



HAL
open science

Évaluation de techniques ultrasonores innovantes pour le diagnostic non invasif de fibrose chez les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C

Aurore Martino

► **To cite this version:**

Aurore Martino. Évaluation de techniques ultrasonores innovantes pour le diagnostic non invasif de fibrose chez les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00745323

HAL Id: dumas-00745323

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00745323v1>

Submitted on 25 Oct 2012

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2012

**EVALUATION DE TECHNIQUES ULTRASONORES INNOVANTES
POUR LE DIAGNOSTIC NON INVASIF DE FIBROSE CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS D'UNE HEPATITE CHRONIQUE B OU C**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Par

Aurore MARTINO

Née le 12 juillet 1983 à Alès

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble

Le 16 octobre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Monsieur le Professeur Gilbert FERRETTI

Président du jury

Monsieur le Professeur Ivan BRICAULT

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Vincent LEROY

Monsieur le Professeur Jean-Pierre ZARSKI

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Gilbert FERRETTI, Président du Jury,

Merci de nous avoir fait partager votre savoir tout au long de notre internat.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

À Monsieur le Professeur Ivan BRICAULT, Directeur de thèse,

Je te remercie pour ta disponibilité et ton aide durant mon travail de thèse, mais également tout au long de mon internat.

À Monsieur le Professeur Vincent LEROY, Membre du Jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de votre contribution pour l'élaboration de ce projet de recherche clinique.

À Monsieur le Professeur Jean Pierre ZARSKI, Membre du Jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de votre implication dans cette étude.

À Monsieur le Docteur Jérôme GENDRE,

Je te remercie d'avoir pu te libérer pour réaliser les examens échographiques.

À Madame le Docteur Nathalie STURM,

Je vous remercie d'avoir participé à cette étude et du temps passé pour l'analyse histologique.

À Monsieur le Docteur Alexandre MOREAU-GAUDRY,

Je vous remercie d'avoir contribué à l'élaboration de ce projet.

À Madame Émilie CHIPON, Attachée de Recherche Clinique,

Je te remercie pour ta grande implication dans ce projet qui sans toi n'aurait pas pu se réaliser.

À Madame Maud Medici, Statisticienne,

Je te remercie pour ta disponibilité et ton aide précieuse pour l'analyse statistique.

*À toutes les personnes rencontrées au CHU de Grenoble et au CH de Chambéry, médecins,
assistants, internes, manipulateurs et secrétaires,*

Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

Isa, une pensée particulière pour toi qui m'a épaulée dans les moments difficiles.

Je dédie cette thèse...

À Guillaume,

Merci pour ton soutien sans faille !

À mon père, Yoan, Line et tout le reste de ma famille,

Merci pour vos encouragements tout le long de mes études et merci d'avoir fait le déplacement.

À mon Luca,

Qui remplit ma vie de bonheur.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	6
<u>PREMIERE PARTIE</u> : Mise au point sur les outils non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique.....	8
I. Introduction	9
II. Outils biologiques	9
1. Tests spécialisés.....	10
a. Fibrotest®.....	10
b. Fibromètre®.....	12
c. Hépascore®.....	15
2. Tests simples	16
3. Synthèse	17
III. Imagerie	19
1. Morphologie	19
A. Signes morphologiques extra-hépatiques	19
B. Signes morphologiques hépatiques	20
α. Mesures	20
β. Contours et texture	20
• Échographie haute résolution et étude de la surface hépatique	21
• Logiciel d'analyse quantitative des contours du foie	22
• Hétérogénéité du parenchyme : ASQ et IRM	25
2. Perfusion hépatique	33
A. IRM de perfusion	33
B. Perfusion en échographie de contraste	35
3. Élasticité	36
A. Généralités	36
B. Elastographie statique	38
C. Fibroscan®	39

D. Elastographie quantitative	43
α . Principe	43
β . ARFI	43
γ . Elastographie Shear Wave (SWE)	46
E. Elasto-IRM	49
IV. Conclusion	53
Références bibliographiques de la première partie	54
<u>DEUXIEME PARTIE : ARTICLE</u>	62
- Résumé	63
- Résumé en anglais	64
- Introduction	65
- Matériels et méthodes	66
- Résultats	70
- Discussion	73
- Conclusion	75
- Figures	76
- Références bibliographiques de la deuxième partie	87
<u>CONCLUSION</u>	90
<u>ANNEXE : PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE FIBRECHO</u>	98

ABBREVIATIONS

ASQ : Quantification Acoustique de Structure

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ARFI : Acoustic Radiation Force Imaging

SSI : Supersonic Shear Imaging

SWE : Elastographie Shear Wave

ALAT : Alanine Amino Transférase

ASAT : Aspartate Amino Transférase

HAS : Haute Autorité de Santé

GGT : Gamma Glutamyl Transpeptidase

IC : Intervalle de Confiance

APRI : Ratio ASAT sur Plaquettes

ANRS : Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales

QRS : Quantification de la Régularité de la Surface

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

FP : Faux Positif

FN : Faux Négatif

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

PDF : Probability Density Function

SD : Déviation Standard

SPIO : Small Particles of Iron Oxide

IRMD : Imagerie par Résonance Magnétique de Diffusion

ADC : Coefficient Apparent de Diffusion

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

PVpsi : Pic d'Intensité de Signal dans le Veine Porte

LPpsi : Pic d'Intensité de Signal dans le Parenchyme Hépatique (Liver)

IQR : Inter Quartile Range

TDR : Taux de Réussite

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

IMC : Indice de Masse Corporelle

EMR : Elastographie par Résonance Magnétique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

Ac : Anticorps

Ag : Antigène

VHC : Virus de l'Hépatite C

VHB : Virus de l'Hépatite B

JP.Z : Jean Pierre Zarski

V.L : Vincent Leroy

A.M : Aurore Martino

J.G : Jérôme Gendre

N.S : Nathalie Sturm

PREMIERE PARTIE :

Mise au point sur les outils non invasifs

D'évaluation de la fibrose hépatique

I. Introduction :

Les hépatopathies chroniques sont un problème de santé publique en raison de leur fréquence et de leurs possibles complications que sont la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. En effet, les lésions inflammatoires chroniques du foie peuvent aboutir à la constitution progressive d'une fibrose dont le stade ultime est la cirrhose.

L'évaluation précise de la fibrose hépatique repose sur la biopsie qui nécessite une hospitalisation et qui n'est pas dénuée de complications ; sa réalisation ne peut donc être trop fréquente.

Par ailleurs, l'analyse histologique souffre de plusieurs biais méthodologiques : la taille de la biopsie hépatique ainsi qu'un nombre insuffisant d'espaces portes peuvent être responsables de fluctuations d'échantillonnage ; les scores histologiques sont de reproductibilité imparfaite et dépendent du degré d'expertise du pathologiste (1); de plus, ces scores ne permettent pas d'apprécier la dynamique de la fibrogénèse hépatique et ne sont pas assez sensibles pour évaluer des modifications minimales de la fibrose au cours des traitements antiviraux. Compte tenu de ces limites, il apparaît très intéressant de pouvoir disposer d'outils non invasifs, pertinents, fiables et reproductibles.

Dans la première partie, nous ferons un rappel sur les différentes techniques disponibles pour évaluer la fibrose hépatique de façon non invasive.

Dans la deuxième partie, nous exposerons le projet de recherche clinique « FIBRECHO » évaluant la performance de techniques ultrasonores innovantes pour le diagnostic de fibrose hépatique chez des patients atteints d'une hépatite virale chronique B ou C.

II. Outils biologiques

Il existe des marqueurs sanguins de fibrose hépatique directs et indirects. Les marqueurs directs sont basés 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. Les marqueurs indirects reflètent l'altération de la fonction hépatique. Ces marqueurs sont utilisés soit seuls, soit combinés entre eux sous forme de score ou test.

Marqueurs directs :

De nombreux marqueurs sanguins directs, dérivés de la matrice extracellulaire, ont été proposés comme témoins de fibrose, mais seul un petit nombre possède

un intérêt en pratique clinique. Par contre, l'avantage de ces composants serait de refléter certaines lésions histopathologiques telles que la nécrose et l'inflammation pour le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP), la fibrose péri-sinusoïdale pour le collagène IV, la laminine et l'acide hyaluronique, ou la fibrose septale pour le collagène de type I.

Marqueurs indirects :

Parmi les marqueurs sanguins indirects de fibrose hépatique évalués à ce jour, les principaux sont :

- Le taux de prothrombine.
- L'ALAT ou l'ASAT.
- Les plaquettes.
- L'alpha2 macroglobuline
- Bilirubine Totale

1. TESTS SPECIALISES

Ces tests combinent plusieurs marqueurs biologiques essentiellement indirects.

A. FIBROTEST®

Depuis plusieurs années, le Fibrotest® est reconnu comme un marqueur non invasif de fibrose hépatique et recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans la prise en charge de l'hépatite chronique C (2).

Le Fibrotest® a été développé à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris par le Professeur Thierry Poynard, initialement dans l'hépatite chronique C pour s'étendre par la suite aux autres hépatopathies chroniques (l'hépatite chronique B, la maladie alcoolique du foie et la stéatose non alcoolique).

Le résultat du Fibrotest® correspond à un index de fibrose qui combine le dosage sanguin de **5 marqueurs indirects** de fibrose, avec un ajustement selon l'âge et le sexe du patient.

L'Actitest® associe ces 5 marqueurs au taux d'ALAT pour estimer l'activité nécrotico-inflammatoire dans les hépatites chroniques C et B.

Il faut donc doser 6 marqueurs :

- Alpha 2 macroglobuline
- Haptoglobine
- Apolipoprotéine A1
- Bilirubine totale
- GGT
- ALAT

Le résultat du Fibrotest® varie entre 0.00 et 1.00 avec une prédiction des stades et des grades en METAVIR.

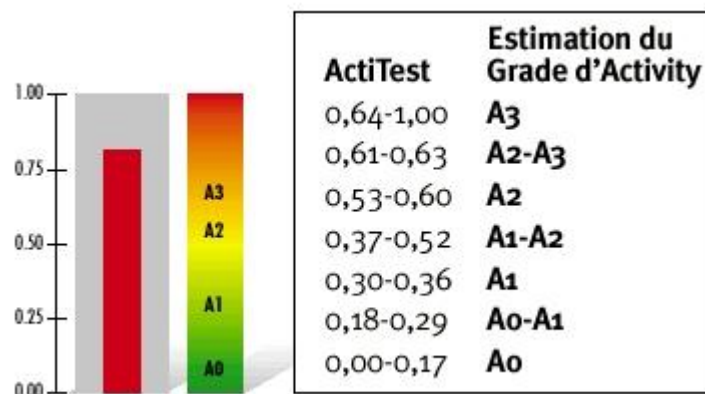
Le résultat d'une méta-analyse de 2007 (3) (basé sur une trentaine d'études) montre que les valeurs diagnostiques (AUROC) du Fibrotest® pour distinguer la fibrose avancée (F2F3F4) de la fibrose minimale/absente (F0F1) sont similaires dans les 4 maladies du foie les plus fréquentes : Hépatite virale C, Hépatite virale B, Maladie alcoolique du foie et Stéatose hépatique non alcoolique. La moyenne des valeurs diagnostiques (AUROC) était de 0.84 (IC 95%, 0.83–0.86) (3), sans différence entre les différentes causes de fibrose hépatique.

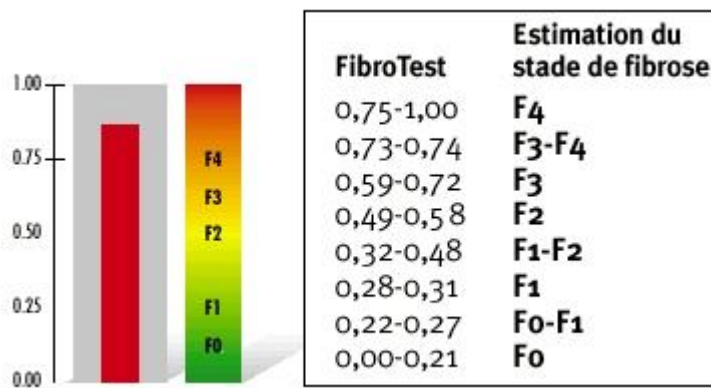
Une étude de synthèse (4) dans l'hépatite virale C montrait que la valeur diagnostique du Fibrotest® (AUROC) pour discriminer deux stades adjacents n'était pas différente pour les stades intermédiaires (F1 vs F2) par rapport aux stades élevés (F3 vs F4). Pour la biopsie, il est aussi plus difficile de discriminer entre 2 stades adjacents (33% d'erreur) qu'entre 2 stades extrêmes (F0 vs F4 seulement 1% d'erreur).

Le Fibrotest® aurait une meilleure valeur pronostique que la biopsie en termes de survie et de l'apparition de complications (5).

Exemple de test (6)

Fig. 1 : Fibrotest® et Actitest® avec valeur de l'index de fibrose et d'activité et leurs conversions respectives en METAVIR





D'après www.biopredictive.com

B. FIBROMETRE®

Les Fibromètres® sont également des scores non invasifs pour le diagnostic de fibrose hépatique. Ils sont réalisés à partir d'une prise de sang où plusieurs marqueurs biologiques sont dosés.

Les Fibromètres® ont été développés dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU d'Angers et le laboratoire HIFHI UPRES 3859 de l'Université d'Angers par l'équipe du Professeur Paul Calès.

Le Fibromètre® Virus est validé par la HAS pour le diagnostic de la fibrose significative, de la fibrose sévère et de la cirrhose au cours de l'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité chez l'adulte (2).

Les marqueurs biologiques pouvant être dosés sont :

- ▶ alpha2-macroglobuline,
- ▶ acide hyaluronique,
- ▶ numération plaquettaire,
- ▶ taux de prothrombine,
- ▶ aspartate amino-transférase,
- ▶ alanine amino-tranférase,
- ▶ urée,
- ▶ bilirubine totale,
- ▶ gammaglutamyl transpeptidase,

Avec un ajustement sur l'âge et le sexe (score FibroMètre V).

Score de fibrose (7) (Fig. 2) :

Le Fibromètre® génère un score de fibrose avec une équivalence en stade Métavir F.

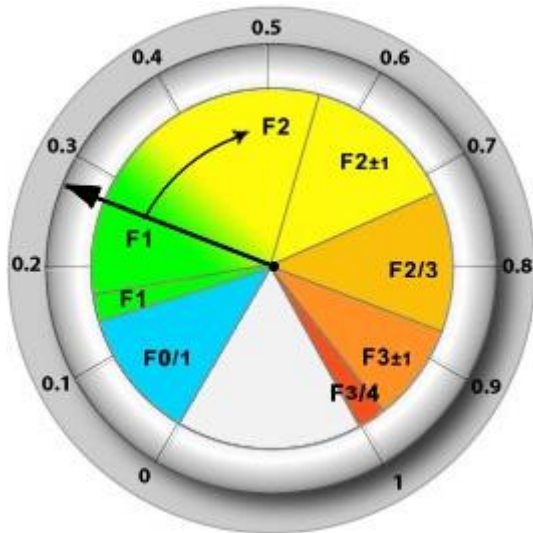


Fig. 2. Exemple de score de fibrose

D'après www.biols.fr

Le Fibromètre® a une valeur prédictive positive et négative de plus de 90% pour le diagnostic de fibrose significative et apparait supérieur aux autres tests sanguins selon l'article de *Calès et al, 2008* (8).

Types de Fibromètres® (7) :

Les Fibromètres® sont **adaptés à la cause** : il existe un Fibromètre® spécifique pour les maladies du foie virales, pour les maladies du foie d'origine alcoolique et pour les maladies du foie d'origine stéatosique.

Aire de fibrose (Fig. 3) :

L'« aire de fibrose » permet d'évaluer le pourcentage de fibrose au sein du foie. Une fibrose peut être grave (stade F4), mais ne recouvrir qu'une partie minime du foie ou être étendue à tout le foie.

La classification de Métavir ne permet pas un suivi de la gravité de la maladie au stade F4.

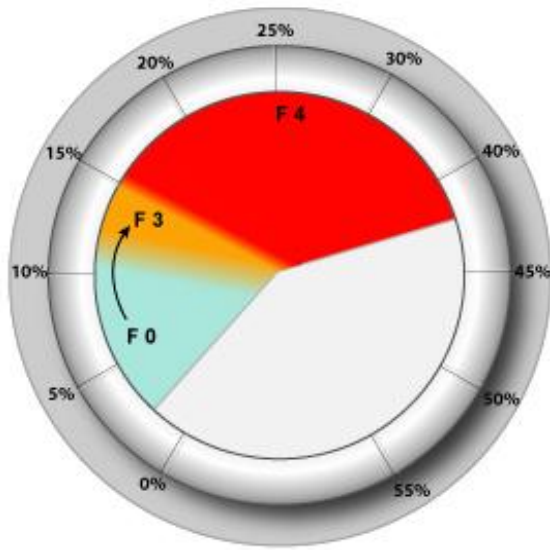
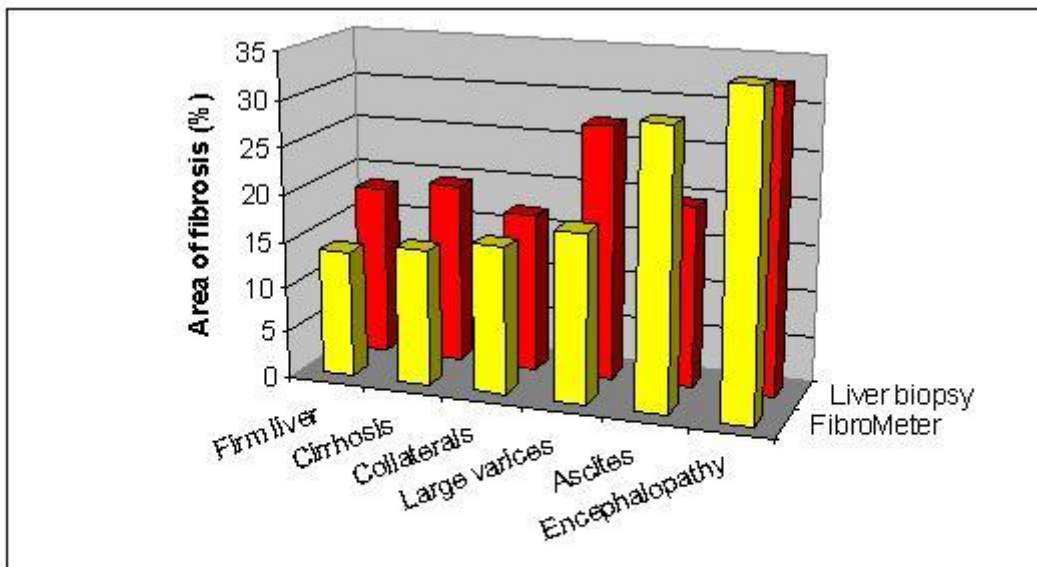


Fig. 3 : Exemple d'aire de fibrose

D'après www.biols.fr

La chronologie des évènements cliniques (signes, complications) semblerait bien corrélée au Fibromètre® aire de fibrose (Fig. 4).



*Relations entre le FibroMètre aire de fibrose (moyenne) et les évènements cliniques.
Ce test (en jaune) est particulièrement utile pour le suivi des cirrhoses.
Il semble plus fiable que la PBH (en rouge).*

Fig. 4

D'après www.biols.fr

CirrhoMètre (7) : score de cirrhose utilisé dans les hépatites virales

Le diagnostic de cirrhose est le plus significatif, parmi les stades de fibrose, car il déclenche le dépistage des varices et du carcinome hépatocellulaire.

Le CirrhoMètre® est un test dont l'échelle est essentiellement dévolue à la fibrose sévère, donc son diagnostic est plus précis dans les stades F3 et, surtout, F4, par rapport au Fibromètre®.

Le CirrhoMètre® (9)(10) atteint une valeur prédictive positive pour la cirrhose de 100% à partir de 0,85.

L'utilisation d'un test spécifique pour la cirrhose apporterait un gain significatif dans la précision du diagnostic avec une valeur prédictive positive de 93% pour le test de base et de 100% pour le test adapté à la cirrhose (10).

Score d'activité (7) (Fig.5)

L'Inflamètre® fournit la valeur de l'activité dans les hépatopathies virales.

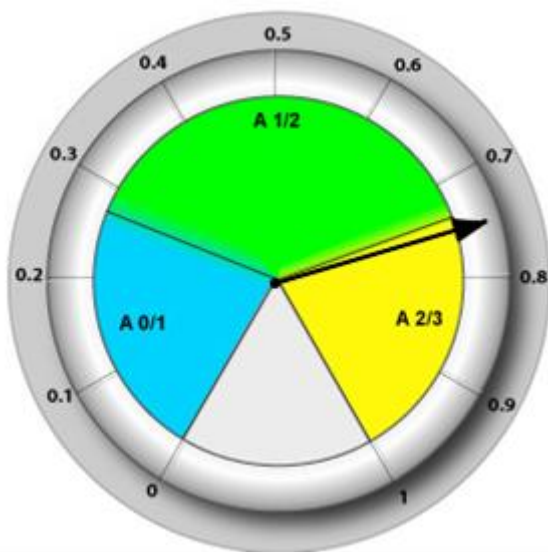


Fig. 5 : Exemple de score d'activité

D'après www.biols.fr

C. HEPAScore®

Il s'agit d'une mesure non invasive également validée par la HAS pour le diagnostic de la fibrose significative, de la fibrose sévère et de la cirrhose au cours de l'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité chez l'adulte (2).

Il combine **4 marqueurs sanguins** :

alpha2-macroglobuline,
acide hyaluronique,
bilirubine totale,
gamma-glutamyl transpeptidase,

Avec un ajustement sur le **sexe** et l'**âge**.

La formule de calcul est la suivante :

$y/1 + y$, avec $y = \exp [- 4,185818 - 0,0249 \times \text{âge (années)} + 0,7464 \times \text{sexe (1 si homme et 0 si femme)} + 1,0039 \times \text{A2MG (g/l)} + 0,0302 \times \text{AH (microg/l)} + 0,0691 \times \text{BT (microg/l)} - 0,0012 \times \text{GGT (U/l)}]$.

Pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose, les AUROC étaient > 0.8 dans la plupart des études (11)(10)(12)(13).

Pour le diagnostic de fibrose significative les AUROC étaient comprises entre 0.79 et > 0.80 (12)(13)(14).

Les seuils recommandés sont 0.5 (14)(13)(12)(8) pour le diagnostic de fibrose significative et 0.85 (13)(12) pour le diagnostic de cirrhose.

Une étude multicentrique sur 512 patients atteints du VHC chronique a évalué l'Hepascore®, en utilisant les courbes ROC. Il a été démontré de bonnes valeurs prédictives pour la fibrose significative (AUROC = 0,81), les fibroses sévères (AUROC = 0,82) et la cirrhose (AUROC = 0,88). Pour la fibrose significative, l'Hepascore® (cut-off = 0,5) avait une sensibilité de 0,77, une spécificité de 0,70, une valeur prédictive positive (VPP) de 0,71 et une valeur prédictive négative (VPN) de 0,77. L' Hepascore® $< 0,25$ pourrait exclure une fibrose significative avec une sensibilité de 0,95 et une VPN de 0,90, et l'Hepascore $< 0,75$ pourrait exclure une cirrhose avec une sensibilité de 0,86 et une VPN de 0,97 (15).

Ces trois tests utilisent des marqueurs biologiques communs qui peuvent être perturbés en dehors de la fibrose hépatique. Ils doivent donc être interprétés avec prudence notamment en cas de prise de médicament, d'hémolyse aiguë ou chronique, d'hépatite aiguë, d'inflammation aiguë, de maladie de Gilbert...(16)(6).

2. TESTS SIMPLES

Plusieurs autres tests ont été étudiés, mais ne sont pas encore validés par la HAS pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique.

On peut citer les deux tests simples les plus souvent repris dans la littérature que sont les scores APRI et FIB-4.

Score APRI = ASAT (n) / plaquettes x 100

Quand ce score est supérieur à 2, la valeur prédictive positive de cirrhose est de 50% (17)(18).

Quand ce score est inférieur à 0.5, la valeur prédictive négative de fibrose est de 80%.

FIB-4 = âge x ASAT / plaquettes x ALAT1/2

Une étude (18)(8) clinique multicentrique sur 1056 patients atteints d'hépatite chronique a évalué l'intérêt de combiner plusieurs tests sanguins afin d'augmenter la précision diagnostique en termes de fibrose hépatique et de pouvoir ainsi éviter la biopsie.

Le tableau I ci-dessous résume les AUROC retrouvées pour les différents tests pour le diagnostic de fibrose à différents stades.

	Fibrose significative	Fibrose sévère	Cirrhose
FibroMètre	0,853	0,885	0,907
Fibrotest	0,811	0,837	0,882
Fib-4	0,799	0,843	0,869
Hepascore	0,784	0,834	0,896
APRI	0,786	0,822	0,841

Tableau I : AUROC pour les différents tests biologiques

Cette étude montre que Fib-4 et APRI ont une performance comparable au Fibrotest® ou à l'Hepascore® pour la fibrose significative, mais également pour la fibrose sévère ou la cirrhose (sauf APRI). Fib-4 est supérieur à APRI pour la fibrose sévère et la cirrhose. Le Fibromètre® est supérieur à tous les autres tests pour les 3 cibles diagnostiques ($p < 10^{-3}$, sauf l'Hepascore® pour la cirrhose).

3. SYNTHÈSE

Une étude (19) récente prospective, multicentrique réalisée de façon indépendante dans 19 hôpitaux français a comparé la performance diagnostique de 9 tests sanguins par rapport au Fibroscan® pour évaluer la fibrose hépatique chez des patients atteints d'une hépatite C, la référence étant la biopsie hépatique.

Le Fibroscan® n'était pas interprétable chez 113 patients (22%).

Chez les 382 patients ayant eu les tests sanguins et le Fibroscan®, ce dernier avait une performance diagnostique aussi bonne que le meilleur des tests sanguins.

Les autres scores ou paramètres sanguins (FORNS, APRI, MP3, ELFG, FIB4, HYALURONATE) étaient moins performants que le Fibromètre®, le Fibrotest® et l'Hépascore®.

Table 2. Observed AUROCs and adjusted AUROCs (Obuchowski) of blood tests and Fibroscan™ for significant fibrosis (F ≥ 2).

	n = 436*					n = 382‡				
	AUROC	95% CI	p Sidak	Obuch- owski	p	AUROC	95% CI	p Sidak	Obuch- owski	p
FIBROMETER®	0.82	[0.78;0.86]		0.85		0.83	[0.80;0.87]		0.86	
FIBROTEST®	0.80	[0.75;0.84]	0.421	0.83	0.040	0.81	[0.77;0.85]	0.711	0.84	0.056
FORNS' score	0.75	[0.71;0.80]	0.004	0.79	<0.001	0.77	[0.72;0.82]	0.011	0.81	<0.001
APRI	0.76	[0.72;0.81]	0.005	0.79	<0.001	0.78	[0.73;0.82]	0.010	0.80	<0.001
MP3	0.76	[0.71;0.80]	0.049	0.79	<0.001	0.76	[0.71;0.81]	0.021	0.79	<0.001
ELFG	0.78	[0.74;0.83]	0.266	0.82	<0.001	0.78	[0.74;0.83]	0.069	0.82	0.004
HEPASCORE®	0.82	[0.78;0.85]	1.000	0.84	0.288	0.82	[0.78;0.86]	0.951	0.84	0.068
FIB4	0.76	[0.71;0.80]	0.003	0.79	<0.001	0.78	[0.73;0.82]	0.010	0.80	<0.001
HYALURONATE	0.75	[0.70;0.80]	0.001	0.79	<0.001	0.74	[0.69;0.79]	<0.001	0.79	<0.001
FIBROSCAN™ (interpretable results)	-	-	-	-	-	0.82	[0.78;0.86]	0.997	0.84	0.202

*CHC patients having all blood tests; ‡CHC patients with all the tests and interpretable Fibroscan™.
CI = confidence interval.

Tableau II : AUROC pour 9 tests sanguins en comparaison au Fibroscan®

(19) Zarski J-P, Sturm N, Guehot J, Paris A, Zafrani E-S, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. J. Hepatol. 2012 janv ;56(1):55-62.

Les trois tests spécialisés que sont le Fibrotest®, le Fibromètre® et l'Hépascore® ont donc une très bonne performance diagnostique pour évaluer de façon non invasive le degré de fibrose et la cirrhose avec une meilleure performance semble-t-il pour le Fibromètre® et le Fibrotest®. Malgré leurs performances, ces tests biologiques ont des limites et l'imagerie prend une place de plus en plus importante dans le dépistage de la fibrose et de la cirrhose.

III. Imagerie

L'imagerie hépatique pour la détection de la fibrose et de la cirrhose revêt plusieurs aspects.

Tout d'abord, on analyse la morphologie du foie par l'étude des contours et de la texture hépatique.

