



**HAL**  
open science

# Évaluation de la fibrose hépatique par l'étude de la régularité de la surface du foie en échographie haute résolution : intérêt d'un logiciel d'analyse quantitative par rapport à une interprétation radiologique subjective

Isabelle Denis

## ► To cite this version:

Isabelle Denis. Évaluation de la fibrose hépatique par l'étude de la régularité de la surface du foie en échographie haute résolution : intérêt d'un logiciel d'analyse quantitative par rapport à une interprétation radiologique subjective. Médecine humaine et pathologie. 2009. dumas-00631430

**HAL Id: dumas-00631430**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00631430v1>

Submitted on 12 Oct 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2009

**Thèse présentée pour l'obtention du  
DOCTORAT EN MÉDECINE**

**DIPLÔME D'ÉTAT**

**Isabelle Denis**

Interne des Hôpitaux de Grenoble  
Née le 21 Juillet 1978 à Meudon

*Evaluation de la fibrose hépatique par l'étude de la  
régularité de la surface du foie en échographie haute  
résolution : intérêt d'un logiciel d'analyse quantitative par  
rapport à une interprétation radiologique subjective.*

**Directeur de thèse  
Monsieur le Docteur I. BRICAULT**

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble  
Le 6 octobre 2009

Devant le jury composé de :

Président du jury : Monsieur le Professeur G. FERRETTI

Membres du jury : Monsieur le Professeur JP. ZARSKI

Monsieur le Professeur V. LEROY

Monsieur le Docteur I. BRICAULT

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ARVIEUX	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE	CHU
BACONNIER	Pierre	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
BAGUET	Jean-Philippe	SERVICE DE CARDIOLOGIE ET HYPERTENSION ARTERIELLE	CHU
BALOSSO	Jacques	RADIOTHERAPIE	CHU
BARRET	Luc	MEDECINE LEGALE	CHU
BAUDAIN	Philippe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	CHU
BEANI	Jean-Claude	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE	CHU
BENHAMOU	Pierre Yves	ENDOCRINOLOGIE	CHU
BENSA	Jean Claude	CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE	CHU
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE	CHU
BESSARD	Germain	PHARMACOLOGIE FACULTE	CHU
BLIN	Dominique	CHIR. THORACIQUE ET CARDIOVASC.	CHU
BOLLA	Michel	RADIOTHERAPIE	CHU
BONAZ	Bruno	HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE	CHU
BOSSON	Jean-Luc	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES	HOPITAL SUD
BRAMBILLA	Elisabeth	PATHOLOGIE CELLULAIRE	CHU
BRAMBILLA	Christian	PNEUMOLOGIE	CHU
BRICHON	Pierre-Yves	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	CHU
CAHN	Jean-Yves	DEP. DE CANCEROL. ET HEMATOLOGIE	CHU
CARPENTIER	Patrick	MEDECINE VASCULAIRE	CHU
CARPENTIER	Françoise	THERAPEUTIQUE	CHU
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE	FACULTE
CHABRE	Olivier	ENDOCRINOLOGIE	CHU
CHAFFANJON	Philippe	CHIRURGIE VASCULAIRE	CHU
CHAVANON	Olivier	CHIRURGIE CARDIAQUE	CHU
CHIQUET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE	CHU
CHIROSEL	Jean-Paul	ANATOMIE	FACULTE
CINQUIN	Philippe	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE	CHU
COHEN	Olivier	DISPO	
COULOMB	Max	(Surnombre)	CHU
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE DE MEDECINE GERIATRIQUE	CHU
DE GAUDEMARI	Régis	MEDECINE DU TRAVAIL	CHU
DEBILLON	Thierry	MEDECINE NEONATALE	CHU
DEMONGEOT	Jacques	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE	CHU
DESCOTES	Jean-Luc	UROLOGIE	CHU
DUPRE	Alain	CHIRURGIE GENERALE	CHU
DYON	J.François	(surnombre)	CHU
ESTEVE	François	CENTRAL DE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE UNITE IRM	CHU
FAGRET	Daniel	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
FAUCHERON	Jean-Luc	CHIR GENERALE, CHIR. DIGESTIVE	CHU
FAVROT	Marie Christine	CANCEROLOGIE	CHU

**LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

FERRETTI	Gilbert	RADIOLOGIE CENTRALE	CHU
FEUERSTEIN	Claude	PHYSIOLOGIE	CHU
FONTAINE	Eric	NUTRITION PARENTERALE	CHU
FRANCO	Alain	GERIATRIE E. CHATIN	CHU
FRANCOIS	Patrice	EPIDEMIO ECONOMIE SANTE ET PREVENTION	CHU
GARNIER	Philippe	PEDIATRIE	CHU
GAUDIN	Philippe	RHUMATOLOGIE	CHU
GAY	Emmanuel	NEUROCHIRURGIE	CHU
GIRARDET	Pierre	(surnombre)	CHU
GUIDICELLI	Henri	(surnombre)	CHU
HALIMI	Serge	NUTRITION	CHU
HOMMEL	Marc	NEUROLOGIE	CHU
JOUK	Pierre- Simon	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	CHU
JUVIN	Robert	RHUMATOLOGIE	HOPITAL SUD
KAHANE	Philippe	POLE PSYCHIATRIE ET NEUROLOGIE	CHU
KRACK	Paul	NEUROLOGIE	CHU
LE BAS	Jean- François	UNITE IRM	CHU
LEBEAU	Jacques	CHIR. MAXILLO-FACIALE	CHU
LECCIA	Marie- Thérèse	DERMATOLOGIE	CHU
LEROUX	Dominique	GENETIQUE	CHU
LEROY	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE	CHU
LETOUBLON	Christian	CHIRURGIE DIGESTIVE	CHU
LEVERVE	Xavier	THERAPEUTIQUE	CHU
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE FACULTE	CHU
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN	CHU
MACHECOURT	Jacques	CARDIOLOGIE CHU	CHU
MAGNE	Jean-Luc	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE CHU	CHU
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE 4E ETAGE	JEAN ROGET FACULTE
MALLION	J. Michel	(surnombre)	CHU
MASSOT	Christian	MEDECINE INTERNE	CHU
MAURIN	Max	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE CHU	CHU
MERLOZ	Philippe	CHIR. ORTHOPEDIE ET TRAUMATOLOGIE CHU	CHU
MORAND	Patrice	Bactériologie-Virologie DPT DES AGENTS INFECTIEUX	CHU
MOREL	Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE CHU	CHU
MORO-SIBILOT	Denis	ONCOLOGIE THORACIQUE	CHU
MOUSSEAU	Mireille	CANCEROLOGIE	CHU
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	CHU
PASQUIER	Basile	(surnombre)	CHU
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE	CHU

**LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>PAYEN DE LA GARANDERIE</b>	<b>Jean-François</b>	ANESTHESIOLOGIE	CHU
<b>PELLOUX</b>	<b>Hervé</b>	PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE	CHU
<b>PEPIN</b>	<b>Jean-Louis</b>	LAB. EXPLORATION FONCTION. CARDIO-RESP.	CHU
<b>PERNOD</b>	<b>Gilles</b>	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE	CHU
<b>PISON</b>	<b>Christophe</b>	PNEUMOLOGIE	CHU
<b>PLANTAZ</b>	<b>Dominique</b>	PEDIATRIE CHU	CHU
<b>POLACK</b>	<b>Benoît</b>	HEMATOLOGIE	CHU
<b>POLLAK</b>	<b>Pierre</b>	NEUROLOGIE	CHU
<b>PONS</b>	<b>Jean-Claude</b>	GYNECOLOGIE -OBSTETRIQUE	CHU
<b>RAMBEAUD</b>	<b>J Jacques</b>	UROLOGIE	CHU
<b>RAPHAËL</b>	<b>Bernard</b>	<b>(surnombre)</b>	CHU
<b>REYT</b>	<b>Emile</b>	O.R.L.	CHU
<b>ROMANET</b>	<b>J. Paul</b>	OPHTALMOLOGIE	CHU
<b>ROUSSEAU</b>	<b>Sophie</b>	DPT DE GENETIQUE ET PROCREATION	CHU
<b>SARAGAGLIA</b>	<b>Dominique</b>	CHIR. ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE	CHU
<b>SCHAAL</b>	<b>Jean-Patrick</b>	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ET MED. REPROD.	CHU
<b>SCHMERBER</b>	<b>Sébastien</b>	O.R.L.	CHU
<b>SEIGNEURIN</b>	<b>Daniel</b>	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, CYTOGENETIQUE	CHU
<b>SEIGNEURIN</b>	<b>Jean-Marie</b>	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE, HYGIENE	CHU
<b>SELE</b>	<b>Bernard</b>	BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	CHU
<b>SESSA</b>	<b>Carmine</b>	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE	CHU
<b>SOTTO</b>	<b>Jean-Jacques</b>	<b>(surnombre)</b>	CHU
<b>STAHL</b>	<b>Jean-Paul</b>	MALADIES INFECTIEUSES	CHU
<b>TIMSIT</b>	<b>Jean-François</b>	REANIMATION MEDICALE	CHU
<b>TONETTI</b>	<b>Jérôme</b>	CLINIQUE D'ORTHOPEDIE ET DE TRAUMATOLOGIE	CHU
<b>VANZETTO</b>	<b>Gérald</b>	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES	CHU
<b>VIALTEL</b>	<b>Paul</b>	NEPHROLOGIE	CHU
<b>VUILLEZ</b>	<b>Jean-Philippe</b>	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
<b>ZAOUI</b>	<b>Philippe</b>	NEPHROLOGIE CHU	CHU
<b>ZARSKI</b>	<b>Jean-Pierre</b>	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	CHU

**LISTE DES MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

<b>ARTIGNAN</b>	Xavier	Cancérologie et hématologie	CHU
<b>BOTTARI</b>	Serge	Biologie Cellulaire	CHU
<b>BOUTONNAT</b>	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule	CHU
<b>BRENIER-PINCHART</b>	M.Pierre	Parasitologie	CHU
<b>BRICAULT</b>	Ivan	Radiologie et imagerie médicale	CHU
<b>CALLANAN</b>	Mary	Génétique	IAB
<b>CARAVEL</b>	Jean-Pierre	Biophysique et Traitement de l'Image	CHU
<b>CRACOWSKI</b>	Jean Luc	Laboratoire de Pharmacologie	CHU
<b>CROIZE</b>	Jacques	Bactériologie-Virologie	CHU
<b>DEMATTEIS</b>	Maurice	Lab. Exploration fonctionnelle cardio- respiratoire	CHU
<b>DERANSART</b>	Colin	Neurologie LAPSEN	UFR BIOLOGIE
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie	CHU
<b>DUMESTRE-PERARD</b>	Chantal	Immunologie SUD	CHU
<b>FAURE</b>	Anne-Karen	Département de génétique et procréation	CHU
<b>FAURE</b>	Julien		CHU
<b>GARBAN</b>	Frédéric	Hématologie Clinique	CHU
<b>GAVAZZI</b>	Gaëtan	Médecine gériatrique et communautaire	CHU
<b>GRAND</b>	Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale (I.R.M.)	CHU
<b>GUERIN-EYSSERIC</b>	Hélène	Médecine Légale	CHU
<b>HENNEBICQ</b>	Sylviane	Biologie du développement et de la reproduction	CHU
<b>HOFFMANN</b>	Pascale	Gynécologie Obstétrique	CHU
<b>JACQUOT</b>	Claude	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale	CHU
<b>KAHANE</b>	Philippe	Physiologie	CHU
<b>LABARERE</b>	José	Dépt. de Veille Sanitaire	CHU
<b>LAPORTE</b>	François	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
<b>LARDY</b>	Bernard	Laboratoire d'enzylologie 6 ème étage	CHU

**LISTE DES MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

<b>LAUNOIS-ROLLINAT</b>	Sandrine	Lab. explor. fonct. cardio- respiratoires	CHU
<b>MALLARET</b>	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la Santé (Mal. Inf.)	CHU
<b>MORAND</b>	Patrice	Bactériologie-Virologie	CHU
<b>MOREAU-GAUDRY</b>	Alexandre		
<b>MOUCHET</b>	Patrick	Physiologie	CHU
<b>PASQUIER</b>	Dominique	Anatomie et Cytologie Pathologiques	CHU
<b>PELLETIER</b>	Laurent	Biologie Cellulaire	CHU
<b>PERNOD</b>	Gilles	Hématologie	CHU
<b>RAY</b>	Pierre	Génétique.BDR	CHU
<b>RENVERSEZ</b>	J.Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
<b>RIALLE</b>	Vincent	Information et informatique Médicale	CHU
<b>RINGEISEN</b>	François	Départ. de Cancérologie et d'Hématologie	CHU
<b>ROSIER</b>	Virginie	Radiologie et Imagerie médicale	CHU
<b>PACLET</b>	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie moléculaire	CHU
<b>PALOMBI</b>	Olivier	Clinique de Neurochirurgie	CHU
<b>SATRE</b>	Véronique	Génétique chromosomique	CHU
<b>STANKE-LABESQUE</b>	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie	CHU
<b>STASIA</b>	Marie-Josée	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
<b>TAMISIER</b>	Renaud	Physiologie	CHU
<b>WEIL</b>	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicales	CHU

J'exprime tous mes remerciements aux personnes sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

***A M. le professeur G. FERRETTI, président du jury.***

Je vous remercie pour votre soutien sans faille aux internes de radiologie, pour vos enseignements et parce qu'apprendre l'imagerie thoracique avec vous est un réel plaisir.

***A M. les Professeurs JP ZARSKI et V LEROY, membres du jury.***

Il y a 5 ans, je m'apprêtais à débiter une spécialisation en hépatogastroentérologie. Cette courte période de 6 mois m'a permis d'apprécier cette spécialité. Je vous remercie d'avoir encadré mes premiers pas d'internes et de m'avoir transmis cette envie de poursuite dans ce domaine.

Je te remercie infiniment Vincent pour ton aide et tes précieux conseils de dernière minute.

***A M le Dr I. BRICAULT, directeur de thèse.***

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail qui a été très intéressant.

Merci surtout pour ta grande disponibilité et ta patience tout au long de cette étude surtout dans les derniers instants mais également pendant tout mon internat.

***A Mme le Dr N. STURM,***

Vous avez contribué à cette étude à plusieurs niveaux et m'avez consacré du temps pour la relecture des lames, je vous en remercie.

***A toutes les personnes rencontrées au CHU de Grenoble*** que ce soit des internes dont certains font partie de mes meilleurs amis, des assistants et des PH ou encore des membres de l'équipe paramédicales (infirmières, aides soignants, manipulateurs et secrétaires) pour tous les bons moments.

***A toutes les personnes rencontrées au CH de Chambéry et Annecy*** pour ce qu'elles m'ont apporté tant sur le plan médical que sur le plan humain.

***A mes parents, mon frère et ma sœur*** pour tout ce qu'ils m'apportent au quotidien, leur amour, leurs encouragements et leur confiance permanente dans mes capacités ce qui m'a permis de faire de belles études dans les meilleures conditions possibles parce qu'il faut l'avouer ce n'est pas un long fleuve tranquille...



# Sommaire

<b>I-</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>p 9</b>
<b>II-</b>	<b>RATIONNEL</b>	<b>p 13</b>
	<b>1) Les moyens diagnostiques de Fibrose/cirrhose.</b>	<b>p 13</b>
	<b>A. La ponction biopsie hépatique et ses limites</b>	
	a) Faux négatifs	
	b) Complications	
	<b>B. Les moyens de diagnostic non invasif.</b>	<b>p 16</b>
	a) Tests biologiques.	
	b) Imagerie et mesure d'élastométrie.	
	- élastométrie impulsionnelle ultrasonore	
	- élastographie par résonance magnétique et imagerie de diffusion.	
	<b>2) L'échographie comme moyen diagnostique de fibrose/cirrhose.</b>	<b>p 20</b>
	<b>A. Echographie conventionnelle.</b>	<b>p 21</b>
	a) Signes morphologiques extra hépatiques.	p 21
	b) Signes morphologiques hépatiques.	p 22
	<b>B. Echographie haute résolution.</b>	<b>p 25</b>
	a) Intérêt et performance diagnostique.	p 25
	b) Limites.	p 27
	<b>C. Intérêt de l'écho doppler et de l'échographie de contraste.</b>	<b>p 28</b>
	<b>D. Scores échographiques.</b>	<b>p 29</b>
	<b>3) Recommandations et algorithmes.</b>	<b>p 31</b>
	<b>4) Diagnostic informatique et imagerie médicale.</b>	<b>p 32</b>
	a) Diagnostic assisté par ordinateur.	p 33
	b) Diagnostic automatisé par l'ordinateur.	p 33
	c) Imagerie du foie et logiciels d'aide au diagnostic.	p 33
<b>III-</b>	<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE</b>	<b>p 36</b>
<b>IV-</b>	<b>PATIENTS ET METHODES.</b>	<b>p 38</b>
	a) Etude de la population.	p 38
	b) Analyse histologique.	p 38
	c) Examen échographique.	p 39
	d) Analyse des boucles échographiques.	p 40
	e) Mesure d'élastométrie par FibroScan.	p 47

f) Analyse statistique.	p 48
<b>V- RESULTATS</b>	<b>p 50</b>
a) Caractéristiques des malades.	p 50
b) Valeurs d'élastométrie.	p 51
c) Résultats de l'interprétation radiologique subjective.	p 51
d) Les complications hémorragiques.	p 52
e) Les performances diagnostiques globales.	p 52
f) Les performances du logiciel pour la fibrose significative.	p 55
<b>VI- DISCUSSION</b>	<b>p 59</b>
<b>VII- CONCLUSION</b>	<b>p 65</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>p 68</b>

# **INTRODUCTION**

## I- INTRODUCTION

La fibrose hépatique est la principale conséquence lésionnelle de toute agression chronique du foie en termes de gravité et de pronostic. Le stade de fibrose est important à préciser dès le diagnostic d'une hépatopathie chronique et au cours de l'évolution du fait de son impact sur l'incidence des complications et sur le suivi médical (dépistage de varices oesophagiennes et du carcinome hépatocelulaire). L'évolution de la fibrose hépatique est également essentielle à préciser pour juger de l'action des traitements antifibrosants dans les hépatites chroniques virales B et C permettant d'espérer une réduction des complications responsables de la mortalité de ces affections.

