; la moyenne d'âge est de 46 ans ± 16,3. La tranche d'âge la plus représentée était celle de 41 à 60 ans ; cette prédominance masculine ainsi que l'atteinte du sujet jeune par l'hépatite chronique ont également été notés dans la littérature.

La taille des biopsies dans notre étude variait de 8 à 20 mm. Le prélèvement était considéré comme adéquat s'il comportait plus de trois espaces portes. Nous avons cependant eu dans notre échantillon quatre cas pour lesquels le prélèvement comportait uniquement deux espaces portes bien individualisés. Pour ces quatre prélèvements nous avons noté dans deux cas une différence d'au plus deux points en ce qui concerne le score de Knodell et dans deux autres cas une différence d'au plus un grade d'activité pour le score Métavir et aucune différence n'a été trouvée pour les scores partiels de fibrose.

La taille du prélèvement est toujours un facteur limitant ; elle l'est plus encore pour le score de Knodell qui prend en compte l'intégrité des espaces portes surtout dans un contexte d'hétérogénéité de lésions tel que celui de l'hépatite virale C [15].

La relation entre la concordance et la taille du prélèvement a fait l'objet de plusieurs travaux dont celui de Bedossa et coll. en 2003 qui ont suggéré qu'une longueur de 25 mm au moins est nécessaire pour l'évaluation de la fibrose en utilisant les scores semi quantitatifs [1].

En utilisant le score d'Ishak qui est la forme modifiée du score de Knodell, Colloredo et coll. ont recommandé des spécimens d'au moins 20 mm de long et 1.4 mm de large ou comportant au moins 11 espaces portes complets [6].

Par contre pour Roussel, le niveau d'expérience, la spécialisation ou la durée de l'exercice en tant que pathologiste ont plus d'influence sur la variation des scores attribués que la taille du prélèvement. Par conséquent ces scores peuvent être améliorés par une lecture consensuelle ou par la routine [8].

Plusieurs sources de variabilité interobservateur sont impliquées dans le grading et le staging des lésions histologiques des hépatites virales chroniques ; la variabilité liée au temps est attribuée à l'amélioration de l'apprentissage et celle liée à l'espace relève des erreurs d'échantillonnage.

Ainsi Regev et coll. ont montré que 24% des patients avaient une différence d'au moins un grade d'inflammation et 33% avaient une différence d'au moins un grade de fibrose entre les prélèvements effectués dans les lobes droits et gauches avec le score Métavir [7].

Siddique et coll. ont trouvé une différence dans 45% des cas entre des biopsies des lobes droits et gauches avec le score de Knodell [11].

Ces observations ont une implication sur le plan pratique car la sévérité du grading et du staging sont des paramètres importants utilisés pour les décisions thérapeutiques.

Dans le score de Knodell, la nécrose périportale et en pont a obtenu une proportion de concordance moyenne de 50%. La valeur du Chi-carré était significative (.002). La difficulté à évaluer cette nécrose est liée au fait qu'un pourcentage de la circonférence de l'espace porte doit être pris en compte dans la plupart des espaces portes.

La proportion de cas concordants était également moyenne pour la nécrose lobulaire (53.33%). La valeur du Chi-carré quant à elle était de .191 (supérieure au seuil critique). La difficulté à évaluer cette lésion avec le score de Knodell réside dans le fait qu'il faut considérer la nécrose dans une proportion de lobules à savoir dans moins d'un tiers, entre un tiers et deux tiers et dans plus de deux tiers de tous les lobules ; en plus aucune indication n'est donnée sur les fréquents microfoyers inflammatoires lobulaires qui peuvent être témoins d'une nécrose sous-jacente.

L'inflammation portale quant à elle, et toujours dans le même score a montré une concordance plus élevée (66.66% de valeurs identiques) avec une *P* value significative de .015. La difficulté à chiffrer cette variable vient de la subjectivité de la répartition de cellules de l'infiltrat

inflammatoire dans une certaine proportion des espaces portes.

Pour la fibrose nous avons eu 66,66% de cas concordants avec une *P*-value significative. La fibrose détermine le stade de la maladie et dans notre étude il est important de noter que cette concordance élevée pour cette lésion a été obtenue grâce à la coloration du trichrome de Masson que nous avons utilisée.

Sur les trente cas observés nous n'avons obtenu que 9 pour lesquels les scores globaux de Knodell étaient identiques soit une proportion de 30%.

En ce qui concerne le score Métavir, la concordance était plus élevée pour la fibrose ; elle était moyenne pour la nécrose parcellaire et faible pour la nécrose lobulaire. On note que ces résultats sont plus élevés que ceux obtenus avec le score de Knodell.

Les critiques portées sur le score de Knodell résultent du fait que ce dernier est la somme d'évaluations quantitatives de différentes lésions histologiques qui ne sont pas homogènes en terme de chronologie, de pathogénèse, et de sensibilité thérapeutique. En plus la reproductibilité de ce score est considérée comme étant un facteur limitant [12]. Dans notre étude nous avons obtenu seulement 30% de résultats identiques pour le score final de Knodell

Scheur a recommandé de séparer l'inflammation de la fibrose dans l'évaluation des hépatites virales chroniques car l'inflammation reflète le grade tandis que la fibrose représente le stade de la maladie [9]. Ce concept est appliqué pour le score Métavir réduisant ainsi la probabilité d'erreurs. En effet le score Métavir est semi-quantitatif et il utilise trois variables dont deux sont regroupées selon un algorithme pour donner l'activité. Cet algorithme donnant l'activité est conçu de manière à limiter davantage les risques d'erreurs [2].