Ensuite, on peut évaluer le degré de perfusion hépatique qui est altéré en cas de fibrose.

Enfin, l'analyse de l'élasticité hépatique est de plus en plus pratiquée et semble donner des résultats intéressants.

1. Morphologie

L'échographie hépatique fait partie du bilan standard de surveillance d'une hépatopathie chronique post-virale (associée au dosage de l'alpha-foetoprotéine) afin de dépister d'éventuels signes de cirrhose et de détecter un carcinome hépatocellulaire. L'échographie a pour avantages son faible coût et son caractère non irradiant.

La sensibilité et la spécificité de l'échographie pour le diagnostic de cirrhose varient largement en fonction des études. Ce diagnostic est basé sur des signes intra et extra-hépatiques.

L'IRM permet également d'appréhender le degré de fibrose hépatique à l'aide notamment de produits de contraste spécifiques et de la séquence de diffusion.

A. Signes morphologiques extra-hépatiques.

Les signes extra-hépatiques 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 évolué de la maladie.

Une splénomégalie est définie comme une rate de taille supérieure à 12 ou 13cm selon les études. Celle-ci évoquerait une fibrose hépatique avancée (20)(21) tout comme la présence d'une circulation veineuse collatérale (22).

L'ascite recherchée dans les gouttières pariéto-coliques et l'espace inter hépato-rénal aurait pour les stades de fibrose sévère et cirrhose une sensibilité de 76% (20).

Ces signes sont cependant non spécifiques contrairement aux signes morphologiques intra-hépatiques.

B. Signes morphologiques hépatiques

α. mesures

L'hépatomégalie apparaît sensible, mais peu spécifique pour le diagnostic de cirrhose (23)(24)(20). Dans l'étude d'Aube et al (20), il existait un chevauchement des valeurs de flèche hépatique droite avec des valeurs seuils mal définies : 14+/-2cm chez les patients non cirrhotiques versus 16+/-3cm chez les patients cirrhotiques en avant du rein droit et 13+/-2 cm versus 15+/-3cm sur la ligne médioclaviculaire. Les chiffres sont très variables d'une étude à une autre et plusieurs études ont proposé des méthodes de mesures et actuellement aucune n'a réellement fait ses preuves (25).

Dans la pratique courante, une hépatomégalie est évoquée devant une flèche hépatique droite supérieure à 15cm et une flèche hépatique gauche supérieure à 10cm. Dans les stades avancés de cirrhose, une atrophie du foie droit est souvent présente.

Pour le lobe caudé (segment I), 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 (26). Cependant, ce ratio est peu utilisé en pratique courante.

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 (27).

Les signes morphologiques hépatiques évocateurs de cirrhose sont donc l'hypotrophie du foie droit et du segment IV, l'hypertrophie du lobe gauche et du segment I essentiellement évalués de manière subjective.

β. contours et texture hépatique :

Deux signes échographiques semblent 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.

En cas de fibrose, on peut observer une échogénicité grossière (mais l'aspect multi-hétéronodulaire est visible en cas de foie tumoral), un aspect brillant (mais l'hyperéchogénicité est visible en cas de stéatose hépatique isolée) et une atténuation des échos en profondeur (23). Ces signes sont cependant subjectifs et non totalement spécifiques (24).

L'aspect nodulaire et irrégulier de la surface hépatique est corrélé aux stades avancés de fibrose, mais n'est pas toujours visible lors d'une exploration avec une sonde abdominale standard (21).

La détection de l'aspect nodulaire de la surface hépatique à la sonde d'échographie conventionnelle est sensibilisée par la présence d'ascite et Filly et al (28) 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.

Tous ces signes sont affectés par la variabilité inter et intra-observateur, l'expérience de l'opérateur (29)(30) et des facteurs gênant l'exploration (ascite, gaz intestinaux, obésité, mauvais réglages de l'appareil).

➤ *Échographie haute résolution et étude de la surface hépatique.*

L'échographie haute résolution de la surface hépatique pour le diagnostic de cirrhose est plus performante qu'une exploration par une sonde d'échographie abdominale standard (3,75 MHz) pour détecter de minimes changements de la surface hépatique. Elle fournit des informations qui apparaissent bien corrélées aux données laparoscopiques et histologiques (31).

La surface hépatique peut être micro ou macronodulaire selon que les nodules de régénération mesurent moins ou plus de 3mm. La surface du foie est visible sous la forme d'une ligne hyperéchogène ne mesurant pas plus d'un millimètre d'épaisseur et sans signe d'irrégularité. En cas de cirrhose micronodulaire, cette ligne se matérialise sous la forme d'une ligne en pointillé.

L'étude de Di Lelio (24) 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%). Ces résultats ont été corroborés par l'étude de Ferral et al (32).

L'étude de Simonosky (33) réalisée avec une sonde de 7,5MHz dans une population ayant une prévalence de cirrhose de 49%, vérifiée histologiquement ou par laparoscopie, la sensibilité était de 91,1 %, la spécificité de 93,5%, et les valeurs prédictives positive et négative respectivement de 93,2 % et 91,5 % pour le diagnostic de cirrhose.

L'analyse de la surface hépatique est améliorée lors de l'étude de la capsule hépatique au cours du cycle respiratoire pour s'affranchir de fausses images (irrégularités de péritoine, graisse pré-péritonéale...) (33).

Colli et al (30) 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.

Dans une étude plus récente (34) portant sur 103 patients présentant une hépatopathie chronique post virale B et C, il existait une bonne corrélation entre

le degré de fibrose et les irrégularités de surface constatée à la sonde haute résolution.

Le parenchyme peut également être mieux analysé par une sonde superficielle avec une meilleure visibilité de l'hétérogénéité hépatique (34).

La diminution de la qualité des images chez les patients obèses (diminution de la pénétration des échos en profondeur) est une des limites de l'échographie haute résolution.

Les irrégularités de la surface hépatique doivent être interprétées en fonction du contexte clinique ; les atteintes hépatiques métastatiques étaient les causes de faux positifs dans l'étude de Di Lelio (24).

La place de l'échographie haute résolution pour le diagnostic de fibrose minime ou significative (F2) reste encore à évaluer.

De plus, il existe un certain degré de subjectivité dans l'analyse de la surface hépatique même avec une sonde à haute fréquence puisque cette analyse est opérateur dépendant. Il semble donc intéressant de s'affranchir de cette subjectivité en analysant le degré d'irrégularité de la surface hépatique de façon automatisée.

➤ *logiciel d'analyse quantitative des contours du foie*

Le logiciel QRS (Quantification de la Régularité de la Surface) d'analyse automatique des contours du foie en échographie a été développé au CHU de Grenoble par le Professeur Ivan Bricault. Il permet une évaluation quantitative, reproductible et objective de l'irrégularité de la surface hépatique (exemples d'analyse : Fig. 6, 7 et 8). Ce logiciel d'analyse de la surface n'est actuellement disponible qu'au CHU de Grenoble où il a été mis au point.

Une étude prospective sur 114 patients porteurs d'une hépatopathie chronique a été réalisée de novembre 2007 à avril 2009 au CHU de Grenoble (35)(36) (performances du logiciel Fig. 9). L'AUROC pour le diagnostic de fibrose significative par le logiciel d'analyse automatique des contours du foie, comparée à la ponction-biopsie hépatique, était de 0,80 (IC 95% : 0,71-0,87) (Fig. 10).

L'AUROC pour le Fibroscan® était de 0,81 (IC95% : 0,71-0,89), sans différence significative avec le logiciel ($p=0,86$). L'AUROC pour l'interprétation subjective par l'expert était de 0,66 (IC95% : 0,56-0,75) : les performances de l'expert étaient significativement inférieures à celles du logiciel ($p=0,02$), et la concordance inter-radiologues était par ailleurs médiocre. Le logiciel d'analyse quantitative de l'irrégularité de la surface hépatique en échographie haute résolution apparaît donc comme un outil prometteur pour le diagnostic de fibrose significative.

Exemples d'analyses :

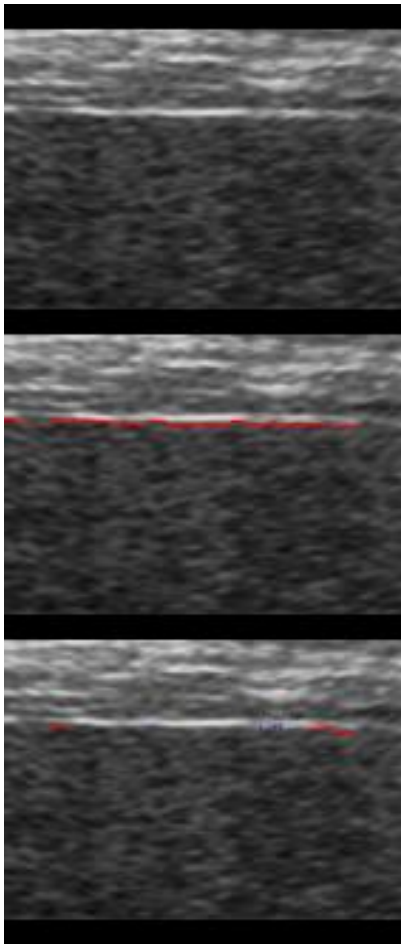


Fig. 6 : score d'irrégularité F1

Cotation par 3 radiologues : F2-F3-F1

Score d'irrégularité par analyse du logiciel : 24%

Ponction-biopsie hépatique : F1

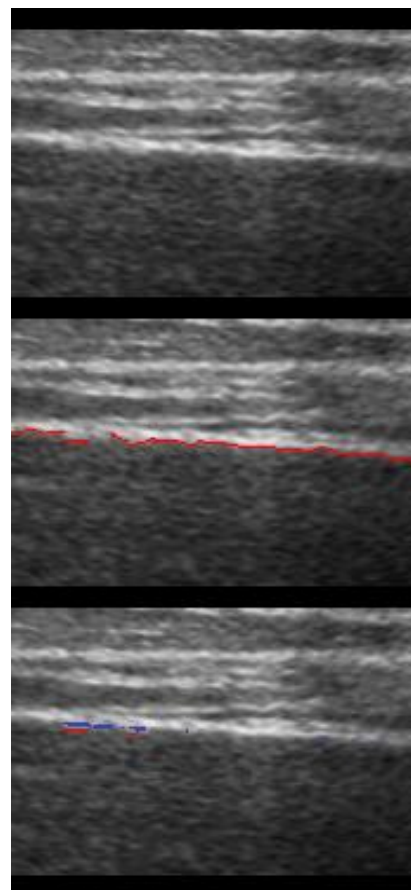


Fig. 7 : score d'irrégularité F2

Cotations : F2-F2-F3

Score d'irrégularité : 31%

Ponction-biopsie hépatique : F2

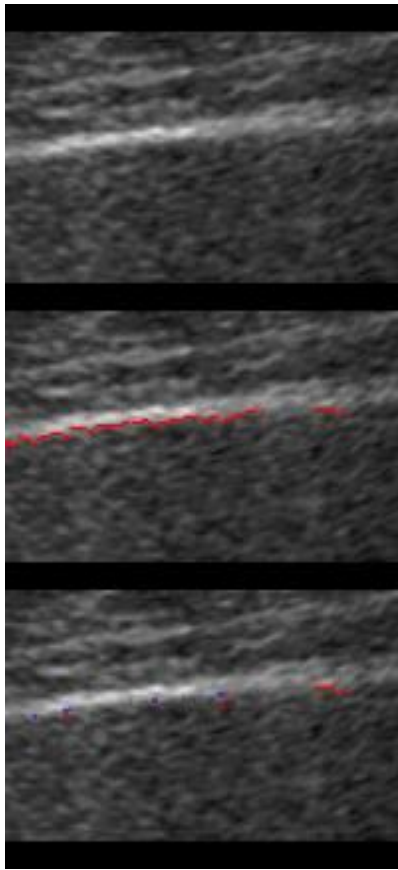


Fig. 8 : score d'irrégularité F3

Cotations : F2-F2-F2

Score : 48 %

Ponction-biopsie hépatique : F3

Valeurs moyennes :
 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

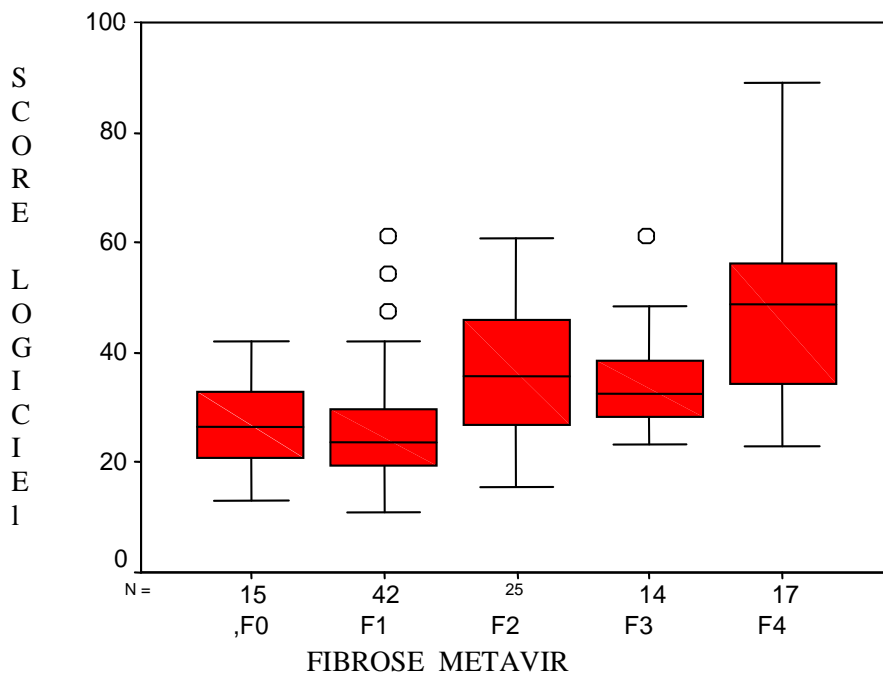


Fig. 9 : performances du logiciel

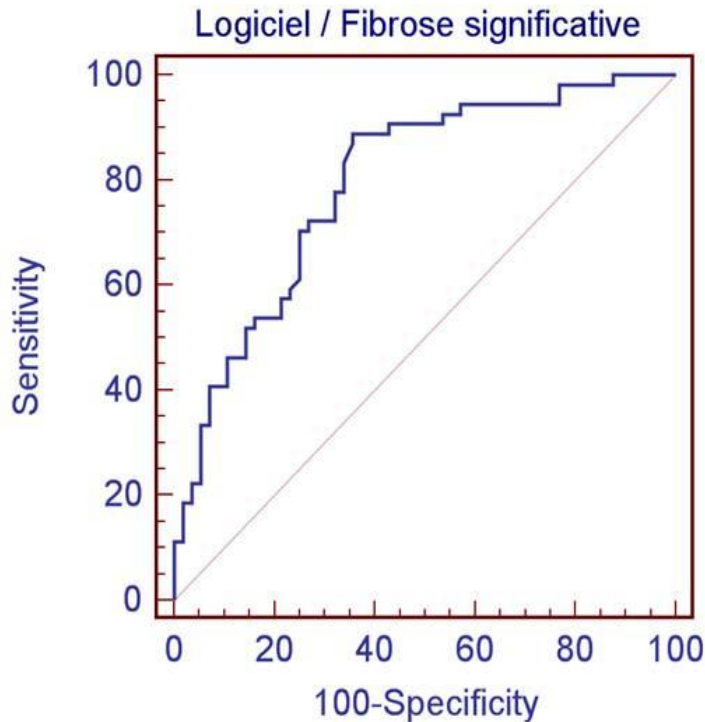


Fig. 10 : courbe ROC pour le diagnostic de fibrose significative $\geq F2$

AUROC : 0.80 (IC 95% : 0,71-0,89)

Pour un seuil à 25% : Se 89% et Sp 61%

Pour un score < 25% (pour 37% des patients) : VPN 85%

➤ **Hétérogénéité du parenchyme hépatique**

Un foie fibreux présente un parenchyme hétérogène, micronodulaire. Cette hétérogénéité est décrite de façon subjective.

Il serait donc intéressant d'apprécier quantitativement l'hétérogénéité hépatique notamment en échographie.

a. Quantification acoustique de structure (ASQ)

En échographie classique (mode B), on analyse l'échostructure du foie de façon subjective et un foie cirrhotique apparaît hétérogène.

Ceci est dû au fait que les zones de foie fibreux présentent des dimensions supérieures à la longueur d'onde utilisée contrairement au foie sain dont la taille des structures est inférieure à la longueur d'onde.

L'image est donc hétérogène dans un foie de fibrose ou de cirrhose et l'ASQ permet de quantifier cette hétérogénéité (37).

Technique :

La quantification de l'hétérogénéité du foie est basée sur l'analyse des speckles (38) (plus petit point acoustique analysable sans traitement d'image).

La distribution de ces speckles dans un tissu hépatique normal suit la fonction de Rayleigh (39) (Probability Density Function PDF : loi de distribution normale d'un tissu homogène (fig. 11)).

Ensuite, les données de la structure hépatique sont analysées en utilisant des RAW Datas (données brutes ultrasonores).

Analyse :

L'analyse se fait en plaçant une région d'intérêt ROI dans le parenchyme directement sur l'image B en Raw Datas. Cette ROI est composée de maximum 300 échantillons (fig. 12) dont sont extraites les valeurs d'amplitudes.

Le tissu est analysé et la déviation par rapport à la PDF (39) est représentée sous forme d'une courbe (histogramme) dont la forme est caractéristique du degré de fibrose (fig. 13).

On enregistre également 3 valeurs numériques pour objectiver la fibrose (mode : valeur la plus récurrente ; average : moyenne des valeurs ; SD : écart type).

Toutes les valeurs augmentent avec la fibrose.

Pour un foie sain, les valeurs approximatives sont : mode=100 ; average=110 ; SD=15. cf. Tableau III ; exemples (Fig. 14).

Dans l'étude de Toyoda H et al. (40), le degré de fibrose hépatique a été évalué par l'analyse de la structure du foie en échographie chez 148 patients présentant des lésions d'hépatite chronique C prouvées histologiquement sans cirrhose. Il y avait une différence significative entre les grades F0-F1 et F2, les grades F2 et F3 sans différence significative entre F0 et F1. On différenciait donc par ceci l'absence de fibrose ou la fibrose minimale de la fibrose significative (Fig. 15).

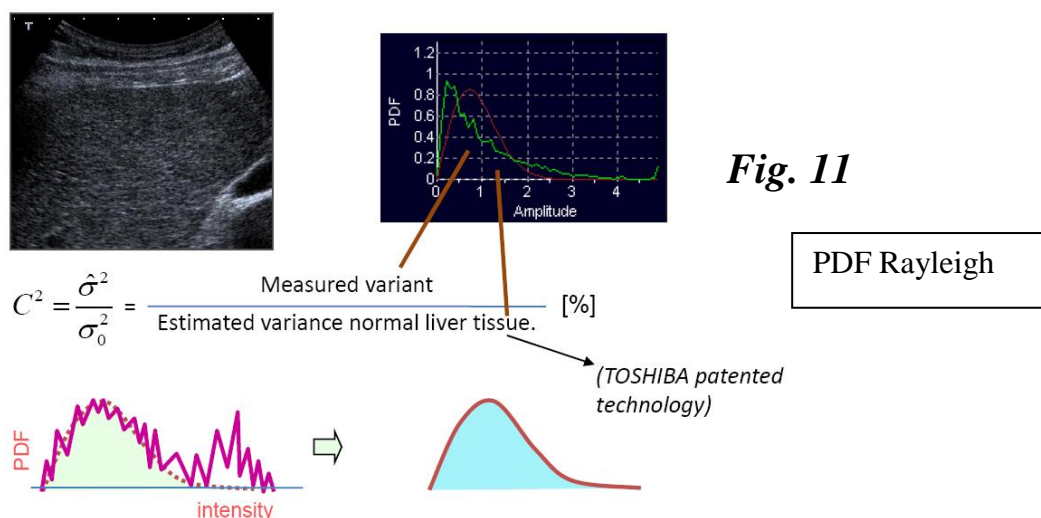
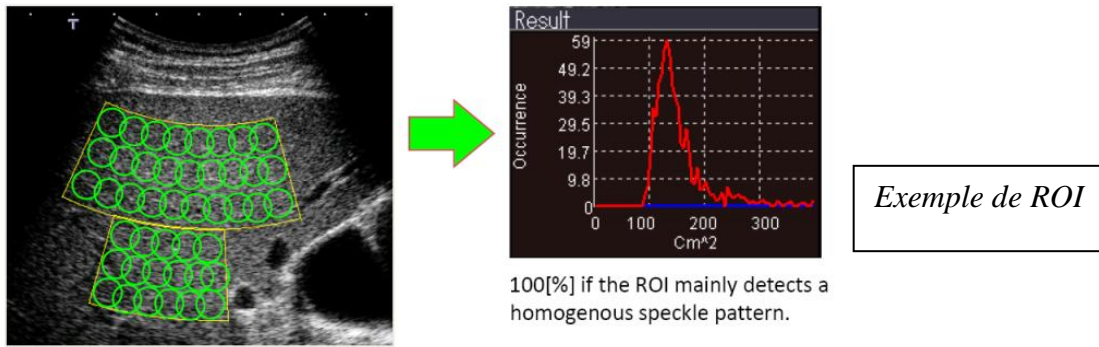


Fig. 11



$$C_m^2 = \frac{\sigma_m^2}{\sigma_R^2(\mu_m)} = \left(\frac{\pi}{4 - \pi} \right) \frac{\sigma_m^2}{\mu_m^2} (\times 100)$$

Fig. 12

C_m^2 :

- σ_m^2 : Distribution des fréquences réelles
- σ_R^2 : Distribution des fréquences basées sur la valeur moyenne

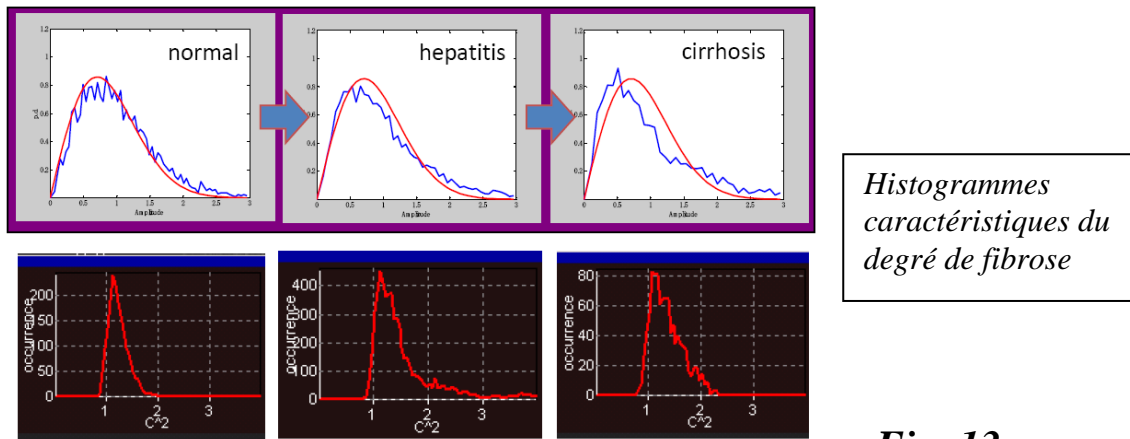
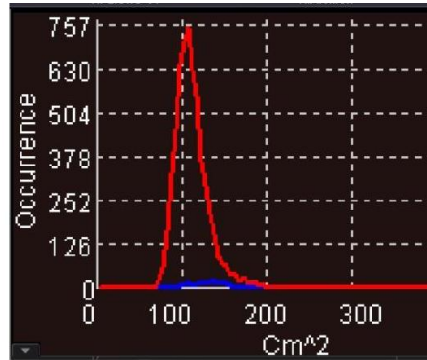
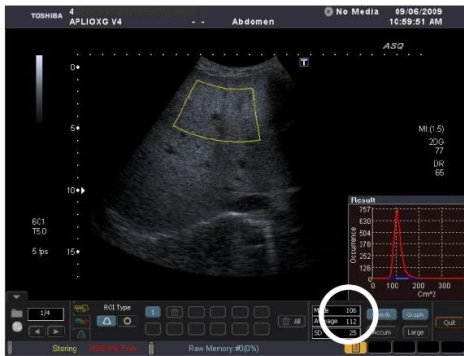


Fig. 13

Tableau III résumant les valeurs retrouvées selon le stade de fibrose :

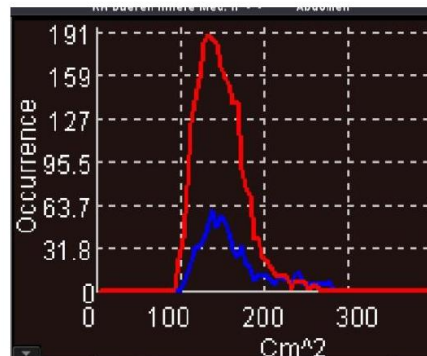
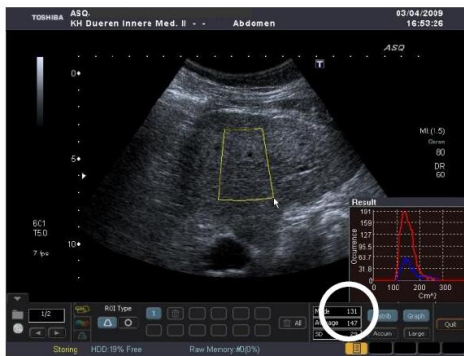
Fibrose	Average	Mode	SD
F0	111 ± 2,9	100 - 110	~15
F1	117 ± 7,4	110 - 125	≥20
F2	124 ± 7,6	115 - 134	≥20
F3	135 ± 10,8	125 - 145	≥25

Exemples (société Toshiba) Fig. 14 :



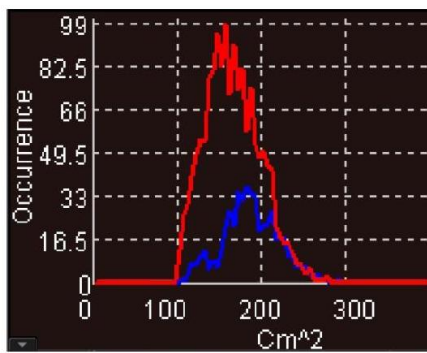
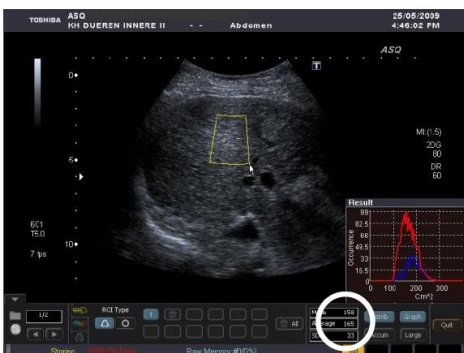
Foie Normal : Courbe « serrée » autour de la valeur 100

Mode : 106
Moy : 112
SD : 25



F2 : Courbe décalée vers la valeur 130. La largeur de courbe est augmentée

Mode : 131
Moy : 147
SD : 25



Cirrhose : Courbe « large » décalée vers la valeur 160.

Mode : 158
Moy : 165
SD : 33



Stéatohépatite : Courbe « serrée » décalée vers une valeur inférieure à 100.

Mode : 94

Moy : 99

SD : 12

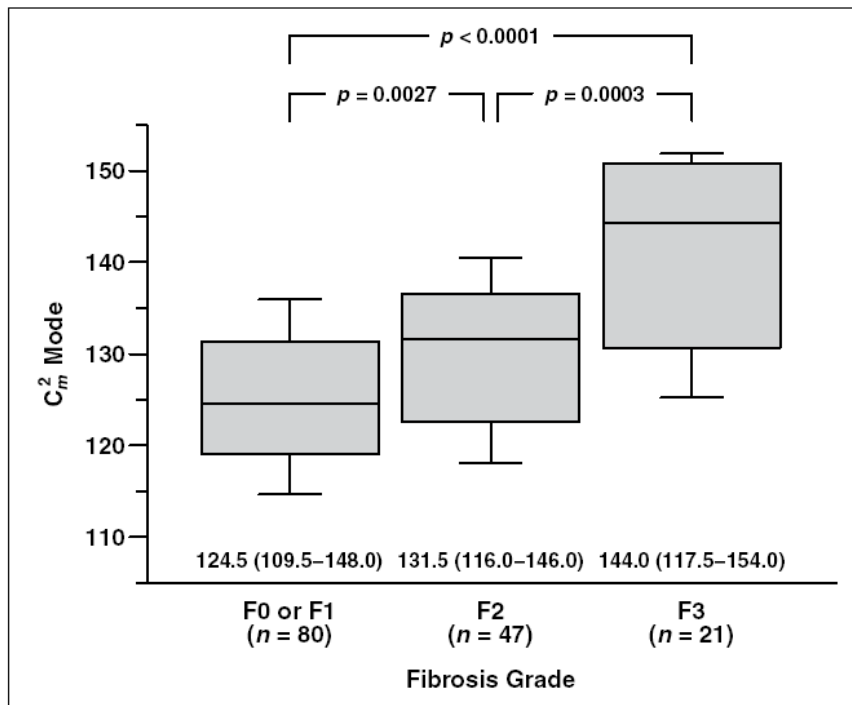


Fig. 15 (40)

Toyoda H et al. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. AJR Am J Roentgenol 2009; 193:1037-1043.