L'examen histologique des pièces de ponction biopsie hépatique (PBH) reste l'examen de référence pour évaluer la sévérité de la fibrose. Cependant, ses limites (geste invasif, erreur d'échantillonnage, et variabilité inter et intra observateurs) ont incité à développer une approche non invasive de diagnostic. De nombreuses méthodes ont été développées incluant les tests sériques. L'imagerie prend une place non négligeable surtout avec l'échographie dont le rôle dans l'évaluation de la cirrhose sur des critères morphologiques est bien connu; mais également par la mesure de la «dureté» du foie par l'élastographie impulsionnelle ultrasonore et avec l'introduction récente de l'élastométrie par résonance magnétique. L'étude subjective des irrégularités de la surface hépatique à la sonde d'échographie haute résolution et son apport dans l'évaluation du stade de fibrose ont été décrites dans la littérature. Celle-ci présente cependant des limites dans la discrimination des faibles stades de fibrose et reste une tâche difficile pour les radiologues. L'objet de ce travail est d'évaluer pour la première fois les performances d'un logiciel d'analyse quantitative des irrégularités de la surface hépatique en échographie haute résolution chez des patients porteurs d'hépatopathies chroniques et de les comparer à l'interprétation subjective de radiologues, aux performances du FibroScan® avec comme référence les résultats histologiques.

Dans une première partie (pages 13 à 34) seront exposés les différents moyens de diagnostic de fibrose hépatique avec pour chacun d'entre eux les performance et les limites selon les données de la littérature.

La deuxième partie (pages 36 à 67) est consacrée à la présentation et à l'évaluation de notre études et de ses résultats.

# **RATIONNEL**

## **II- RATIONNEL.**

Le développement de la fibrose hépatique a des conséquences au niveau du foie qui peuvent être analysées par

- l'état lésionnel qui correspond aux modifications de l'architecture hépatique évaluées par l'examen histopathologique de manière qualitative, semi quantitative (score de METAVIR). Cette classification dédiée initialement aux hépatites chroniques post virales B et C a également été appliquée aux hépatopathies alcooliques et métaboliques. Les modifications microscopiques de l'architecture hépatiques entraînent des modifications macroscopiques susceptibles d'être détectées par les différentes techniques d'imagerie.
- l'état fonctionnel résultant des processus de fibrogénèse et de fibrinolyse. L'état fonctionnel du foie fibreux peut être évalué globalement par les tests sanguins.

Les enjeux pour les malades sont importants car une mauvaise estimation des lésions peut conduire à un traitement et une surveillance inadaptés que les lésions soient sous ou surestimées.

Actuellement les deux principaux enjeux des méthodes diagnostiques dans l'évaluation du degré de fibrose sont d'une part la détection d'une fibrose dite cliniquement significative (FCS) correspondant aux stades F2 à F4 de la classification METAVIR, et d'autre part la détection d'une fibrose sévère (F3) ou d'une cirrhose (F4). En effet, la première est une indication de traitement dans les hépatopathies post virales alors que la seconde est une indication de suivi bien codifié pour la détection des complications liées à l'hypertension portale et l'augmentation du risque de développement d'un carcinome hépato cellulaire. Cette dernière représente, par ailleurs, le facteur pronostic le plus important [1, 2].

### **1) Les moyens diagnostiques de fibrose/cirrhose**

#### **A. La PBH et ses limites.**

La biopsie hépatique joue un rôle majeur dans la gestion des patients porteurs d'hépatopathie chronique. Actuellement, elle n'apparaît plus indispensable pour le diagnostic

de la plupart des hépatopathies car de nombreux tests sanguins spécifiques sont maintenant disponibles.

Elle conserve cependant beaucoup d'indications.

C'est notamment le seul examen validé pour évaluer les lésions hépatiques (inflammation, nécrose et fibrose) en cas de maladie alcoolique du foie, d'hépatite chronique B ou toute autre cause d'hépatopathie chronique. Ces paramètres sont importants pour les décisions thérapeutiques et le pronostic particulièrement chez les patients atteints d'hépatopathies chroniques post virales. En ce qui concerne l'hépatite chronique C, des méthodes non invasives de diagnostic de la fibrose ont été développées et validées

En 2000, 16000 PBH étaient encore réalisées en France [3] et l'hépatite C représentait encore 54% des indications.

En pratique clinique, la biopsie hépatique comporte plusieurs limites.

#### **a) Faux négatifs et erreur d'échantillonnage.**

En effet, le taux admis de faux négatif pour le diagnostic histologique de cirrhose est compris entre 20 et 30 % [4] [5] . Ce taux est essentiellement lié aux erreurs d'échantillonnage. Dans les hépatopathies chroniques, la distribution de la fibrose au sein du parenchyme hépatique est hétérogène et la taille du fragment biopsique prélevé ne reflète pas toujours avec exactitude le degré d'inflammation, de fibrose ou de cirrhose puisque la biopsie n'explore que 1/50000<sup>e</sup> du foie. Ce qui a bien été montré dans la littérature particulièrement lorsque le fragment biopsié présente une taille inférieure à 25mm [6]. Par exemple, dans une étude portant sur 124 patients atteints d'hépatite chronique C ayant bénéficiés de biopsies du lobe gauche et du lobe droit hépatiques sous laparoscopie [7], dans 33% des cas les résultats étaient discordants d'au moins un stade histologique entre les différents sites de prélèvement. Une plus petite portion mais conséquente des biopsies présentaient une discordance d'au moins deux stades histologiques.

Ces erreurs d'échantillonnage doivent être bien connues pour ne pas exclure un diagnostic en cas de résultat négatif ou discordant de la PBH.

### **b) Variabilité inter et intra observateur**

Siddique et al. [8] ont montré en 2003 qu'il existait dans 45 % des cas une différence d'interprétation d'au moins un degré de fibrose entre 2 biopsies de plus de 15 mm réalisées au niveau du même point de ponction. Dans une étude de Bedossa et al[6], seules 65 % des biopsies étaient correctement classées si le fragment prélevé mesurait 15mm. Le taux de concordance atteignait 75% avec une biopsie mesurant 25 mm sans qu'une taille supérieure n'améliore de façon significative la performance diagnostique [9, 10]. Il existait également une variabilité inter-anatomopathologiste en fonction du degré de fibrose de 30% pour F1, 60% pour F2, 70% pour F3 et 20% en cas de cirrhose [11].

### **c) Les complications des PBH.**

L'évaluation de l'incidence de la totalité des complications post biopsie hépatique est difficile du fait de la variabilité des données de la littérature actuelle.

Leur délai d'apparition est précoce. Selon l'étude multicentrique, rétrospective de Piccinino et al [12], 61 % des complications apparaissaient dans les deux heures, 82% dans les 10 heures, et 96 % dans les 24h suivant la biopsie.

La douleur est la complication la plus fréquente avec une incidence variable selon les études qui pourrait atteindre au moins 84 % des patients, chiffre qui inclut l'inconfort occasionné [13]. Il s'agit en général de douleurs de faible intensité. Les douleurs d'intensité moyenne à importante ne sont présentes que dans une petite proportion de cas et doivent faire craindre une complication plus importante notamment un saignement.

Parmi ces complications plus sévères, les complications hémorragiques sont au premier plan.

Le saignement serait présent après toutes les biopsies percutanées à des degrés divers, selon les données laparoscopiques. L'incidence des hématomes intra et périhépatiques détectés en échographie au décours du geste est évalué entre 18 et 20 % [14, 15] dont la majorité est asymptomatique.

Les saignements peu sévères mais suffisants pour être douloureux, entraîner une baisse de la pression artérielle ou une tachycardie, ne nécessitant pas de transfusion ou d'interventions sont évalués entre 0,2 et 0.3% [16].



L'hémorragie sévère avec hémopéritoine nécessitant une hospitalisation avec plus ou moins transfusion, geste de radiologie interventionnelle ou chirurgie, est rapportée avec une incidence comprise entre 1/2500 et 1/10000 selon les données de différentes études rapportées par Rockey et al [17].

Ces complications sévères sont donc peu fréquentes. Leur nombre (surtout en ce qui concerne les complications hémorragiques) augmente avec, le diamètre de l'aiguille utilisée [18], le nombre de passages lors du geste et diminue avec l'expérience de l'opérateur [19].

La plupart des complications rapportées dans de vieilles études (péritonite biliaire, ponction vésiculaire, rénale, pulmonaire ou colique) sont devenues extrêmement rare depuis l'avènement de la biopsie échoguidée [3].

Pour finir, le taux de mortalité est faible, le plus fréquemment rapporté est de 1/10000 et est d'origine hémorragique [12].

La biopsie hépatique reste un outil fondamental dans la gestion des patients atteints d'hépatopathie chronique importante pour le diagnostic aussi bien que pour définir le stade de la maladie et son utilisation est recommandée tant que d'autres méthodes n'ont pas été suffisamment développées, validées et n'ont pas clairement prouvé leur supériorité. Cependant elle peut être un obstacle à la prise en charge de certains patients. Une enquête datant de 2000 a en effet révélé qu'elle était refusée par 59 % des patients contaminés par le VHC car pourvoyeuse d'angoisse chez ces patients, générant ainsi une moins bonne compliance à la prise en charge et au traitement de l'affection et que 22% des médecins généralistes avaient refusé cet examen pour leur malades[20]. De plus, elle occasionne des coûts d'hospitalisation, nécessite une équipe entraînée et comporte des limites éthiques et scientifiques à sa pratique répétée freinant son utilisation comme procédure générale pour l'évaluation du degré de fibrose hépatique. Et malgré la réunion des critères de qualité d'une PBH, que sont une taille d'au moins 25mm non fragmentée, la présence d'au moins 7 espaces portes, les erreurs d'échantillonnage ainsi que la variabilité intra et inter-pathologiste sont responsables d'erreur dans la stadification de la fibrose hépatique.

Ces limites soulignent donc l'intérêt de développer des outils diagnostiques et pronostiques complémentaires et non invasifs.

## **B. Les moyens de diagnostic non invasif de fibrose/cirrhose.**

L'intérêt des méthodes non invasives n'est pas uniquement de diminuer le nombre de PBH mais aussi et surtout d'évaluer le plus précisément possible l'état du foie afin d'identifier

les malades ayant des lésions « significatives » (relevant potentiellement d'un traitement), de surveiller leur évolution spontanément ou sous traitement et planifier le suivi. A ce titre, elles doivent donc être davantage considérées comme des méthodes complémentaires.

### **a) Les tests biologiques.**

Les marqueurs biologiques de fibrose hépatique devraient être des outils de diagnostic idéal d'évaluation du degré de fibrose. Ils sont supposés fournir des résultats précis et fiables de manière simple, économique et rapide. Plusieurs marqueurs biologiques directs et indirects ont été développés ces dernières années et sont largement utilisés en pratique clinique. Combinés à des données cliniques ils ont pour but de différencier les patients porteurs de fibrose significative (F2, F3, F4) de ceux porteurs de fibrose minime (F1) ou absente (F0).

Bien que majoritairement développés à partir de populations avec hépatite chronique virale C active, ces tests sont de plus en plus utilisés en pratique dans d'autres situations cliniques.

Il s'agit de la combinaison de plusieurs marqueurs sanguins dont le nombre est variable en fonction du test avec un ajustement sur le sexe et l'âge.

Le développement des marqueurs dits directs est basé sur les modifications de la matrice extracellulaire au cours des différents stades de fibrose avec un taux plus ou moins élevé des composants de la matrice extra cellulaire dans le sang ( acide hyaluronique , collagènes, laminine...).

Les marqueurs indirects de fibrose reflètent l'altération de la fonction hépatique (score APRI...).

La plupart des études ont été réalisées chez des patients porteurs d'une hépatite C chronique. Seul le Fibrotest a été réellement testé dans les quatre autres hépatopathies chroniques les plus fréquentes (stéatohépatite non alcoolique, post éthylique, virale B et post VIH) avec des résultats similaires en ce qui concerne la valeur diagnostique selon une méta analyse récente[21].

Dans une méta analyse récente [22] qui réunissait 6378 patients porteurs d'hépatite chronique B ou C ayant bénéficié à la fois du Fibrotest et de la PBH, l'AUROC moyenne pour le diagnostic de fibrose significative était de 0,84 (IC95% : 0,83-0,86) sans différence significative entre les deux types d'hépatopathies post virales.

Plusieurs études ont comparé les performances diagnostiques des différents tests ( Fibrotest, FibroMètreV®, MPIII). Leroy et al [23] retrouvaient des AUROC pour le FibroMètreV® et

le score Forns allant respectivement de 0.86 à 0.78 pour le diagnostic de fibrose significative; et de 0.91 à 0.78 pour discriminer les fibroses extensives (F3-F4) des autres stades de fibrose. La performance diagnostique des scores en association a également été étudiée.

La principale limite à l'utilisation clinique de ces marqueurs «directs» serait leur indisponibilité dans la plupart des hôpitaux en tant qu'examen de routine. Cependant, une enquête récente concernant les pratiques d'utilisation des marqueurs non invasifs en France chez les malades atteints d'hépatite C montre que le Fibrotest est utilisé de façon large (81% des 546 hépatologues ayant participé à cette enquête) aboutissant à une diminution significative du nombre de biopsies hépatiques, chez plus de la moitié des patients lorsque l'utilisation du FibroScan est aussi prise en compte.[24].

Par ailleurs, ces marqueurs ne sont pas hépatospécifiques et leur taux peut être influencé par les changements de clairance et d'excrétion (augmentation de l'acide hyaluronique en post prandial et chez les patients âgés porteurs d'un état inflammatoire chronique tel que la polyarthrite rhumatoïde).

Enfin, les faibles degrés de fibrose ne peuvent être détectés par aucun de ces marqueurs biologiques.

## **b) l'imagerie et la mesure de l'élasticité hépatique.**

### **- élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®).**

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore a été proposée comme moyen non invasif de diagnostic et de quantification de la fibrose hépatique. Le but est de quantifier la capacité d'un milieu à se déformer lorsqu'il est soumis à une contrainte mécanique. Le transducteur génère des ondes de choc de basse fréquence (50 Hz) en regard du foie, produisant une onde de cisaillement qui va se propager à travers le foie. Il suit la progression de l'onde mécanique permettant de connaître la vitesse de propagation, elle-même proportionnelle aux propriétés mécaniques du milieu. La mesure de la vitesse de propagation de cette onde à travers le parenchyme hépatique permet d'estimer l'élasticité de ce parenchyme : module d'Young exprimé en Kilo-Pascal. Le volume exploré correspond à un cylindre de parenchyme hépatique de 1 cm de diamètre et de 2 à 4 cm de profondeur, situé à 2,5 cm de la peau et est donc au minimum cent fois supérieur à l'échantillon tissulaire ramené par la biopsie hépatique.

Cette méthode a été largement évaluée dans de nombreuses études chez des patients porteurs d'hépatopathies chroniques et comparée aux résultats de la PBH. En dehors de certains cas (fibrose minime, stéatose intéressant plus de 25 % des hépatocytes et surpoids à partir d'un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>) elle présente une bonne reproductibilité [25] et son apprentissage est rapide [Kettaneh, 2007 #74].

Une méta-analyse récente [26] a repris les études publiées entre 2002 et 2007 comparant l'élastométrie ultrasonore aux résultats histologiques dans les hépatopathies chroniques. L'AUC moyenne pour le diagnostic de fibrose significative, fibrose sévère et cirrhose étaient respectivement 0,84 (IC 0,82-0,86); 0,89 (IC 0,88-0,91) et 0,94 (IC 0,93-0,95). Le FibroScan est donc performant en ce qui concerne la différenciation entre la cirrhose et l'absence de cirrhose avec une valeur seuil optimale à 13,01 Kpa sans différence selon le type d'hépatopathie. Dans une étude plus récente portant sur 298 patients porteurs d'hépatite C chronique compensée, le FibroScan® était la méthode non invasive la plus précise pour la détection précoce des cirrhoses en comparaison des autres méthodes disponibles (marqueurs biologiques), et permettrait dans ces cas d'éviter la réalisation d'une biopsie dans 90 % des cas [27]. Une étude récente [28] suggérait que l'utilisation du FibroScan® par des cliniciens peu expérimentés dans le domaine des maladies du foie pourrait leur permettre d'améliorer leur performance pour le diagnostic de cirrhose virale C surtout chez les médecins peu expérimentés en hépatologie dont la performance rejoignait celle des seniors grâce à cet examen. Sa précision diagnostique diminue pour les faibles degrés de fibrose (F1 et F2).

Ses principales limites sont en premier lieu, techniques avec des mesures impossibles en cas d'obésité (IMC supérieur à 28) ou d'ascite. Mais on note également une diminution de sa performance diagnostique en cas d'hépatite aiguë [29], ou de cholestase extra hépatique surajoutée ayant tendance à surestimer les lésions.

Le taux d'échec du FibroScan® est rapporté à 4,5% dans l'étude de Foucher et al [30] portant sur 2114 patients.

Enfin, son accessibilité est actuellement réduite, l'appareil n'étant disponible que dans un petit nombre de centres en France.

### **- élastographie par résonance magnétique et imagerie de diffusion.**

Pour l'évaluation de l'élasticité du foie, une sonde externe placée dans le dos du patient, envoie des ondes de vibration à basse fréquence (60 Hz) à travers le foie et mesure le signal

en séquence spin écho. Cette séquence permet d'obtenir une « carte » de l'élasticité et de la viscosité hépatique. Plusieurs études ont confirmé sa faisabilité pour l'évaluation quantitative de la fibrose hépatique notamment une étude [31] comparant l'élastographie par résonance magnétique de 30 volontaires sains à celle de 50 patients porteurs d'une hépatopathie chronique histologiquement prouvée. Cette étude permettait de discriminer avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 99% les patients porteurs d'une fibrose quelque soit le degré, des patients présentant un parenchyme hépatique sain, avec une valeur seuil de 2,93Kpa. L'AUC pour le diagnostic de fibrose significative pour une valeur seuil de 4,93Kpa (sensibilité : 86 % ; spécificité : 85%). était de 0,9988. Une étude prospective plus récente [32] portant sur 96 patients suggérait que la précision diagnostique de l'élastographie par résonance magnétique était meilleure que celle de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de fibrose significative et confirmait ces données (AUC : 0,99 vs 0,84 avec  $p < 0,005$ ).

Une autre approche consiste en une évaluation par imagerie de diffusion basée sur la mesure du coefficient apparent de diffusion (ADC) influencé par l'hydratation et le statut métabolique du foie. Les études réalisées montrent une diminution de l'ADC au sein du foie fibreux avec cependant des différences relativement faibles [33].

Les avantages théoriques de ces explorations par IRM sont d'une part la possibilité d'analyse de la totalité du foie, et d'autre part leur réalisation possible chez des patients obèses (dans les limites de réalisation de l'IRM) et/ou ascitiques.

Ces deux techniques récentes nécessitent cependant d'être évaluées par d'autres études afin de connaître plus précisément leur valeur diagnostique. Cependant, malgré des premiers résultats très encourageants puisqu'il n'existe quasiment pas d'erreur pour le diagnostic de fibrose significative (AUC très proche de 1), leur réalisation représente un certain coût et un temps d'examen assez long, constituant des facteurs limitant à leur utilisation en pratique clinique quotidienne pour l'évaluation de la fibrose hépatique.