Le score Métavir et le score de Knodell évaluent chacun la nécrose lobulaire et la fibrose. Pour ces deux éléments nous avons obtenu une concordance presque similaire dans les deux scores en ce qui concerne les deux lecteurs.

La nécrose parcellaire pour le score Métavir et la nécrose périportale et en pont dans le score de Knodell évaluent la même lésion ; nous avons trouvé une proportion de cas concordants plus élevée en ce qui concerne la nécrose parcellaire pour le score Métavir.

Les différents variables du score de Knodell sont cotés de zéro à quatre sauf pour la nécrose périportale qui est constituée de 7 éléments cotés jusqu'à 10 (le chiffre deux est absent de ce score). De part sa conception ce score recèle moins de chances d'être reproductible par rapport au score Métavir car les risques d'erreurs sont accrues du fait du plus grand nombre de scores partiels qui constituent le score final.

La fibrose constitue un élément de pronostic majeur qui oriente le clinicien dans les choix thérapeutiques ; or dans le score de Knodell ; le stade 0 correspond à l'absence de

fibrose et entre le stade I et le stade II qui correspondent respectivement à une fibrose portale et à une fibrose en pont on retrouve le stade intermédiaire de fibrose portale plus septa classé F2 dans le score Métavir qui n'est pas pris en compte dans le score de Knodell.

5. Conclusion

L'harmonisation de l'utilisation d'un score dans l'évaluation des hépatites virales chroniques dans un pays comme le Cameroun permet une bonne communication entre les pathologistes d'une part et entre les cliniciens d'autre part. Le choix d'un score dépend de ses avantages et de sa reproductibilité dans des conditions d'exercice définies.

Malgré notre faible effectif, la très bonne reproductibilité de la grille de Métavir est confirmée, même lors de son utilisation par des anatomopathologistes non spécialisés en hépatologie. Dans le contexte camerounais où nous avons peu de pathologistes expérimentés en matière de pathologie hépatique et de plus en plus de gastro-entérologues, la grille Métavir offre plus d'intérêt que le score de Knodell sur le plan de l'applicabilité.

Bibliographie

- [1] P. Bedossa, D. Dargère, and V. Paradis, *Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C*, *Hepatology*, 38 (2003), 1449–1457.
- [2] P. Bedossa and T. Poynard for the METAVIR Cooperative Study Group, *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C*, *Hepatology*, 24 (1996), 289–293.
- [3] G. Colloredo, M. Guido, A. Sonzogni, and G. Leandro, *Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease*, *J Hepatol*, 39 (2003), 239–244.
- [4] T. Coton, T. Matton, J. L. Pecarrère, D. Monchy, and J. M. Debonne, *Interobserver reproducibility of the Knodell score and the Metavir score in chronic viral hepatitis C. Results of 60 liver biopsies*, *Gastroenterol Clin Biol*, 25 (2001), 915–916.
- [5] J.-F. Dufour, R. DeLellis, and M. M. Kaplan, *Regression of hepatic fibrosis in hepatitis C with long-term interferon treatment*, *Dig Dis Sci*, 43 (1998), 2573–2576.
- [6] R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black, T. S. Chen, R. Craig, N. Kaplowitz, et al., *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis*, *Hepatology*, 1 (1981), 431–435.
- [7] A. Regev, M. Berho, L. J. Jeffers, C. Milikowski, E. G. Molina, N. T. Pyrsopoulos, et al., *Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection*, *Am J Gastroenterol*, 97 (2002), 2614–2618.
- [8] M. C. Rousselet, S. Michalak, F. Dupré, A. Croué, P. Bedossa, J. P. Saint-André, et al., *Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis*, *Hepatology*, 41 (2005), 257–264.
- [9] P. J. Scheuer, *Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment*, *J Hepatol*, 13 (1991), 372–374.
- [10] D. Schuppan and N. H. Afdhal, *Liver cirrhosis*, *Lancet*, 371 (2008), 838–51.
- [11] I. Siddique, H. A. El-Naga, J. P. Mada, A. Memon, and F. Hasan, *Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection*, *Scand J Gastroenterol*, 38 (2003), 427–432.
- [12] R. A. Standish, E. Cholongitas, A. Dhillon, A. K. Burroughs, and A. P. Dhillon, *An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis*, *Gut*, 55 (2006), 569–578.
- [13] Y. Suzuki, H. Kumada, K. Ikeda, K. Chayama, Y. Arase, S. Saitoh, et al., *Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection*, *J Hepatol*, 30 (1999), 743–748.
- [14] The French Metavir Cooperative Study Group, *Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C*, *Hepatology*, 20 (1994), 15–20.
- [15] V. S. Wong, D. G. Wight, C. R. Palmer, and G. J. Alexander, *Fibrosis and other histological features in chronic hepatitis C virus infection: a statistical model*, *J Clin Pathol*, 49 (1996), 465–469.