L'hétérogénéité du foie peut également être appréciée en IRM et notamment grâce à la séquence de diffusion analysant les mouvements des molécules d'eau au sein d'un tissu donné.

b. Imagerie du tissu fibreux en IRM

- IRM et produits de contraste :

La texture du foie a été étudiée en IRM (41).

Les travées fibreuses apparaissent en hypersignal T2, hyposignal T1, rehaussées après injection de gadolinium.

Lors de l'utilisation des molécules **SPIO** (Small Particles of Iron Oxide), le signal du parenchyme non fibreux diminue par captation hépatocytaire de particules ferriques (42).

Les molécules SPIO font partie des agents superparamagnétiques composés de nanoparticules d'oxyde de fer. Ces particules vont être phagocytées par les macrophages du foie. Dès lors, le parenchyme hépatique, sur les séquences pondérées en T2, sera en hyposignal.

Cette captation est due à la présence de cellules de Kupffer (43) dans les tissus hépatiques non fibreux.

Ces cellules de Kupffer sont altérées dans la fibrose et la cirrhose et cette défaillance n'entraîne pas de chute de signal notamment sur les séquences en écho de gradient T2* (44).

Dans l'étude d'Aguirre DA et al (45) des IRM avec double contraste (gadolinium et SPIO) ont été réalisées donnant un score qualitatif évaluant la nodularité et les réticulations. L'AUROC était de 0.98 pour $F \leq 2$ vs. $F \geq 3$.

Cependant, en pratique courante il y a peu d'indications à l'emploi d'agents superparamagnétiques. Au cours d'une IRM hépatique classique, la séquence de diffusion est quant à elle devenue d'utilisation quasiment systématique et permet d'analyser la texture du foie.

- IRM de diffusion (IRMD) :

- *Principe :*

L'IRMD est une technique relativement récente consistant à quantifier la diffusion spontanée des spins des protons de l'eau dans les tissus analysés.

Cette technique est très utilisée en neuroradiologie notamment pour les lésions ischémiques et tumorales.

L'IRM de diffusion hépatique fait actuellement partie du protocole habituel dans le cadre de la caractérisation, la détection et le suivi de lésions tumorales.

Les modifications tissulaires diffuses comme cela est le cas dans la fibrose hépatique font l'objet également de plusieurs travaux.

La diffusion des spins des protons de l'eau dépend des caractéristiques du milieu (« viscosité »).

Le tissu est composé de cellules, de milieux intracellulaire et extracellulaire. La diffusion dans un milieu biologique est diminuée par rapport à la diffusion dans de l'eau pure et l'on parle alors de diffusion restreinte et de coefficient apparent de diffusion ADC mm²/s abaissé.

De façon un peu résumée, l'ADC d'un tissu reflète sa cellularité (46).

Une IRMD est caractérisée par le facteur b (s/mm²) appelé constante de diffusion.

Plus les molécules d'eau diffusent rapidement, plus elles seront déphasées et moins le signal enregistré sera important (l'atténuation du signal est donc le reflet du coefficient de diffusion).

Plus la valeur de b est grande, plus le déphasage des spins en mouvement est important et donc plus le signal est atténué.

Pour extraire au mieux le phénomène de diffusion pure, il faut des valeurs de b élevées.

▪ *IRMD et foie*

Pour le foie, les valeurs de b sont comprises entre 200 et 1000 s/mm²

On utilise des séquences rapides single-shot avec saturation du signal de la graisse et un système de synchronisation respiratoire (47) car les séquences de diffusion sont très sensibles.

Le signal est fonction du produit b.ADC :

Un hypersignal qui diminue quand le b augmente correspond à un ADC élevé.

Un hypersignal qui varie peu quand le b augmente correspond à un ADC bas.

Les zones à forte diffusion sont mieux visibles avec un petit b et les zones à faible diffusion avec un grand b (48).

En pratique clinique, on peut différencier grâce à la diffusion des lésions bénignes liquidiennes (kystes-angiomes) de lésions tumorales tissulaires (localisations secondaires-CHC) : l'ADC est plus élevé dans le premier groupe (49)(50)(51).

Il est cependant difficile de donner une valeur seuil d'ADC différenciant le bénin du malin. Une valeur <1,60 (51) orienterait vers la malignité.

▪ *IRMD et fibrose hépatique*

L'article de *Lewin et al.* faisant une mise au point sur plusieurs études d'IRMD comparant l'ADC du foie normal à l'ADC du foie cirrhotique, montre des résultats assez hétérogènes pouvant s'expliquer par des machines, des séquences et des valeurs de b différentes (48).

Cependant, il a été noté à chaque fois une baisse de l'ADC chez les patients cirrhotiques par rapport aux patients sains.

Ceci serait dû à l'augmentation des travées de collagène et la diminution de la perfusion hépatique entraînant une restriction de la diffusion dans les zones de fibrose hépatique (52)(53).

L'IRMD a également été étudiée pour l'évaluation de la fibrose hépatique (54)(55) avec des valeurs d'ADC plus basses pour les fibroses hépatiques modérées à sévères (F2-3-4) que pour les fibroses absentes ou minimales (F0-1) avec des chevauchements entre les différents stades de fibrose. Dans cette étude, l'IRM de diffusion était au moins aussi performante pour évaluer la fibrose hépatique que les autres tests non invasifs de fibrose (52)(55).

Une autre étude récente sur une soixantaine de patients porteurs d'une hépatopathie chronique montrait également une diminution de l'ADC avec l'augmentation du degré de fibrose, mais toujours avec des chevauchements (56).cf. tableau IV ci-dessous.

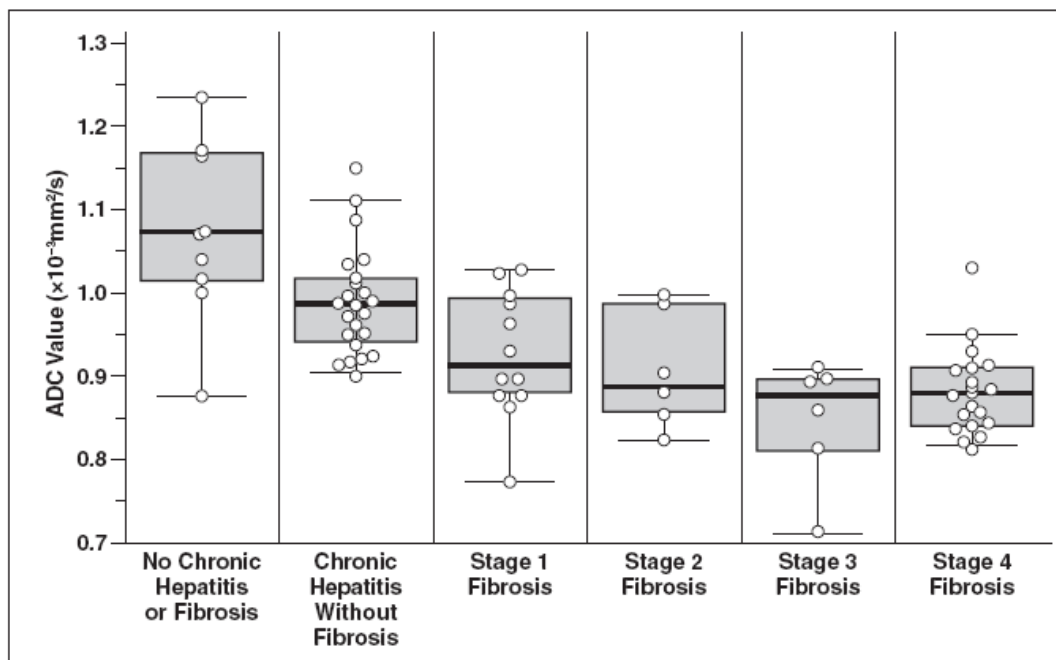


Tableau IV : valeurs d'ADC aux différents stades de fibroses (56)

Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, Sternick LA, McCarthy RJ, Chen ZE, et al. Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 mars;196(3):553-61.

L'IRM est donc un outil intéressant et reproductible pour évaluer l'hétérogénéité du parenchyme hépatique. Cependant, en pratique courante, elle apparaît peu réalisable uniquement pour cette indication compte tenu des contraintes de coût et de disponibilité.

La perfusion hépatique après injection de produit de contraste peut également être étudiée en IRM et semble perturbée au cours des hépatopathies fibrosantes.

2. PERFUSION HEPATIQUE

A. IRM de perfusion

L'IRM de perfusion consiste au suivi en temps réel du rehaussement artériel, veineux et parenchymateux après Gadolinium (Fig. 16). Cette analyse de la perfusion permet de calculer plusieurs paramètres (Fig.17) comme le flux sanguin, le volume sanguin, le temps de transit moyen, l'index artériel hépatique,...

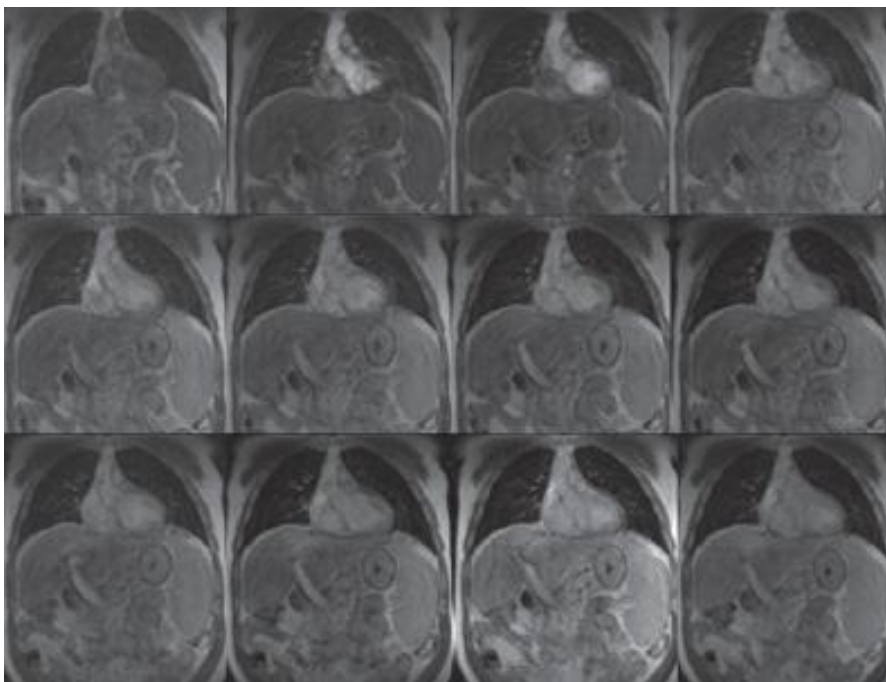


Fig. 16 :

IRM de perfusion

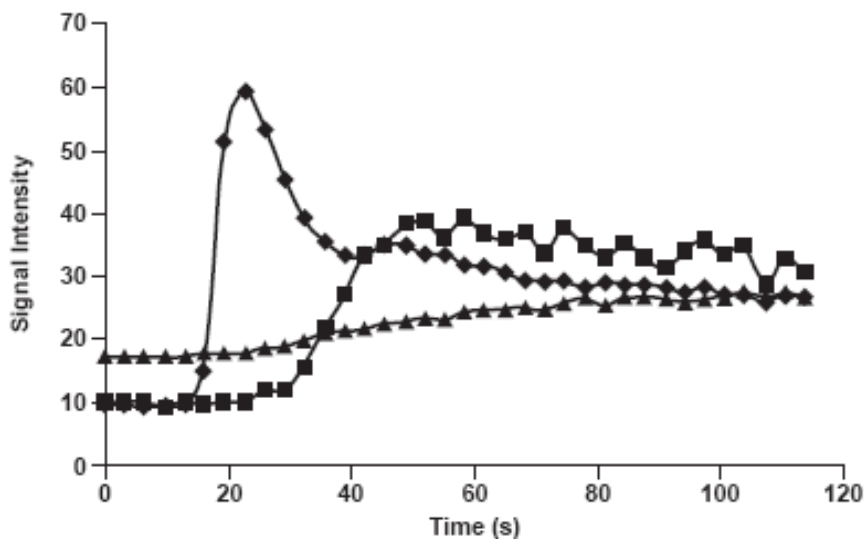


Fig. 17 :

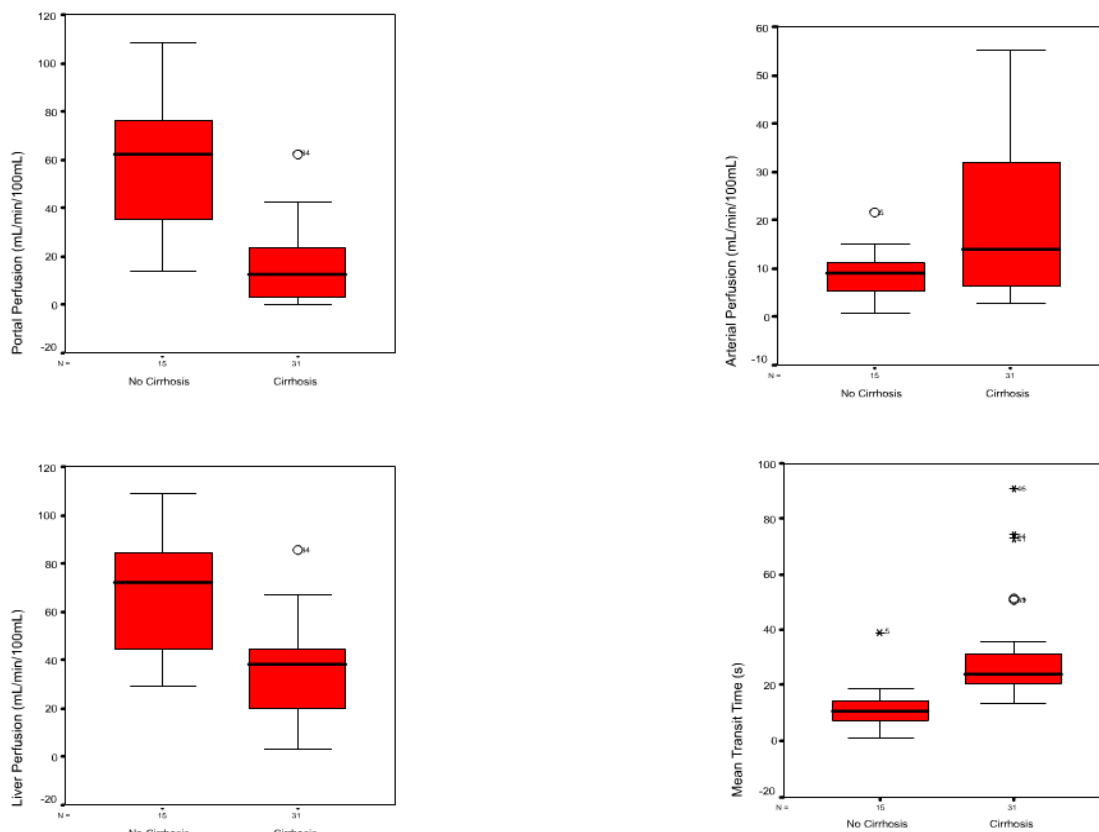
Courbes de rehaussement en IRM perfusion

Les difficultés rencontrées sont de plusieurs natures au niveau hépatique :
Le signal en IRM n'est pas proportionnel à la concentration de Gadolinium
contrairement en scanner avec les produits de contraste iodés.

Il existe un double apport vasculaire du foie rendant l'élaboration difficile de
modèles de perfusion hépatique.

Et enfin, le foie est un organe mobile lors de la respiration.

L'IRM de perfusion est de plus en plus utilisée dans les pathologies tumorales
ou vasculaires. L'étude de la microcirculation hépatique semble avoir un intérêt
pour évaluer la fibrose hépatique. Le protocole IRM comprend une injection
dynamique de produit de contraste donnant des courbes de rehaussement du
signal hépatique permettant d'analyser plusieurs paramètres. Au cours de la
cirrhose, on observe une diminution de la perfusion portale et de la perfusion
hépatique totale et une augmentation de la perfusion artérielle hépatique, ainsi
que du temps du transit moyen de l'agent de contraste (57)(58)(59) (Tableau V).
Ces modifications microcirculatoires s'expliquent par l'hypertension portale et
la capillarisation des sinusoides.



Annet L et al. Radiology 2003; 229:409-414

Van Beers BE et al. Magn Reson Med 2003; 39:692-699

Tableau V : Altération des paramètres de perfusion : cirrhose vs. foie non cirrhotique

La perfusion du foie peut s'analyser également par un outil moins cher que l'IRM à savoir l'échographie de contraste.

B. PERFUSION EN ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE

L'échographie de contraste (60) est utilisée depuis plusieurs années pour caractériser les nodules hépatiques.

Le principe est l'injection intraveineuse de microbulles qui renforcent l'échogénicité intravasculaire du sang.

Le comportement des lésions au produit de contraste à diffusion uniquement intravasculaire est observé en temps réel.

Le foie possède une vascularisation artérielle, portale et sus-hépatique. Ces paramètres sont modifiés au cours de la fibrose et il semble donc intéressant d'étudier la perfusion du foie par échographie de contraste.

Les effets indésirables de ces produits de contraste, notamment les réactions d'hypersensibilité, les bradycardies et les hypotensions artérielles, sont rares.

Dans l'étude de Staub et al (61), 99 patients ont été inclus de façon prospective et ont subi une échographie de contraste ainsi qu'une ponction-biopsie hépatique dans les 6 mois suivants l'échographie de contraste.

Le paramètre étudié en échographie de contraste a été le temps de transit des microbulles entre la veine porte et les veines sus-hépatiques.

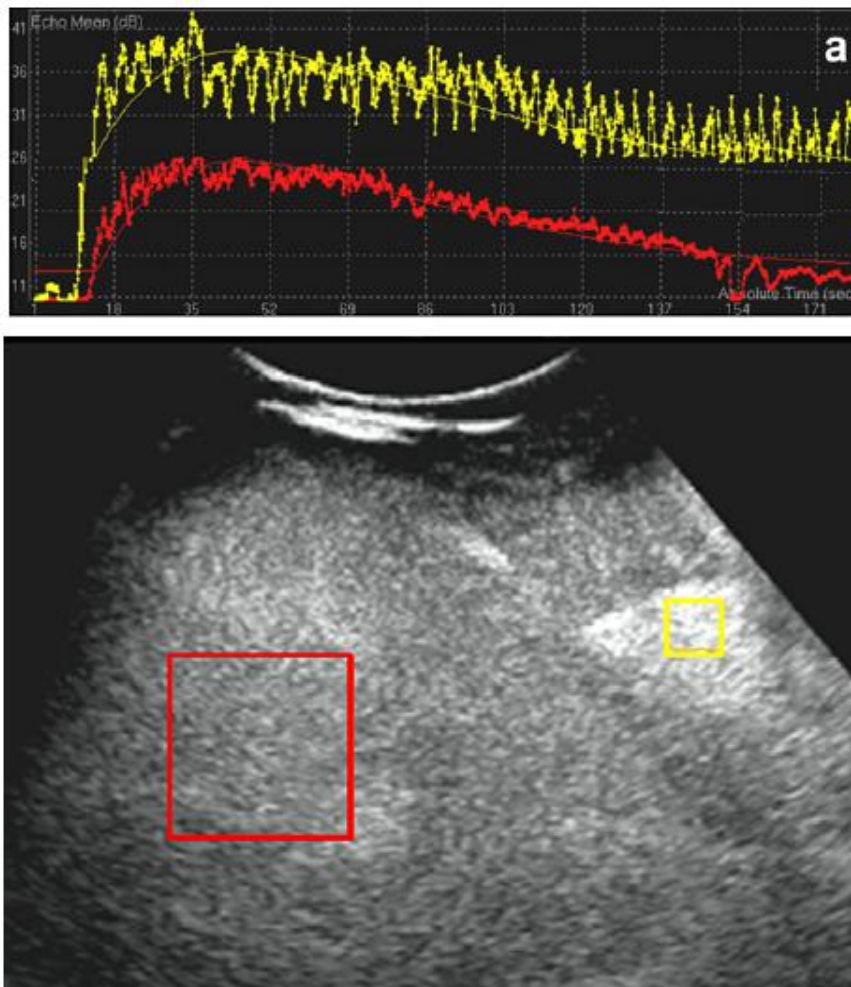
Le degré de fibrose a été classé en 2 catégories : modérée F0-1-2 et sévère F3-4.

Avec une valeur seuil de 13s pour le temps de transit, le diagnostic de fibrose sévère a été fait avec une spécificité de 78,57%, une sensibilité de 78,95%, une valeur prédictive positive de 78,33%, une valeur prédictive négative de 83,33%. L'échographie de contraste pourrait permettre d'aider à différencier les fibroses modérées et sévères.

Une autre étude récente (62) sur un petit nombre de patients (49 patients avec un CHC et 10 sujets sains) où plusieurs paramètres ont été mesurés, dont le DPSI (différence entre PVpsi* et LPpsi*) a montré des différences significatives entre tous les scores de fibrose sauf 0 vs 1 et 3 vs 4 ont été observées en utilisant le DPSI pour stadifier les patients. La précision diagnostique pour les fibroses sévères du LPpsi et DPSI était respectivement de 0,87 et 0,88.

*PVpsi : pic d'intensité de signal dans la veine porte

*LPpsi : pic d'intensité de signal dans le parenchyme hépatique



Courbe de rehaussement entre la branche portale (jaune) et le parenchyme (rouge).

Fig. 18 : courbes de rehaussement en échographie de contraste
 D'après : Liver CEUS perfusion imaging in evaluation of hepatitis C fibrosis.
 Orlacchio et al. Ultrasound in Medicine and Biology ; Volume 37, Number 1,
 2011

3. ELASTICITE HEPATIQUE

A. GENERALITES SUR L'ELASTOGRAPHIE

L'élastographie est une technique d'évaluation de la dureté des tissus de façon objective qui fournit une image d'élasticité (63).

Elle est définie comme le couplage d'une excitation (statique, dynamique ou impulsionnelle (64)) créant une vibration, et d'un système de recueil de l'élasticité (par échographie ou IRM (65)).

L'élasticité des tissus est mesurée par une grandeur physique appelée module d'Young en kPa. Plus un tissu est dur et plus le module d'Young est élevé.

Lorsqu'une contrainte externe S est appliquée sur une surface solide, il se produit une déformation e qui augmente plus les tissus sont mous et inversement.

$$E = S/e$$

E étant le module d'Young
 S la contrainte externe
 e la déformation

Quand une vibration mécanique est émise à la peau, deux types d'ondes se propagent, les ondes de compression et les ondes de cisaillement (Fig. 19).

Les ondes de compression :

Celles-ci se déplacent très rapidement (1500m/sec), équivalentes aux ultrasons.

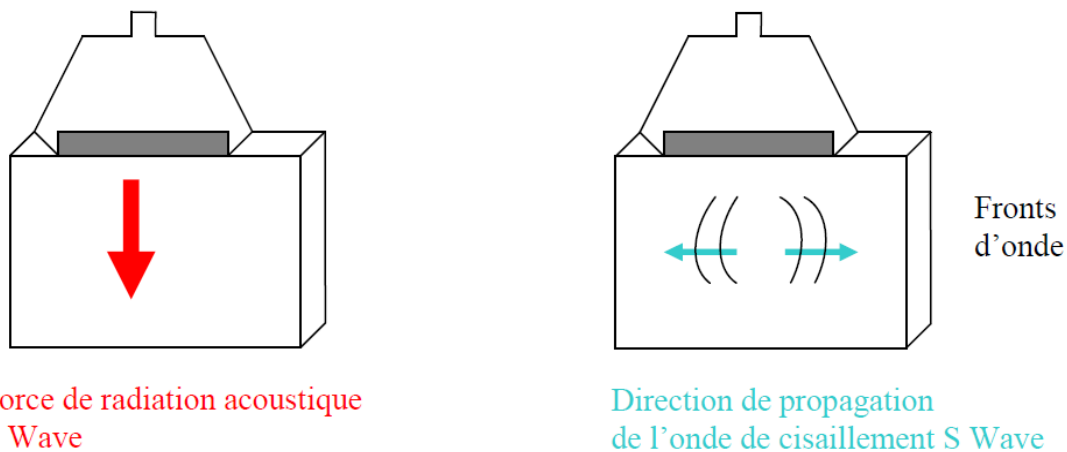
Les ondes de cisaillement :

Celles-ci entraînent un glissement des couches des tissus dont l'équation est la suivante : $E = 3\rho c^2$

E module d'Young
 c vitesse de propagation
 ρ masse volumique des tissus Kg/m^3

Il existe donc une relation entre la vitesse de propagation des ondes de cisaillement et le module d'Young donc une relation entre la vitesse et l'élasticité des tissus.

Lorsque la valeur du module d'Young peut être déterminée, on dit que l'élastographie est de type quantitative.



P Wave : onde de compression c_p (1500m/sec),
S Wave : onde de cisaillement c_s (1-10m/sec)

Fig. 19 : principe des différentes ondes utilisées en échographie

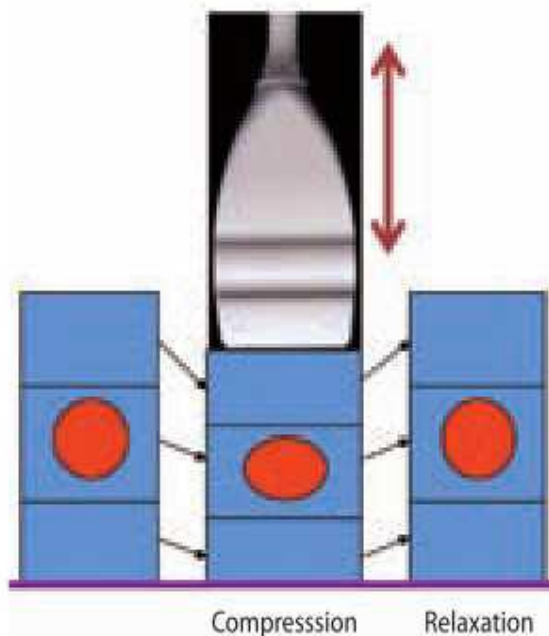
Plus un milieu est dur et plus son élasticité augmente. Ce principe est donc la base de l'évaluation de la fibrose hépatique qui augmente la dureté du foie et donc son élasticité.

B. ELASTOGRAPHIE STATIQUE (Fig. 20 et 21)

L'élastographie statique a été essentiellement utilisée dans la caractérisation de lésions mammaires (66)(67)(68) puis par la suite la caractérisation des nodules thyroïdiens (69)(70).

Cette technique repose sur le concept de la palpation montrant que plus une lésion est dure et plus elle a de risques d'être maligne.

En échographie statique, la compression est générée soit par le transducteur par la pression manuelle de l'opérateur soit par un battement artériel comme la carotide primitive pour ce qui concerne la thyroïde.



Contrainte appliquée par le transducteur sur une colonne tissulaire avec un nodule d'après Monpeyssen H, Correas JM, Tramalloni J, Poiree S, Helenon O. Thyroid elastography. Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition 2010 ; XIV:202-208.

Fig. 20 : principe de l'élastographie statique

L'appréciation de la déformation peut se faire de plusieurs manières :

*Par encodage couleur ou noir et blanc.

*Par quantification comparative : deux zones d'intérêt (ROI) sont dessinées sur l'image, l'une sur le nodule, l'autre sur le tissu sain et la machine calcule un ratio.

*Par quantification analytique, réalisée en *post-processing*, grâce à des logiciels de quantification.