## **2) L'échographie comme moyen diagnostique dans les hépatopathies chroniques.**

La cirrhose est un état chronique, diffus et progressif caractérisé par une fibrose et la transformation de l'architecture parenchymateuse hépatique en une structure multinodulaire. Ces modifications histologiques entraînent des changements morphologiques détectables par

les différents moyens d'imagerie. Une étude récente [34] comparant différentes techniques retrouvait une légère supériorité de l'IRM et de la tomodensitométrie pour le diagnostic de cirrhose par rapport à l'échographie mais sans différence significative. Les meilleurs signes prédictifs indépendants de cirrhose étaient cependant différents pour chacun d'entre eux : changements morphologiques (surface et contours) avec une sensibilité et une spécificité de 38,4 et 88,8% pour l'échographie ; manifestations liées à l'hypertension portale et modifications au sein du parenchyme hépatique pour l'IRM (67,5 et 68,3%) et la TDM (77,1 et 67,6%).

L'échographie a donc une sensibilité relativement faible pour le diagnostic de cirrhose mais par certains critères apparaît très spécifique. Elle est globalement l'examen le plus utilisé du fait de son faible coût, de sa facilité de réalisation et de sa grande acceptabilité par les patients notamment par son caractère non invasif et non irradiant.

#### **A. Echographie conventionnelle.**

L'échographie a donc une place importante dans l'évaluation des hépatopathies chroniques et notamment au stade de cirrhose. C'est par ailleurs l'outil le plus utilisé associé au dosage de l'alpha foeto protéine pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire dans le suivi des patients porteurs d'hépatites chroniques post virales.

La sensibilité et la spécificité diagnostiques de l'échographie pour le diagnostic de cirrhose varient largement en fonction des études, des paramètres testés et de leur éventuelle association. Ce diagnostic est basé sur des signes intra et extra hépatiques qui ont été largement décrits dans la littérature.

##### **a) Signes morphologiques extrahépatiques.**

Les signes extrahépatiques tels que la splénomégalie, l'ascite et les autres signes d'hypertension portale conséquences de la cirrhose, sont facilement identifiables et témoignent d'un stade déjà avancé de la maladie.

Une splénomégalie définie comme une rate ayant un grand axe de plus de 12,5 cm serait un des meilleurs signes avec l'ascite pour dépister une fibrose hépatique de stade F3 et F4 de METAVIR avec une sensibilité de 76%[35]. L'augmentation de taille de la rate serait corrélée

au stade fibrose passant de 10,6 cm de grand axe pour les stades F0 à plus de 12,6 +/- 2,1 pour F4 avec une différence significative. Pour le diagnostic précoce de cirrhose une rate de 12,1 cm de grand axe aurait une sensibilité de 0,6, une spécificité de 0,75 une précision diagnostique de 0,74, et une valeur prédictive négative 0,95 [36].

Parmi les autres signes d'hypertension portale la présence d'une circulation veineuse collatérale avait selon Vilgrain [37] une sensibilité de 83% et une spécificité de 100%. Cependant leur recherche est difficile pour des radiologues inexpérimentés comme l'a montré Tissot.

L'ascite recherchée dans les gouttières pariéto-coliques et l'espace inter hépato-rénal aurait pour les stades de fibrose sévères et cirrhose une sensibilité de 76% [35].

Ces signes sont cependant communs à d'autres maladie au contraire des signes morphologiques intra hépatiques tels que l'hépatomégalie, l'hypertrophie du lobe caudé ou d'autres signes indirects tels que l'hyperéchogénicité et l'hétérogénéité du parenchyme hépatique ou les contours irréguliers.

#### **b) Signes morphologiques hépatiques.**

L'hépatomégalie avait une sensibilité de 80,5% et une spécificité de seulement 28,5% selon Richard et al [38]. Dans l'étude de Di Lelio [39], 63% des patients cirrhotiques avaient une hépatomégalie contre 67% de patients non cirrhotiques. Enfin, dans l'étude de Aube et al [35], la précision diagnostique (exprimée en pourcentage de patients bien classés) de l'hépatomégalie pour le diagnostic de cirrhose en échographie était de 70%. Cependant, dans cette étude, il existait un chevauchement des valeurs de flèche hépatique droite avec des valeurs seuils mal définies : 14+/-2 cm chez les patients non cirrhotiques versus 16+/-3 cm chez les patients cirrhotique en avant du rein droit et 13+/-2 cm versus 15+/-3cm sur la ligne médioclaviculaire. Les chiffres sont donc très variables d'une étude à une autre. L'évaluation de la taille du foie en échographie est pour cette raison controversée. Plusieurs études [40] ont proposé des méthode de mesures et actuellement aucune n'a réellement fait ses preuves. Actuellement, il n'existe aucune standardisation des méthodes de mesure, ce critère n'apparaît donc pas très fiable .

Le rapport lobe hépatique droit/lobe hépatique gauche diminué avait une sensibilité de 74% et une spécificité de 100%. Ces valeurs sont bonnes, cependant en pratique les différentes

dimensions sont également difficile à prendre en échographie (interfaces gazeuses pulmonaires et digestives), et peu reproductibles d'un radiologue à un autre.

En ce qui concerne le lobe caudé de multiples indexes ont été testés (mesures dans les trois dimensions, rapport lobe caudé/lobe gauche,...). Le ratio lobe caudé/foie droit, sur une coupe passant par la division portale semble le plus fréquemment retenu. Un ratio à 0,61 était retrouvé chez les patients cirrhotiques versus 0,3 chez les sujets contrôles. La valeur seuil était de 0,43 pour une sensibilité de 73% et une spécificité de 95%[41]. L'hypertrophie du lobe caudé avait une concordance inter observateur de 0,70 et un degré de liaison avec les résultats de la biopsie de 0,35 selon Colli et al.

Pour le segment IV, sur une coupe légèrement oblique passant par la fossette vésiculaire et le sillon falciforme, une diminution du diamètre transverse était observée chez les patients cirrhotiques avec une limite à 30mm (non cirrhotiques: 43+/-8mm; cirrhotiques: 28+/-9mm) [42].

Parmi les nombreuses études relativement anciennes puisque la plupart des publications datent d'il y a plus de 10 ans, il est difficile de cibler les signes morphologiques ayant une importance majeure pour le diagnostic de cirrhose. Cependant, il semblerait que ce soit la dysmorphie hépatique à prendre en compte. Différents index décrits pour quantifier cette dysmorphie [41] [43] :

- l'augmentation de la hauteur du foie droit en avant du rein
- le rapport du foie droit sur foie gauche sur une coupe horizontale, diminué.
- le rapport du segment I sur le foie droit sur une coupe horizontale >0,61.
- le volume du segment I spécificité et sensibilité de 95%

En somme, il s'agit de l'hypotrophie du foie droit et du segment IV, de l'hypertrophie du lobe gauche et du segment I.

L'ensemble de ces signes a été testé pour la cirrhose et non pour l'évaluation des stades de fibrose inférieurs à F4.

Deux signes échographiques semblent cependant importants pour le diagnostic de cirrhose et fibrose : l'hétérogénéité du parenchyme hépatique et la nodularité de la surface du foie.

En échographie, l'échostructure hépatique est modifiée avec un foie qui apparaît granité du fait de la fibrose séparant les nodules de régénération millimétriques, et accentuant les interfaces et la diffraction des ultrasons. À la surface du foie ces bandes fibreuses vont rétracter la capsule hépatique et être ainsi, avec la présence des nodules de régénération, responsables de l'aspect irrégulier de la surface hépatique



L'échogénicité grossière, l'aspect brillant et l'atténuation des échos en profondeur sont des signes subjectifs qui dépendent du matériel utilisé.[39]. L'aspect grossier multihétéronodulaire du foie n'est pas spécifique du diagnostic de cirrhose puisqu'il est en outre observé en cas de foie tumoral. Par ailleurs, l'aspect hyperéchogène est visualisé en cas de stéatose qui peut être observé en dehors de cirrhose. Le caractère atténuant est également peu spécifique et peu sensible (78,5 et 58%[38]).

Zheng et al[44] ont étudié la valeur de l'échographie dans l'évaluation de la fibrose hépatique et de la cirrhose non décompensée comparée aux sérologies, et à l'histologie et trouvé que l'échostructure hépatique et la surface hépatique étaient trois facteurs indépendants prédictifs de la fibrose hépatique. La précision diagnostique de l'échographie dans cette étude pour la cirrhose compensée était de 80,7%.

L'aspect nodulaire et irrégulier de la surface hépatique est corrélé aux stades avancés de fibrose mais ces anomalies ne reflètent pas définitivement le diagnostic histopathologique en échographie conventionnel. En effet, dans l'étude de ShenL et al [36] dans laquelle l'exploration avait été réalisée avec une sonde abdominale standard portant sur 324 patients porteurs d'hépatopathies chroniques post virales, 97% des patients F0 et 66% des patients F4 avaient une surface lisse en échographie. Et seulement 13,7% des patients F4 présentaient une surface en dent de scie.

Par ailleurs, de même que la détection de l'aspect nodulaire de la surface hépatique à la sonde d'échographie conventionnelle est sensibilisée par la présence d'ascite, Filly et al [45] ont montré que celle-ci apparaissait plus évidente au niveau des surfaces hépatiques « profondes » (interfaces foie-rétropéritoine, foie-graisse périvésiculaire et foie-ligament) qu'au niveau de l'interface entre le foie et la paroi abdominale antérieure.

L'échographie a l'avantage d'être non invasive, peu coûteuse et reproductible pour ce diagnostic. Cependant, tous les signes morphologiques ne sont pas spécifiques et bien que certains aient une bonne sensibilité, ils peuvent difficilement servir de critères dans le dépistage d'une cirrhose ou d'une fibrose sévère.

Par ailleurs, sa précision diagnostique peut être affectée par plusieurs facteurs en fonction des signes recherchés, et notamment la variabilité inter et intra observateur et l'expérience de l'opérateur. Une étude [46] suggérait que la concordance inter échographiste était bonne à excellente pour les principales caractéristiques du foie (notamment la surface hépatique), du tronc porte et de la rate et médiocre en ce qui concerne la détection des voies de dérivation veineuse systémique, l'évaluation du lobe caudé et surtout le diagnostic de cirrhose. Il n'existait pas de différence significative entre les juniors et les seniors mais la détection de

certain paramètre était meilleure pour les radiologues spécialistes par rapport aux radiologues généralistes notamment pour le diagnostic de cirrhose. Colli et al [47] ont confirmé une bonne concordance inter observateur avec des coefficients  $\kappa$  compris entre 0,70 et 0,80 pour l'évaluation de l'hypertrophie du lobe caudé, la surface hépatique nodulaire et la détection des anomalies de flux dans les veines hépatiques.

D'autres facteurs sont également responsables d'une diminution de la qualité de l'exploration (ascite, gaz intestinaux et mauvais réglages des paramètres d'acquisition des images).

## **B .Echographie haute résolution et étude de la surface hépatique.**

### **a) Intérêt et performance diagnostique.**

L'échographie haute résolution de la surface hépatique pour le diagnostic de cirrhose a fait l'objet de plusieurs études. Il s'agit d'un test diagnostique non invasif, contributif, facile et qui serait reproductible.

Celle-ci apparaît plus performante qu'une exploration par une sonde d'échographie abdominale standard (3,75 MHz) pour détecter de minimes changements de la surface hépatique dans l'évolution des hépatopathies chroniques. Elle fournit des informations qui apparaissent bien corrélées aux données laparoscopiques et histologiques [48].

La surface hépatique peut être micro ou macronodulaire selon que les nodules de régénération mesurent moins ou plus de 3mm. Seul le pouvoir séparateur de la sonde haute résolution permet d'appréhender les micronodules. La surface du foie correspond en échographie à une ligne hyperéchogène ne mesurant pas plus d'un mm d'épaisseur et sans signe d'irrégularité. Cette ligne hyperéchogène apparaît comme une ligne en pointillé en cas de cirrhose micronodulaire.

En cas d'hépatopathie diffuse, les irrégularités de la surface hépatique correspondent aux nodules de régénération et aux septas, dont la présence marque le diagnostic de cirrhose. Leur détection est sensibilisée par la présence d'ascite ou lorsqu'on utilise une sonde haute fréquence.

L'étude de Di Lelio [39] portant sur trois groupes (sains, cirrhotiques et métastases hépatiques) a montré qu'une surface hépatique irrégulière étudiée avec une sonde de 5 MHz avait une sensibilité diagnostique de cirrhose de 88% et une spécificité de 95% (taux de faux

positifs de 12%) [39]. Ces résultats ont été corroborés par l'étude de Ferral et al [49] Par contre, l'étude de Ladenheim et al [50] réfutait la validité des données de ces études en trouvant une surface hépatique normale à l'échographie chez 7 cirrhotiques sur 8 et une surface irrégulière chez 42 patients non cirrhotiques.

L'étude de Simonosky réalisée avec une sonde de 7,5MHz dans une population ayant une prévalence de cirrhose se 49%, vérifiée histologiquement ou par laparoscopie, la sensibilité était de 91,1 %, la spécificité de 93,5%, et le valeurs prédictives positive et négative respectivement de 93,2 % et 91,5 % pour le diagnostic de cirrhose [51]. L'aire optimale de détection serait la surface antérieure du foie gauche, ce qui permet de s'affranchir de la présence des côtes [50, 51].Cependant la surface hépatique des deux lobes doit être étudiée en raison de l'atteinte parfois focale de la cirrhose.

Souvent, l'espace entre la capsule hépatique et les autres structures membraneuses préhépatiques comme le péritoine pariétal et viscéral ainsi que le fascia transverse pré péritonéal est virtuel, ces éléments se confondant en une ligne hyperéchogène. L'interposition de graisse préperitonéale dans cet espace ou des irrégularités du péritoine ou du fascia transverse peuvent être responsables de fausses images d'irrégularités hépatiques, que l'on peut rectifier par l'analyse de l'image au cours du cycle respiratoire [51].

Colli et al [47] ont également montré dans leur étude portant sur 300 cas que la surface nodulaire hépatique avait de meilleures spécificité et valeur prédictive positive (respectivement 95 et 86 %) que les autres critères échographiques que sont l'hypertrophie du lobe caudé (91 et 72%) ou encore les modifications du flux veineux hépatique (76 et 57%) pour la détection des cirrhoses avérées et des fibroses sévères. La sensibilité était cependant seulement de 54%.

Dans un étude plus récente [52] portant sur 103 patients porteurs d'hépatopathies chroniques post virales B et C, il existait une bonne corrélation entre le degré de fibrose et les irrégularités de surface constatée à la sonde haute résolution avec un coefficient  $\rho$  de Spearman à 0,90. Les discordances étaient observées chez les patients porteurs de fibrose significative selon METAVIR traduisant une sous estimation. Il n'y avait pas de patients surestimés pour le diagnostic de fibrose significative .

L'échographie haute résolution peut également être utile pour l'analyse du parenchyme. L'image obtenue permet une approche macroscopique directe tendant à s'approcher d'une vision coelioscopique ou laparoscopique du foie. Cependant cette technique est opérateur dépendant et d'analyse subjective. L' hétérogénéité du parenchyme a été rapportée comme ayant une sensibilité de 92 % et une spécificité de 84% pour le diagnostic de fibrose extensive

(Stades F3 et F4 de METAVIR) [53]. Pour Nishiura et al [52], il existait également une bonne corrélation entre les modifications du parenchyme hépatique en échographie et le score de fibrose ( $\rho$  de Spearman à 0,88).

En somme l'échographie haute résolution même utilisée seule pour l'évaluation de la fibrose hépatique par l'intermédiaire des changements observés au niveau de la capsule hépatique apparaît être très intéressante. Elle présente cependant certaines limites.

#### **b) Limites de l'échographie haute résolution .**

Une des limites de l'échographie haute résolution est une diminution de la qualité de l'image au delà de deux centimètres de profondeur par rapport à la surface cutanée. Son utilisation est donc limitée chez les patients obèses du fait d'une augmentation de l'atténuation des échos au travers de la graisse sous cutanée. Le manque d'échogénicité pourrait théoriquement diminuer la précision de l'analyse de ces irrégularités puisqu'elle diminue la qualité de l'exploration échographique en général. Nous n'avons cependant pas de données précises à ce sujet.

Par ailleurs, l'irrégularité capsulaire est aussi retrouvée chez des patients présentant de multiples métastases hépatiques. Ces cas représentaient des faux positifs dans l'étude de Di Lelio, ce qui montre bien que les images échographiques doivent toujours être interprétées avec le contexte clinique. Dans ces cas, en revanche, les nodules métastatiques étaient toujours de taille supérieure à un centimètre et d'échostructure différente de celle du parenchyme adjacent.

Quelques faux négatifs sont retrouvés dans les différentes études. Ils sont peu nombreux dans l'étude de Di Lelio (3%) et ont été attribués à la proximité du péritoine et de la capsule hépatique qui pourrait masquer les irrégularités sur cette dernière puisque aucune cause évidente n'avait été retrouvée. Dans l'étude de Collo et al, le pourcentage de faux négatifs pour le diagnostic de cirrhose atteignait 26%.

En somme, l'exploration de la surface hépatique apparaît être un signe utile pour le diagnostic de cirrhose et de fibrose sévère et plus particulièrement lorsqu'elle est réalisée à l'aide d'une sonde d'échographie haute résolution. La détection de ses irrégularités constitue un indicateur positif entrant dans la composition de la plupart des scores échographiques pour le diagnostic de fibrose sévère. Cependant, en fonction des études, la prévalence de cette surface irrégulière et nodulaire est très variable. Les différences observées peuvent être dues

aux différences ou à la subjectivité des définitions utilisées pour qualifier cette surface en échographie ou à d'autres paramètres techniques ou histologiques, ceux ci n'ayant pour l'instant pas été étudiés. La place de l'échographie haute résolution pour le diagnostic de fibrose minimale ou significative (F2) reste encore à évaluer car seule une étude à faible effectif mais dont les résultats sont encourageants a été retrouvée dans la littérature.

### **C . Place de l'écho doppler et de l'échographie de contraste.**

L'utilisation de l'écho doppler couleur dans le diagnostic et l'évaluation du degré de fibrose dans une hépatopathie chronique est basée sur l'hypothèse que les altérations hémodynamiques hépatiques dues aux changements liés à l'inflammation chronique peuvent refléter indirectement les altérations histologiques.

Une diminution de la vitesse au sein du tronc porte par rapport à des sujets contrôles a été rapportée dans plusieurs études [54, 55]. Par exemple, Iliopoulos et al retrouvait une vitesse moyenne au sein du tronc porte de 21,4 cm/s pour les patients porteurs d'une hépatopathie au stade de fibrose sans cirrhose vs 15,65 cm/s chez les patients cirrhotiques. Gaiani et al [56] ont montré que la vitesse au sein du tronc porte était la seule variable hémodynamique qui était indépendamment associée aux aspects histopathologiques en cas d'hépatite chronique post virale. Ces modifications s'accompagnent d'une augmentation de diamètre du tronc porte pour les stades de fibrose élevée. Cette augmentation du diamètre du tronc porte de plus 13mm a cependant une sensibilité faible rapportée à 40% [37] pour le diagnostic d'hypertension portale. Dans l'étude prospective de Shen et al [36] portant sur 324 patients, il n'existait pas de variation significative de ces deux mesures entre les différents stades de fibrose notamment entre F4 et F0.

L'élévation significative des index de résistance au sein de l'artère hépatique a également été décrite [55] chez les patients porteurs de cirrhose par rapport aux patients porteurs d'hépatite chronique post virale de score de fibrose inférieur à F4. Il n'existait pas d'influence du degré de fibrose (F1, F2 ou F3) et l'AUROC était à 0,66. Dans cette même étude, la précision diagnostique de l'écho doppler couplé au résultat du volume splénique (afin de différencier les cirrhoses des hépatopathies post virales n'ayant pas atteint le stade de cirrhose) était de 82,15%.

Hirata et al [57] ont décrit une augmentation significative ( $p < 0,01$ ) du rapport artérioporte (vitesse maximale dans l'artère hépatique/vitesse maximale dans le veine porte à droite et à

gauche) chez les patients porteurs d'une fibrose sévère en comparaison de ceux porteurs d'une fibrose faible à modérée 5,83 vs 4,47 et 3,04 en moyenne. Ce rapport apparaissait dans cette étude comme un facteur indépendant utilisable comme test non invasif pour le diagnostic du degré de fibrose dans les hépatopathies chroniques.

Dans d'autres études [58] aucune de ces modifications n'est mise en évidence ce qui rend peu fiables ces paramètres pour l'évaluation de la fibrose hépatique.

Les modifications du flux dans les veines sus hépatiques semble intéressant [58]. Celui-ci normalement triphasique devient monophasique chez les patients présentant une fibrose sévère ou une cirrhose avec une faible sensibilité (<57%) mais une spécificité atteignant 76%[47]. Ce signe est particulièrement sensible aux modifications des pressions intra-thoraciques et intra-abdominales, son recueil doit donc être réalisé en dehors de toute inspiration bloquée et aux changements de rythme cardiaque. Pour d'autres équipes, sa spécificité atteint 78 à 100 % et sa performance diagnostique 74 %.

En définitive, les données de la littérature sont contradictoires. L'écho doppler semble peu fiable en partie par le manque de reproductibilité et probablement également par le manque de standardisation des techniques de mesure.

L'avènement de l'échographie avec injection de produit de contraste (microbulles : Sonovue, Levovist) a montré des résultats encourageants [59, 60]: il existe une diminution du temps de transit d'un bolus de produit de contraste chez des patients cirrhotiques versus des patients non cirrhotiques avec ou sans hépatopathies chroniques. Ces données ont été confirmées par une étude récente pour laquelle un seuil à 13s pour le temps de transit (entre le réseau porte et sus hépatique) avait une performance diagnostique pour la fibrose extensive de 78,8% , une spécificité de 78,6% , une sensibilité de 78,9 % et des VPP et VPN respectivement de 78,3% et 83,3% [61].

### **C. Scores échographiques de diagnostic de fibrose et cirrhose.**

Certains auteurs ont proposé des scores échographiques regroupant certains des items ci dessus afin d'augmenter les performances diagnostiques de l'échographie.

Pour Shen L[36], les différents grades de fibrose ne peuvent pas être différenciés de façon satisfaisante en échographie par utilisation d'une sonde abdominale basse fréquence. Un seul paramètre échographique est limité en sensibilité et spécificité pour le diagnostic de cirrhose débutante. Mais une cirrhose débutante pourrait être exclue en utilisant deux ou trois

paramètres quantitatifs et qualitatifs et plus particulièrement la taille de la rate, le diamètre de la veine splénique, et l'étude de la surface hépatique car la valeur prédictive négative de ces trois paramètres échographiques quantitatifs est élevée.

Gaiani [56] a montré que 82,2% des cirrhoses peuvent être détectées chez des patients porteurs de cirrhose compensées d'étiologies variées en utilisant un score échographique basé sur deux paramètres échographiques que sont la surface nodulaire et le flux portal.

Pour Aubé et al [35] la cirrhose pouvait être correctement diagnostiquée chez 82 à 86% des patients ayant une hépatopathie chronique par la conjonction de plusieurs critères échographiques : les grands axes hépatiques et spléniques, l'ascite, la vitesse dans le tronc porte, la surface hépatique, la dysmorphie hépatique et la variation respiratoire de la veine splénique.

Les principaux scores échographiques intègrent donc souvent la nodularité de la surface hépatique compte tenu des bonnes valeurs de spécificité. Ces scores sont intéressants pour le diagnostic des fibroses sévères et pour la plupart pour la cirrhose.

L'utilisation de la sonde d'échographie haute résolution permet d'augmenter la performance diagnostique de ces scores.

Colli et al ont proposé un score intégrant la nodularité de la surface hépatique explorée à l'aide d'une sonde de surface, les modifications du flux veineux sus hépatiques et l'hypertrophie du lobe caudé qui aurait pu éviter la réalisation de 22% des biopsies hépatiques pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose.

Nishiura en intégrant l'exploration de la surface hépatique, du parenchyme hépatique et des bords hépatiques obtenait un système de score échographique parfaitement sensible (100%) pour diagnostiquer une cirrhose. Par ailleurs, il existait une excellente corrélation de ce score incluant ces trois paramètres conjugués avec le degré de fibrose (même minime) selon METAVIR puis que le coefficient  $\rho$  était de 0,95.

Parmi toutes ces méthodes de diagnostic non invasif de fibrose hépatique certaines ont clairement montré leur utilité et leur fiabilité faisant partie des recommandations actuelles et à utiliser en première intention. D'autres ont été inclus dans des algorithmes décisionnels qui pourraient permettre d'éviter un certain nombre de PBH.

### **3) Recommandations et algorithmes diagnostiques .**

Actuellement, les recommandations et algorithmes proposés intéressent essentiellement les patients porteurs d'hépatite chronique C et sont pour certains élargis aux autres hépatites chroniques postvirales.

Seuls quelques tests non invasifs ont été validés en France, le Fibrotest (biopredictive, Paris), le FibroMètre, l'Hépascore et le FibroScan®. Leur usage est restreint aux malades atteints d'hépatite chronique C, jamais traités et sans comorbidité. La réalisation d'une de ces deux méthodes (test sanguins ou FibroScan®) est recommandée en première intention.

L'ASA (Amélioration du Service Attendu) de ces deux techniques c'est-à-dire le bénéfice supplémentaire qu'elles apportent évalué par rapport à la PBH est estimée modérée (III) selon l'HAS [62] car :

- i) il s'agit de méthodes non invasives, contrairement à la PBH,
- ii) leur coût est inférieur à celui de la PBH,
- iii) leurs performances diagnostiques ne sont pas parfaites (en particulier pour la fibrose), comme pour la PBH d'ailleurs.
- iv) la mesure de la fibrose/cirrhose hépatique n'est qu'un des éléments participant à la prise en charge des patients.

Le choix initial est surtout fondé sur les limites respectives de chaque test : le FibroScan® sera préféré chez les malades ayant des anomalies connues des paramètres constitutifs du Fibrotest (par exemple une maladie de Gilbert ou une hémolyse); à l'inverse le Fibrotest sera privilégié si le sujet est obèse (cause fréquente d'impossibilité technique du FibroScan®). Il est recommandé de s'assurer de la qualité de réalisation du test. En cas de non validité technique du premier test, ou de non cohérence clinique du résultat, il est recommandé de recourir à l'autre test non invasif et/ou à la PBH.

Des algorithmes à utiliser en première intention ont été proposés ces dernières années pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique.

Celui de L Castera et al [63] apparaît le plus fiable. Il est basé sur la combinaison du FibroScan® et du Fibrotest. En effet dans une étude réalisée sur 183 patients porteurs d'une hépatite chronique C [64], les performances du FibroScan® étaient similaires à celles des marqueurs sériques (Fibrotest) pour le diagnostic de fibrose significative. Leur combinaison offrait une meilleure performance diagnostique à la fois pour le diagnostic de fibrose significative et pour le diagnostic de fibrose sévère. Lorsque ces deux techniques étaient en accord, ce qui était le cas dans 70 à 80% des cas, leurs résultats apparaissaient également en



accord avec ceux de la PBH dans 84% des cas pour la fibrose significative, 95% pour la fibrose sévère et 94% pour la cirrhose. En cas de désaccord, il y a une nécessité à recourir à la PBH. En utilisant cet algorithme la PBH aurait pu être évitée chez la majorité des patients de l'étude précédemment citée soit 77% des patients.

Un autre algorithme (SAFE :Sequential Algorithm for Fibrosis Evaluation) utilisant une combinaison de marqueurs biologiques (APRI et Fibrotest) a été proposé et testé sur une population de malades atteints d'hépatite C chronique et pourrait permettre d'éviter le recours à une PBH chez 50% des patients quand il s'agissait d'identifier une fibrose significative et dans plus de 80% des cas lorsqu'il s'agissait de détecter une cirrhose. De même, le recours à la biopsie serait réduit de 36% lorsque cet algorithme était utilisé pour différencier une fibrose significative d'une cirrhose [65]

Enfin, un algorithme proposé par Paggi et al [66] combinant l'APRI et la nodularité de la surface hépatique évaluée en échographie permettait de confirmer ou d'exclure une fibrose sévère (F3-F4) dans 54% des cas et suggérait une haute probabilité diagnostique dans 16 autres % rendant la biopsie hépatique inutile dans ces cas.

Dans la littérature, à ma connaissance, les autres techniques d'imagerie n'ont pas fait l'objet d'algorithmes décisionnels ou de recommandations en ce qui concerne l'évaluation de la fibrose.

Actuellement selon l'HAS, en dépit de leur performance potentielle, les techniques d'imagerie (principalement représentées par l'échographie Doppler) n'ont qu'une place réduite dans la démarche diagnostique du fait de leurs limites, notamment de la nécessité d'un opérateur expérimenté [67]. Il convient d'insister cependant sur la place essentielle de ces méthodes dans le bilan initial et le suivi des patients.

#### **4) Diagnostic informatique et imagerie médicale.**

Ces méthodes ont une application de plus en plus large dans le domaine de l'imagerie médicale et sont devenues un enjeu majeur de recherche. Il convient cependant de distinguer deux concepts légèrement différents : le CAD (Computed Aided diagnosis) et le diagnostic automatisé par l'ordinateur. La différence majeure entre ces deux méthodes est la manière dont sont utilisés les résultats de l'ordinateur pour le diagnostic. Leur principal point commun est une analyse quantitative des données radiologiques et la nécessité de développer des algorithmes informatiques.

**a) Le diagnostic assisté par l'ordinateur (CAD)**

Le CAD fournit au radiologue une seconde opinion pour l'aider dans l'interprétation des images radiologiques et ainsi augmenter la précision et la robustesse de son diagnostic radiologique. Le champ d'application du CAD est large et est détaillé dans une revue de la littérature de K Doi [68]. Il est notamment utilisé pour la détection et la classification des nodules pulmonaires sur une radiographie ou un scanner thoraciques, la détection des anévrysmes intracrâniens en IRM, la détection des polypes en coloscanner et des microcalcifications sur une mammographie. Dans ce cas, les performances de l'ordinateur n'ont pas être supérieures ou égales à celles du radiologue. Le gain potentiel lié à l'utilisation du CAD est l'effet synergique obtenu par la combinaison des compétences du radiologue et les capacités de l'ordinateur.

**b) Le diagnostic automatisé par l'ordinateur.**

Le niveau de performance requis pour l'ordinateur doit être élevé pour ce cas de figure avec de fortes sensibilité et spécificité, conditions difficiles à remplir pour les chercheurs qui développent les algorithmes informatiques de détection d'anomalies radiologiques.

Si la sensibilité de détection de lésion par l'ordinateur est plus faible que la sensibilité moyenne du radiologue, il ne semble pas licite de justifier de son utilisation et il apparaît difficile d'y avoir recours si le taux de faux positifs d'images détectées par le logiciel est élevé. Si une relecture du radiologue est nécessaire pour chaque cas en raison d'un risque de faux positif, le logiciel informatique ne peut plus être considéré comme un outil de diagnostic seul.

Enfin, il peut se poser la question du remboursement de l'acte et du diagnostic posé par un logiciel informatique et de l'acceptation de la méthode par les patients.

Pour ces raisons, les logiciels sont donc essentiellement développés pour l'aide au diagnostic.

**c) Imagerie du foie et logiciels d'aide au diagnostic**

Il existe actuellement peu d'applications connues des logiciels de diagnostic dans l'imagerie du foie.

Des travaux récents par une équipe indienne [69] ont permis le développement d'un logiciel d'aide au diagnostic pour la détection de certaines anomalies échographiques. Ce logiciel permet de classer le foie en normal versus stéatosique et normal versus présence de lésions malignes avec une précision de 96%. Le radiologue intervient pour la réalisation de l'examen et le choix d'une région d'intérêt à faire analyser par le logiciel.

Hornig [70] a proposé un système d'analyse quantitative d'une image échographique pour évaluer la progression d'une hépatopathie chronique et fournir une aide au diagnostic clinique. Ce système fait correspondre les modifications structurales visibles histologiquement dans les différents stades de fibrose et des images échographiques. Le taux de classification correcte était de 94% sur une analyse de 120 images.

A ce jour, il n'existe aucune publication sur le développement d'un logiciel susceptible de pouvoir d'évaluer une fibrose en imagerie à partir de l'aspect de la capsule hépatique que ce soit pour un diagnostic automatisé ou assisté.

# **OBJECTIF DE L'ETUDE**

### **III- OBJECTIF DE L'ETUDE**

En définitive, l'étude de la surface hépatique est un outil intéressant puisque l'apparition d'irrégularités à ce niveau permet de différencier les fibroses non sévères des fibroses sévères et des cirrhoses. Dans les différentes études recensées, l'interprétation d'irrégularités de la surface du foie en échographie par des radiologues expérimentés était subjective. L'objectif de cette étude est d'évaluer la valeur diagnostique d'une analyse automatisée de la surface hépatique par un logiciel informatique à partir d'enregistrement de boucles vidéo avec une sonde d'échographie haute résolution et plus particulièrement ses performances pour le diagnostic de fibrose significative. Ses performances seront comparées à celles de l'interprétation radiologique subjective, et de l'élastométrie par FibroScan®.

**PATIENTS**  
**ET**  
**METHODES**

## **IV- PATIENTS ET METHODES**

### **a) Etude de la population**

Il s'agit d'une étude prospective menée sur 18 mois de novembre 2007 à avril 2009. Cette étude a porté sur 114 patients dont la plupart ont été hospitalisés dans le service d'hépatologie du CHU de Grenoble pour réalisation d'une ponction biopsie hépatique. Parmi eux, on dénombrait 65 hommes et 49 femmes.

Ces patients présentaient soit des perturbations du bilan hépatiques inexplicées par les données clinico biologiques, soit une hépatopathie chronique connue à évaluer (post virale virale C et B (VHC et VHB), post éthyliste chronique (OH), auto immune (HAI), une cirrhose biliaire primitive (CBP), une cholangite sclérosante (CHOL SCL), une hémochromatose génétique (HC) ou encore une stéatohépatopathie non alcoolique (NASH)) avec une répartition donnée dans le tableau 1.

Les hépatites aiguës, et les transplantés hépatiques n'ont pas été inclus.

Sur les 114 patients, 104 en hospitalisation de jour, ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique par voie transcutanée, 1 patient a bénéficié d'une PBH par voie transjugulaire en raison d'un problème d'hémostase. Les 9 patients restants étaient porteurs d'une cirrhose connue, l'échographie étant réalisée dans le cadre d'une décompensation oedémato ascitique ou pour dépistage du carcinome hépatocellulaire.

Pour 104 patients, une mesure d'élastométrie par FibroScan® a été effectuée le même jour que la PBH ou en cours d'hospitalisation pour quelques uns des patients cirrhotiques n'ayant pas eu d'évaluation histologique de leur cirrhose.

Les patients ont signé un consentement écrit pour la PBH et ont été informés oralement du but de l'échographie (recherche de complications hémorragiques post PBH et analyse de la surface du foie pour comparaison aux données de l'histologie).

### **b) Analyse histologique**

La plupart des biopsies hépatiques par voie transcutanée ont été réalisées par 2 opérateurs expérimentés (seules 2 biopsies ont été réalisées par 1 autre opérateur), utilisant la technique de Menghini, avec des aiguilles de 1,6 mm de diamètre (Hepafix, Braun, Melsungen,

Germany) après repérage échographique et mesure de l'élastométrie. La biopsie par voie transjugulaire a été réalisée par un radiologue expérimenté. Toutes les biopsies ont été analysées par un seul anatomopathologiste expérimenté (Dr N.Sturm). Ces biopsies étaient fixées dans l'AFA (Alcool-Formol-Acide acétique) puis incluses dans de la paraffine. Les coupes étagées de 4 microns étaient colorées par l'HES (Hematoxyline-Eosine-Safran), le rouge Sirius et le Perl's. La taille des biopsies en mm ainsi que le nombre d'espace porte étaient notés. Le stade de fibrose et l'activité nécrotico-inflammatoire ont été évalués selon la classification METAVIR utilisée pour les hépatopathies virales. La fibrose, soulignée par la coloration au rouge Sirius, était évaluée de façon semi quantitative et notée de 0 à 4 :

F0, absence de fibrose portale;

F1, fibrose portale sans septa ;

F2, fibrose portale avec quelques septas ;

F3, fibrose portale avec nombreux septas ;

F4, fibrose mutilante avec organisation nodulaire du parenchyme : cirrhose

Étaient également notés l'activité globale, évaluée sur l'HES, et le degré de nécrose parcellaire et de nécrose lobulaire évalué séparément. La présence de lésions histologiques associées était également relevée (degré de fibrose sinusoidale, présence de stéatose, quantité de fer).

Pour les hépatopathies chroniques non virales un équivalent METAVIR a été fourni après relecture des lames par le même anatomopathologiste.

### c) **Examen échographique.**

L'exploration ultrasonore a été menée par un seul échographiste (radiologue généraliste junior), le jour même de la PBH entre 1 et 4 heures après le geste. Chez 4 patients sur 105, l'échographie a été réalisée avant le geste pour des raisons organisationnelles, et pour 10 autres (PBH par voie trans jugulaire et patients cirrhotiques connus) en cours d'hospitalisation.

Un échographe Applio de Toshiba avec une sonde linéaire 604 (5,8-7,2 MHz) ont été utilisés. Pour l'acquisition, une profondeur de 6 cm et une fréquence de 7.2Mhz avec réglage automatique du gain ont été retenues.

Dans un premier, une exploration superficielle global du foie a été réalisée afin de rechercher la présence d'une collection intra ou périhépatique. En cas d'hématome détecté, une



exploration à l'aide d'une sonde abdominale courbe était réalisée en complément afin d'avoir une évaluation plus précise.