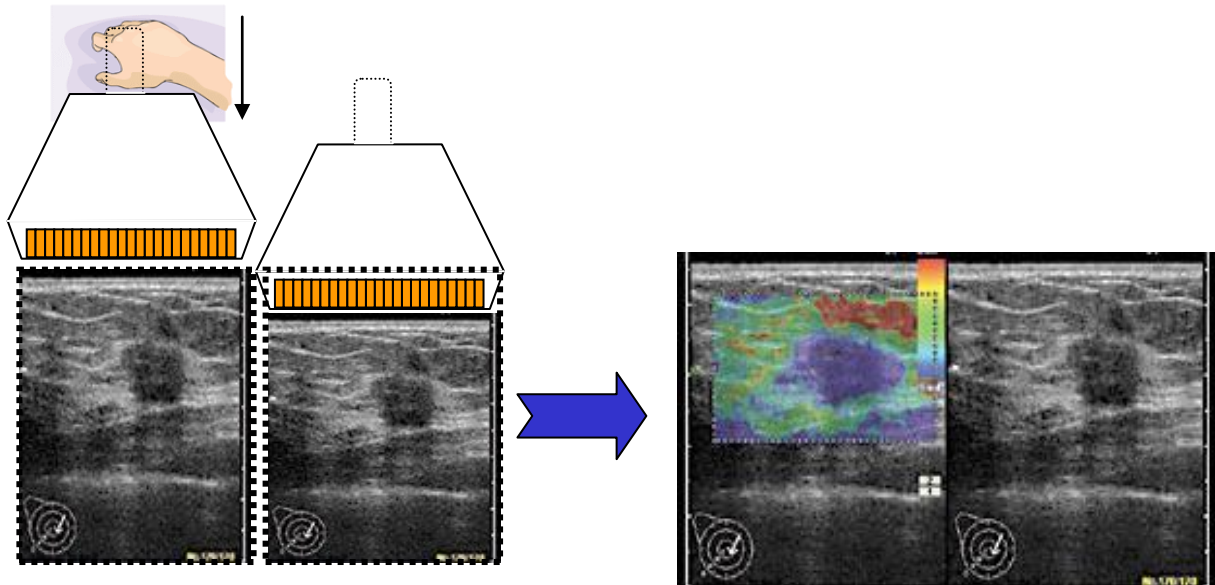


Fig. 21 : exemple, l'opérateur exerce une pression et relâche : l'élasticité est évaluée par un codage couleur.

L'élastographie statique présente cependant plusieurs défauts :

On ne mesure que la déformation du milieu et pas directement l'élasticité.

On suppose que la contrainte appliquée est homogène et seulement dans ce cas-là la déformation sera l'inverse de l'élasticité.

L'image obtenue n'est donc pas quantitative.

Cette technique est donc opérateur dépendant, subjective dans le cadre de l'encodage couleur et présente par conséquent de grandes variabilités inter-observateurs. De plus, l'élastographie statique n'est pas adaptée aux organes profonds comme le foie.

Pour le foie, les hépatologues utilisent depuis plusieurs années une technique d'élastométrie impulsionnelle appelée Fibroscan®.

C. FIBROSCAN®

L'élastométrie par Fibroscan® repose sur l'évaluation de l'élasticité du foie par la mesure de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde de choc. Elle est utilisée comme moyen non invasif de diagnostic et de quantification de la fibrose hépatique. La vitesse de propagation de l'onde de choc est proportionnelle à l'élasticité du foie (donc à sa dureté) qui est un excellent reflet de la fibrose hépatique.

Le Fibroscan® (Fig. 22) utilise un vibreur de basse fréquence et de faible amplitude qui, placé sur la paroi thoracique, envoie une onde de cisaillement dans le foie en passant à travers les côtes, onde dont la vitesse de propagation est

suivie par un transducteur ultrasonore. La mesure de la vitesse de propagation de cette onde à travers le parenchyme hépatique permet d'estimer l'élasticité du foie (Fig. 23) grâce au module d'Young exprimé en Kilo-Pascal. Deux transducteurs ultrasonores sont utilisés : la sonde M et la sonde XL. La sonde M est destinée à l'ensemble de la population générale. Elle a été créée pour répondre aux pathologies chroniques du foie chez l'adulte dont le périmètre thoracique est supérieur à 75 cm. Avec cette sonde, les mesures de l'élasticité du foie sont réalisées entre 25 et 65 mm sous la peau.

La sonde XL est dédiée à l'évaluation de l'élasticité chez les patients en surpoids. Avec cette sonde, les mesures de l'élasticité du foie sont réalisées entre 35 et 75 mm sous la peau.

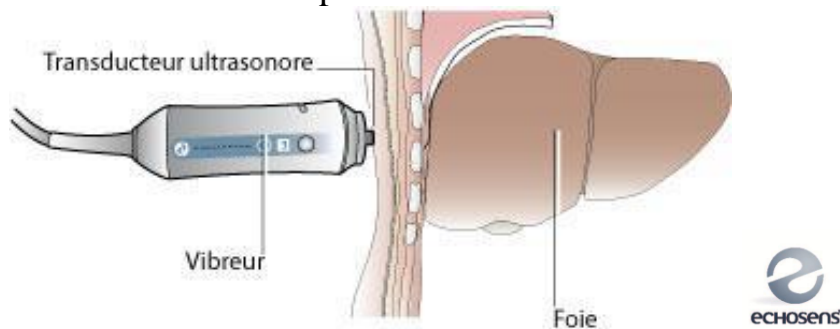


Fig. 22 vibration de la paroi thoracique



Fig. 23 : Résultats obtenus par Fibroscan®

*IQR : intervalle interquartile, reflet de la dispersion des mesures

*TDR : taux de réussite

Dans le travail de Castera et al (71), l'élastométrie était comparée au Fibrotest® et au score APRI. L'aire sous la courbe était de 0,83 pour les stades F2F3F4, 0,90 pour F3F4 et 0,95 pour F4 et n'était pas significativement différente de celle observée pour le Fibrotest®. Une méta-analyse récente ayant inclus 50 études publiées a confirmé ces résultats, avec une performance diagnostique globale (AUROC) respectivement de 0,84 (IC95% 0,82-0,86), 0,89 (IC95% 0,88-0,91) et 0,94 (IC95% 0,93-0,95) pour les diagnostics de fibrose significative, fibrose extensive et cirrhose (72). Le Fibroscan® est donc performant en ce qui concerne la différenciation entre la cirrhose et l'absence de cirrhose. Dans une étude 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 (73). De plus, l'élasticité du foie paraît bien corrélée au degré d'hypertension portale et au risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire (74). Ces différentes études ont permis à l'HAS d'émettre des recommandations sur l'utilisation du Fibroscan®, actuellement proposé dans l'évaluation initiale de la fibrose chez les malades atteints d'hépatite chronique C avec ou sans co-infection VIH.

Selon l'étude de Masuzaki et al, une élasticité élevée en Fibroscan® alors que la biopsie hépatique ne montre pas de fibrose sévère devrait conduire au bilan et suivi comme une cirrhose (75).

L'élastométrie souffre toutefois de certains biais et limites techniques. Dans l'étude de Castera et al (76), une absence de mesure valide était observée dans 3,1% des 13 369 cas étudiés. Les facteurs associés à l'échec étaient un IMC > 30, un âge > 52 ans, l'expérience de l'opérateur < 500 examens et un diabète de type 2. Par ailleurs, une mesure d'élastométrie ne répondant pas aux standards de qualité de la procédure (ratio IQR/élasticité > 30%, TDR < 60%, moins de 10 mesures valides) était obtenue dans 15,8% des cas dans ce travail. Dans cette situation, en particulier lorsque la dispersion des mesures est importante (IQR/élasticité > 30%) le risque d'erreur diagnostique est accru (77).

Indépendamment de ces problèmes techniques, certaines lésions hépatiques (hépatite aiguë, congestion, stéato-hépatite) peuvent participer à l'élasticité hépatique et fournir une fausse estimation de la fibrose. Même si la performance diagnostique globale du Fibroscan® jugée d'après les AUROC paraît excellente, la précision diagnostique pour un malade donné est loin d'être parfaite. Ainsi, dans l'essai ANRS HCEP 23 Fibrostar ayant inclus 512 malades, la probabilité pour un malade d'être bien classé pour la fibrose significative (F0 ou F1 classés $F \leq 1$; F2, F3 ou F4 classés $F \geq 2$) était de 74% (19). Dans l'étude Fibroscic très récemment publiée, le taux de bien classé n'était pas donné, mais les valeurs prédictives positives et négatives pour la fibrose significative étaient de 65% et 72% respectivement (78).

Dans une étude récente multicentrique sur 260 patients porteurs d'une hépatopathie chronique B ou C, ou d'une stéatose hépatique non alcoolique, il a été évalué les performances du Fibroscan® en comparaison avec la biopsie hépatique. Le Fibroscan® apparaît performant pour exclure le diagnostic de cirrhose, mais la rigidité hépatique semble influencée par des paramètres comme le taux d'ALAT, l'indice de masse corporelle (Fig. 24) et la stéatose hépatique (79).

Quelques études récentes (80)(81)(82) montrent une diminution du taux d'échec des mesures d'élasticité chez les obèses avec la sonde XL comparativement à la sonde M. Les deux sondes ont par ailleurs une performance diagnostique semblable avec des valeurs médianes généralement plus basses avec la sonde XL (80)(81).

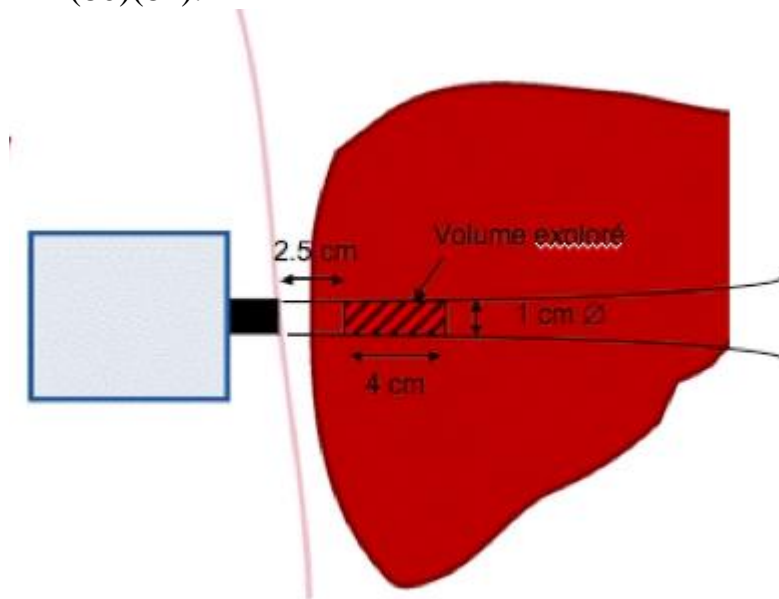


Fig. 24 : Problème de l'obésité : atténuation rapide de l'onde ultrasonore (US)

Les valeurs normales d'élasticité du foie mesurées par Fibroscan® ont été évaluées chez 429 volontaires sains (83).

La valeur moyenne était de 5,5+- 1,6 kPa.

La moyenne était légèrement plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes (5,8+-1,5 kPa vs 5,2+-1,6 kPa) sans influence selon l'âge.

Il y avait une augmentation de l'élasticité de façon significative chez les patients avec un IMC>30 et un syndrome métabolique (6,3+-1,9 kPa et 6,5+-1,6 kPa).

L'évaluation de l'élasticité du foie semble être un excellent reflet de la fibrose hépatique. Il apparaît donc intéressant de mesurer cette élasticité au cours du bilan échographique classique réalisé par les radiologues notamment chez les patients atteints d'une hépatopathie.

Des outils d'analyse quantitative de l'élasticité du foie ont donc été intégrés aux échographes de nouvelle génération.

D. ELASTOGRAPHIE QUANTITATIVE

α. Principe

Actuellement, 2 modes d'élastographie relativement innovants ont été développés.

Il s'agit de l'élastographie en mode ARFI (Acoustic Radiation Force Imaging) et l'élastographie en mode SSI (Supersonic Shear Imaging).

Leur point commun est l'utilisation des ultrasons pour générer des ondes de cisaillement.

L'opérateur n'exerce aucune compression externe et visualise l'image en mode B classique en temps réel.

Les ondes de cisaillement se déplacent latéralement et leur vitesse est enregistrée (la vitesse étant proportionnelle à l'élasticité).

β. Elastographie en mode ARFI, échographe Siemens Acuson S2000

L'élastographie en mode ARFI consiste à générer une onde de cisaillement en focalisant une impulsion ultrasonore dans une zone précise à explorer (Fig. 25).

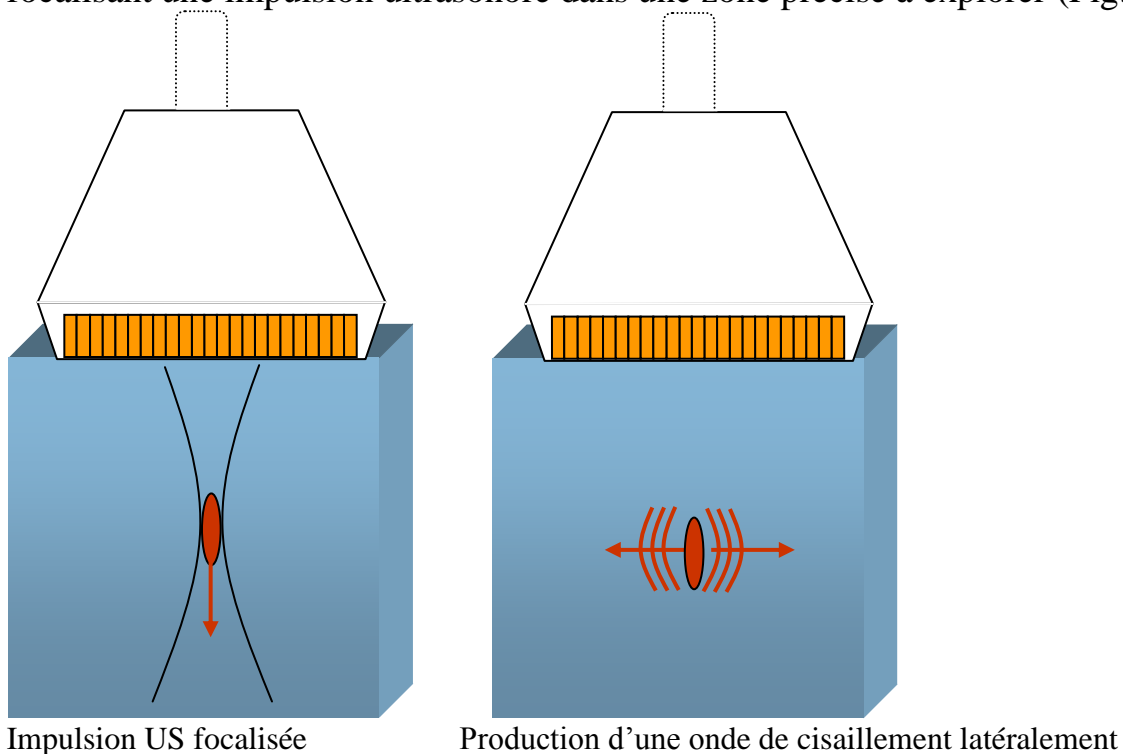


Fig. 25 : Principe de la génération des ondes de cisaillement

Cette zone d'intérêt (ROI) est ciblée en temps réel lors de l'échographie en mode B. Les tissus au sein de la ROI sont excités mécaniquement en utilisant des impulsions acoustiques longitudinales de courte durée. Ceci conduit au

déplacement des tissus ce qui entraîne la propagation d'ondes de cisaillement à distance de la zone d'excitation.

La vitesse des ondes de cisaillement est mesurée dans une région d'intérêt (ROI de 4*5mm) en utilisant le faisceau ultrasonore émis latéralement de façon adjacente à l'impulsion acoustique longitudinale (Fig. 26).

La vitesse de déplacement est donc estimée par le suivi des faisceaux ultrasonores latéraux (84). La vitesse de propagation des ondes de cisaillement est proportionnelle à la racine carrée de l'élasticité des tissus (85)(86).

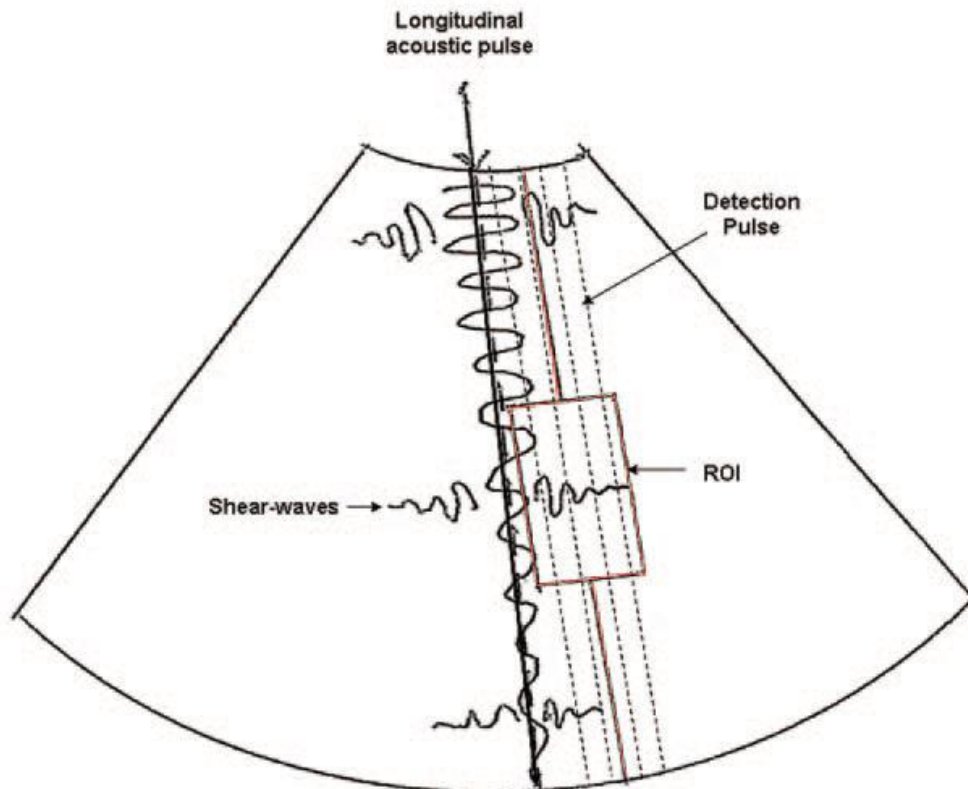


Fig. 26 : Principe de l'élastographie en mode ARFI (87)

D'après, Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. Radiology. 2009 août;252(2):595-604

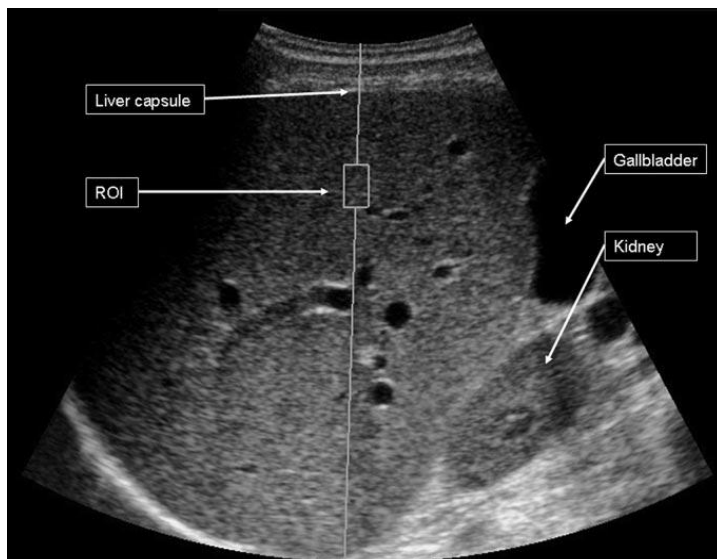


Fig. 27 : exemple (87).

Une étude préliminaire publiée en 2009 (87) portait sur 86 patients atteints d'une hépatite virale B ou C. Elle évaluait les résultats de l'ARFI, du Fibroscan® et des tests biologiques (Fibrotest® et APRI) pour diagnostiquer la fibrose hépatique, le tout comparé aux résultats histologiques selon Métavir. Les meilleurs résultats étaient obtenus par les deux méthodes échographiques. L'ARFI était à peu près équivalent au Fibroscan® pour diagnostiquer une fibrose significative $F \geq 2$ (AUROC 0.82 et 0.84 respectivement) et une cirrhose (AUROC 0.91 pour les deux) (Fig. 28).

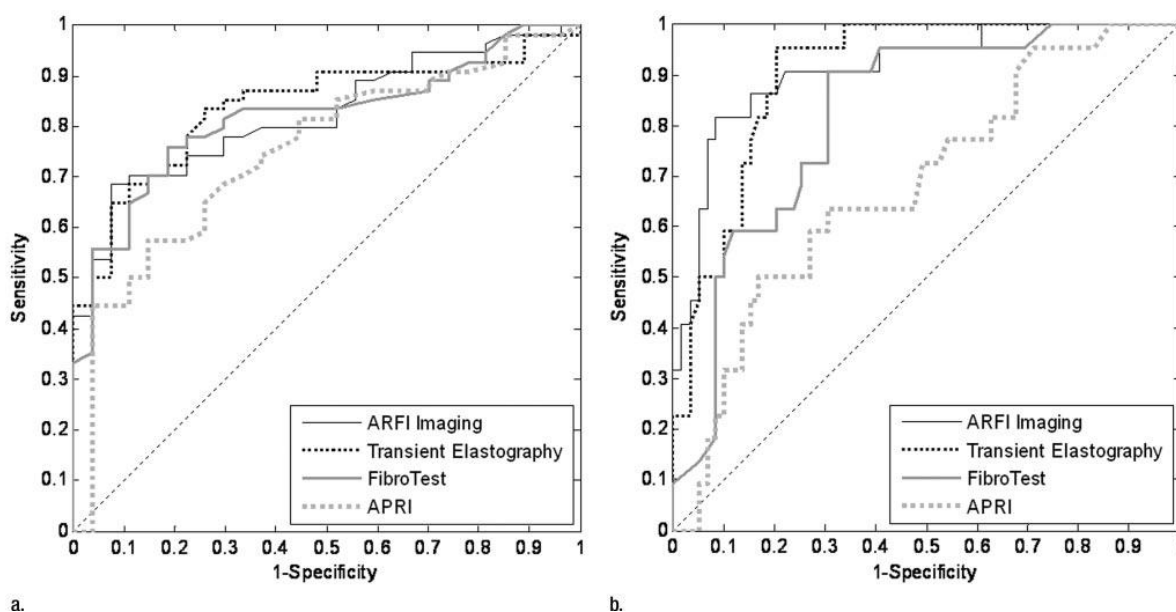


Fig. 28 : Performance diagnostique pour une fibrose significative $F \geq 2$ (a) et une cirrhose $F = 4$ (b) de l'ARFI - Fibroscan (TE) - Fibrotest - APRI (87)

Une méta-analyse récente (88) a répertorié les publications jusqu'en octobre 2010 sur l'évaluation de la fibrose hépatique par l'ARFI. 518 patients ont été

analysés. L'AUROC était de 0.87 pour le diagnostic de fibrose significative $F \geq 2$, 0.91 pour le diagnostic de fibrose sévère $F \geq 3$ et 0.93 pour le diagnostic de cirrhose.

γ. Elastographie Shear Wave (SWE) en mode SSI

L'élastographie SWE consiste à quantifier l'élasticité des tissus en affichant des cartes d'élasticité en kPa en **temps réel** sous la forme de cartographies couleur. L'écran échographique est divisé en deux, avec le mode B classique et le mode élastographique SWE (Fig. 29).

Par défaut, les couleurs bleues représentent des tissus mous et les couleurs rouges des tissus durs.

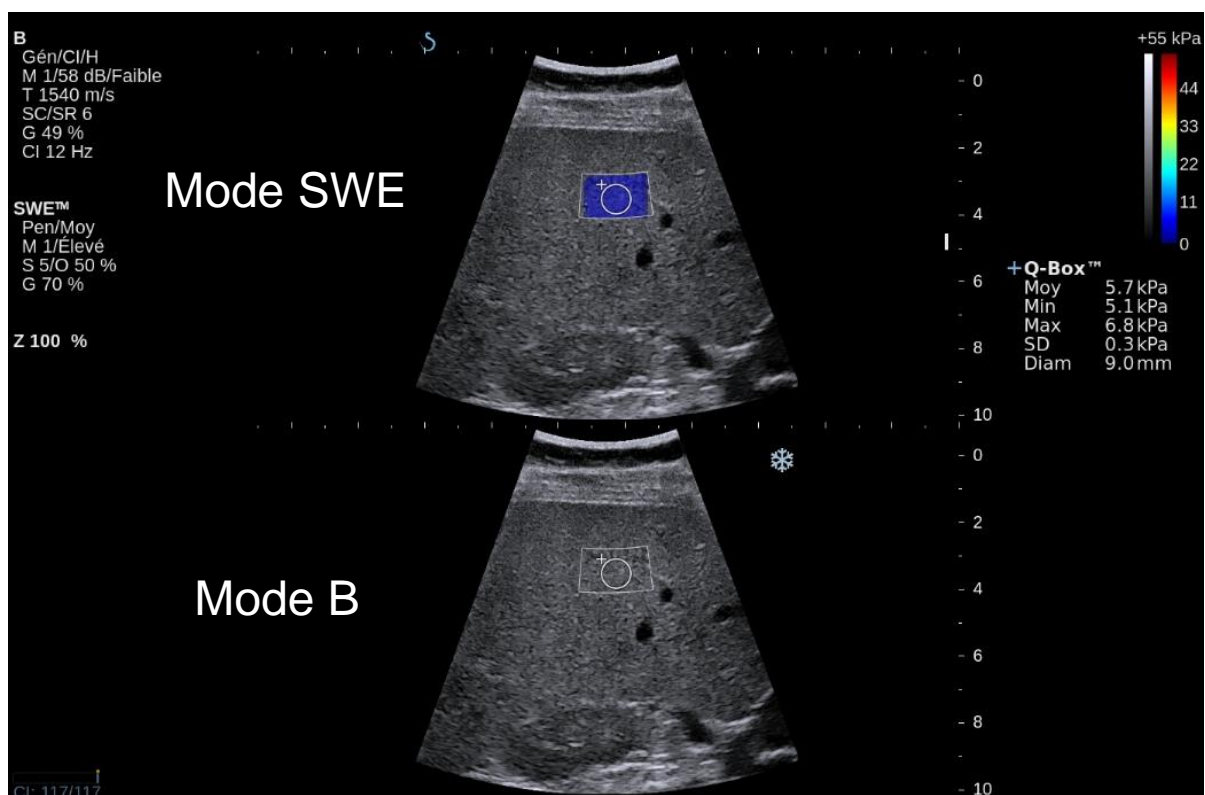


Fig. 29 : Exemple d'élastographie hépatique en mode SSI

Génération des ondes de cisaillement :

L'Elastographie SWE utilise la force de radiation des ondes ultrasonores comme source de cisaillement. Cette force pousse les tissus dans la direction de propagation de l'onde ultrasonore. Un tissu élastique tel que le corps humain réagit à cette sollicitation par une force de rappel de sens opposé, créant ainsi une vibration mécanique et plus particulièrement des ondes de cisaillement se propageant latéralement. Il s'agit du même principe que l'ARFI.

La génération d'ondes de cisaillement intenses nécessite un apport d'énergie acoustique important au point de focalisation qui pourrait entraîner des problèmes d'échauffement de la sonde (89).

Pour limiter la puissance acoustique la société supersonique imagine a créé un système pour générer un régime de vibration supersonique.

Nommé SonicTouch™ et breveté par SuperSonic Imagine, ce mode de vibration crée une source de cisaillement par force de radiation se déplaçant dans les tissus à vitesse supersonique. Cette source se génère en focalisant successivement des faisceaux ultrasonores à différentes profondeurs comme illustré Fig. 30.



Fig. 30 : *Système Sonic Touch™*

L'onde de cisaillement est amplifiée le long d'un cône de Mach (jaune).

Imagerie ultra-rapide(90)(65)(91) :

Les ondes de cisaillement se propagent dans les tissus à des vitesses variant de 1 à 10 m/s (correspondant à des élasticités des tissus allant de 1 à 300 kPa). Ces ondes traversent tout le plan d'une image ultrasonore 2D (3 à 6 cm de large) en moins de 1/50 s.

Pour capturer une onde de cisaillement, il faut une cadence d'acquisition de plusieurs milliers d'images par seconde, c'est-à-dire à un rythme 100 fois supérieur à celui offert par la technologie actuelle.

Aixplorer™ est le premier système ultrasonore capable d'atteindre une telle fréquence d'acquisition de plusieurs milliers de hertz.

Calcul de l'élasticité :

Des cartes d'élasticité sont établies par les mesures de vitesses de propagation des ondes de cisaillement. Plusieurs lignes de tirs supersoniques sont utilisées pour réaliser ces cartographies.

Evaluation de la fibrose hépatique (91)(92):

Une étude préliminaire très récente à l'Hopital Cochin (92) a été réalisée sur 113 patients porteurs d'une hépatite chronique C. Chaque patient était soumis le même jour au Fibroscan®, à l'élastographie supersonic shear wave et aux analyses biologiques.