Dans un deuxième temps, l'examen échographique était centré sur la surface hépatique. La sonde étant positionnée au niveau d'un espace intercostal latéral en général au dessus du point de ponction pour le foie droit et au niveau de creux épigastrique pour le lobe gauche. Pour chaque patient, une boucle vidéo échographique centrée sur les régions explorées avait été extraite et enregistrée. Les acquisitions étaient réalisées au cours d'un cycle respiratoire (inspiration et expiration profondes sans temps de pause) sans mobilisation de la sonde d'échographie.

L'échographe jugeait de façon subjective la qualité de ces boucles échographiques par l'échogénicité (E+: bonne ; E-: mauvaise).

Pour quelques patients, des boucles vidéoéchographiques supplémentaires au niveau d'autres espaces intercostaux ont été enregistrées puis soumises à l'analyse du logiciel afin d'évaluer les éventuelles modifications engendrées sur le score d'irrégularité de la surface hépatique.

Tous les examens échographiques ont été stockés dans le système d'archivage informatique PACS et gravé sur un CD.

#### **d) Analyse des boucles échographiques.**

L'analyse des boucles vidéoéchographiques s'est faite à partir des enregistrements stockés sur CD ROM.

Les boucles vidéo échographiques acquises au niveau le lobe hépatique gauche n'ont pu être prises en compte puisque la surface hépatique n'était souvent pas perpendiculaire à la sonde d'échographie à ce niveau (la plupart du temps concave vers la surface cutanée). En effet, l'aspect observé était celui d'une capsule épaissie quelque soit le stade de fibrose selon METAVIR. Il en résultait une impossibilité de détecter les changements parfois minimes observés entre les différents stades de fibrose plutôt bien visibles à droite. Leur analyse par les radiologues et par le logiciel apparaissait être difficile et peu fiable. Seules les boucles échographiques acquises au niveau du lobe hépatique droit ont donc été soumises à l'analyse des radiologues et du logiciel. Ces boucles n'étaient pas analysées dans leur totalité.

Une région d'intérêt à analyser, était sélectionnée par l'échographe à l'aide du logiciel afin d'éliminer les zones d'échogénicité moindre, artéfactées par les cônes d'ombre postérieurs aux côtes et où la capsule hépatique n'apparaissait plus perpendiculaire au faisceau

ultrasonore. Cette région d'intérêt constituait donc une nouvelle boucle vidéo échographique, celle soumise à l'analyse des radiologues et du logiciel pour la détection des irrégularités.

- analyse par les radiologues

Les extraits des boucles vidéo échographiques initiales ont été soumis à l'interprétation subjective de trois radiologues indépendants de niveaux d'expérience différents. Il s'agissait de deux radiologues généralistes (un junior et un sénior) et d'un radiologue expérimenté, spécialisé en échographie digestive et notamment dans l'analyse des irrégularités capsulaires hépatiques. Ces boucles échographiques ont été préalablement classées par ordre alphabétique puis anonymisées. Les radiologues ne possédaient aucune information concernant les patients. Chaque radiologue a évalué subjectivement et de façon indépendante deux critères.

L'un concernant la qualité de la boucle échographique cotée à 0 ou 1 respectivement de qualité médiocre (mauvaise échogénicité, défaut de perpendicularité capsulaire) ou bonne qualité. L'autre critère concernait l'appréciation de l'irrégularité de la surface du foie par une note de 0 à 4 :

0 : surface normale sous forme d'une ligne hyperéchogène, fine, régulière et ininterrompue.

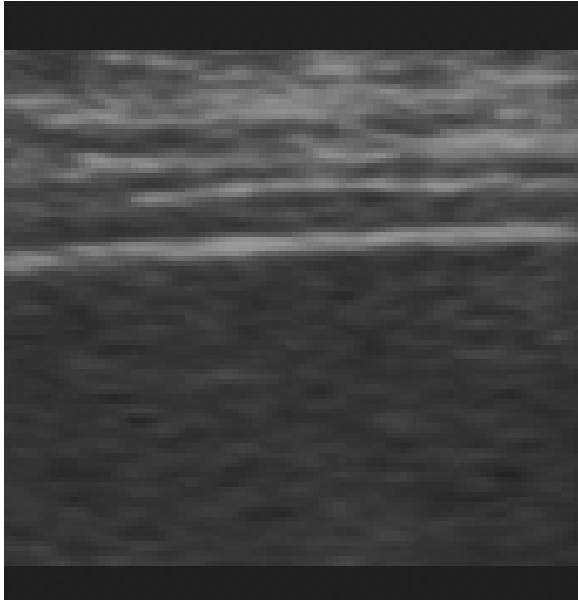
1 : surface plutôt normale mais avec apparition de fines irrégularités et zones de discontinuité.

2 : intermédiaire

3 : surface anormale irrégulière, en pointillé.

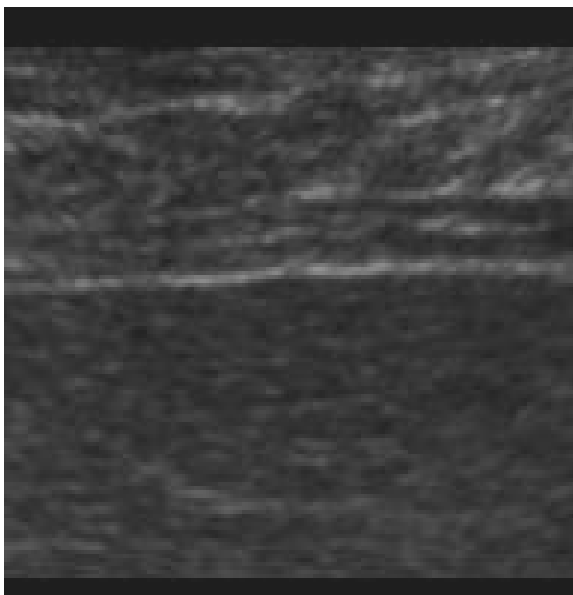
4 : surface totalement pathologique irrégulière déformées par des micro ou macronodules.

Ci dessous sont représentées des images figées extraites des boucles vidéo échographiques qui ont été soumises à l'interprétation subjective des radiologues.



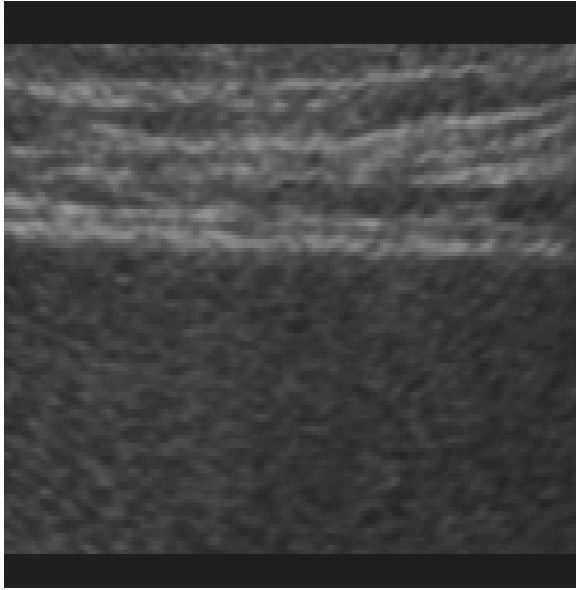
**Image 1 :** *F0 selon METAVIR.*

*la capsule est ligne hyperéchogène fine et régulière sans irrégularité décelable*

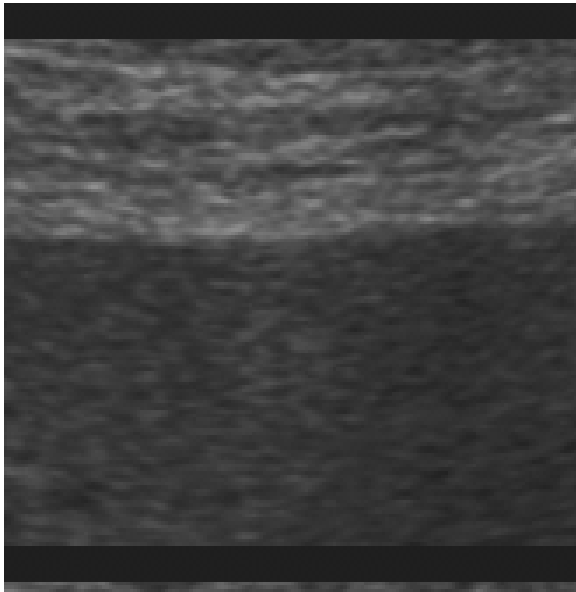


**Image 2 :** *F1 selon METAVIR.*

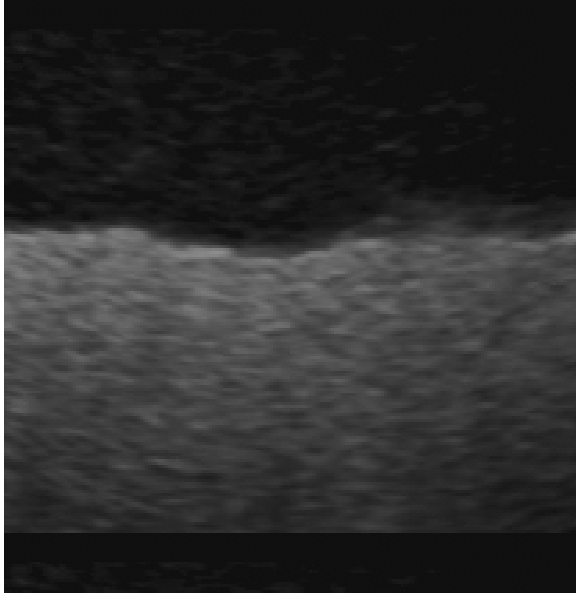
*apparition de quelques rares discontinuités sur la capsule*



**Image 3** : F2 selon METAVIR.  
*Apparition de fines irrégularités à l'interface foie-capsule apparaissent plus nombreuses*



**Image 4** : F3 selon METAVIR. *Surface irrégulière avec un aspect en pointillé*  
*Discrète surélévation par endroit..*



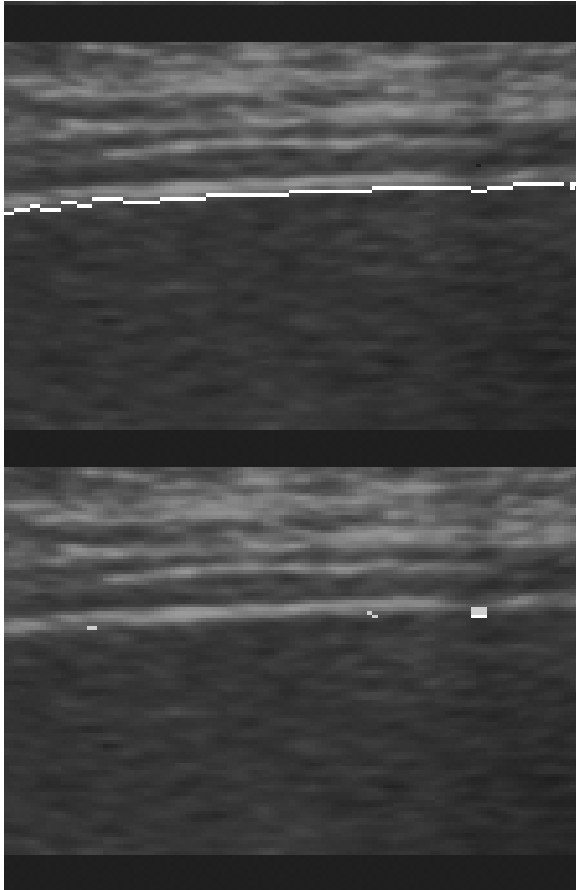
**Image 4** : F4 selon METAVIR. La capsule est très irrégulière, indétectable par endroit avec des contours du foie bosselés. Ascite

- analyse par le logiciel.

Ces mêmes extraits vidéo échographiques étaient soumis à l'analyse du logiciel.

Au sein de cette boucle, l'échographiste intervenait de nouveau pour permettre au logiciel de détecter la capsule hépatique en sélectionnant une zone de part et d'autre de celle-ci. Ensuite, le logiciel « reconnaissait » automatiquement la surface hépatique et traçait une ligne à l'interface foie-capsule. Les zones où la capsule était micro bosselée, déformée ou absente étaient retenues par le logiciel comme des irrégularités. Les résultats étaient exprimés en pourcentage d'irrégularités.

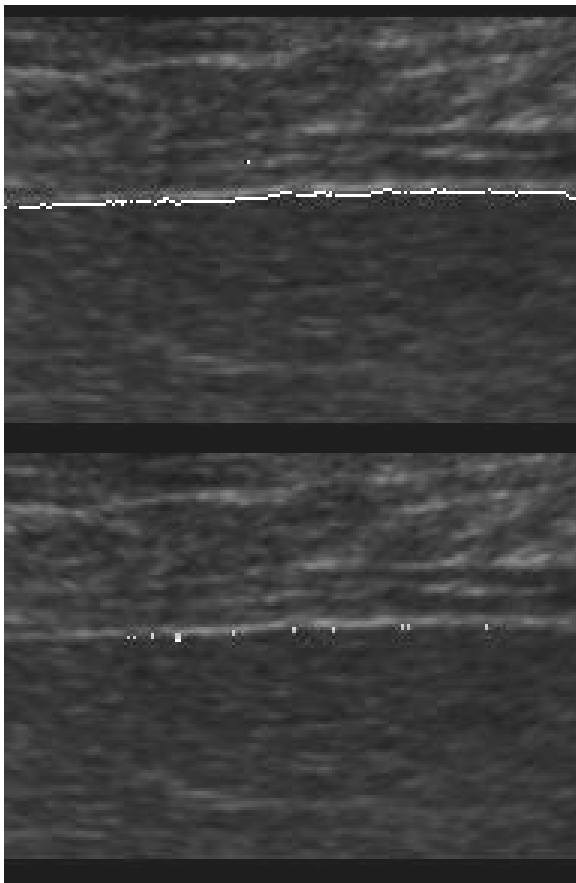
Ci dessous sont représentées les images figées extraites des boucles vidéo échographiques qui avaient été soumises au logiciel pour analyse des irrégularités de la surface hépatique (les mêmes qui avaient été présentées aux radiologues pour interprétation). Pour chaque cas, deux images sont présentées. La plus haut située montre la ligne tracée par le logiciel à l'interface foie-capsule. Celle située juste en dessous correspond aux irrégularités de cette surface retenues par le logiciel et matérialisées par de petites images en sur-brillance plus ou moins étendues.



**Image 1(bis) : F0**

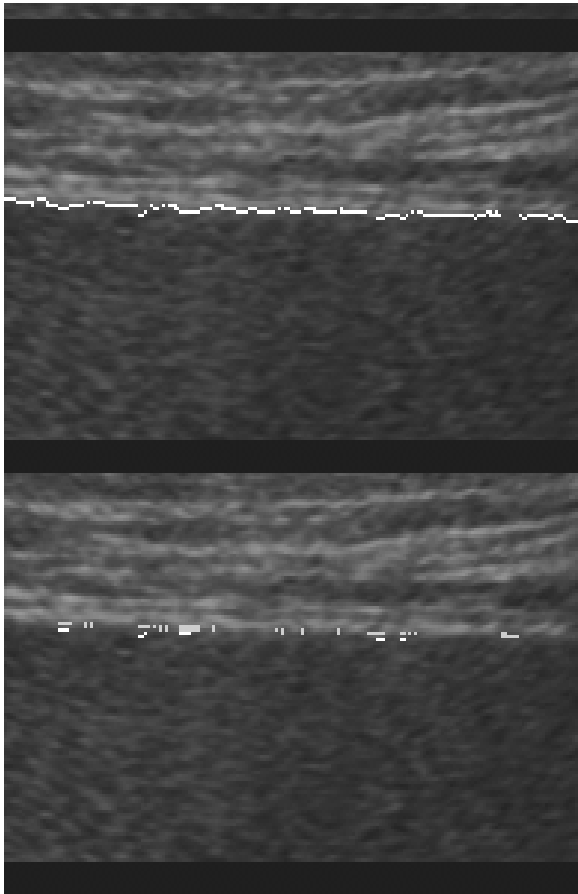
*Le logiciel ne détecte quasiment aucune irrégularité.*

*Score selon le logiciel : 5,5%,*

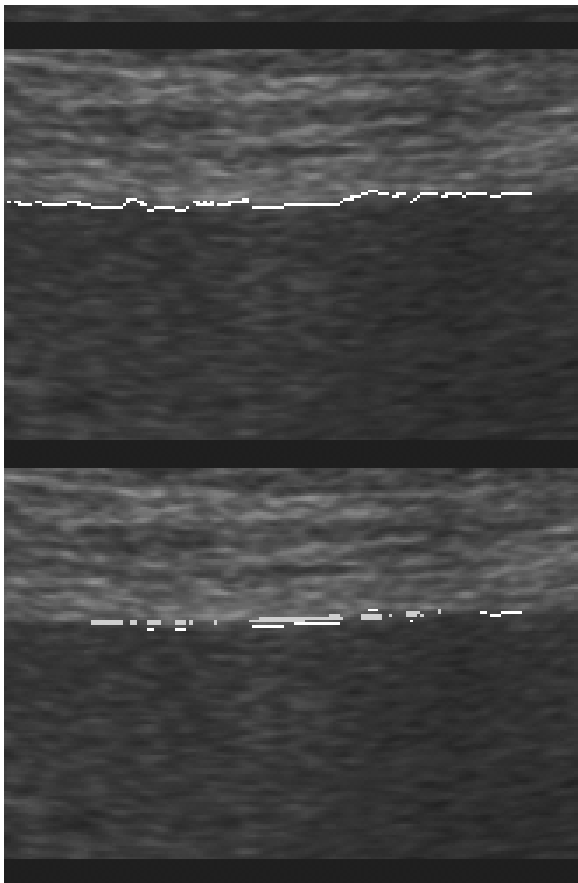


**Image 2(bis) : F1. Score d'irrégularité**

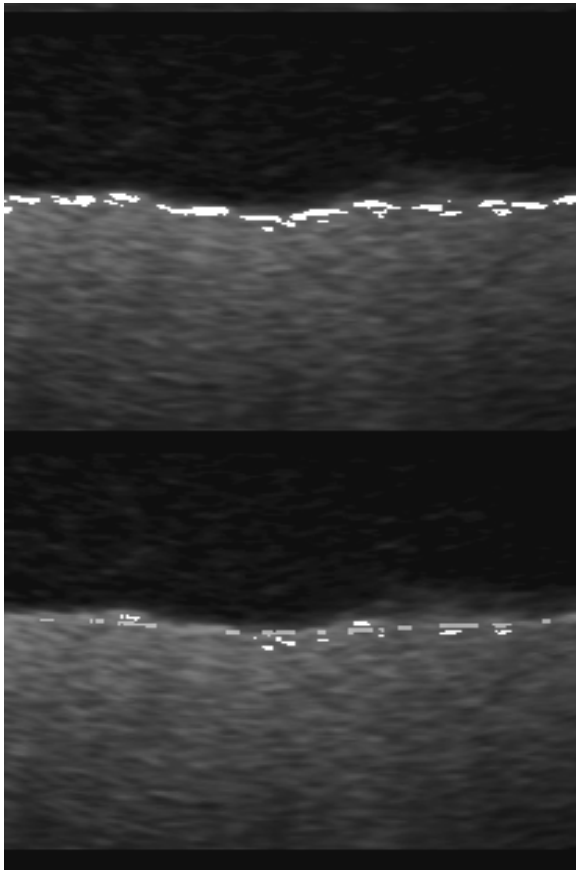
*selon le logiciel : 13,1%*



**Image 3 (bis) : F2.** La ligne tracée par le logiciel est très irrégulière. Augmentation des irrégularités retenues par le logiciel.  
Score d'irrégularité selon logiciel : 26,4%.



**Image 4 (bis) : F3.** Score d'irrégularité selon le logiciel: 37,4%



**Image 5 (bis) : F4.** *La capsule est difficilement reconnue par le logiciel. De nombreuses zones d'irrégularités sont retenues. Score d'irrégularité selon le logiciel : 62,6%*

**e) Mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan®.**

La mesure de l'élastométrie a été réalisée dans les conditions habituelles par deux opérateurs entraînés, dans le lobe droit, au niveau d'un espace intercostal. Le résultat de chaque mesure d'élastométrie est exprimé en Kilo Pascals. La valeur médiane des mesures d'élastométrie valides est considérée comme représentative de l'élasticité du foie. Le taux de succès est le nombre de mesures valides sur le nombre de mesures total. Une mesure est validée par le FibroScan® lorsque la vitesse de propagation de l'onde ultrasonore au sein du parenchyme hépatique est constante. Les échecs du FibroScan® sont définis par l'impossibilité d'obtenir une mesure valide de l'élasticité du foie après 10 tentatives. L'interquartile range (IQR) qui apprécie la variabilité et la dispersion des mesures valides ainsi que le rapport IQR/élasticité qui lorsqu'il est élevé est synonyme de disparité des



valeurs et donc d'un résultat probablement erroné, n'ont pas été pris en compte en raison d'un trop grand nombre de valeurs manquantes dans notre base de données.

**f) Analyse statistique.**

Toutes les données ont été enregistrées et analysées en utilisant le logiciel NCSS et MedCalc.

La validation d'une nouvelle méthode diagnostique d'évaluation du degré de fibrose hépatique nécessite sa comparaison à un examen de référence qui correspond actuellement à l'analyse histologique d'un fragment de biopsie hépatique. Ceci afin de déterminer sa spécificité, sa sensibilité et ses valeurs prédictives positive et négative.

Une courbe ROC a été tracée pour chaque item testé.

Les performances diagnostiques, du logiciel, du FibroScan® et des radiologues ont été établies à partir de la mesure de l'aire sous la courbe ROC, pour différents groupes : F2-F3-F4 vs F0-F1 (fibrose significative), F3-F4 vs F0-F1-F2 (fibrose sévère) et F4 vs F0-1-F2-F3 (cirrhose). Les différentes méthodes ont été comparées. Une valeur de  $p < 0.05$  était en faveur d'une différence significative.

Les sensibilité, spécificité, VPP et VPN pour ces différents diagnostics ont été calculées après avoir choisi des valeurs seuils optimales pour chaque méthode.

Le degré de liaison entre les scores d'irrégularités de la surface hépatique par le logiciel et les radiologues, et les résultats histologiques a été évalué par le test de corrélation non paramétrique de Spearman ( $\rho$ ). Des coefficients de corrélation  $\kappa$  ont permis d'évaluer la concordance inter-radiologue pour le diagnostic de fibrose significative.

# **RESULTATS**

## V- RESULTATS

### a) Caractéristiques des malades

114 patients dont 49 femmes et 65 hommes porteurs d'hépatopathies chroniques ont été analysés avec une répartition en termes d'hépatopathies chroniques et de stade de fibrose selon METAVIR résumée dans le tableau 1. Deux patients étaient porteurs d'une co-infection : VHC-VIH et VHC-VHB ; Un patient était porteur d'une hépatite chronique post virale C associée à une hépatite auto immune. Ces trois patients ont été reclassés dans le groupe VHC pour l'analyse.

L'âge moyen était de 51 +/-10,6 ans (18-82 ans).

La moitié des patients étaient porteurs d'une fibrose significative selon METAVIR et parmi eux 56% de fibrose extensive et cirrhone. La répartition en terme de fibrose selon METAVIR chez les 114 patients étudiés était: F0 :13% ; F1 :37% ; F2 : 22% ; F3 :12% ; F4 :16%.

La taille des fragments de biopsies était en moyenne de 26,2 +/-25,5 mm (13-50mm). Le nombre d'espace porte était en moyenne de 17,3+/-6,4 (3-40 espaces portes). 86 % des biopsies respectaient les critères de qualités d'au moins 20 mm de long et d'au moins 7 espaces portes. 12,5% des prélèvements biopsiques étaient fragmentés.

	F0	F1	F2	F3	F4	total
VHC	0	17	19	8	8	52(46%)
VHB	6	15	1	2	0	24 (21%)
HAI	0	5	2	0	0	7 (6%)
NASH	3	1	1	0	0	5 (4,4%)
HC	0	0	1	2	0	3 (2,6%)
CHOL SCL	0	1	1	1	1	4 (3,4%)
CBP	0	1	0	1	1	3 (2,6%)
OH	0	0	0	0	8	8 (7%)
Divers*	6	2	0	0	0	8 (7%)
total	15 (13%)	42 (37%)	25 (22%)	14 (12%)	18 (16%)	114

\*Divers: perturbations du bilan hépatique, sclérodermie, thrombose portale.

**Tableau 1:** Répartition de patients en termes d'hépatopathies chroniques et du stade de fibrose selon METAVIR

### **b) Résultats de l'interprétation subjective radiologique.**

L'échographiste avait jugé de façon subjective que 77% des enregistrements recueillis étaient de bonne qualité en termes d'échogénicité.

La répartition des patients selon l'irrégularité de la surface hépatique sur les boucles échographiques cotée de 0 à 4 par les différentes radiologues est représentée par le tableau ci dessous. Si on considère que 2 est le seuil pour classer les patients en deux groupes : fibrose absente ou minime (capsule d'aspect régulier ou quasiment régulier) ou fibrose significative (capsule irrégulière à différents degrés), 47 % des patients présentent une capsule pathologique selon l'expert, 50 % pour le radiologue généraliste sénior (standard) et 55% pour le radiologue généraliste junior (novice).

	0	1	2	3	4
Novice	17	34	28	25	10
standard	20	37	31	18	8
expert	8	42	36	20	8

**Tableau 3 :** Répartition des scores d'irrégularités de la surface hépatique cotés de 0 à 4 d'après l'interprétation radiologique subjective.

Les coefficients de corrélations  $\kappa$  pondérés pour les scores d'irrégularités attribués de façon subjective à chaque boucle échographique par les différents radiologues étaient compris entre 0,16 et 0,22.

Les coefficients  $\kappa$  pour le diagnostic de fibrose significative étaient compris entre 0,25 et 0,37. Ces résultats correspondent à une concordance mauvaise à médiocre entre les différents radiologues.

86,4% des boucles vidéo échographiques étaient jugés de qualité satisfaisante par l'expert.

### **c) Résultats des valeurs d'élastométrie.**

104 patients ont bénéficié d'une mesure d'élastométrie par FibroScan®.

Le taux d'examens valides (défini par l'obtention d'au moins 5 mesures valides) est de 88% chez (10 valeurs manquantes).

Les valeurs d'élastométrie étaient comprises entre 2,6 et 75 KPa (médiane de 13,7 KPa +/- 11,3) avec un taux de réussite  $\geq$  à 60% dans 80,3% (valeurs retenues dans de nombreuses études comme critère de qualité des mesures d'élastométrie).

Le taux d'échec est de 8,4% (soit 16 patients sur 104).

#### **d) Les complications hémorragiques.**

Seules les complications hémorragiques ont été évaluées pour les 104 patients ayant bénéficiés d'une échographie post biopsie par voie trans cutanée.

Chez 11 patients une complication hémorragique mineure a été retrouvée soit 9,6% ce qui représente un taux inférieur à celui décrit dans la littérature (18 à 20%).

Parmi ces 11 patients : un hématome sous capsulaire sous forme d'une formation hyperéchogène sous capsulaire ne dépassant jamais 3 mm d'épaisseur a été retrouvé chez 5 patients soit 4,8%. Une infiltration hyperéchogène au sein du parenchyme en regard du point de ponction hépatique évoquant une origine hématique a été retrouvée chez 5 patients (dont un présentait un véritable hématome intra parenchymateux).

Un patient (0,9%) a présenté un hémopéritoine de faible abondance associé à un hématome sous capsulaire, n'ayant pas nécessité de transfusion ou d'intervention particulière.

Une minime lame liquidienne péri hépatique dont le lien avec la PBH est difficile à établir a également été retrouvée chez 10 patients.

Seul le patient avec l'hémopéritoine se plaignait de violentes douleurs abdominales au moment de l'exploration. Les autres patients étaient pour la plupart asymptomatiques, ou signalaient une simple gêne ou une douleur d'intensité modérée.

#### **e) Les performances diagnostiques globales.**

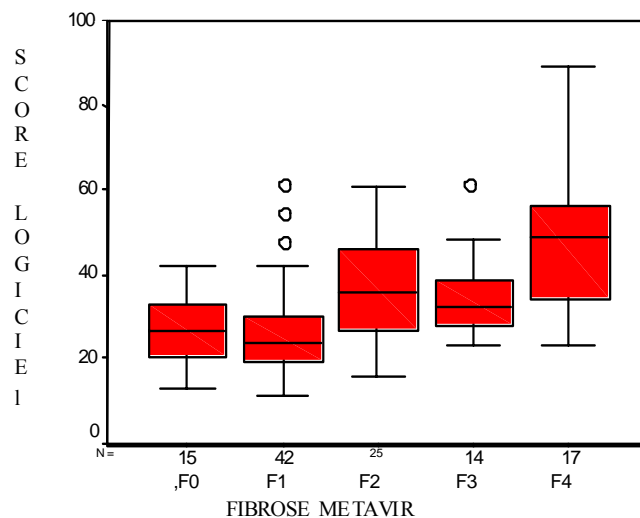
Une surface hépatique à peu près parallèle à la sonde d'échographie a été considérée comme un pré requis pour une analyse par le logiciel. 110 enregistrements échographiques ont ainsi été retenus par le logiciel comme étant de qualité suffisante pour être analysés automatiquement.

Les scores d'irrégularités selon le logiciel étaient compris entre 10,9% et 88,9% avec une moyenne de 33,2 +/-14,8 %.

Les moyennes des scores d'irrégularités donnés par le logiciel pour chaque stade de fibrose étaient de :

- 26,2 % +/- 8,3 pour F0
- 26,4% +/- 10,5 pour F1
- 36,5% +/- 10,5 pour F2
- 35,7% +/- 11,3 pour F3
- 48,5 % +/- 12,1 pour F4

La figure ci-dessous résume ces données :



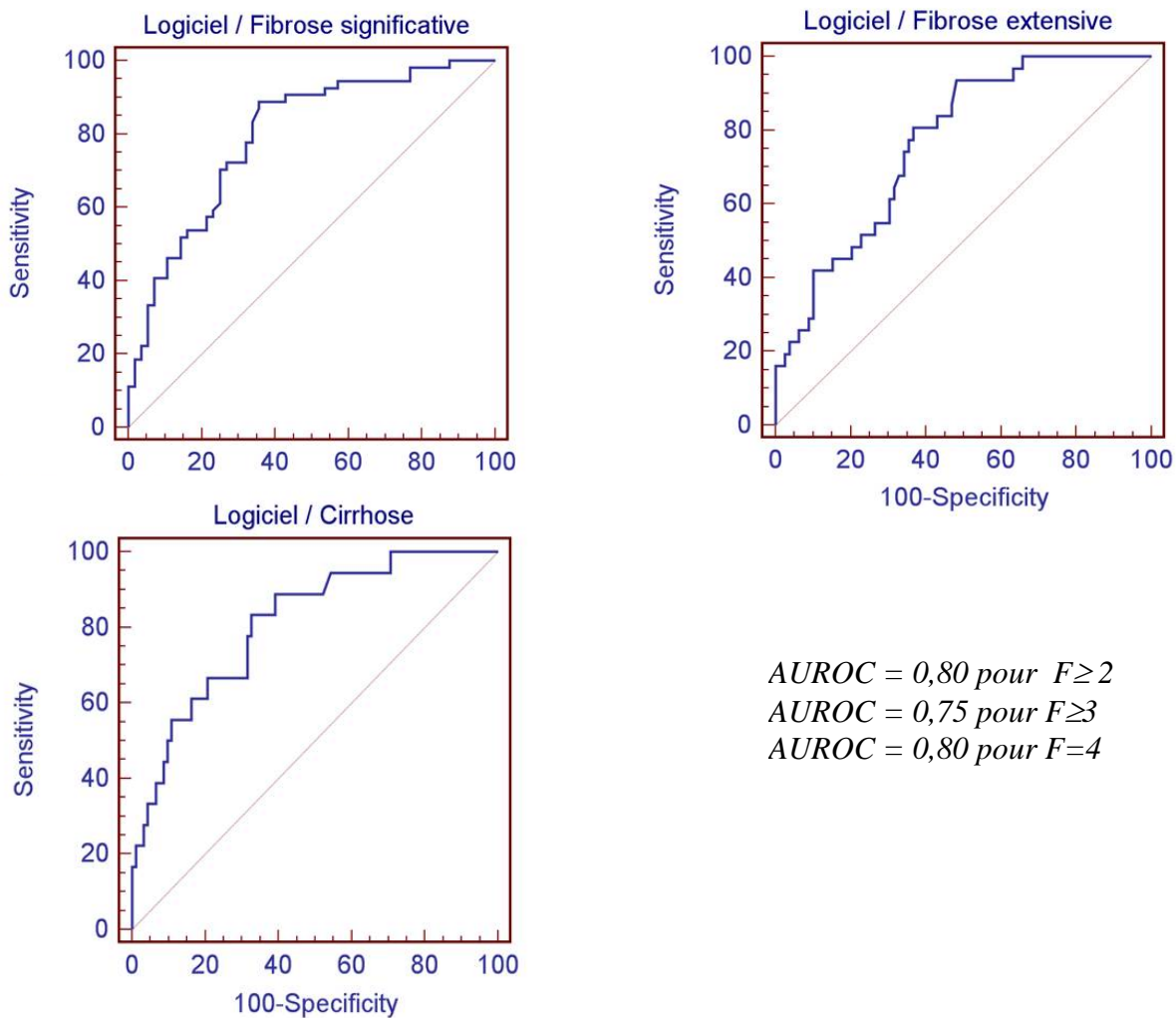
**Figure 1:** répartition des scores d'irrégularités de la surface hépatique en fonction du stade de fibrose.

Globalement, il existe une augmentation des scores d'irrégularités fournis par le logiciel avec l'augmentation du score de fibrose. La figure ci-dessus montre de nombreuses zones de chevauchement qui apparaissent cependant moins importantes entre les deux groupes correspondant aux stades de fibrose significative (F2F3F4) d'une part et aux stades de fibrose minimale ou absente (F1F0) d'autre part.

Les scores d'irrégularités donnés par le logiciel étaient significativement corrélés au degré de fibrose ( $p : 0,508$  ;  $p < 0,001$ ). Les scores d'irrégularités selon l'interprétation subjective du

radiologue expert étaient également corrélés au degré de fibrose avec cependant un degré de liaison beaucoup moins fort puisque la valeur du  $p$  était de 0,300 ( $p < 0,001$ ).

La performance diagnostique globale du logiciel évaluée par l'aire sous la courbe ROC était de 0,80 (IC 95% : 0,71-0,87) pour le diagnostic de fibrose significative, de 0,76 (IC 95% : 0,67-0,85) pour celui de fibrose extensive et de 0,81 (IC95% : 0,72-0,88) pour la cirrhose.



**Figure 2 :** courbes ROC pour les scores d'irrégularités hépatiques selon les différents stades de fibrose

Sur la courbe ROC, figure en ordonnée la sensibilité et en abscisse 1-spécificité, pour toutes les valeurs seuils possibles. Pour chacun de ces seuils sont définies la sensibilité et la spécificité.

Seuil	% < seuil	Sensibilité	Spécificité	VPN*	VPP**
F significative					
25	37,3	88,9	60,7	85,4	69,6
50	86,4	22,2	94,6	55,8	80,0
F extensive					
25	37,3	93,5	48,1	95,1	42,00
30	50,9	80,6	63,3	89,3	46,3
50	86,4	25,8	91,1	75,8	53,3
Cirrhose					
30	50,9	72,2	71,4	96,4	29,6
50	86,4	22,2	94,6	88,4	46,7

\*Valeur prédictive négative.

\*\* Valeur prédictive positive.

**Tableau 3** : caractéristiques du test en fonction des différentes valeurs seuils choisies

Pour le diagnostic de fibrose significative, un seuil à 25% donnait une sensibilité de 89% et une spécificité de 61%. Un score < 25, était observé chez 37% de la population, et permettait d'exclure une fibrose significative avec une VPN de 85,4% et une fibrose extensive avec une VPN de 95,1%.

Un score >50 observé chez 13,6% des patients, suggérait la présence d'une fibrose significative avec une VPP de 80%.

Pour ces 50,9% de malades au score <25 ou >50, un classement fiable (VP>80%) aurait ainsi pu être proposé.

Un seuil de 30 permettant de sensibiliser les performances du logiciel pourrait également être intéressant pour le diagnostic de cirrhose puisqu'il permettrait d'exclure une cirrhose dans 96,4% des cas.