Les résultats retrouvés en kPa selon les degrés de fibrose étaient les suivant (Fig. 31) :

Score Metavir	Fibroscan	SWE
F1	>5.8	>6.5
F2	>7.10	>9.12
F3	>9.50	>10.08
F4	>12.50	>13.30

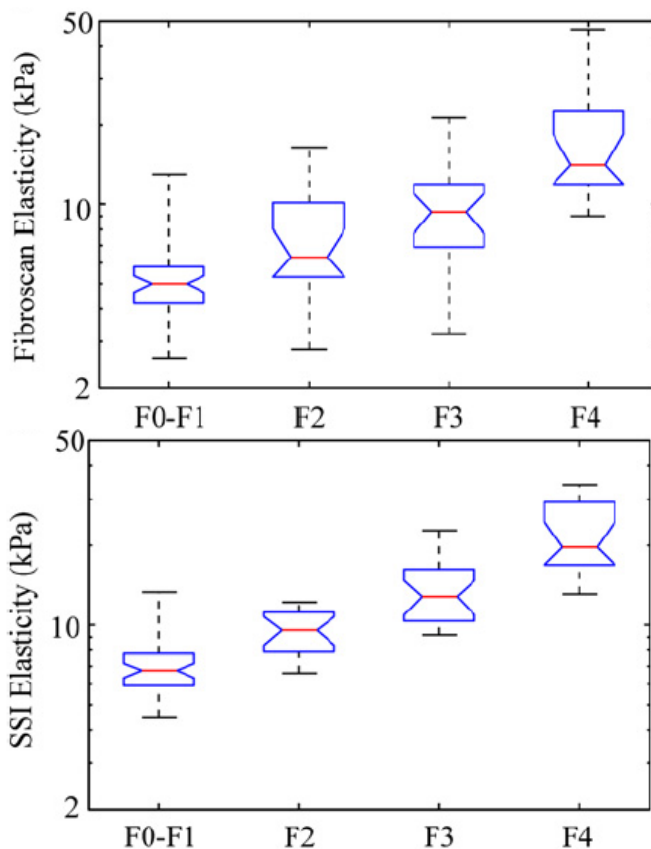


Fig. 31 : Valeurs d'élasticité en kPa, en Fibroscan® et en élastographie SSI selon les différents stades de fibrose (92)

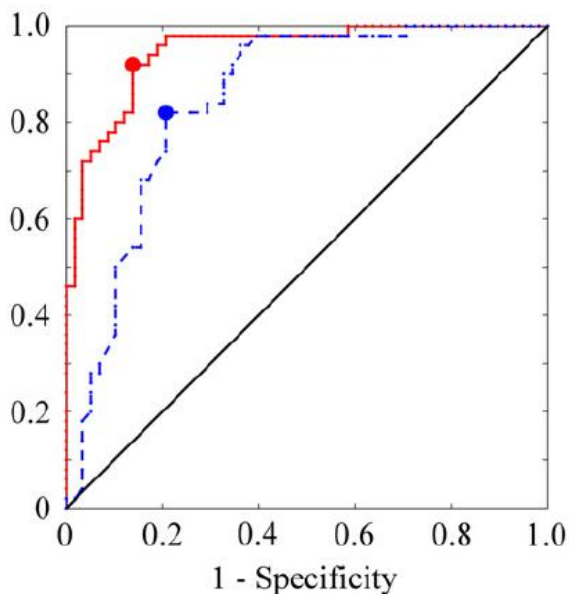


Fig. 32 : courbe ROC comparant l'élastographie (rouge) et le Fibroscan® (bleue) (92)

Dans cette étude (92), les valeurs d'élasticité du foie se répartissaient entre 4.50 kPa et 33.96 kPa (médiane 9.14 kPa, variance 6.27 kPa) en utilisant le SSI et se répartissaient entre 2.60 kPa et 46.50 kPa (médiane 6.10 kPa, variance 6.41 kPa) en utilisant le FS. Il existait un très bon accord entre le niveau de fibrose F et les mesures d'élasticité obtenues par SSI et FS ($p < 10^{-5}$ pour les deux méthodes). Les AUROC (Fig. 32) pour les mesures obtenues par SSI étaient de 0.948 pour $F \geq 2$, 0.962 pour $F \geq 3$ et 0.968 pour $F = 4$, par comparaison avec celles obtenues par FS, 0.846 pour $F \geq 2$, 0.857 pour $F \geq 3$ et 0.940 pour $F = 4$. La comparaison entre le SSI et le FS était particulièrement significative pour les faibles fibroses ($F0-1$, $P=0.005$) et les fibroses modérées ($F2$, $P=0.001$).

L'élasticité hépatique semble donc pouvoir se mesurer facilement en pratique clinique au cours d'une échographie abdominale.

La dureté du foie peut également se mesurer par une technique plus sophistiquée, mais plus coûteuse qu'est l'IRM.

E. ELASTO-IRM

Il est également possible de quantifier la rigidité du foie en détectant la vitesse de propagation d'ondes en IRM (Elasto-IRM ou EMR).

Il s'agit d'une méthode utilisant une acquisition IRM en contraste de phase modifiée pour déterminer la répartition de la dureté au sein d'une région d'intérêt en 2D ou 3D (93) (Fig. 33).

Pour émettre des ondes de cisaillement, un matériel conducteur a été conçu générant des ondes mécaniques à basses fréquences comprises entre 40 et 200Hz (Fig. 34).

Ce matériel est appliqué sur la partie du corps à faire vibrer et pour le foie sur la cage thoracique inférieure droite.

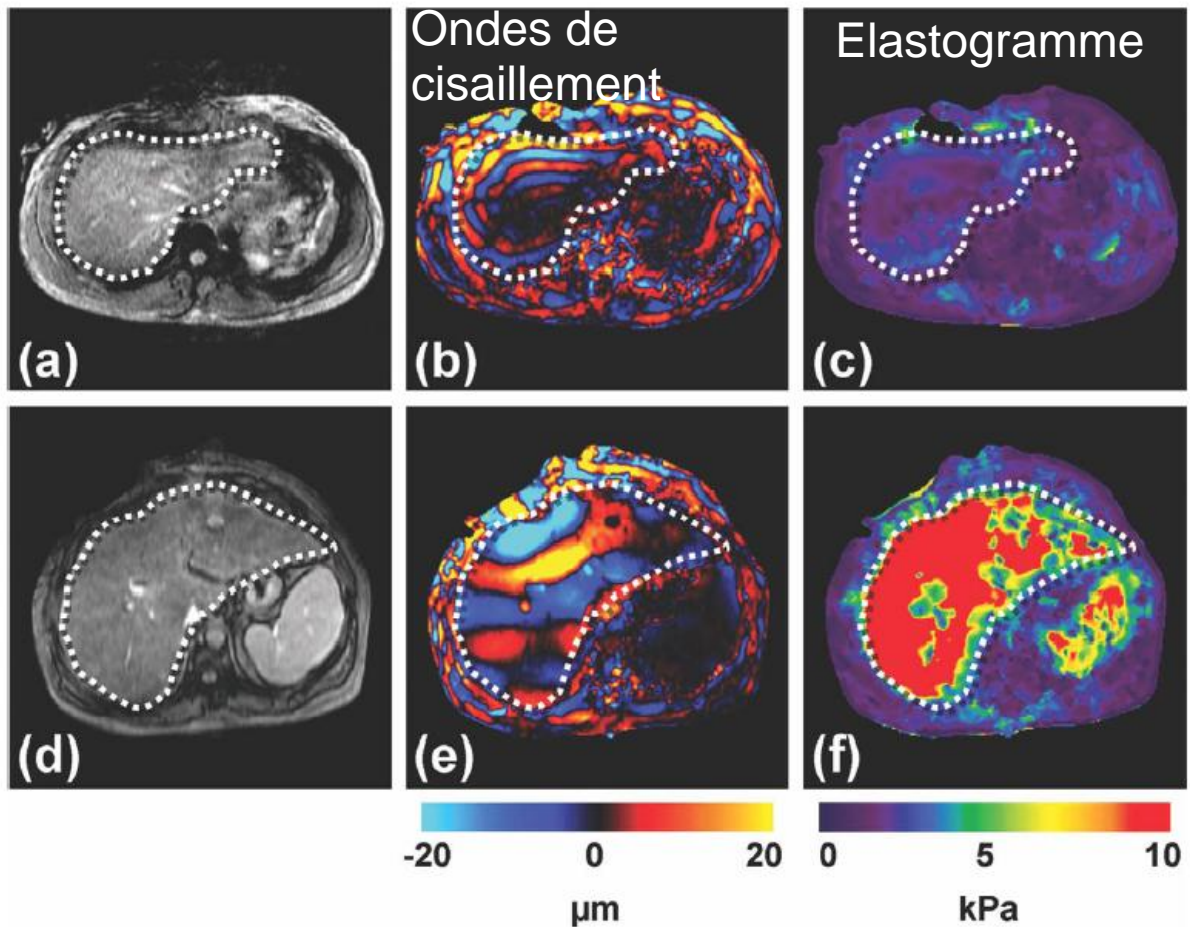


Fig. 33 : séquences utilisées en élasto-IRM (93)

a.b.c. foie normal

d.e.f. foie cirrhotique

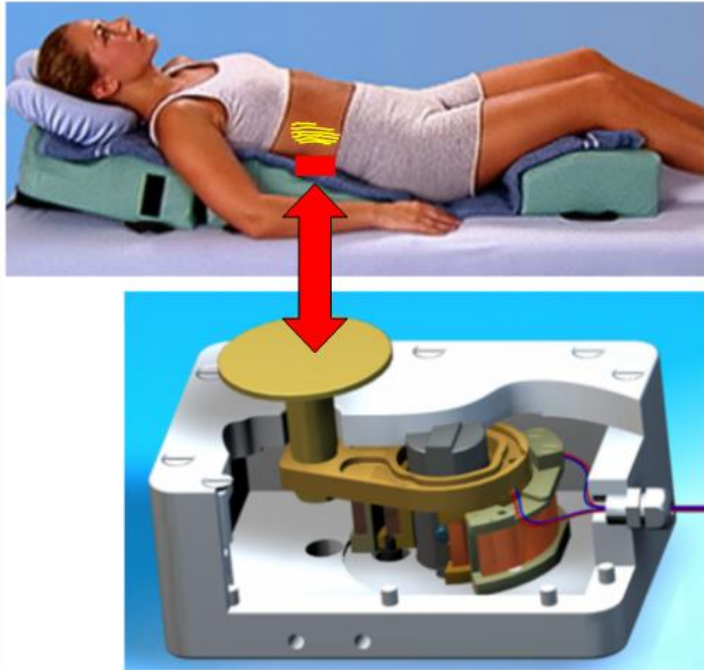


Fig. 34 : *Dispositif générant les ondes mécaniques*

Plusieurs études préliminaires ont montré une excellente précision diagnostique de l'EMR pour le diagnostic de fibrose(94)(95)(96)(97).

Dans une étude toute préliminaire sur quelques patients (12 volontaires sains et 12 patients atteints d'une fibrose hépatique), il a été réalisé une analyse de l'élasticité par IRM. Plus le foie était fibreux et plus il apparaissait dur en IRM. Le dispositif générant les ondes de cisaillement a été testé en transcostal et sous costal avec une aussi bonne et même meilleure (car plus de foie exploré) analyse en transcostal (98) (Fig. 35).

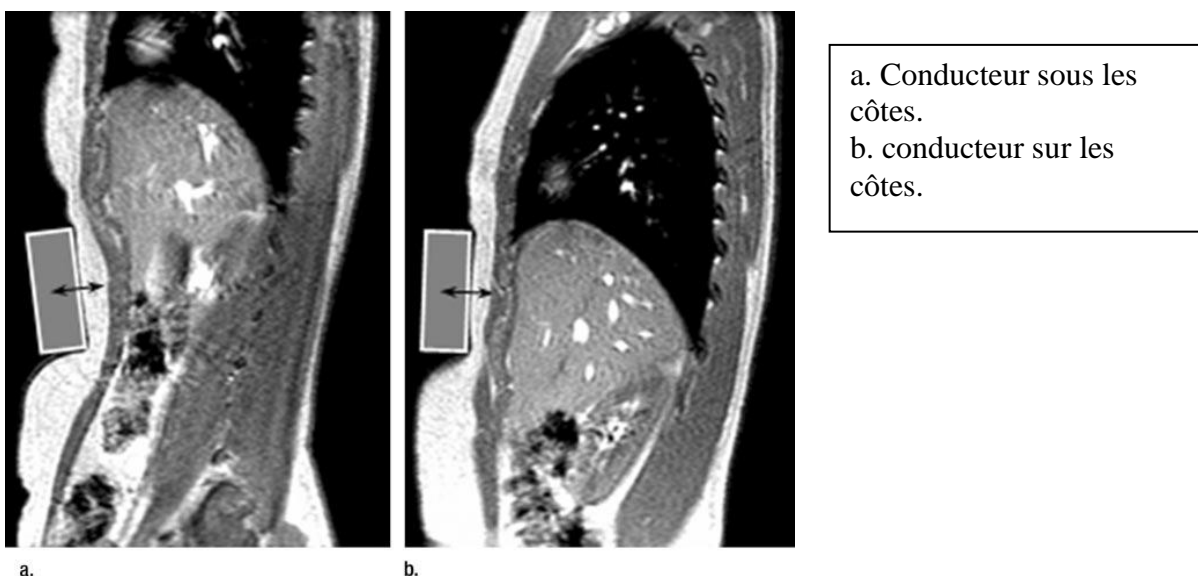


Fig. 35 : *différentes positions du générateur d'ondes mécaniques (98)*

Dans l'article de Huwart (95) et al, 141 patients atteints de maladies chroniques du foie ont été étudiés. L'EMR était supérieure à l'élastométrie impulsionnelle en tant que réussite technique (94% versus 84%). En IRM, l'obésité et l'ascite ne gênent pas les mesures d'élasticité.

Dans cette étude, 96 patients ont bénéficié de l'élastographie par échographie et IRM, le score APRI, la référence étant la biopsie hépatique.

Les aires sous la courbe pour le diagnostic de fibrose par résonance magnétique (0,994 pour F> ou = 2 ; 0,985 pour F> ou = 3 ; 0,998 pour F = 4) étaient plus importantes ($P < .05$) que celles par élastographie US, par APRI et par la combinaison d'élastographie US et APRI (0,837, 0,709, et 0,849 pour F> ou = 2 ; 0,906, 0,816, et 0,936 pour F> ou = 3 ; 0,930, 0,820, et 0,944 pour F = 4, respectivement).

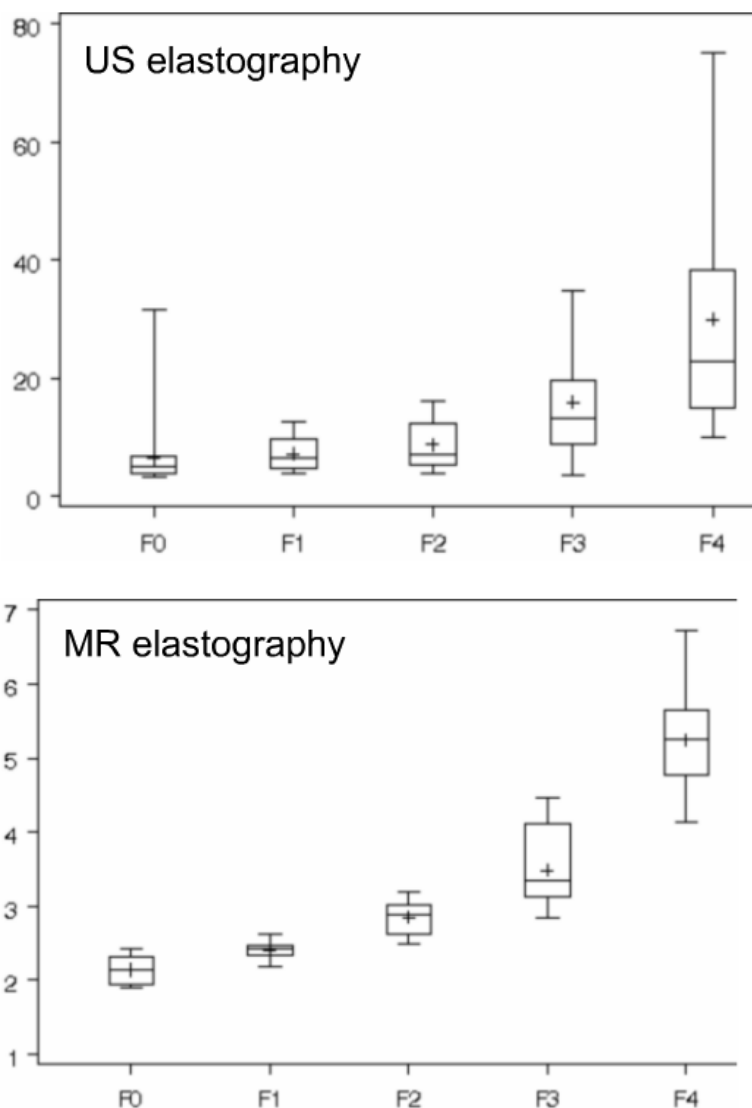


Fig. 36 : résultats de l'élastographie en US et en IRM aux différents stades de fibrose (95)

Dans une étude récente de 2010 (99), évaluant la fibrose hépatique par élasto-IRM, des valeurs seuils ont été données indépendamment des fréquences utilisées. Il s'agissait d'une étude prospective ayant inclus 16 volontaires sains et 72 patients atteints d'une fibrose hépatique prouvée par biopsie. L'élasticité augmentait avec le stade de fibrose. Les valeurs seuils et l'AUROC étaient respectivement les suivantes : F1 ou plus, 2.84 kPa et 0.9128 ; F2 ou plus, 3.18 kPa et 0.9244 ; F3 ou plus, 3.32 kPa et 0.9744 ; F4, 4.21 kPa et 0.9931. Les fréquences de 50 et 62.5 Hz semblent donner la plus grande précision diagnostique.

Cette technique semble donc très prometteuse, mais sa plus grande limite pour l'instant est son coût.

V. Conclusion :

L'évaluation de la fibrose hépatique par des techniques non invasive est devenue pratique courante.

Actuellement, elle repose essentiellement sur les tests sanguins que sont le Fibromètre® et le Fibrotest® ainsi que sur l'élastométrie par Fibroscan®.

Les performances diagnostiques de ces tests sont jugées relativement satisfaisantes (AUROC variant entre 0.80 et 0.90 selon les différentes études) pour différencier $F \leq 1$ de $F \geq 2$.

Cependant, chez un malade donné, les VPP et les VPN sont loin d'être satisfaisantes.

Des échecs de mesures sont à déplorer dans certaines situations (ascite, obésité, autre maladie intercurrente.).

L'analyse de l'élasticité du foie par IRM semble très prometteuse, mais le cout de l'examen est un frein conséquent.

Nous nous sommes donc penchés sur l'évaluation de la fibrose hépatique chez des patients atteints d'une hépatite virale chronique B ou C par des techniques ultrasonores relativement innovantes.

Nous avons donc réalisé une étude « FIBRECHO » dans le cadre d'un protocole de recherche clinique faisant l'objet de la deuxième partie sous forme d'un article (analyse intermédiaire).

Il s'agit d'évaluer 3 techniques ultrasonores décrites précédemment :

L'élastographie par ondes de cisaillement SWE.

L'analyse de la surface hépatique par le logiciel QRS.

La quantification acoustique de structure.

Les résultats seront comparés aux données du Fibroscan®, la référence étant la biopsie hépatique.

BIBLIOGRAPHIE DE LA PREMIERE PARTIE

1. Rousselet M-C, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André J-P, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 2005 févr;41(2):257-64.
2. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/document_avis_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf.
3. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:40.
4. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol*. 2004 23;3(1):8.
5. Ngo Y, Munteanu M, Messous D, Charlotte F, Imbert-Bismut F, Thabut D, et al. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Chem*. 2006 oct;52(10):1887-96.
6. BioPredictive — <http://www.biopredictive.com/>
7. BioLiveScale : Les FibroMètres, tests diagnostiques sanguins de fibrose hépatique (virus B ou C, alcool, stéatopathie métabolique). <http://www.biols.fr/>
8. Calès P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2008 déc;28(10):1352-62.
9. Calès P, Boursier J, Oberti F, Hubert I, Gallois Y, Rousselet M-C, et al. FibroMeters: a family of blood tests for liver fibrosis. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2008 sept;32(6 Suppl 1):40-51.
10. Boursier J, Bacq Y, Halfon P, Leroy V, de Ledinghen V, de Muret A, et al. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009 janv;21(1):28-38.
11. Halfon P, Bacq Y, De Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D, et al. Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol*. 2007 mars;46(3):395-402.
12. Adams LA, Bursara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin. Chem*. 2005 oct;51(10):1867-73.
13. Bourliere M, Penaranda G, Ouzan D, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, et al. Optimized stepwise combination algorithms of non-invasive liver fibrosis scores including Hepascore in hepatitis C virus patients. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008 août 15;28(4):458-67.

14. Leroy V, Hilleret M-N, Sturm N, Trocme C, Renversez J-C, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 2007 mai;46(5):775-82.
15. Guéchet J, Lasnier E, Sturm N, Paris A, Zarski J-P. Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort. *Clin. Chim. Acta.* 2010 janv;411(1-2):86-91.
16. Rosenthal-Allieri MA, Peritore M-L, Tran A, Halfon P, Benzaken S, Bernard A. Analytical variability of the Fibrotest proteins. *Clin. Biochem.* 2005 mai;38(5):473-8.
17. Shaheen AAM, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. *Hepatology.* 2007 sept;46(3):912-21.
18. Leroy V, Halfon P, Bacq Y, Boursier J, Rousselet MC, Bourlière M, et al. Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data. *Clin. Biochem.* 2008 nov;41(16-17):1368-76.
19. Zarski J-P, Sturm N, Guechet J, Paris A, Zafrani E-S, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J. Hepatol.* 2012 janv;56(1):55-62.
20. Aubé C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J. Hepatol.* 1999 mars;30(3):472-8.
21. Shen L, Li J-Q, Zeng M-D, Lu L-G, Fan S-T, Bao H. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to chronic virus hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2006 févr 28;12(8):1292-5.
22. Vilgrain V, Lebrech D, Menu Y, Scherrer A, Nahum H. Comparison between ultrasonographic signs and the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Gastrointest Radiol.* 1990;15(3):218-22.
23. Richard P, Bonniaud P, Barthélémy C, Etaix JP, Veyret C, Audigier JC, et al. Value of ultrasonography in the diagnosis of cirrhoses. Prospective study of 128 patients. *J Radiol.* 1985 sept;66(8-9):503-6.
24. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology.* 1989 août;172(2):389-92.
25. Niederau C, Sonnenberg A, Müller JE, Erckenbrecht JF, Scholten T, Fritsch WP. Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas, and portal vein. *Radiology.* 1983 nov;149(2):537-40.
26. Hess CF, Schmiedl U, Koelbel G, Knecht R, Kurtz B. Diagnosis of liver cirrhosis with US: receiver-operating characteristic analysis of multidimensional caudate lobe indexes. *Radiology.* 1989 mai;171(2):349-51.

27. Lafortune M, Matricardi L, Denys A, Favret M, Déry R, Pomier-Layrargues G. Segment 4 (the quadrate lobe): a barometer of cirrhotic liver disease at US. *Radiology*. 1998 janv;206(1):157-60.
28. Filly RA, Reddy SG, Nalbandian AB, Lu Y, Callen PW. Sonographic evaluation of liver nodularity: Inspection of deep versus superficial surfaces of the liver. *J Clin Ultrasound*. 2002 sept;30(7):399-407.
29. Tissot O, Aubé C, Namour A, Blanc F, Dauver A, Calès P. Interobserver concordance of echographic semiology in liver cirrhosis. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 1995 mars;19(3):291-6.
30. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology*. 2003 avr;227(1):89-94.
31. Nagata N, Miyachi H, Nakano A, Nanri K, Kobayashi H, Matsuzaki S. 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 oct;31(8):393-400.
32. Ferral H, Male R, Cardiel M, Munoz L, Quiroz y Ferrari F. Cirrhosis: diagnosis by liver surface analysis with high-frequency ultrasound. *Gastrointest Radiol*. 1992;17(1):74-8.
33. Simonovský V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol*. 1999 janv;72(853):29-34.
34. Nishiura T, Watanabe H, Ito M, Matsuoka Y, Yano K, Daikoku M, 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 mars;78(927):189-97.
35. Denis I, Leroy V, Gallix B, Bricault I. Computer-assisted Quantitative Analysis of Liver Surface Irregularities with High-Resolution Ultrasound: A Noninvasive Method for Significant Fibrosis Diagnosis. *RSNA 96th Scientific Assembly and Annual Meeting*. November 2010, Chicago.
36. Denis I, Gallix B, Leroy V, Sturm N, Bricault I. Evaluation quantitative par un logiciel pour le diagnostic de fibrose significative en échographie. *Journées françaises de Radiologie*. Octobre 2010, Paris.
37. Chen M-L, Wang Y, Yang Y-M, Qin Q-M, Cai Y-H, Zhou G-H. Diagnostic efficacy of an ultrasound quantitative method in a rat model of experimental liver fibrosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012 févr;20(2):122-5.
38. Tuthill TA, Sperry RH, Parker KJ. Deviations from Rayleigh statistics in ultrasonic speckle. *Ultrason Imaging*. 1988 avr;10(2):81-9.
39. Yamada H, Ebara M, Yamaguchi T, Okabe S, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. A pilot approach for quantitative assessment of liver fibrosis using ultrasound: preliminary results in 79 cases. *J. Hepatol*. 2006 janv;44(1):68-75.

40. Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, Shiraki K, Takase K, Yamaguchi T, et al. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 oct;193(4):1037-43.
41. Jiráček D, Dezortová M, Taimr P, Háček M. Texture analysis of human liver. *J Magn Reson Imaging.* 2002 janv;15(1):68-74.
42. Elizondo G, Weissleder R, Stark DD, Guerra J, Garza J, Fretz CJ, et al. Hepatic cirrhosis and hepatitis: MR imaging enhanced with superparamagnetic iron oxide. *Radiology.* 1990 mars;174(3 Pt 1):797-801.
43. Lucidarme O, Baleston F, Cadi M, Bellin M-F, Charlotte F, Ratziu V, et al. Non-invasive detection of liver fibrosis: Is superparamagnetic iron oxide particle-enhanced MR imaging a contributive technique? *Eur Radiol.* 2003 mars;13(3):467-74.
44. Tanimoto A, Yuasa Y, Shinmoto H, Jinzaki M, Imai Y, Okuda S, et al. Superparamagnetic iron oxide-mediated hepatic signal intensity change in patients with and without cirrhosis: pulse sequence effects and Kupffer cell function. *Radiology.* 2002 mars;222(3):661-6.
45. Aguirre DA, Behling CA, Alpert E, Hassanein TI, Sirlin CB. Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2006 mai;239(2):425-37.
46. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology.* 1988 août;168(2):497-505.
47. Ehman RL, Felmlee JP. Adaptive technique for high-definition MR imaging of moving structures. *Radiology.* 1989 oct;173(1):255-63.
48. Lewin M, Arrivé L, Lacombe C, Vignaud A, Azizi L, Raynal M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of liver pathology: principles and clinical applications. *J Radiol.* 2010 janv;91(1 Pt 1):11-26.
49. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire J-L, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology.* 2003 janv;226(1):71-8.
50. Taouli B, Martin AJ, Qayyum A, Merriman RB, Vigneron D, Yeh BM, et al. Parallel imaging and diffusion tensor imaging for diffusion-weighted MRI of the liver: preliminary experience in healthy volunteers. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 sept;183(3):677-80.
51. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology.* 2008 mars;246(3):812-22.

52. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1999 mars;210(3):617-23.
53. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Nhieu JTV, Mallat A, Ruel L, et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. *Radiology*. 2008 déc;249(3):891-9.
54. Taouli B, Tolia AJ, Losada M, Babb JS, Chan ES, Bannan MA, et al. Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 oct;189(4):799-806.
55. Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle P-Y, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007 sept;46(3):658-65.
56. Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, Sternick LA, McCarthy RJ, Chen ZE, et al. Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 mars;196(3):553-61.
57. Annet L, Materne R, Danse E, Jamart J, Horsmans Y, Van Beers BE. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and Doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension. *Radiology*. 2003 nov;229(2):409-14.
58. Van Beers BE, Materne R, Annet L, Hermoye L, Sempoux C, Peeters F, et al. Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis: noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit. *Magn Reson Med*. 2003 avr;49(4):692-9.
59. Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, Losada M, Bannan MA, Krinsky GA, et al. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging--initial experience. *Radiology*. 2008 mars;246(3):926-34.
60. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Claudon M, Correas J-M, Cosgrove D, et al. Guidelines for the use of contrast agents in ultrasound. January 2004. *Ultraschall Med*. 2004 août;25(4):249-56.
61. Staub F, Tournoux-Facon C, Roumy J, Chaigneau C, Morichaut-Beauchant M, Levillain P, et al. Liver fibrosis staging with contrast-enhanced ultrasonography: prospective multicenter study compared with METAVIR scoring. *Eur Radiol*. 2009 août;19(8):1991-7.
62. Orlacchio A, Bolacchi F, Petrella MC, Pastorelli D, Bazzocchi G, Angelico M, et al. Liver contrast enhanced ultrasound perfusion imaging in the evaluation of chronic hepatitis C fibrosis: preliminary results. *Ultrasound Med Biol*. 2011 janv;37(1):1-6.
63. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, Schäfer FKW, Svensson WE, Hooley RJ, et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology*. 2012 févr;262(2):435-49.
64. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q*. 2007 déc;23(4):255-68.

65. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson J-L, Montaldo G, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2008 sept;34(9):1373-86.
66. Moon WK, Huang C-S, Shen W-C, Takada E, Chang R-F, Joe J, et al. Analysis of elastographic and B-mode features at sonoelastography for breast tumor classification. *Ultrasound Med Biol.* 2009 nov;35(11):1794-802.
67. Tan SM, Teh HS, Mancier JFK, Poh WT. Improving B mode ultrasound evaluation of breast lesions with real-time ultrasound elastography--a clinical approach. *Breast.* 2008 juin;17(3):252-7.
68. Zhi H, Ou B, Luo B-M, Feng X, Wen Y-L, Yang H-Y. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med.* 2007 juin;26(6):807-15.
69. Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology.* 2005 oct;237(1):202-11.
70. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, Weber S, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid.* 2010 oct;20(10):1145-50.
71. Castera L. [Use of elastometry (FibroScan) for the non-invasive staging of liver fibrosis]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2007 mai;31(5):524-530; quiz 500, 531-532.
72. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008 avr;134(4):960-74.
73. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard P-H, Foucher J, Merrouche W, 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 janv;50(1):59-68.
74. Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, Castera L, Halfon P, Bourliere M, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study. *J. Hepatol.* 2010 oct;53(4):630-8.
75. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Comparison of liver biopsy and transient elastography based on clinical relevance. *Can. J. Gastroenterol.* 2008 sept;22(9):753-7.
76. Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2010 mars;51(3):828-35.
77. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibrosan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009 avr;49(4):1083-9.

78. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J. Hepatol.* 2010 déc;53(6):1013-21.
79. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. *Can. J. Gastroenterol.* 2010 nov;24(11):661-70.
80. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology.* 2012 janv;55(1):199-208.
81. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int.* 2010 août;30(7):1043-8.
82. de Lédinghen V, Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chu SH-T, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan®. *J. Hepatol.* 2012 avr;56(4):833-9.
83. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes J-L, Vergnaud A-C, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J. Hepatol.* 2008 avr;48(4):606-13.
84. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol.* 2008 avr;34(4):546-58.
85. Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results. *Ultrasound Med Biol.* 2003 déc;29(12):1715-23.
86. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol.* 1998 nov;24(9):1419-35.
87. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology.* 2009 août;252(2):595-604.
88. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticевич C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J. Viral Hepat.* 2012 févr;19(2):e212-219.
89. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol.* 2002 févr;28(2):227-35.
90. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 2004 avr;51(4):396-409.

91. Muller M, Gennisson J-L, Deffieux T, Tanter M, Fink M. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med Biol*. 2009 févr;35(2):219-29.
92. Bavu E, Gennisson J-L, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol*. 2011 sept;37(9):1361-73.
93. Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: a review. *Clin Anat*. 2010 juill;23(5):497-511.
94. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol. Hepatol*. 2007 oct;5(10):1207-1213.e2.
95. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008 juill;135(1):32-40.
96. Huwart L, Sempoux C, Salameh N, Jamart J, Annet L, Sinkus R, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology*. 2007 nov;245(2):458-66.
97. Klatt D, Hamhaber U, Asbach P, Braun J, Sack I. Noninvasive assessment of the rheological behavior of human organs using multifrequency MR elastography: a study of brain and liver viscoelasticity. *Phys Med Biol*. 2007 déc 21;52(24):7281-94.
98. Rouvière O, Yin M, Dresner MA, Rossman PJ, Burgart LJ, Fidler JL, et al. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology*. 2006 août;240(2):440-8.
99. Asbach P, Klatt D, Schlosser B, Biermer M, Muche M, Rieger A, et al. Viscoelasticity-based staging of hepatic fibrosis with multifrequency MR elastography. *Radiology*. 2010 oct;257(1):80-6.

DEUXIEME PARTIE : ARTICLE

EVALUATION DE TECHNIQUES ULTRASONORES INNOVANTES POUR LE DIAGNOSTIC NON INVASIF DE FIBROSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE HÉPATITE CHRONIQUE B OU C

*Evaluation of innovative ultrasound techniques for non-invasive
diagnosis of fibrosis in patients with chronic hepatitis B or C*

Protocole « FIBRECHO » : Analyse intermédiaire

RESUME :

Objectifs:

Objectif principal : évaluer la performance pour le diagnostic de fibrose hépatique significative ($F \leq 1$ versus $F \geq 2$) chez des malades atteints d'hépatite virale chronique B ou C de l'élastographie SWE en comparaison avec l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®), l'examen de référence étant la biopsie hépatique.

Objectifs secondaires : comparer les performances pour le diagnostic de fibrose hépatique significative de 2 autres techniques ultrasonores innovantes, quantifiant la régularité des contours du foie (logiciel QRS) et l'homogénéité du parenchyme hépatique par Quantification Acoustique de Structure (ASQ).

Matériels et méthodes:

Etude prospective sur 18 mois (protocole de recherche clinique n°2011-A01262-39, 1^{ère} inclusion le 09/01/2012), prévoyant, après recueil du consentement, l'inclusion de 212 patients porteurs d'une hépatite virale chronique B ou C.

Réalisation d'une biopsie hépatique, mesure quantitative en kPa de l'élasticité du foie (Fibroscan® et élastographie SWE), quantification de la régularité des contours hépatiques par logiciel QRS et de l'homogénéité du parenchyme par ASQ.

Résultats:

Cette analyse intermédiaire a porté sur les 30 premiers patients. Il y avait 43% de fibrose significative et 57% de fibrose non significative.

L'AUC pour le diagnostic de fibrose significative par l'élastographie SWE était de 0.855 (IC95% : [0.712, 0.997]). Pour la valeur seuil de 7,98 kPa, la spécificité était de 80% et la sensibilité de 73%, avec un taux de faux positifs de 11,5% et de faux négatifs de 11,5%. Une valeur $<$ au seuil de 6,27 kPa permettait d'exclure le diagnostic de fibrose significative et une valeur $>$ au seuil de 10,75 kPa permettait d'affirmer le diagnostic de fibrose significative.

L'AUC du Fibroscan® était de 0.852 (IC95%: [0.694, 1]), sans différence significative avec l'élastographie SWE ($p=0,98$).

L'ASQ n'a pu être réalisé que sur 12 patients en raison de l'indisponibilité de la machine au cours du protocole. L'AUC pour le diagnostic de fibrose significative par l'ASQ était de 0,6 (IC95%: [0.256, 0.944]).

L'AUC par le logiciel QRS était meilleure pour les 11 patients enregistrés sur l'échographe Aplio XG (AUC=0.75, IC95%: [0.414, 1]) que pour les 18 patients enregistrés sur l'échographe Aixplorer® (AUC=0.619, IC95%: [0.34, 0.898]).

Conclusion:

Parmi les différentes techniques étudiées, l'élastographie SWE montre les résultats les plus encourageants pour le diagnostic de fibrose significative, similaires au Fibroscan®. Il restera à vérifier au terme de l'analyse finale si l'élastographie SWE peut montrer une supériorité par rapport au Fibroscan®.

L'élastographie SWE est intégrée à l'appareil d'échographie conventionnel, et a l'avantage de pouvoir être utilisée lors de toute échographie hépatique de routine. Elle pourrait donc trouver utilement sa place dans le cadre du dépistage de la fibrose significative ou dans le suivi des patients atteints d'une hépatite virale.

Mots clés : fibrose-échographie-élastographie Shear Wave-Fibroscan®-biopsie hépatique.

ABSTRACT :

Objectives:

Main objective: assess the performance for the diagnosis of significant fibrosis ($F \leq 1$ versus $F \geq 2$) in patients with chronic viral hepatitis B or C of the SWE elastography compared with the impulse elastography (Fibroscan®), the reference test being the liver biopsy.

Secondary objectives: compare the performance for the diagnosis of significant fibrosis of 2 other innovative ultrasound techniques, quantifying the regularity of contours liver (software QRS) and the homogeneity of the hepatic parenchyma by Acoustic Structure Quantification (ASQ).

Materials and Methods:

Prospective study on 18 months (clinical research protocol No. 2011-A01262-39, first inclusion on 09/01/2012). After obtaining the consent, the inclusion of 212 patients with chronic viral hepatitis B or C is planned.

Performing a liver biopsy, quantitative measurement in kPa of liver stiffness (Fibroscan® and SWE elastography), quantification of the regularity of contours hepatic by the software QRS and the homogeneity of the parenchyma by ASQ.

Results:

Intermediate analysis on the first 30 patients. There were 43% of significant fibrosis and 57% of fibrosis insignificant.

The AUROC for the diagnosis of significant fibrosis by SWE elastography was 0.855 (95% CI: [0.712, 0.997]). For the threshold value of 7.98 kPa, the specificity was 80% and the sensitivity of 73%, with a false positive rate of 11.5% and a false negative rate of 11.5%. A value $<$ to 6.27 kPa allowed to exclude the diagnosis of significant fibrosis and a value $>$ to 10.75 kPa to confirm the diagnosis of significant fibrosis.

The AUROC of Fibroscan® was 0.852 (95% CI: [0.694, 1]), no significant difference from the SWE elastography ($p = 0.98$).

ASQ has been done on 12 patients due to the unavailability of the machine during the protocol. The AUROC for the diagnosis of significant fibrosis by ASQ was 0.6 (95% CI [0.256, 0.944]).

The AUROC of the software QRS was better for 11 patients acquired on the system Aplio XG (AUROC = 0.75, 95% CI: [0.414, 1]) than for the 18 patients acquired on the system Aixplorer® (AUROC = 0.619, 95% CI [0.34, 0.898]).

Conclusion:

Among the various techniques studied, the SWE elastography has showed the most encouraging results for the diagnosis of significant fibrosis, similar to Fibroscan®. It remains to be checked at the end of the study if the SWE elastography may show superiority over Fibroscan®.

SWE elastography is integrated into conventional ultrasound machine, and has the advantage of being able to be used in any routine liver ultrasound. It could therefore usefully find its place in the context of significant fibrosis screening or in the monitoring of patients with viral hepatitis.

Keywords: fibrosis-ultrasonography-Elastography Shear Wave-Fibroscan®-liver biopsy.

I. INTRODUCTION

Les hépatopathies chroniques et notamment virales B et C sont un problème de santé publique. En effet, elles sont fréquentes et peuvent évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

L'évaluation du degré de fibrose hépatique a pour Gold Standard la biopsie (1)(2). Cependant, il s'agit d'un geste invasif et coûteux, non dénué de complications (3), parfois difficilement accepté par les patients et dont les résultats ne sont pas parfaits.

Compte tenu de ces limites et inconvénients, des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique ont été développés.

Des scores biologiques composites (Fibromètre®, Fibrotest®, Hepascore®) et l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) ont été validés par la HAS en 2008 pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'une hépatite virale C non traitée et sans comorbidité (4).

Les performances diagnostiques globales de l'ensemble de ces tests sont satisfaisantes (5)(6)(7) (AUROC variant entre 0,80 et 0,90 selon les études) pour la discrimination $F \leq 1$ versus $F \geq 2$, mais les valeurs prédictives négatives et positives sont toutefois loin d'être parfaites chez un malade donné. Les principales limites du Fibroscan® sont l'ascite et l'obésité (8).

Nous disposons actuellement au CHU de Grenoble dans le service de radiologie d'appareils échographiques de dernières générations qui offrent de nouvelles pistes pour évaluer la fibrose hépatique.

Tout d'abord, l'élastographie Shear Wave (SWE) (9)(10)(11)(12), au début étudiée en pathologie mammaire (12)(13)(10), et qui donne des résultats encourageants pour évaluer l'élasticité hépatique (14).

Ensuite, l'appareil Aplio XG qui permet la quantification acoustique de structure (ASQ) en analysant les images brutes et en évaluant l'hétérogénéité du parenchyme hépatique de façon quantitative (15).

Enfin, l'exploration de la capsule hépatique à la sonde haute fréquence apparaît intéressante (16)(17) et le service de radiologie du CHU de Grenoble a développé, pour s'affranchir de la subjectivité, le logiciel QRS d'analyse automatisée des contours du foie calculant de façon quantitative des scores d'irrégularités. La performance diagnostique était équivalente au Fibroscan® pour le diagnostic de fibrose significative lors d'une étude préliminaire (18)(19).

L'objectif principal de cette étude chez des malades atteints d'hépatite virale chronique B ou C, est d'évaluer la performance pour le diagnostic de fibrose hépatique significative ($F \leq 1$ versus $F \geq 2$) de l'élastographie SWE (Aixplorer®) en comparaison avec l'élastométrie (Fibroscan®), l'examen de référence étant la biopsie hépatique.

Les objectifs secondaires sont de comparer les performances pour le diagnostic de fibrose hépatique significative des 2 autres techniques ultrasonores innovantes, quantifiant la régularité des contours du foie (logiciel QRS) et l'homogénéité du parenchyme hépatique (ASQ), l'examen de référence étant la biopsie hépatique.

II. MATERIELS ET METHODES :

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective sur 18 mois (protocole de recherche clinique n° 2011-A01262-39, 1^{ère} inclusion le 09/01/2012), monocentrique, non randomisée, prévoyant l'inclusion de 212 patients porteurs d'une hépatite virale chronique B ou C.

Nous avons réalisé une analyse intermédiaire, prévue dans le protocole, portant sur les 30 premiers patients.

Chaque patient a subi après signature du consentement éclairé des tests sanguins, une élastométrie par Fibroscan® et une ponction-biopsie hépatique dans le service d'hépto-gastro-entérologie du CHU de Grenoble ainsi que les analyses ultrasonores innovantes dans le service de Radiologie du CHU de Grenoble.

Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CCP Sud Est V n° 11-CHUG-27) et a obtenu les autorisations de l'AFSSAPS (n° 2011-A01262-39-MS2).

2. Critères d'inclusion

- patient majeur,
- patient ayant un Ac-anti-VHC positif et ARN du VHC positif ou Ag Hbs positif,
- naïf de tout traitement ou n'ayant pas reçu de traitement permettant l'éradication virale depuis six mois,
- patient pour lequel une biopsie hépatique de taille égale ou supérieure à 15 mm, quel que soient le nombre d'espaces portes présents ou de fragments, est envisagée ou a été réalisée entre deux et un mois avant l'inclusion,
- patient ayant signé le consentement de participation à l'étude.

3. Critères de non inclusion

- patient présentant des Ac anti-VIH positifs (dernier résultat datant de moins de 12 mois et en l'absence de facteurs de risque),
- hépatopathie chronique due à une autre cause que le VHC ou VHB,
- consommation chronique d'alcool > à 30gr/j chez l'homme et > à 20 gr/j chez la femme,
- antécédents de maladie systémique sévère,
- traitements anti-VHC soit à visée anti-virale soit à visée anti-fibrosante depuis moins de 6 mois,
- traitement immunosuppresseurs : corticoïdes, Imurel, Ciclosporine, Tacrolimus, Cellcept,

4. Paramètres testés

Les données cliniques, biologiques, histologiques et d'imagerie ont été recueillies dans un cahier d'observation électronique.

Quatre techniques ultrasonores ont été testées : l'élastométrie avec le Fibroscan®, l'examen d'élastographie SWE, la quantification acoustique de structure et l'analyse ultrasonore de la surface hépatique.

La méthode de référence était la biopsie hépatique.

Pour ces 3 techniques, le patient était en décubitus dorsal, le bras droit en abduction maximale pour dégager l'hypochondre droit et le foie droit.

a. Élastométrie Fibroscan®

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 mesures de l'élasticité du foie ont été réalisées entre 25 et 65 mm sous la peau par deux hépatologues expérimentés (JPZ, VL).

L'échec du Fibroscan® était défini par l'impossibilité d'obtenir 10 mesures valides et par un taux de réussite inférieur à 60 %.

b. Élastographie SWE : l'échographe Aixplorer®

La sonde est placée dans un espace intercostal et l'on doit obtenir une image B échographique la plus satisfaisante possible, en évitant au maximum les vaisseaux pouvant augmenter la valeur d'élasticité.

On passe ensuite en mode « élastographie SWE » et l'on place la SWE™ box (rectangle préréglé) entre 2 et 7 cm de profondeur (pas trop près de la capsule hépatique et pas trop profond).

La Qbox (rond d'environ 10 mm) doit être placée dans une zone relativement homogène de la SWE™ box afin d'obtenir une valeur d'élasticité en kPa.

3 valeurs sont enregistrées dans le foie droit, lieu de la biopsie hépatique. Le résultat final est la moyenne de ces 3 valeurs.

Deux radiologues ont participé à l'acquisition des données (essentiellement un junior AM, et un sénior JG).

L'échec en élastographie SWE était défini par l'impossibilité de bien remplir la SWE™ box, une nette hétérogénéité au sein de la SWE™ box associée à une déviation standard élevée (>2-3 kPa), un message d'erreur indiquant que l'image est saturée (Figs. 1 et 2).

c. Quantification acoustique de structure : échographe Aplio XG (société Toshiba).

La sonde est placée dans un espace intercostal et l'on passe en mode ASQ analysant les données brutes.

On obtient une image B échographique qui doit être la plus satisfaisante possible sans gros vaisseaux.

On enregistre 3 images et puis on passe en mode ASQ-R (mode d'analyse).

L'analyse se fait en plaçant une région d'intérêt ROI (rectangle) dans le parenchyme directement sur l'image B en Raw Datas.

Le tissu est analysé et la déviation par rapport à la PDF (20) est représentée sous forme d'une courbe (histogramme) dont la forme est caractéristique du degré de fibrose.

On recueille également 3 valeurs numériques pour objectiver la fibrose (mode : valeur la plus récurrente ; average : moyenne des valeurs ; SD : écart type).

Les mesures ont été réalisées par les deux radiologues précédents. Pour nos calculs, nous avons utilisé la moyenne des 3 valeurs « average ».

d. Analyse de la surface hépatique par le logiciel QRS (Quantification de la Régularité de la Surface)

On met la sonde dans un espace intercostal avec une profondeur d'image à 6cm et une focale au niveau de la capsule hépatique.

On enregistre 3 boucles vidéo de la même façon, mais en changeant d'espace intercostal.

La boucle vidéo s'enregistre au cours d'un cycle respiratoire, le patient effectue une grande inspiration puis une grande expiration.

Ces boucles vidéo sont stockées dans notre PACS et nous pouvons les traiter ultérieurement à l'aide du logiciel QRS.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'irrégularité.

Les boucles ont été réalisées par les deux radiologues précédents et traitées secondairement par le radiologue junior.

L'échec du logiciel QRS était défini comme l'impossibilité de calculer un pourcentage d'irrégularité.

e. Analyse histologique

Les biopsies hépatiques percutanées ont été réalisées par voie intercostale par deux hépatologues (JP.Z et V.L) sous contrôle échographique ; les prélèvements étaient fixés dans l'AFA.

L'analyse histologique a été effectuée par un seul anatomopathologiste expérimenté (N.S). Les résultats étaient rendus selon le score Metavir (F0: absence de fibrose; F1: fibrose portale sans septa, F2: fibrose portale avec quelques septas ; F3: fibrose portale avec nombreux septas; F4: fibrose mutilante : cirrhose).

5. méthode statistique

L'effectif a été calculé en utilisant comme critère de jugement principal l'aire sous la courbe ROC (AUROC) pour comparer deux méthodes diagnostiques. Il est basé sur une AUROC estimée à 0,82 pour le Fibroscan® dans la cohorte Fibrostar (21). Compte tenu d'un risque α de 5 %, d'un coefficient de corrélation entre méthodes estimé à 0,50 et en supposant une répartition équilibrée entre les effectifs de positifs ($F \geq 2$) et de négatifs ($F \leq 1$), un effectif de 200 patients est nécessaire pour démontrer l'hypothèse d'une AUROC de 0.88 pour le test d'élastographie avec une précision de 10 % estimée par la largeur de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des aires sous la courbe ROC.

Compte tenu d'un nombre de données non exploitables fixées à 10 % (biopsie hors critère d'inclusion, patients perdus de vue, ...), **le nombre total de patients à inclure a été fixé à 220 patients.**

Ce calcul d'effectif a été effectué selon la formule publiée par Jeffrey D.Blume (22).

Pour l'objectif principal, la comparaison des aires sous les courbes de ROC se fait à l'aide d'une approche non paramétrique (23).

Pour le critère principal, et afin de prévenir l'inflation du risque alpha du fait de la réalisation de tests multiples, les méthodes de Bonferonni ou de Dunn-sidak ont été utilisées.

Cet article présente les résultats de l'analyse intermédiaire prévue dans le protocole.

III. RÉSULTATS

1. population (Fig.3)

Les 30 patients ont été inclus de janvier à juillet 2012. Il y avait 15 femmes et 15 hommes âgés de 18 à 79 ans (moyenne de 52,63 ans).

3 patients ont bénéficié des examens radiologiques et de la biopsie hépatique, mais n'ont pas été inclus en rapport avec la perte des consentements.

Parmi les 30 patients, 9 patients étaient porteurs d'une hépatite B (30 %) et 21 d'une hépatite C (70 %). Tous les patients avaient consulté un hépatologue préconisant la réalisation d'une biopsie hépatique du fait d'une augmentation des transaminases, d'une discordance entre les tests sanguins de fibrose et le Fibroscan®, d'une altération de l'état général, d'un mauvais suivi de l'hépatopathie...

Tous les patients ont bénéficié d'une ponction-biopsie hépatique.

Seulement 12 patients ont eu l'ASQ en raison d'une indisponibilité de la machine en cours d'étude.

Tous les patients ont bénéficié de l'ensemble des autres tests avec comme échecs, 4 pour l'élastographie SWE (13,33 %), 6 pour le Fibroscan® (20 %) et 1 pour le logiciel QRS (3,33 %) (Fig. 4).

2. résultats des tests non invasifs et de la biopsie

Le Fibroscan® a été réalisé le jour de la biopsie tout comme les autres tests de radiologie, sauf pour 2 patients qui ont bénéficié des tests radiologiques entre 1 et 2 mois après la biopsie.

Les patients ont été répartis selon leur degré de fibrose en stade Métavir. Il y avait 1 (3,3 %) F0, 16 (53,3 %) F1, 9 (30 %) F2, 3 (10 %) F3 et 1 (3,3 %) F4.

Il y avait donc 17 (56,7 %) fibroses minimales ou absentes (F0-F1) et 13 (43,3 %) fibroses significatives (F2-F3-F4). Parmi les fibroses significatives, 4 (13,3 %) étaient extensives ou sévères (F3-F4).

Ces données sont résumées Fig. 3.

Les complications des biopsies hépatiques n'ont pas été renseignées dans notre base de données. Il n'y a pas eu d'effets indésirables lors de la réalisation des différents tests non invasifs.

Tous les échecs en élastographie SWE étaient des échecs en Fibroscan®. Les 4 patients présentaient tous une épaisseur de graisse sous-cutanée de plus de 2 cm (de 23 à 25mm) (Fig. 1). Les deux patients qui n'étaient en échec que pour le Fibroscan® avaient une épaisseur de graisse sous-cutanée de 11mm pour l'un et 13 mm pour l'autre.

Le logiciel QRS n'a pas pu calculer le pourcentage d'irrégularité chez un seul patient en raison de l'impossibilité de détecter correctement la capsule hépatique.

3. Performances diagnostiques des différents tests pour la fibrose significative

Les échecs du Fibroscan®, de l'élastographie SWE et du logiciel QRS n'ont pas été pris en compte pour réaliser les courbes ROC.

a. Élastographie SWE

L'AUROC pour le diagnostic de fibrose significative par l'élastographie SWE était de 0,855 (IC95% : [0.712,0.997]) (courbe ROC 1).

Pour un seuil de 6,27 kPa, la sensibilité était de 100 % avec une spécificité de 53 %. Il n'y avait donc pas de faux négatif (FN), mais par contre 7 faux positifs (FP) sur 26 analyses. Le taux de FP était ainsi de 27 %.

Pour un seuil de 10,75 kPa, la spécificité était de 100 % avec une sensibilité de 45 %. Le taux de FN était donc de 23 %.

La valeur seuil de 7,98 kPa semble être un bon compromis avec une bonne spécificité (80 %) et une sensibilité acceptable (73 %). Les taux de FP étaient de 11,5 % et de FN de 11,5 %.

La Figure 5 illustre une fibrose F1 (5.a) et une fibrose F4 (5.b). Le tableau 1 résume les caractéristiques du test en fonction des différents seuils utilisés. Les performances de l'élastographie SWE ont été comparées à celles du Fibroscan®. Pour le Fibroscan®, l'AUROC était de 0.852 (IC95%: [0.694, 1]) (courbe ROC 2) sans différence significative avec l'élastographie SWE (p=0,98).

b. ASQ

L'analyse statistique est très limitée compte tenu du faible nombre de patients ayant bénéficié de cette technique ; en particulier, il n'a pas été possible d'établir de comparaisons statistiquement significatives avec les autres techniques.

L'AUROC pour le diagnostic de fibrose significative par l'ASQ était de 0,6 (IC95%: [0.256, 0.944]) (courbe ROC 3).

Pour un seuil de 107,5, la sensibilité était de 100 % avec une spécificité médiocre de 29 % et un taux de FP de 42 %.

Pour un seuil de 114, la spécificité était de 71 % avec une sensibilité de 40 %, un taux de FP de 16,5 % et de FN de 25 %.

La Figure 6 illustre une fibrose F1 (6.a) et une fibrose F3 (6.b).

c. Logiciel QRS

Les boucles vidéo ont été réalisées sur deux appareils différents en raison de l'indisponibilité d'une machine échographique au cours du protocole.

L'AUROC globale pour le diagnostic de fibrose significative était de 0.669 (IC95%: [0.467, 0.871]) (courbe ROC 4).

Pour un score d'irrégularité de 21,67, la spécificité était de 88 % pour une sensibilité médiocre de 25 %.

Pour un score d'irrégularité de 12,67, la sensibilité était de 83 % pour une spécificité moyenne de 47 %.

L'AUROC pour le diagnostic de fibrose significative était meilleure lors de l'utilisation chez les 11 patients de l'échographe Aplio XG versus l'utilisation chez les 18 autres patients de l'échographe Aixplorer® : AUROC respectives de 0.75 (IC95%: [0.414, 1]) (courbe ROC 5) et de 0.619 (IC95%: [0.34, 0.898]) (courbe ROC 6).

Avec un seuil de 17,5 pour l'Aplio XG, la spécificité était de 86 % avec une sensibilité de 75 %.

La Figure 7 illustre une fibrose F1 (7.a) et une fibrose F3 (7.b).

Avec un seuil de 12,67 pour l'Aixplorer®, la spécificité était de 40 % avec une sensibilité de 88 %. La Figure 7.c illustre une fibrose F4.

d. Fibroscan®

L'AUROC pour le diagnostic de fibrose significative était de 0.852 (IC95%: [0.694, 1]) (courbe ROC 2).

Pour un seuil à 6,2 kPa, la sensibilité était de 100 % avec une spécificité de 60 % et un taux de FP de 25 %.

Pour un seuil à 9,1 kPa, la spécificité était de 93 % avec une sensibilité de 67 % et un taux de FN de 21 %.

Le seuil de 7,65 kPa semble être un bon compromis avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 80 % soit un taux de FN de 8 % et de FP de 12,5 %.

Le seuil élevé de 16,85 représentait une spécificité de 100 %, mais avec une sensibilité très basse de 11 %.

IV. DISCUSSION

La quantification acoustique de structure n'a pu être réalisée que chez un petit nombre de patients et les résultats préliminaires sont pour l'instant peu satisfaisants. Les premiers résultats ne montrent pas de différence entre les stades de fibrose ; cependant, on ne peut conclure quant à son inefficacité compte tenu du faible taux de patients.

L'analyse de la surface hépatique avait donné de bons résultats lors d'une précédente étude réalisée au CHU de Grenoble sur environ une centaine de patients(18)(19). En effet, L'AUROC pour le diagnostic de fibrose significative par le logiciel était de 0,80 (IC 95 % : 0,71-0,87) avec une performance globalement similaire à celle du Fibroscan® sans différence significative ($p=0,86$).

Lors de notre étude, les résultats ont été beaucoup moins bons avec une AUROC globale pour le diagnostic de fibrose significative de 0.669 (IC95%: [0.467, 0.871]). Ces mauvais résultats sont certainement dus à l'utilisation de 2 appareils échographiques différents pour l'enregistrement des boucles vidéo. En effet, les scores d'irrégularités semblent être différents selon les appareils ; sur l'appareil Aixplorer®, le programme pré-réglé était intestinal avec un aspect un peu lissé de l'image pouvant minimiser les irrégularités de la capsule. Il conviendra donc par la suite d'utiliser un seul et même appareil d'échographie pour enregistrer les boucles vidéo.