#### f) Les performances du logiciel pour la fibrose significative

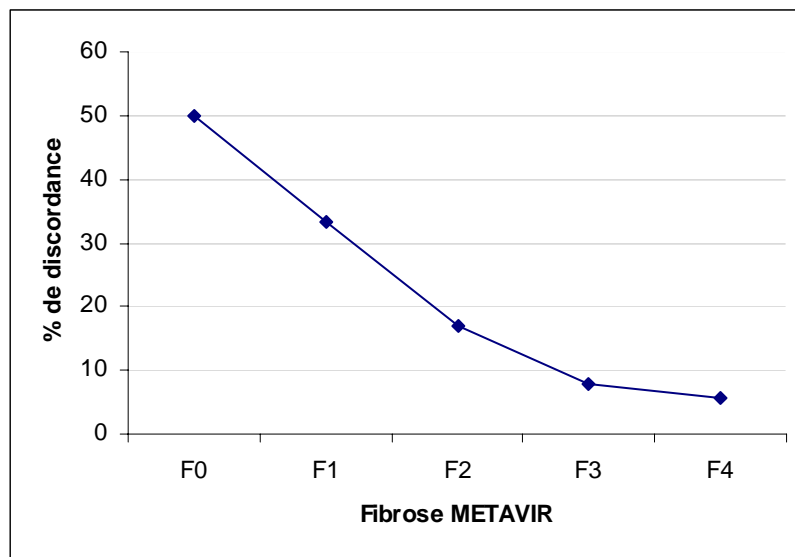
Compte tenu des résultats plus particulièrement intéressant du logiciel pour le diagnostic de fibrose significative, nous avons choisi d'axer notre étude des performances du logiciel sur ce diagnostic et de les comparer à d'autres techniques.

L'AUROC pour le diagnostic de fibrose significative par le logiciel était de 0,80 (IC 95% : 0,71-0,87).

Pour le seuil choisi de 25% d'irrégularités, le profil de performance du logiciel a été établi pour sa capacité à classer les patients en deux groupes : fibrose minimale ou absente (F0/F1) et



fibrose significative ( $\geq$  F2) par rapport aux données de l'analyse anatomopathologique de la biopsie hépatique.



**Figure 3** : profil de performance du logiciel pour le diagnostic de fibrose significative

Le taux de concordance global pour le diagnostic de fibrose significative au seuil de 25 est de 75,5%.

Le taux de discordance correspondant à un classement erroné était de 50% pour les patients F0, 33,3% pour les patients F1, 17,4% pour F2, 7,7% pour F3 et 5,6% pour F4.

Pour le diagnostic de fibrose significative, au seuil de 25, 82,6 % des patients F2 étaient donc bien classés.

Le risque de surestimer les patients ayant une fibrose absente ou minime était par ailleurs important respectivement de 50% et 33%.

La répartition des discordances en fonction de l'étiologie des hépatopathies chroniques est représentée dans le tableau ci dessous.

	VHC	VHB	HAI	NASH	CHOLSCL	CBP	Perturbations BH *	TOTAL
nb et % surestimés F0/F1	6 soit 35%	4 soit 19%	3 soit 60%	3 soit 75%	0	0	4 soit 66%	20 soit 35%
nb et % souesstimés F2/F3 /F4	3 soit 8,5%	1 Soit 33%	0	0	1 soit 33%	1 soit 50%	0	6 soit 10,5%
TOTAL	9 soit 1,9%	5 soit 21%	3 soit 43%	3 soit 60%	1 soit 25%	1 soit 33%	4 soit 66%	26 soit 23%

\*perturbations isolées du bilan hépatique

**Tableau 4** : répartition des patients discordants en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie chronique. Le pourcentage représente le taux de discordance au sein de la sous population étudiée dont les effectifs sont fournis dans le tableau 1. Par exemple, 6 patients parmi les 17 F0/F1 porteurs d'une hépatite C chronique sont surestimés ce qui représente 35%.

75% des patients surestimés pour le diagnostic de fibrose significative par le logiciel étaient porteurs d'une NASH, 60% d'une HAI et 66% de perturbations du bilan hépatique.

Par ailleurs, d'après les résultats histologiques 25% des patients F0F1 surestimés par le logiciel étaient porteurs d'une stéatose supérieure à 15% contre 13% des patients concordants.

Et 30% des patients F0/F1 surestimés pour le diagnostic de fibrose significative présentaient une fibrose périsinusoïdale contre 11% des patients concordants F0/F1.

Nous avons cherché à savoir si les discordances observées pouvaient éventuellement être liées à la PBH plutôt qu'au logiciel. L'insuffisance de taille du prélèvement biopsique concernait 1,9% de patients sous estimés contre 12,5% des patients concordants.

Une fragmentation importante du prélèvement biopsique était retrouvée chez 50% des patients souestimés pour le diagnostic de fibrose significative contre 13% chez les patients concordants. Aucune biopsie n'était fragmentée chez les patients sur estimés.

Nous avons également cherché à savoir si une cause évidente liée à l'enregistrement pouvait expliquer les discordances observées. Chacun des enregistrements discordants a été donc repris séparément. Aucune cause évidente n'a été retrouvée.

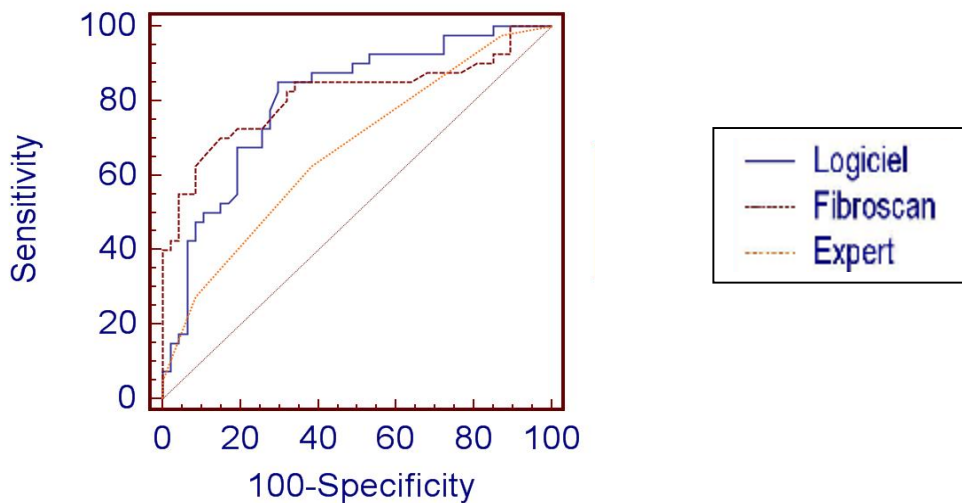
Parmi les 20 enregistrements surestimés : 25% présentaient une mauvaise échogénéicité. Les AUROC pour le diagnostic de fibrose significative, fibrose extensive et cirrhose par le logiciel ont été recalculées en ne prenant en compte que les enregistrements jugés de qualité

satisfaisante. Elles n'étaient pas significativement différentes de celles calculées pour tous les enregistrements.

Les performances du logiciel ont ensuite été comparées à celles de l'expert et du FibroScan pour le diagnostic de fibrose significative.

Les performances de l'expert et du FibroScan® évaluées par l'aire sous la courbe ROC étaient respectivement de 0,66 (IC95% : 0,56-0,75) et de 0,81 (IC95% : 0,71-0,89).

Une comparaison des courbes ROC a été effectuée pour chacun d'entre elle.



**Figure 4 :** comparaison des courbes ROC du logiciel (AUROC=0,80), du FibroScan® (AUROC=0,81) et de l'expert (AUROC=0,66) pour le diagnostic de fibrose significative.

Le logiciel apparaissait être significativement plus performant ( $p=0,02$ ) que le radiologue expert.

Pour le FibroScan®, la performance était globalement similaire à celle du logiciel, sans différence significative ( $p=0,86$ ).

# **DISCUSSION**

## VI- DISCUSSION.

Le diagnostic de fibrose hépatique dans les hépatopathies chroniques est indispensable à une bonne prise en charge des patients. Il est cependant difficile et nécessite le plus fréquemment d'avoir recours à la PBH. Le FibroScan® et les tests biologiques sont des explorations alternatives de plus en plus utilisées et pour certaines validées pour le diagnostic de fibrose/cirrhose dans l'hépatite C. Malgré ses multiples avantages, l'échographie n'a pas encore de place validée dans la stratégie diagnostique de fibrose ou de cirrhose hépatique quelque soit l'étiologie.

Dans la littérature, les performances de l'échographie haute résolution apparaissent encourageantes pour les stades de fibrose sévère : sensibilité et spécificité de 54 et 93% pour la fibrose extensive [47] et 91 et 95% pour la cirrhose [51]. Concernant cette dernière étude, les très bons chiffres ont cependant pu être biaisés par une sur-représentation des cirrhoses qui constituaient 50% de la population étudiée [71]. La concordance inter radiologue était satisfaisante ( $0,69 < \kappa < 0,80$ ) [46] [47], mais ces études n'ont été réalisées qu'avec des radiologues expérimentés, et la possibilité d'utiliser une cotation simple entre surface hépatique régulière ou irrégulière a pu favoriser la concordance inter radiologues.

Notre étude en revanche est la première à tenter d'apprécier en échographie des modifications plus fines de la surface hépatique, et donc d'essayer d'identifier si possible les malades dès qu'ils présentent une fibrose significative ( $F \geq 2$ ). Pour cela, une cotation en 5 stades a été utilisée. Par ailleurs, alors que des travaux antérieurs ont identifié la surface hépatique gauche comme une aire de détection optimale des irrégularités pour les cirrhoses [51] [50], nous avons sélectionné ici le foie droit car la meilleure visibilité de la ligne capsulaire à droite permettait de rechercher dès le stade F2 des signes plus discrets d'atteinte capsulaire.

Nos résultats montrent cependant que les performances de l'interprétation radiologique subjective pour le diagnostic de fibrose significative ne sont pas satisfaisantes, avec une sensibilité de 66% et une spécificité de 54%. De plus, la concordance entre nos 3 radiologues de niveau d'expérience différent était médiocre. Hors, les échographies demandées dans un contexte d'hépatopathie chronique ne sont pas uniquement réalisées par des radiologues spécialisés, nous avons donc cherché à respecter cette diversité en faisant intervenir des radiologues de niveau d'expérience divers dans notre étude.

Même si les performances données dans la littérature pour le dépistage en échographie des fibroses sévères sont meilleures que celles de notre étude, qui s'intéressait elle aux fibroses

dès le stade F2, l'échographie se heurte dans tous les cas au problème qu'elle repose sur des critères d'interprétation trop subjectifs ou dont la définition n'est pas réellement standardisée. Il paraît donc difficile de retenir en pratique clinique l'analyse subjective des irrégularités de la surface du foie en échographie haute résolution parmi les outils consensuels d'évaluation de En revanche, l'échographie haute résolution pourrait, par l'intermédiaire du logiciel, avoir un intérêt.

En effet, ses performances globales pour l'évaluation de la fibrose sont bonnes avec des AUROC comprises entre 0,75 et 0,80.

Pour le diagnostic de fibrose significative, l'AUROC est à 0,80 (IC 95% : 0,71-0,87). Cette cible a donc été choisie et est particulièrement intéressante dans la prise en charge des hépatopathies chroniques. En effet, c'est à partir de ce stade qu'il existe une indication de traitement (hépatopathies chroniques post virales).

Ses performances sont globalement similaires à celles des tests communément admis avec des AUROC rapportées dans la littérature à 0,84 pour le FibroScan® [26] et comprises entre 0,78 et 0,86 pour les principaux tests biologiques [23] [22]. Dans notre étude, il n'existait également pas de différence significative entre les performances du logiciel et celles du FibroScan® pour le diagnostic de fibrose significative.

Par rapport aux autres méthodes, le logiciel présenterait de plus cependant un intérêt majeur du fait de sa grande disponibilité, et de son faible coût s'il était intégré à un échographe. En effet, l'évaluation des irrégularités de la surface hépatique et donc du caractère significatif ou non de la fibrose serait réalisé en même temps que l'échographie morphologique hépatique qui fait actuellement partie du bilan initial de tout patient porteur d'une hépatopathie chronique. L'utilisation de ce logiciel est par ailleurs simple et rapide, ce qui permettrait à des radiologues de tous niveaux de l'utiliser sans rallonger de façon significative le temps d'examen.

L'évaluation de la fibrose significative par le logiciel n'est cependant pas parfaite.

Parfois, le score d'irrégularité selon le logiciel ne reflétait pas le degré de fibrose hépatique constituant ainsi des faux négatifs en cas de sous estimation et des faux positifs en cas de surestimation (fibrose significative versus fibrose non significative).

Ainsi, certaines fibroses sévères (2 patients soit 6,3%) n'avaient pas été détectées par le logiciel. Pour ces enregistrements, il n'était pas constaté d'aspect pathologique de la capsule (concordance entre les 3 radiologues) qui apparaissait fine et régulière sans zone de discontinuité ou déformation significative. Ces aspects constituaient donc un faux négatif de l'analyse de la surface hépatique pour l'évaluation de la fibrose hépatique et non du logiciel.

Dans l'étude de Colli et al [47], ces faux négatifs atteignaient 26% des patients cirrhotiques sans qu'une cause n'ait clairement été identifiée. Pour nos deux faux négatifs, le parenchyme avait cependant un aspect franchement multinodulaire non étudié par le logiciel mais qui aurait pu permettre au radiologue de reclasser ces malades.

Il existait également un certain nombre de F0 et F1 surestimés.

Les causes de surestimations ont été recherchées. Il semblerait que l'infiltration stéatosique joue un rôle puisque parmi les 4 patients porteurs d'une NASH dans notre étude, 3 sont surestimés c'est-à-dire qu'ils ont un score en faveur d'une fibrose significative selon le logiciel alors qu'ils sont en réalité F0 ou F1 selon METAVIR. Leur degré de fibrose était également surestimé par la majorité de nos radiologues et dans tous les cas par l'expert. Ces données confirment l'hypothèse de Simonovsky [51] selon laquelle l'infiltration stéatosique serait susceptible de jouer un rôle en augmentant les irrégularités de la surface hépatique. Cette hypothèse est renforcée par le fait qu'en dehors des NASH, chez 25% des patients F0/F1 discordants versus 13% des patients F0/F1 concordants, il existait une stéatose hépatique de plus de 15% sans lésion de stéatohépatite sur l'analyse histologique. L'influence de la fibrose péri sinusoidale (non pris en compte par METAVIR) dans l'apparition d'irrégularités capsulaires reste également à définir puisqu'elle était présente chez un nombre plus importants de patients surestimés par rapport à son taux chez les patients F0/F1 concordants.

Il est difficile de préjuger de l'influence des autres hépatopathies notamment de l'hépatite autoimmune ou la cirrhose biliaire primitive en raison de leur petit effectif. Ces étiologies d'hépatopathie chronique n'ont fait l'objet d'aucune publication en ce qui concerne les modifications capsulaires associées aux différents degrés de fibrose.

L'insuffisance de taille et du nombre d'espaces portes de la biopsie ne semblait pas être un facteur de discordance. En revanche, une fragmentation importante des prélèvements biopsiques pourraient être un facteur influant les discordances puisqu'elle était retrouvée chez 50% des patients sous estimés pour la fibrose significative contre 13,4 % des patients concordants.

L'influence d'un éventuel manque d'échogénicité n'est pas clairement établie car celui-ci n'était pas plus fréquemment retrouvé chez les patients surestimés. Par ailleurs, il n'existait pas de différence significative entre les AUROC calculées pour l'ensemble des patients et celles calculées en prenant en compte uniquement les boucles échographiques qui présentaient une bonne échogénicité.

Cette méthode de diagnostic présente donc comme les autres tests actuellement disponibles des faux positifs et des faux négatifs, cependant elle a l'avantage de présenter un profil de performance différent. En effet, il existe habituellement un pic du taux de discordance pour les malades F2 selon METAVIR traduisant la grande difficulté à les classer par les méthodes non invasives habituelles. Dans notre étude au contraire, 75,5 % des patients étaient bien classés pour le diagnostic de fibrose significative. Parmi lesquels, 82,6% de patients F2 bien classées. Les taux de discordances les plus importants pour le diagnostic de fibrose significative étaient retrouvés chez les malades F0F1 (50 et 33%) traduisant un gros risque de surestimer leur stade de fibrose.

Par ailleurs, d'après la comparaison de la courbe ROC du FibroScan® avec celle du logiciel, et sous réserve de l'absence de significativité statistique, les performances du FibroScan® apparaissent meilleures pour affirmer le diagnostic de fibrose significative chez les patients malades, alors que le logiciel est meilleur pour identifier de façon fiable les non malades.

Ces résultats font du logiciel un outil intéressant pour le dépistage de la fibrose significative avec des performances qui ne sont pas mauvaises en comparaison des tests actuellement proposés.

Malgré ces résultats très encourageants, notre étude comporte plusieurs limites.

Notamment comme toutes les techniques de diagnostic non invasif de fibrose hépatique, son évaluation est limitée par l'absence de réel examen de référence. En effet comme nous l'avons vu précédemment, la PBH est sujette à un pourcentage non négligeable d'erreurs essentiellement par erreur d'échantillonnage. Le « gold standard » idéal serait une analyse histologique de la totalité du foie. Actuellement même un fragment de 25 mm qui correspond à la référence, présente un taux de discordance d'environ 25 % pour le degré de fibrose [6]. La fibrose hépatique a, en effet, une répartition hétérogène au sein du foie.

Par ailleurs, les résultats obtenus grâce à l'analyse automatisée de la surface hépatique sont plutôt bons cependant il est difficile de prédire leur reproductibilité du fait d'une intervention humaine à plusieurs niveaux.

En effet, l'examen échographique a toujours été réalisé par le même opérateur avec une acquisition qui globalement se faisait dans une même région du foie d'un patient à un autre. D'une part, on a pu constater que certains enregistrements n'étaient pas exploitables par le logiciel en raison d'un manque de parallélisme entre la capsule et la sonde d'échographie et notamment à gauche..

D'autre part, la quantité de foie analysée par l'intermédiaire de la capsule hépatique était relativement peu importante. Il s'agissait d'une surface rectangulaire dont la largeur est celle



du faisceau ultrasonore (soit de la sonde : 4cm). La hauteur était déterminée par le degré d'inspiration du patient puisque la sonde restait immobile entre deux côtes lors de l'acquisition. En raison de leur contact étroit, on peut penser que la course diaphragmatique et la descente du foie dans l'abdomen sont similaires lors de l'inspiration. L'amplitude inspiratoire maximale de la coupole diaphragmatique droite étudiée à la fois en échographie et en fluoroscopie serait chez des sujets sains de 5,78+/-0,4 cm [72]. La hauteur de foie explorée par cette technique ne pouvait donc excéder 5,78 cm. La hauteur minimum serait une hauteur de sonde (soit 1cm) en cas d'absence d'inspiration ce qui n'avait été le cas dans aucune exploration. Le degré d'inspiration maximal dans notre étude semblait très variable (évaluation subjective par l'échographiste) d'un patient à un autre, diminué chez les patients algiques en post biopsie et chez les patients présentant une pathologie pulmonaire notamment une insuffisance respiratoire. La quantité de capsule analysée était donc plus ou moins importante en fonction des patients, parfois faible. Compte tenu de la répartition hétérogène de la fibrose hépatique dans le foie, on peut préjuger que les irrégularités de la capsule hépatique peuvent également être différentes en fonction des portions de foie explorée.

Enfin, ce même opérateur était ensuite intervenu pour la sélection du volume d'intérêt à soumettre à l'analyse du logiciel. Le choix était fait pour que la quantité de surface à étudier soit maximale, en limitant les plages d'échogénicité moindres susceptibles de générer de fausses images d'irrégularités surfaciques

On peut donc se demander si nos bons résultats sont en partie liés aux choix de l'échographiste. Malheureusement, cette étude ne peut pas répondre de l'éventuel caractère opérateur-dépendant de ces étapes puisque l'opérateur était unique. Il n'était pas donc pas envisageable de soumettre un même patient à deux examens échographiques par deux opérateurs différents le jour même de la PBH compte tenu de l'inconfort occasionné. La variabilité intraopérateur n'a pas non plus été étudiée. Celle-ci aurait nécessité de reconvoquer les différents patients à court terme. Pour des raisons organisationnelles, cela n'a pas été réalisé pour cette étude préliminaire

Cependant, les conditions d'enregistrement et de sélection du volume à analyser ont été standardisées dans une large mesure pour maximiser la sensibilité de détection du logiciel et être reproductible d'un patient à un autre; et de plus les quelques enregistrements bien que peu nombreux, réalisés pour un même patient à différents endroits sur le foie droit ne montraient pas de différence significative dans les scores d'irrégularités obtenus.

Ces résultats nécessitent cependant d'être confirmés par une autre étude où l'influence des différents paramètres, zone d'enregistrement et de l'opérateur pourra être précisée. Lorsque le

logiciel sera inclus directement dans l'appareil d'échographie, des examens pourront être réalisés par des radiologues différents avec plusieurs enregistrements standardisés (faisant varier les paramètres et zones d'acquisition) pour un même patient au cours d'une échographie dans les jours précédant ou suivant la biopsie.

Cette nouvelle technique pourrait s'avérer très utile pour le diagnostic de la fibrose significative. Cependant notre étude préliminaire ne permet pas de conclure définitivement sur son intérêt par rapport aux tests actuellement utilisés et sur la place qu'elle pourrait occuper parmi eux. Des travaux futurs pourraient mieux préciser son intérêt en la comparant à plusieurs autres tests en analyse multivariée, afin de définir les meilleurs seuils diagnostiques et d'éventuelles combinaisons de tests susceptibles d'éviter au maximum la réalisation de biopsie hépatique pour définir le stade de fibrose. Bien entendu, le logiciel ne pourra pas remplacer totalement la biopsie car il ne fournit pas les autres informations telles que l'activité nécrotico-inflammatoire importantes à préciser pour les hépatopathies post virales.

## **VI- CONCLUSION**

La fibrose hépatique est la principale conséquence lésionnelle de la plupart des agressions chroniques du foie. Son évaluation par la précision du degré de fibrose est essentielle pour juger de la nécessité d'introduire un traitement (pour les hépatopathies chroniques post virales) et pour la planification du suivi (dépistage du carcinome hépatocellulaire et des complications liées à l'hypertension portale). Cela souligne donc l'importance de diagnostiquer les fibroses significatives. Le logiciel d'analyse quantitative de l'irrégularité de la surface hépatique en échographie haute résolution semble utile pour ce diagnostic avec des performances globalement similaires aux autres méthodes non invasives actuellement utilisées, mais avec l'avantage d'avoir une excellente valeur prédictive négative et un faible taux de discordance pour les stades F2F3F4, ce qui en fait un outil potentiel de dépistage qui pourrait s'avérer intéressant pour identifier une sous-population à fibrose minimale ou absente ne nécessitant pas d'explorations complémentaires. Cependant, les éventuelles limites du logiciel (notamment l'influence d'un possible caractère opérateur dépendant) et son intérêt par rapport aux autres tests non invasifs de fibrose reste à définir par une étude plus importante

Thèse soutenue par Isabelle Denis.

**Titre : Evaluation de la fibrose hépatique par l'étude de la régularité de la surface du foie en échographie haute résolution : intérêt d'un logiciel d'analyse quantitative par rapport à une interprétation radiologique subjective.**

Au cours des hépatopathies chroniques, le stade de fibrose hépatique est déterminant pour l'évaluation de la gravité et du pronostic. Le diagnostic de fibrose significative est particulièrement important à préciser pour la décision thérapeutique. La ponction biopsie hépatique constitue actuellement l'examen de référence pour cette évaluation ; cependant la PBH comporte plusieurs limites justifiant l'utilisation d'autres examens non invasifs de diagnostic et d'évaluation de la fibrose, parmi lesquels l'élastométrie par FibroScan® et l'échographie.

Parmi les signes échographiques de fibrose, l'étude de la régularité de la surface hépatique à la sonde d'échographie haute résolution apparaît comme un des critères les plus fiables pour discriminer les cirrhoses et fibroses sévères des stades de fibroses plus minimes. Néanmoins l'appréciation subjective de cette régularité par les radiologues reste une tâche difficile.

**Objectifs de cette étude :** Evaluer les performances d'un logiciel informatique d'analyse quantitative de la surface du foie pour le diagnostic de fibrose significative en échographie. Comparer ses performances à celles de l'interprétation radiologique subjective, et à celles de l'élastométrie par FibroScan®.

**Matériels et Méthodes :** 114 patients consécutifs porteurs d'hépatopathies chroniques d'étiologies diverses (VHB, VHC, autres) ont été inclus dans cette étude prospective. Ils ont bénéficié d'une évaluation de référence de leur score de fibrose, et le même jour d'une exploration échographique à la sonde haute résolution. Chez 105 patients, le score de fibrose de référence a été déterminé par ponction biopsie hépatique; les 9 patients restant étaient porteur d'une cirrhose (F4) cliniquement avérée. 104 patients ont également bénéficié le même jour d'une mesure d'élastométrie par FibroScan®.

Pour chaque patient, une boucle vidéo centrée sur la surface du foie droit a été extraite de l'examen échographique et enregistrée. Ces enregistrements ont été soumis à l'analyse d'un logiciel qui a quantifié automatiquement l'irrégularité de la surface hépatique par un score compris entre 0% et 100%, ainsi qu'à l'interprétation subjective (par une note de 0 à 4) d'un radiologue expert et de 2 radiologues généralistes.

Les performances du logiciel, des radiologues et du FibroScan® pour le diagnostic de fibrose significative ont été comparées par des tests statistiques évaluant l'aire sous la courbe ROC, la spécificité, sensibilité, VPP et VPN, et la concordance inter-observateurs.

**Résultats :** Une fibrose significative a été mise en évidence chez 50% de la population étudiée (répartition selon METAVIR : F0 :13% ; F1 :37% ; F2 : 22% ; F3 :12% ; F4 :16%).

110 enregistrements échographiques ont été retenus par le logiciel comme étant de qualité suffisante pour être analysés automatiquement. L'AUROC pour le diagnostic de fibrose significative par le logiciel était de 0,80 (IC 95% : 0,71-0,87). Un seuil à 25% donnait une sensibilité de 89% et une spécificité de 61%. Un score < 25%, observé chez 37% de la population, permettait d'exclure une fibrose significative avec une VPN de 85%, une fibrose extensive avec une VPN de 95% et une cirrhose avec une VPN de 96%.

L'AUROC pour l'expert était de 0,66 (IC95% : 0,56-0,75) : les performances de l'expert étaient significativement inférieures à celles du logiciel (p=0,02). La concordance inter-radiologues était médiocre, avec des coefficients  $\kappa$  compris entre 0,25 et 0,37.

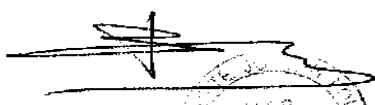
L'AUROC pour le FibroScan® était de 0,81 (IC95% : 0,71-0,89), sans différence significative avec le logiciel (p=0,86).

**Conclusion :** Le logiciel d'analyse quantitative de l'irrégularité de la surface hépatique en échographie haute résolution semble un outil utile avec en particulier une excellente VPN, pour le diagnostic de fibrose significative. Ses performances globales sont comparables à celles du FibroScan®, et significativement supérieures à celles de l'interprétation radiologique subjective. Cette dernière est d'autant moins fiable qu'il existe une grande variabilité inter-radiologues. L'intérêt du logiciel d'analyse quantitative par rapport aux autres tests non invasifs de fibrose reste à définir par une étude plus importante. Dans une optique de dépistage, il pourrait s'avérer intéressant pour identifier une sous-population à fibrose minimale ou absente ne nécessitant pas d'explorations complémentaires.

Vu et permis d'imprimer.

Grenoble le 15/09/09

LE DOYEN




Pr B. Scle

LE PRESIDENT DU JURY



Pr G. Ferretti

LE DIRECTEUR DE THESE



Dr I. Bricault

## BIBLIOGRAPHIE

1. Sorrell, M.F., et al., National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis B. *Hepatology*, 2009. 49(5 Suppl): p. S4-S12.
2. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements*, 2002. 19(3): p. 1-46.
3. Cadranel, J.F., P. Rufat, and F. Degos, 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 the Liver (AFEFL). *Hepatology*, 2000. 32(3): p. 477-81.
4. Pagliaro, L., et al., Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci*, 1983. 28(1): p. 39-43.
5. Denzer, U., et al., Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. *J Clin Gastroenterol*, 2007. 41(1): p. 103-10.
6. Bedossa, P., D. Dargere, and V. Paradis, Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003. 38(6): p. 1449-57.
7. Regev, A., et al., Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*, 2002. 97(10): p. 2614-8.
8. Siddique, I., et al., Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol*, 2003. 38(4): p. 427-32.
9. Poynard, T., et al., Variability of the area under the receiver operating characteristic curves in the diagnostic evaluation of liver fibrosis markers: impact of biopsy length and fragmentation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007. 25(6): p. 733-9.
10. Colloredo, G., et al., Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol*, 2003. 39(2): p. 239-44.
11. Rousselet, M.C., et al., Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*, 2005. 41(2): p. 257-64.
12. Piccinino, F., et al., Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*, 1986. 2(2): p. 165-73.
13. Eisenberg, E., et al., Prevalence and characteristics of pain induced by percutaneous liver biopsy. *Anesth Analg*, 2003. 96(5): p. 1392-6, table of contents.
14. Firpi, R.J., et al., Short recovery time after percutaneous liver biopsy: should we change our current practices? *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005. 3(9): p. 926-9.

15. Minuk, G.Y., et al., Prospective study of the incidence of ultrasound-detected intrahepatic and subcapsular hematomas in patients randomized to 6 or 24 hours of bed rest after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*, 1987. 92(2): p. 290-3.
16. Weigand, K. and K. Weigand, Percutaneous liver biopsy: retrospective study over 15 years comparing 287 inpatients with 428 outpatients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009.
17. Rockey, D.C., et al., Liver biopsy. *Hepatology*, 2009. 49(3): p. 1017-44.
18. Plecha, D.M., et al., Liver biopsy: effects of biopsy needle caliber on bleeding and tissue recovery. *Radiology*, 1997. 204(1): p. 101-4.
19. Gilmore, I.T., et al., Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*, 1995. 36(3): p. 437-41.
20. Bonny, C., et al., [Medical practices and expectations of general practitioners in relation to hepatitis C virus infection in the Auvergne region]. *Gastroenterol Clin Biol*, 2003. 27(11): p. 1021-5.
21. Poynard, T., et al., Assessment of liver fibrosis: noninvasive means. *Saudi J Gastroenterol*, 2008. 14(4): p. 163-73.
22. Poynard, T., et al., Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*, 2007. 7: p. 40.
23. Leroy, V., et al., Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2007. 46(5): p. 775-82.
24. Castera, L., et al., Evolving practices of non-invasive markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C in France: time for new guidelines? *J Hepatol*, 2007. 46(3): p. 528-9; author reply 529-30.
25. Fraquelli, M., et al., Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*, 2007. 56(7): p. 968-73.
26. Friedrich-Rust, M., et al., Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 2008. 134(4): p. 960-74.
27. Castera, L., et al., Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol*, 2009. 50(1): p. 59-68.
28. Nahon, P., et al., Liver stiffness measurement versus clinicians' prediction or both for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(12): p. 2744-51.
29. Arena, U., et al., Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*, 2008. 47(2): p. 380-4.

30. Foucher, J., et al., Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006. 18(4): p. 411-2.
31. Yin, M., et al., Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007. 5(10): p. 1207-1213 e2.
32. Huwart, L., et al., Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2008. 135(1): p. 32-40.
33. Aube, C., et al., [Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results]. *J Radiol*, 2004. 85(3): p. 301-6.
34. Kudo, M., et al., Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. *Intervirolgy*, 2008. 51 Suppl 1: p. 17-26.
35. Aube, C., et al., Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol*, 1999. 30(3): p. 472-8.
36. Shen L, L.J., Zeng MD, Lu LG, Fan ST, Bao H, Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to chronic virus hepatitis. *World J Gastroenterol.*, 2006 12(8): p. 1292-5.
37. Vilgrain, V., et al., Comparison between ultrasonographic signs and the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Gastrointest Radiol*, 1990. 15(3): p. 218-22.
38. Richard P, B.P., Barthélémy C et al., Valeur de l'ultrasonographie dans le diagnostic des cirrhoses. Étude prospective de 128 patients. *J Radiol*, 1985. 66: p. 503-506.
39. Di Lelio, A., et al., Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology*, 1989. 172(2): p. 389-92.
40. Niederau C, S.A., Muller J, Erckenbrecht J, Fritsch W, Sonographic Measurements of the normal liver, spleen , pancreas and portal vein. *Radiology*, 1983(149): p. 537-540.
41. Hess CF, S.U., Koelbel G, Knecht R, Kurtz, Diagnosis of liver cirrhosis with US : receiver-operating characteristic analysis of multidimensional caudate lobe indexes. *Radiology*, 1989. 17: p. 349-51.
42. Lafortune M, M.L., Denys A, Favret M, Dery R, Pomier-Layrargues G., Segment 4 (the quadrate lobe): a barometer of cirrhotic liver disease at US. *Radiology Radiology*, 1998. 206: p. 157-60.
43. Goyal AK, P.D., Sharma SK., Ultrasonic diagnosis of cirrhosis : reference to quantitative measurements of hepatic dimension. *Gastrointestinal Radiology*, 1990. 15: p. 32-4.

44. Zheng RQ, W.Q., Lu MD, Xie SB, Ren J, Su ZZ, Cai YK, Yao JL., Liver fibrosis in chronic viral hepatitis: an ultrasonographic study. *World J Gastroenterol*, 2003 9(11): p. 2484-9.
45. Filly, R.A., et al., Sonographic evaluation of liver nodularity: Inspection of deep versus superficial surfaces of the liver. *J Clin Ultrasound*, 2002. 30(7): p. 399-407.
46. Tissot, O., et al., [Interobserver concordance of echographic semiology in liver cirrhosis]. *Gastroenterol Clin Biol*, 1995. 19(3): p. 291-6.
47. Colli, A., et al., Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology*, 2003. 227(1): p. 89-94.
48. Nagata, N., et al., Sonographic evaluation of the anterior liver surface in chronic liver diseases using a 7.5-MHz annular-array transducer: correlation with laparoscopic and histopathologic findings. *J Clin Ultrasound*, 2003. 31(8): p. 393-400.
49. Ferral, H., et al., Cirrhosis: diagnosis by liver surface analysis with high-frequency ultrasound. *Gastrointest Radiol*, 1992. 17(1): p. 74-8.
50. Landenheim JA, L.D., Yao F, Gregory PB, Jeffrey RB, Garcia G., Limitations of Liver Surface US in the Diagnosis of Cirrhosis. *Radiology*, 1992. 72: p. 29-34.
51. Simonovsky, V., The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol*, 1999. 72(853): p. 29-34.
52. Nishiura, T., et al., Ultrasound evaluation of the fibrosis stage in chronic liver disease by the simultaneous use of low and high frequency probes. *Br J Radiol*, 2005. 78(927): p. 189-97.
53. Tichoux C, G.B., Pierredon M-A, Achard C, Hetmaniak Y, Bruel J-M, Fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques virales C : apport de l'échographie haute résolution. *J Radiol*, 2003. 84 p. 1241.
54. Tziafalia, C., et al., Echo-Doppler measurements of portal vein and hepatic artery in asymptomatic patients with hepatitis B virus and healthy adults. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2006. 15(4): p. 343-346.
55. Iliopoulos, P., et al., Gray and color Doppler ultrasonography in differentiation between chronic viral hepatitis and compensated early stage cirrhosis. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2007. 16(3): p. 279-86.
56. Gaiani, S., et al., What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol*, 1997. 27(6): p. 979-85.
57. Hirata, M., et al., Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest*, 2001. 31(6): p. 528-35.



58. Lim, A.K., et al., Can Doppler sonography grade the severity of hepatitis C-related liver disease? *AJR Am J Roentgenol*, 2005. 184(6): p. 1848-53.
59. Albrecht, T., et al., Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*, 1999. 353(9164): p. 1579-83.
60. Blomley, M.J., et al., Liver microbubble transit time compared with histology and Child-Pugh score in diffuse liver disease: a cross sectional study. *Gut*, 2003. 52(8): p. 1188-93.
61. Staub, F., et al., Liver fibrosis staging with contrast-enhanced ultrasonography: prospective multicenter study compared with METAVIR scoring. *Eur Radiol*, 2009. 19(8): p. 1991-7.
62. Santé, H.A.d., Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose/cirrhose. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/document\\_avis\\_fibrose\\_cirrhose\\_dec\\_2008.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/document_avis_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf), 2008
63. Castera, L., Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat*, 2009. 16(5): p. 300-14.
64. Castera, L., et al., Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005. 128(2): p. 343-50.
65. Sebastiani, G., et al., SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2009. 49(6): p. 1821-7.
66. Paggi, S., et al., A non-invasive algorithm accurately predicts advanced fibrosis in hepatitis C: a comparison using histology with internal-external validation. *J Hepatol*, 2008. 49(4): p. 564-71.
67. Santé., H.A.d., Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. 2008(
68. Doi, K., Current status and future potential of computer-aided diagnosis in medical imaging. *Br J Radiol*, 2005. 78 Spec No 1: p. S3-S19.
69. Sriraam, N., et al., Performance evaluation of computer aided diagnostic tool (CAD) for detection of ultrasonic based liver disease. *J Med Syst*, 2009. 33(4): p. 267-74.
70. Horng, M.H., An ultrasonic image evaluation system for assessing the severity of chronic liver disease. *Comput Med Imaging Graph*, 2007. 31(7): p. 485-91.
71. Poynard, T., et al., Standardization of ROC curve areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages. *Clin Chem*, 2007. 53(9): p. 1615-22.

72. Ayoub, J., et al., [Diaphragm kinetics coupled with spirometry. M-mode ultrasonographic and fluoroscopic study; preliminary results]. *J Radiol*, 1997. 78(8): p. 563-8.



Qui diis memorem laudes, repetamque fideles  
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.  
 Democriti auditor Phœbea, ô, Coë propago,  
 Certius an quis te tradidit artis opes?

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*