Les résultats les plus encourageants sont donc en rapport avec l'élastographie SWE. En effet, L'AUROC pour le diagnostic de fibrose significative était de 0,855 (IC95% : [0.712,0.997]). Sa performance diagnostique était donc similaire au Fibroscan® dont l'AUROC était de 0.852 (IC95%: [0.694, 1]).

De plus, ses performances sont globalement similaires à celles des tests communément admis (tests biologiques et Fibroscan®) avec des AUROC rapportées dans la littérature entre 0.8 et 0.9 (5)(6)(7)(24)(25)(26).

Les intérêts majeurs de cette technique sont sa facilité d'utilisation et sa rapidité de réalisation (< 5mins), donnant un résultat instantané en kPa. De plus, l'élastographie SWE est intégrée à l'appareil d'échographie conventionnel et il suffit d'appuyer sur un seul bouton pour pouvoir l'utiliser.

Nous avons cependant été confrontés aux mêmes limites qu'en Fibroscan® chez les malades en surpoids, avec une impossibilité de réaliser des mesures fiables chez les patients ayant une épaisseur de graisse sous-cutanée de plus de 2 cm. Malgré tout, l'élastographie SWE semble plus performante que le Fibroscan® car nous avons pu la réaliser chez 2 patients qui étaient des échecs en Fibroscan®.

Nous n'avons pas pu savoir si l'ascite était également une limite à l'élastographie SWE car aucun des patients inclus ne présentait d'épanchement intra-péritonéal.

Au seuil de 6,27 kPa pour l'élastographie SWE et de 6,2 kPa pour le Fibroscan®, il n'y avait aucun FN pour les deux techniques. L'élastographie SWE pourrait être utilisée chez les patients atteints d'une hépatite virale chronique dans le cadre du dépistage afin de sélectionner ceux qui n'ont besoin d'aucun autre examen complémentaire avec les mêmes performances que le Fibroscan®.

Au seuil de 10,75 kPa pour l'élastographie SWE, il n'y avait aucun FP. L'élastographie SWE pourrait être utilisée pour orienter vers le diagnostic de fibrose significative au cours d'une échographie hépatique tout venant et permettre au patient de consulter un hépatologue.

Cette analyse intermédiaire n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les performances du Fibroscan® et de l'élastographie SWE. Il restera à vérifier, au terme de l'analyse finale de notre étude qui doit inclure plus de 200 patients, si l'élastographie SWE peut montrer une supériorité par rapport au Fibroscan®. L'analyse finale devrait également permettre de déterminer des valeurs-seuils optimales pour les différents stades de fibrose.

La PBH a été utilisée comme examen de référence, mais celle-ci est sujette aux erreurs d'échantillonnage. En effet, l'analyse n'est réalisée que sur une petite zone du foie qui peut ne pas être représentative du degré de fibrose global.

Nous avons remarqué au cours de l'enregistrement de nos 3 mesures élastographiques qu'il pouvait y avoir des différences de résultats selon les portions du foie analysées.

Nous aurions peut-être pu réaliser un plus grand nombre de mesures pour moyenner les différences et donc avoir une valeur plus fiable au final. Cependant, nous avons effectué les mesures dans le foie droit, lieu de la biopsie.

Nous n'avons pas analysé la variabilité inter-observateur car pour un même patient et afin de ne pas alourdir le protocole, les échographies ont été réalisées par un seul radiologue.

En revanche, plusieurs mesures ont été réalisées avec chaque technique, et la variabilité intra-observateur pourra donc faire l'objet d'une analyse ultérieure.

V. CONCLUSION

Le diagnostic de fibrose hépatique significative est primordial pour les hépatopathies chroniques post virales car il déclenche souvent la mise en place d'un traitement anti-viral.

L'élastographie SWE apparait performante pour ce diagnostic avec des performances similaires par rapport aux autres techniques validées par la HAS que sont le Fibroscan® et les scores biologiques composites.

À un seuil donné, l'élastographie SWE a une excellente valeur prédictive négative et pourrait être utilisé comme outil de dépistage identifiant une sous population à fibrose minimale ou absente ne nécessitant pas d'examen complémentaires.

L'élastographie SWE pourrait être par ailleurs utilisée dans le cadre d'échographies abdominales tout venant et pourrait identifier à un seuil donné les patients à risque de fibrose significative nécessitant une consultation spécialisée. Il restera à vérifier au terme de l'analyse finale si l'élastographie SWE peut montrer une supériorité par rapport au Fibroscan®.

Quant aux deux autres techniques, l'ASQ n'a pour l'instant pas fait ses preuves et le logiciel d'analyse des irrégularités de la capsule doit être testé sur un plus grand nombre de patients en utilisant le même appareil d'échographie.

FIGURES

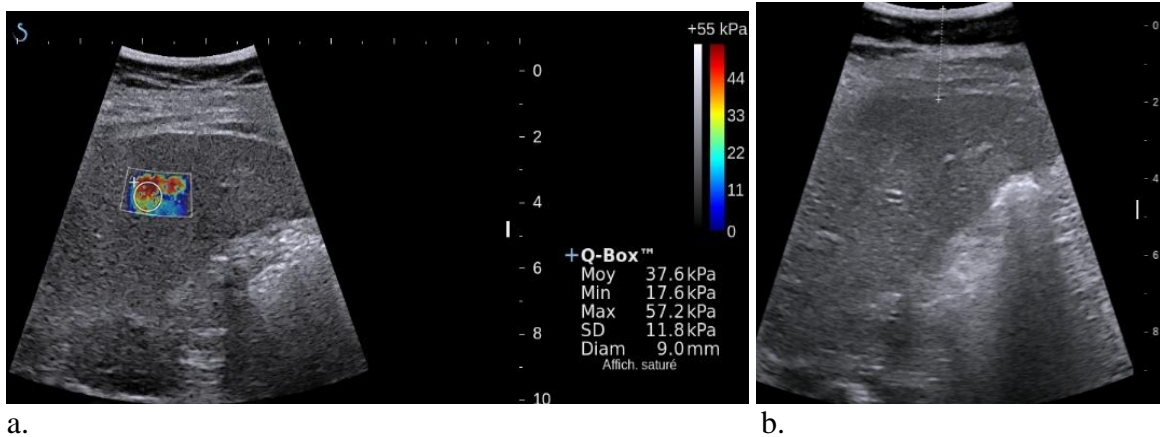


Fig. 1 : échec de l'élastographie SWE

a. image saturée avec SD élevée

b. l'épaisseur de graisse sous-cutanée mesure 2.4 cm

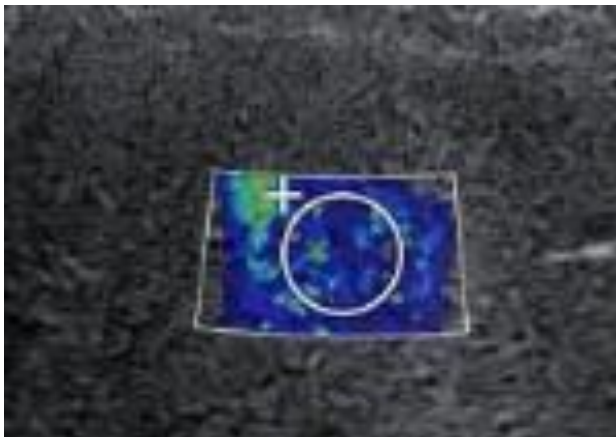


Fig. 2 : échec de l'élastographie SWE

La SWE™ box n'est pas remplie.

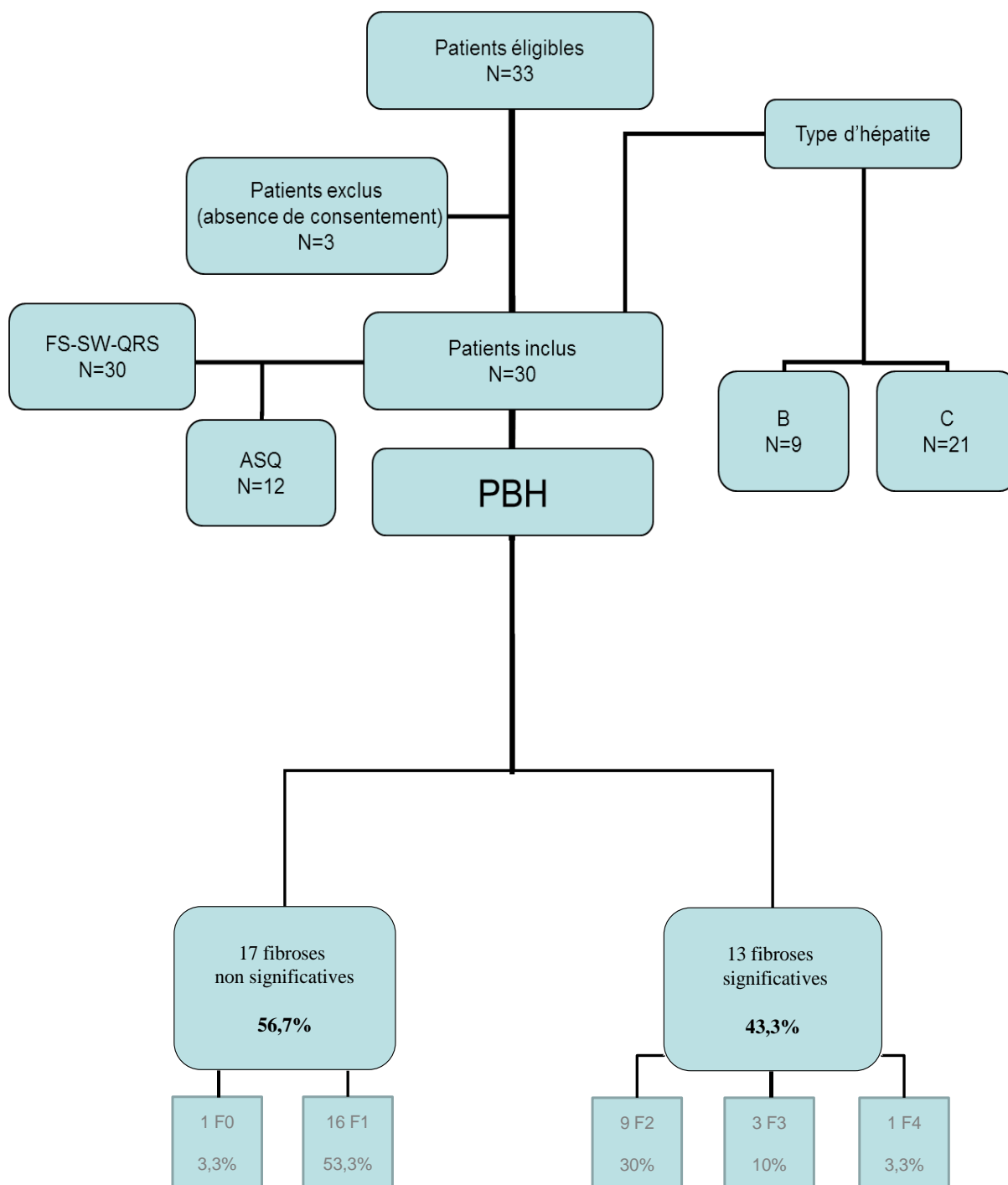


Fig. 3 : population et tests réalisés

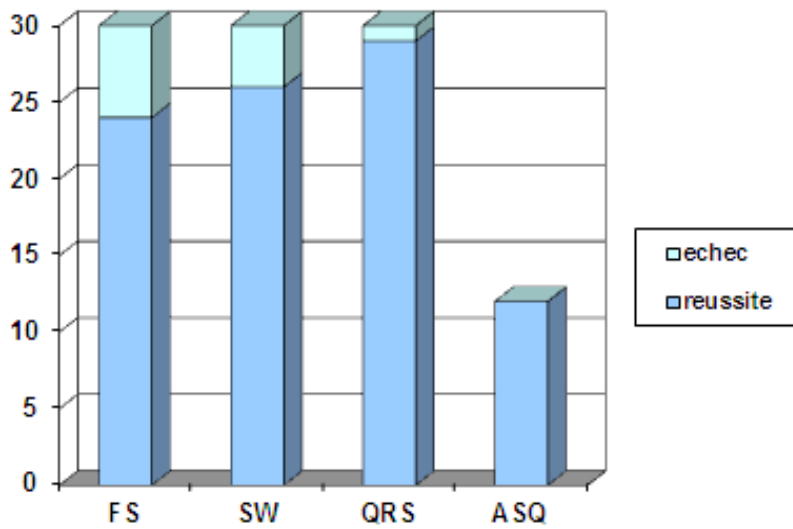


Fig. 4 : nombre d'échecs et de réussites pour les différents tests

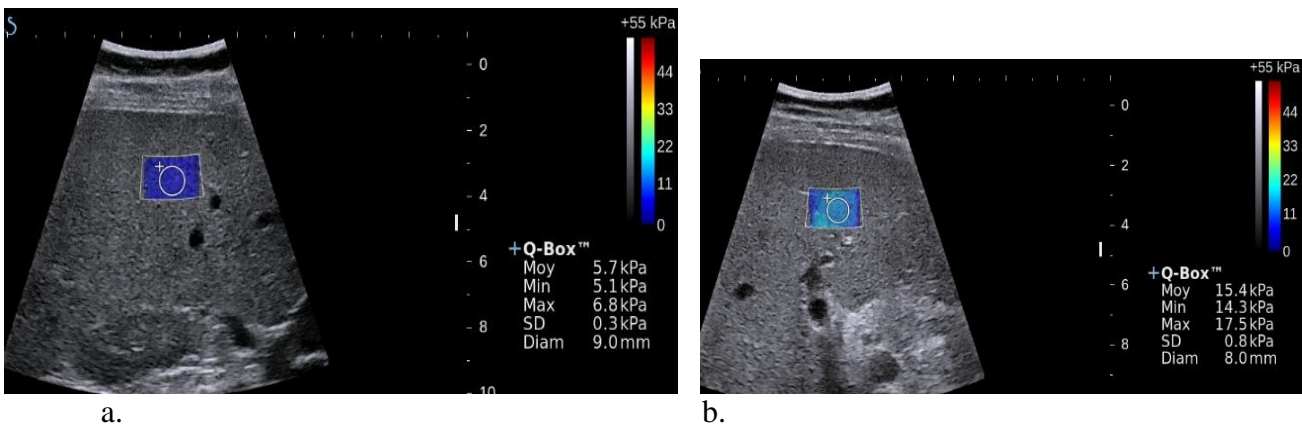
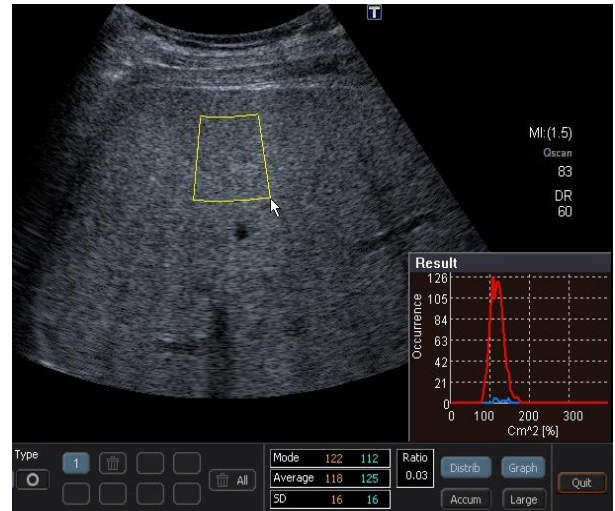
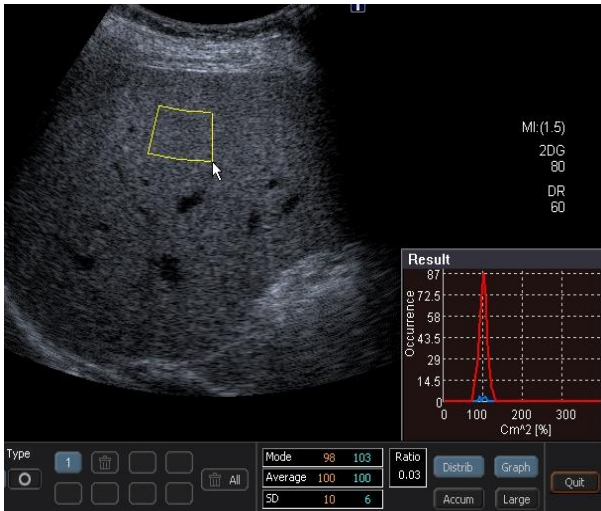


Fig. 5 : Exemples de mesures en élastographie SWE

- a. Patient F1 : la SWE™ box est bleue foncée homogène avec une valeur de 5,7 kPa.
- b. Patient F4 : la SWE™ box est bleue claire-verte avec une valeur de 15,4 kPa.



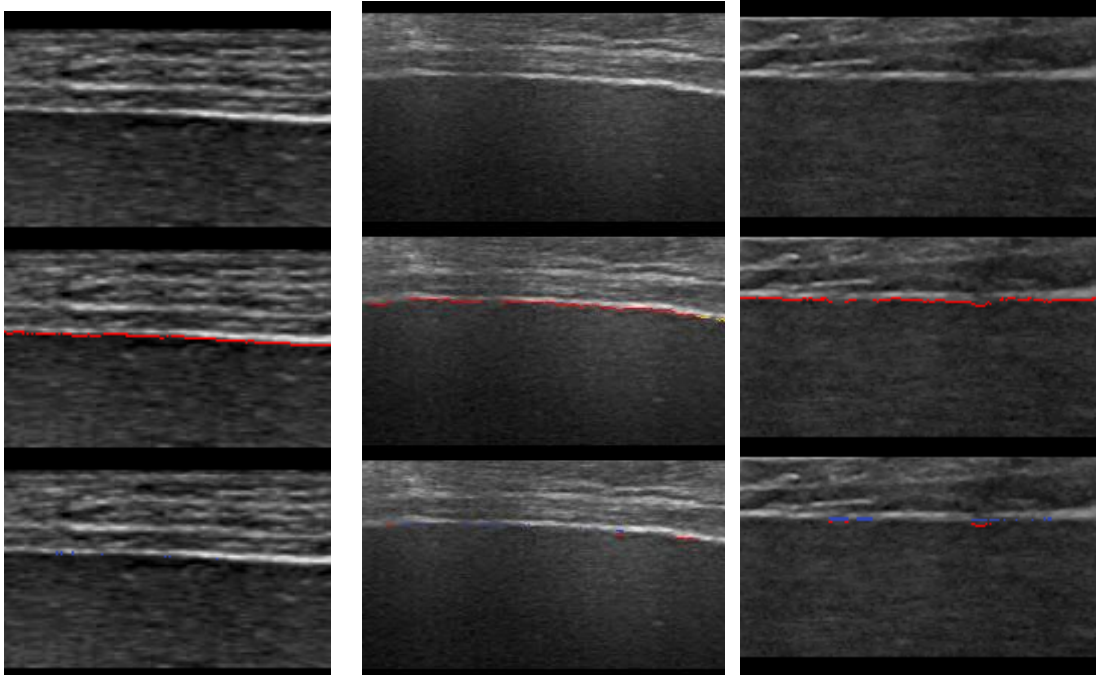
a.

b.

Fig. 6 : Exemples de mesures par l'ASQ

a. Patient F1 : la courbe rouge est « serrée » autour de la valeur 100 (average=100).

b. Patient F4 : la largeur de la courbe rouge est augmentée et décalée vers la droite (average=118).



a.

b.

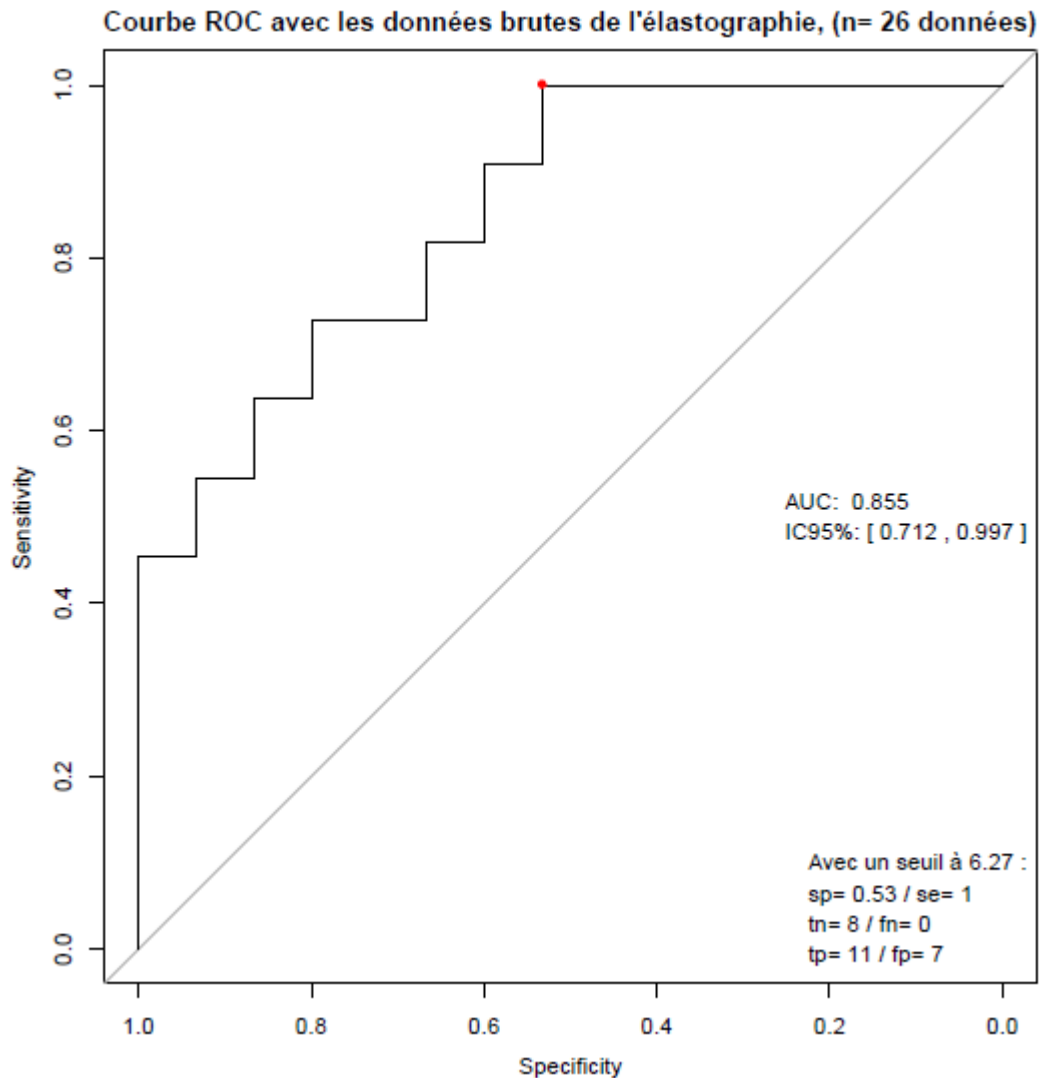
c.

Fig. 7 : Exemples de scores d'irrégularité avec le logiciel QRS

a. Patient F1 : score d'irrégularité de 7 % avec l'Aplio®

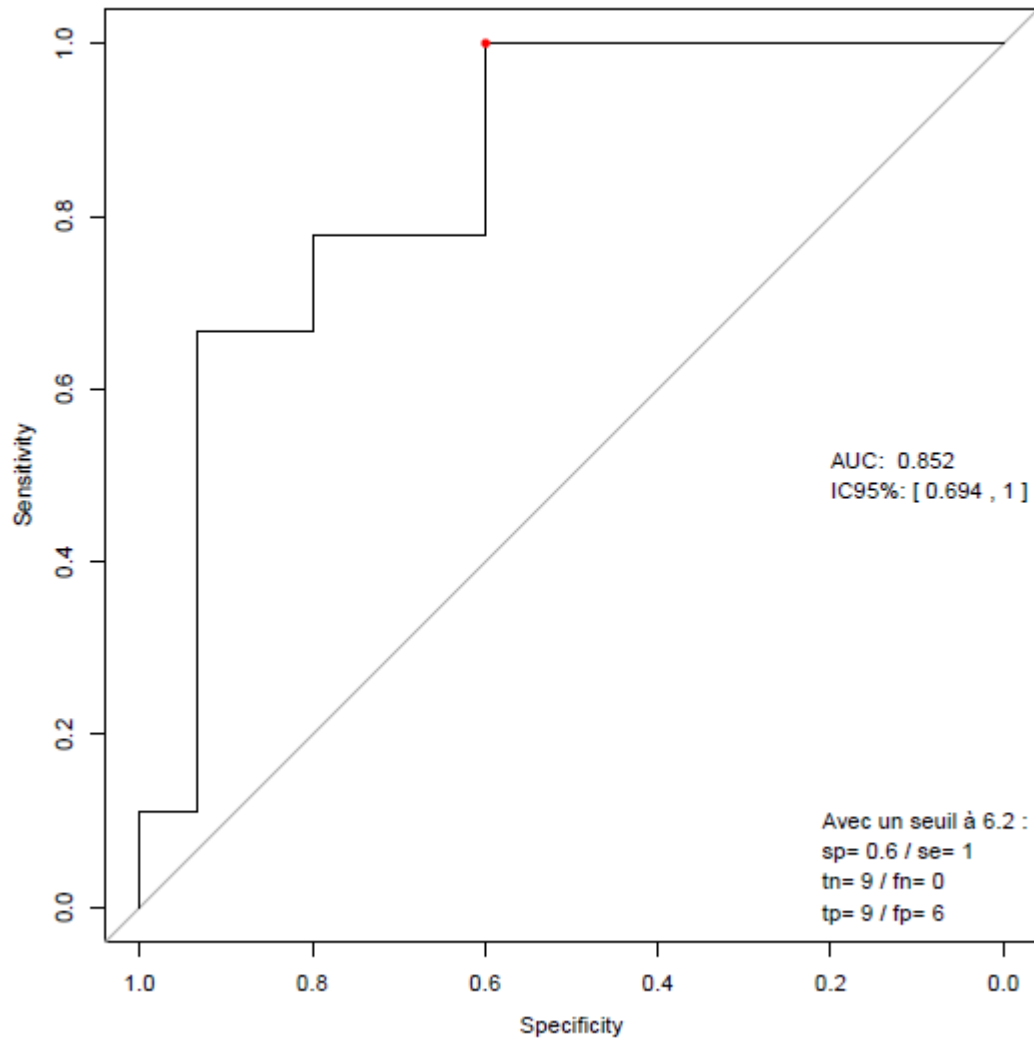
b. Patient F3 : score d'irrégularité de 23 % avec l'Aplio®

c. Patient F4 : score d'irrégularité de 27 % avec l'Aixplorer®

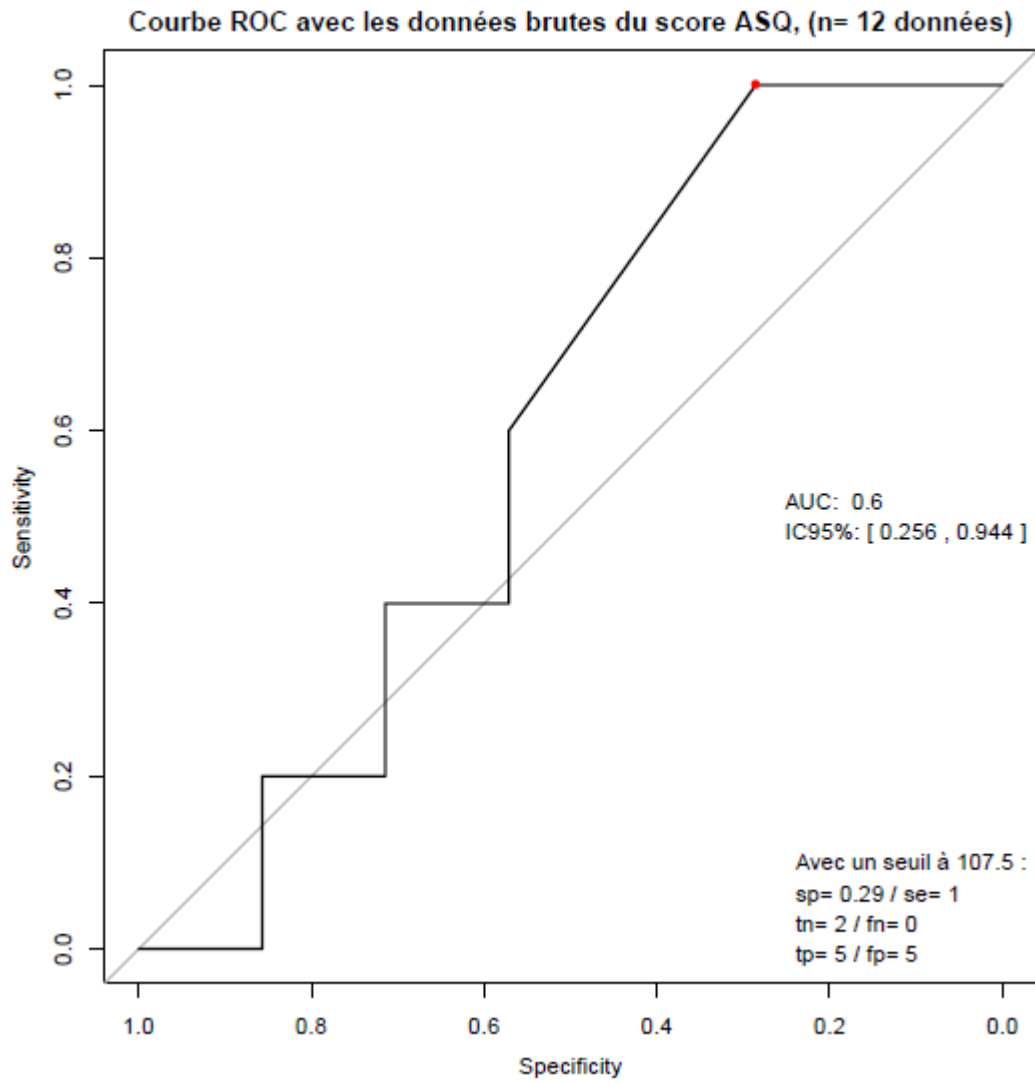


Courbe ROC 1

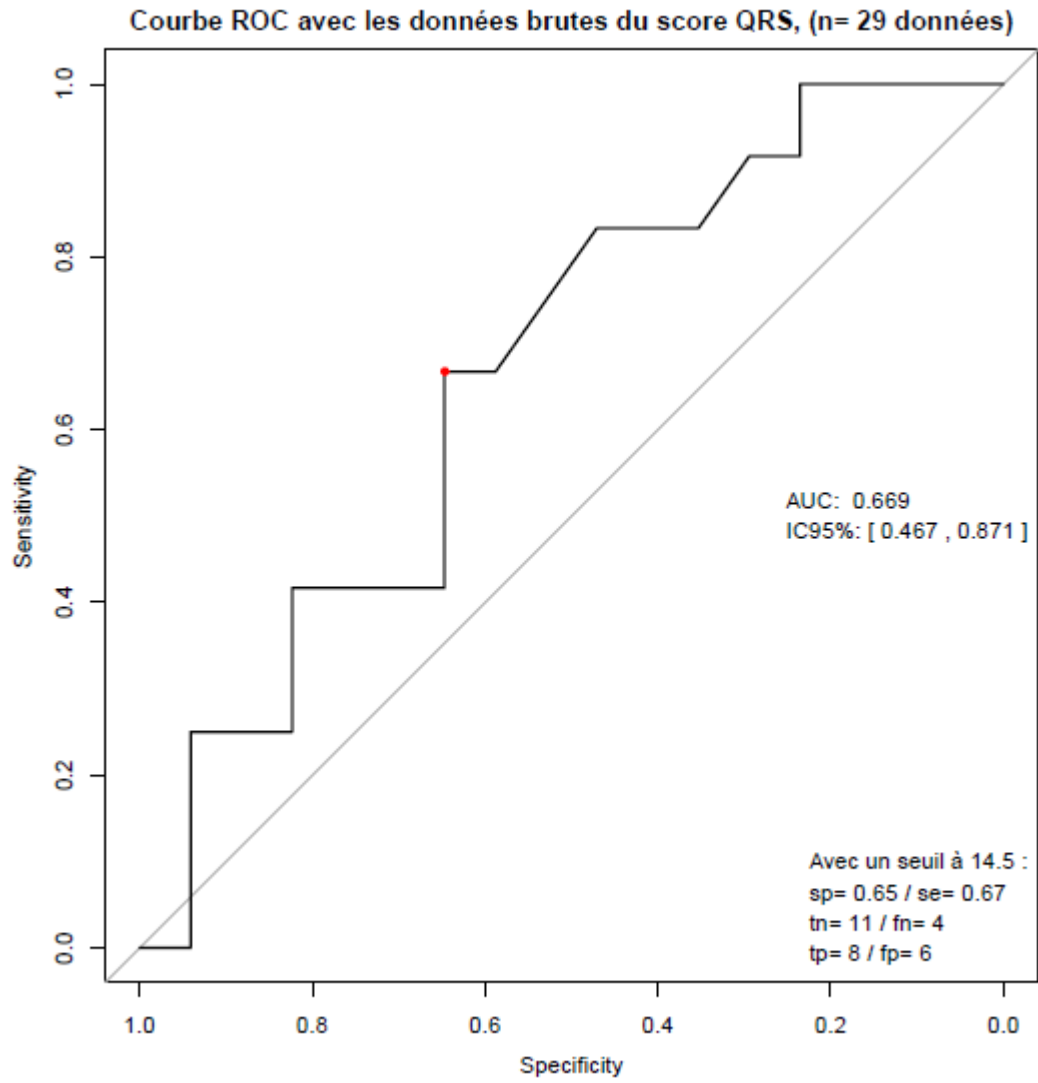
Courbe ROC avec les données brutes du Fibroscan, (n= 24 données)



Courbe ROC 2

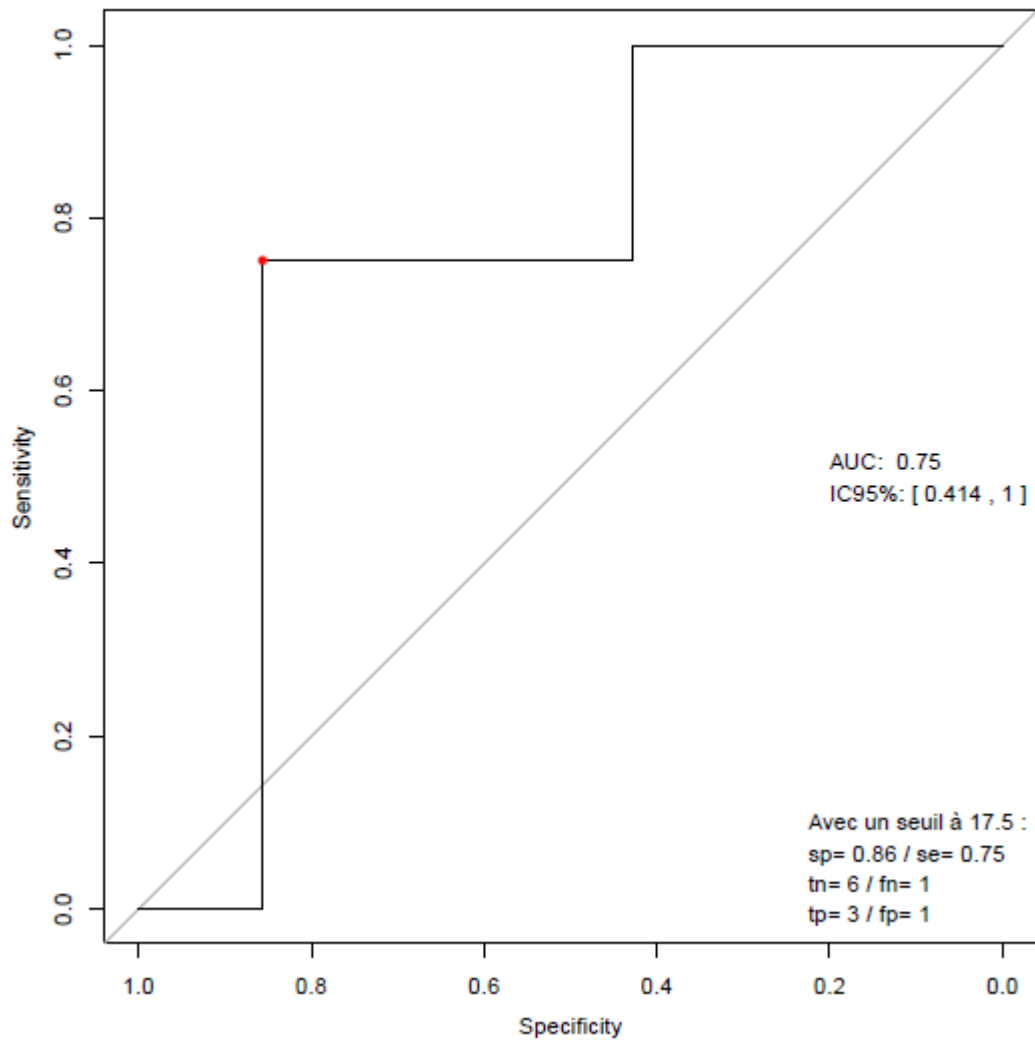


Courbe ROC 3



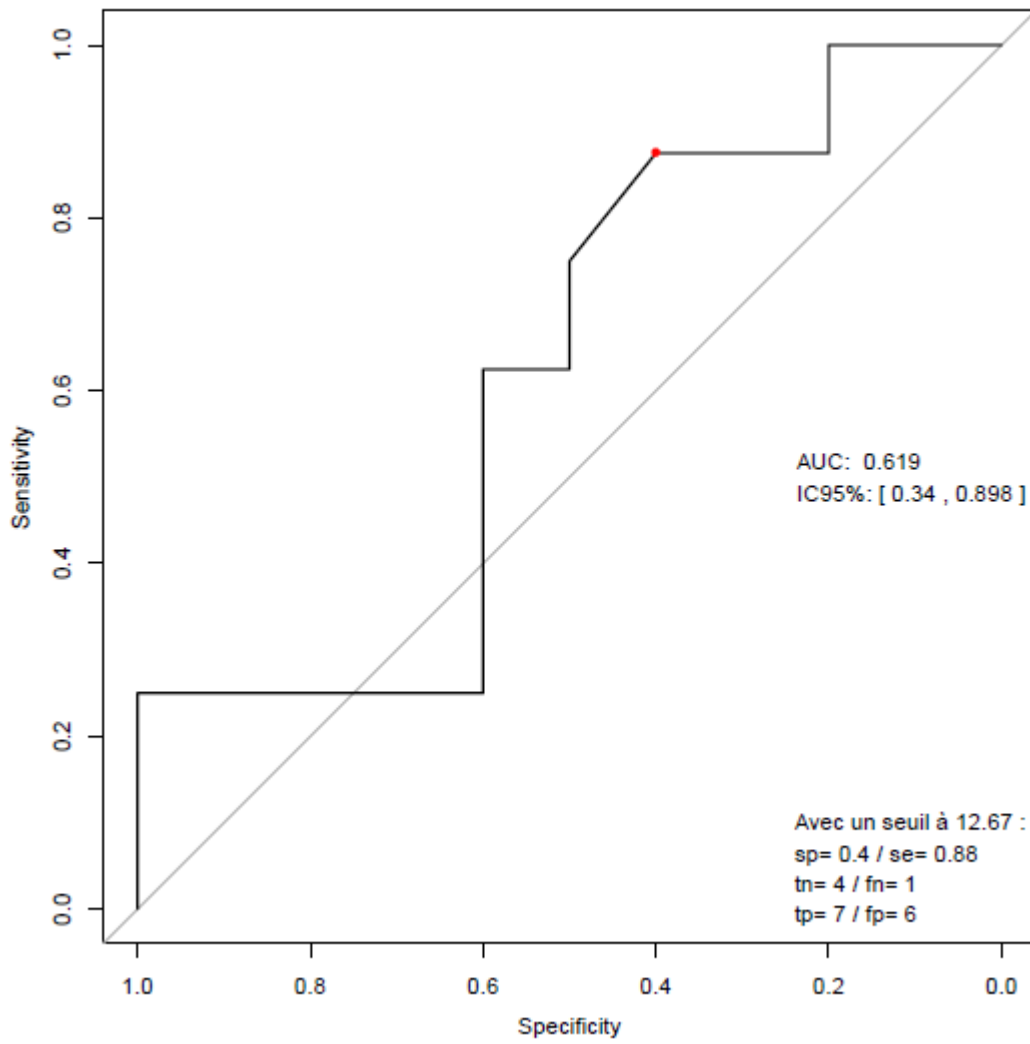
Courbe ROC 4

Courbe ROC avec les données brutes du score QRS (Aplio XG), (n= 11 données)

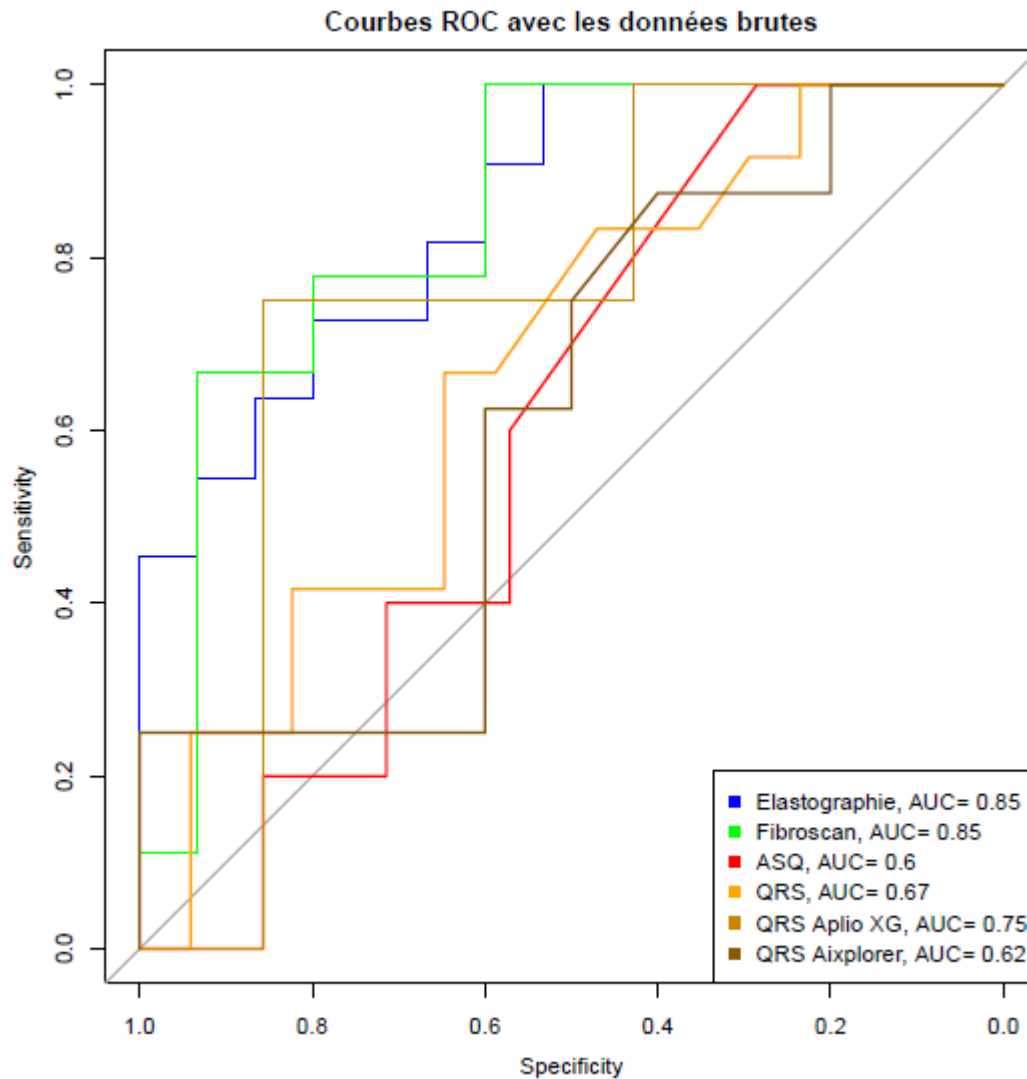


Courbe ROC 5

Courbe ROC avec les données brutes du score QRS (Aixplorer), (n= 18 données)



Courbe ROC 6



Courbe ROC 7 : comparaison des courbes ROC de l'élastographie, du Fibroscan, de l'ASQ, et du logiciel QRS pour le diagnostic de fibrose significative

Seuil	% < seuil	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP
F significative					
6,27	30,7	100	53	100	61
7,98	58	73	80	80	73
10,75	81	45	100	71	100

Tableau 1 : caractéristiques de l'élastographie SWE en fonction des différentes valeurs seuils choisies

BIBLIOGRAPHIE DE LA DEUXIEME PARTIE

1. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002 oct;123(4):1364-6.
2. Friedman LS. Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why? *Curr Gastroenterol Rep*. 2004 févr;6(1):30-6.
3. van der Poorten D, Kwok A, Lam T, Ridley L, Jones DB, Ngu MC, et al. Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital. *Intern Med J*. 2006 nov;36(11):692-9.
4. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/document_avis_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf.
5. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:40.
6. Calès P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2008 déc;28(10):1352-62.
7. Guéchet J, Lasnier E, Sturm N, Paris A, Zarski J-P. Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort. *Clin. Chim. Acta*. 2010 janv;411(1-2):86-91.
8. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2007 juill;56(7):968-73.
9. Boisserie-Lacroix M. Elastography: an old concept for a new tool. *J Radiol*. 2007 mai;88(5 Pt 1):625-6.
10. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, Sigal-Zafrani B, Bercoff J, Deffieux T, et al. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging--preliminary results. *Radiology*. 2010 juill;256(1):297-303.
11. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004 avr;51(4):396-409.
12. Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson J-L, Montaldo G, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2008 sept;34(9):1373-86.
13. Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C, et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Res*. 2010;12(6):R104.

14. Bavu E, Gennisson J-L, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol*. 2011 sept;37(9):1361-73.
15. Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, Shiraki K, Takase K, Yamaguchi T, et al. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 oct;193(4):1037-43.
16. Nagata N, Miyachi H, Nakano A, Nanri K, Kobayashi H, Matsuzaki S. 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 oct;31(8):393-400.
17. Nishiura T, Watanabe H, Ito M, Matsuoka Y, Yano K, Daikoku M, 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 mars;78(927):189-97.
18. Denis I, Leroy V, Gallix B, Bricault I. Computer-assisted Quantitative Analysis of Liver Surface Irregularities with High-Resolution Ultrasound: A Noninvasive Method for Significant Fibrosis Diagnosis. *RSNA 96th Scientific Assembly and Annual Meeting*. November 2010, Chicago.
19. Denis I, Gallix B, Leroy V, Sturm N, Bricault I. Evaluation quantitative par un logiciel pour le diagnostic de fibrose significative en échographie. *Journées françaises de Radiologie*. Octobre 2010, Paris.
20. Yamada H, Ebara M, Yamaguchi T, Okabe S, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. A pilot approach for quantitative assessment of liver fibrosis using ultrasound: preliminary results in 79 cases. *J. Hepatol*. 2006 janv;44(1):68-75.
21. Zarski J-P, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani E-S, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J. Hepatol*. 2012 janv;56(1):55-62.
22. Blume JD. Bounding Sample Size Projections for the Area Under a ROC Curve. *J Stat Plan Inference*. 2009 mars 1;139(1):711-21.
23. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 sept;44(3):837-45.
24. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008 avr;134(4):960-74.
25. Leroy V, Hilleret M-N, Sturm N, Trocme C, Renversez J-C, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J. Hepatol*. 2007 mai;46(5):775-82.

26. Leroy V, Halfon P, Bacq Y, Boursier J, Rousselet MC, Bourlière M, et al. Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data. *Clin. Biochem.* 2008 nov;41(16-17):1368-76.

Thèse soutenue par Aurore MARTINO

EVALUATION DE TECHNIQUES ULTRASONORES INNOVANTES POUR LE DIAGNOSTIC NON INVASIF DE FIBROSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE HEPATITE CHRONIQUE B OU C

Les hépatopathies chroniques et notamment virales B et C sont un problème de santé publique. Elles sont fréquentes et peuvent évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. L'évaluation du degré de fibrose hépatique a pour Gold Standard la biopsie. Cependant, il s'agit d'un geste invasif et coûteux, non dénué de complications, parfois difficilement accepté par les patients et dont les résultats ne sont pas parfaits.

La première partie de ce travail présente une mise au point sur les différentes techniques existantes pour évaluer la fibrose hépatique de manière non invasive : tests biologiques et techniques d'imagerie analysant la morphologie, la perfusion et l'élasticité hépatique.

Dans la deuxième partie, nous présentons les résultats de l'analyse intermédiaire du protocole de recherche clinique « FIBRECHO ».

L'objectif principal de cette étude chez des malades atteints d'hépatite virale chronique B ou C est d'évaluer la performance pour le diagnostic de fibrose hépatique significative ($F \leq 1$ versus $F \geq 2$) de l'élastographie SWE en comparaison avec l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®), l'examen de référence étant la biopsie hépatique.

Les objectifs secondaires sont de comparer les performances pour le diagnostic de fibrose hépatique significative de 2 autres techniques ultrasonores innovantes, quantifiant la régularité des contours du foie (logiciel QRS) et l'homogénéité du parenchyme hépatique par Quantification Acoustique de Structure (ASQ).

Matériels et méthodes:

Etude prospective sur 18 mois (protocole de recherche clinique n°2011-A01262-39, 1^{ère} inclusion le 09/01/2012), prévoyant, après recueil du consentement, l'inclusion de 212 patients porteurs d'une hépatite virale chronique B ou C.

Réalisation d'une biopsie hépatique, mesure quantitative en kPa de l'élasticité du foie (Fibroscan® et élastographie SWE), quantification de la régularité des contours hépatiques par logiciel QRS et de l'homogénéité du parenchyme par ASQ.

Résultats :

Cette analyse intermédiaire a porté sur les 30 premiers patients. Il y avait 43% de fibrose significative et 57% de fibrose non significative.

L'AUC pour le diagnostic de fibrose significative par l'élastographie SWE était de 0,855 (IC95% : [0.712,0.997]). Pour la valeur seuil de 7,98 kPa, la spécificité était de 80% et la sensibilité de 73%, avec un taux de faux positifs de 11,5% et de faux négatifs de 11,5%. Une valeur < au seuil de 6,27 kPa permettait d'exclure le diagnostic de fibrose significative et une valeur > au seuil de 10,75 kPa permettait d'affirmer le diagnostic de fibrose significative. Un échec de mesure a été rencontré pour 4 patients.

L'AUC du Fibroscan® était de 0.852 (IC95%: [0.694, 1]), sans différence significative avec l'élastographie SWE ($p=0,98$). Un échec de mesure a été rencontré pour 6 patients.

L'ASQ n'a pu être réalisé que sur 12 patients en raison de l'indisponibilité de la machine au cours du protocole. L'AUROC pour le diagnostic de fibrose significative par l'ASQ était de 0,6 (IC95%: [0.256, 0.944]).

L'AUROC par le logiciel QRS était meilleure pour les 11 patients enregistrés sur l'échographe Aplio XG (AUROC=0.75, IC95%: [0.414, 1]) que pour les 18 patients enregistrés sur l'échographe Aixplorer® (AUROC=0.619, IC95%: [0.34, 0.898]).

Conclusion :

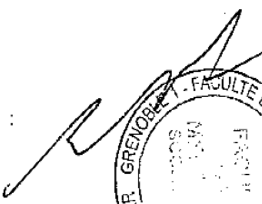

Parmi les différentes techniques étudiées, l'élastographie SWE montre les résultats les plus encourageants pour le diagnostic de fibrose significative, similaires au Fibroscan® dans le cadre de cette analyse intermédiaire portant sur un petit nombre de patients. Il restera à vérifier au terme de l'analyse finale si l'élastographie SWE peut montrer une supériorité par rapport au Fibroscan®.

L'élastographie SWE est intégrée à l'appareil d'échographie conventionnel, et a l'avantage de pouvoir être utilisée lors de toute échographie hépatique de routine, y compris chez des patients qui ne sont pas encore suivis par un hépatologue. De plus, le taux d'échec a été inférieur en élastographie SWE par rapport au Fibroscan®. Elle pourrait donc trouver utilement sa place dans le cadre du dépistage de la fibrose significative ou dans le suivi des patients atteints d'une hépatite virale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 25 septembre 2012

LE DOYEN



PR. J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE


PR. G. FERRETTI



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.

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGEANT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectieuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

ANNEXE :

Protocole de Recherche Clinique

FIBRECHO



PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Titre : Évaluation de techniques ultrasonores innovantes pour le diagnostic non invasif de fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite virale chronique B ou C. Titre court : FIBRECHO	
N°d'enregistrement AFSSAPS : 2011-A01262-39	N°attribué par le promoteur : 1123
Date : 16 janvier 2012	Version : 2.3
Méthodologie : Essai clinique monocentrique, prospectif, non randomisé, ouvert, comparatif	
Phase d'étude : Équivalente à une phase II/III médicamenteuse	
Dispositifs médicaux à l'étude : Échographe Aixplorer® de Supersonic, Fibroscan® d'Échosens, Échographe Aplio XG de Toshiba, Logiciel QRS d'analyse automatique des contours du foie, échographe Acuson S2000 de Siemens.	
Investigateur principal : Pr Vincent Leroy - Service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble - 38043 Grenoble Cedex 09 - Tél : 04 76 76 93 68 Fax : 04 76 76 51 79	
Investigateurs associés : Pr Ivan Bricault – Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale- CHU de Grenoble - Tél : 04 76 76 89 09 ; Pr Jean-Pierre Zarski - Service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble –Tél : 04 76 76 54 41 ; Dr Marie-Noëlle Hilleret - Service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble –Tél : 04 76 76 62 57 ; Dr Oana Ionascu - Service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble –Tél : 04 76 76 31 74 ; Dr Jérôme Gendre - Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale- CHU de Grenoble - Tél : 04 76 76 89 09.	
Intervenants : Dr Alexandre Moreau-Gaudry (Médecin coordinateur du CIC-IT – CHU de Grenoble) ; Dr Nathalie Sturm (Département d'Anatomie et Cytologie Pathologique – CHU de Grenoble) ; Mme Aurore Martino (interne en radiologie – CHU de Grenoble) ; Mme Agnès Plagès (ARC du service d'Hépatogastroentérologie – CHU de Grenoble) ; Mr Jean-Louis Quesada (Statisticien du CIC-E - CHU de Grenoble) ; Mr Christophe Calmels (Statisticien du CIC-IT - CHU de Grenoble) ; Mme Anne-Sophie Silvent (Ingénieur du CIC-IT – CHU de Grenoble) ; Mme Émilie Chipon (ARC du CIC-IT – CHU de Grenoble).	
Centre d'étude : Service d'hépatogastroentérologie et Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale- CHU de Grenoble - BP 217 38043 GRENOBLE CEDEX 9	
Promoteur : CHU de Grenoble Représentant du promoteur autorisé à signer le protocole : Mme Hélène Sabbah-Guillaume Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation – CHU de Grenoble – 38043 Grenoble Cedex 09. Tél : 04 76 76 56 09 - Fax : 04 76 76 52 21	
Centre coordonnateur de l'étude : Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique – Inserm 803 CHU de Grenoble, 38043 Grenoble Cedex 09 Tél : 04 76 76 92 60 Fax : 04 76 76 92 62	
Avis favorable du CPP Sud-Est V, le : 09/11/2011 Autorisation de l'AFSSAPS, le : 04/11/2011	

PROTOCOLE – RÉSUMÉ

Étude thérapeutique de phase : Étude équivalente à une phase II/III médicamenteuse	
Centre d'étude : Service d'hépatogastroentérologie et Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale- CHU de Grenoble - BP 217 38043 GRENOBLE CEDEX 9	
Investigateur principal : Pr Vincent Leroy - Service d'hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble - 38043 Grenoble Cedex 09 - Tél : 04 76 76 93 68 Fax : 04 76 76 51 79	
Investigateurs associés : Pr Ivan Bricault – Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale- CHU de Grenoble - 38043 Grenoble Cedex 09 - Tél : 0476768909. Pr Jean-Pierre Zarski - Service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble –Tél : 0476765441. Dr Marie-Noëlle Hilleret - Service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble –Tél : 0476766257. Dr Oana Ionascu - Service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble –Tél : 0476763174. Dr Jérôme Gendre - Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale- CHU de Grenoble - Tél : 04 76 76 89 09.	
Intervenants : Dr Alexandre Moreau-Gaudry (Médecin coordinateur du CIC-IT – CHU de Grenoble) ; Dr Nathalie Sturm (Département d'Anatomie et Cytologie Pathologique – CHU de Grenoble) ; Mme Aurore Martino (interne en radiologie – CHU de Grenoble) ; Mme Agnès Plagès (ARC du service d'Hépatogastroentérologie – CHU de Grenoble) ; Mr Jean-Louis Quesada (Statisticien du CIC-E - CHU de Grenoble) ; Mr Christophe Calmels (Statisticien du CIC-IT - CHU de Grenoble) ; Mme Anne-Sophie Silvent (Ingénieur du CIC-IT – CHU de Grenoble) ; Mme Émilie Chipon (ARC du CIC-IT – CHU de Grenoble).	
Promoteur : CHU Grenoble – Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation – CHU de Grenoble – 38043 Grenoble Cedex 09	
Méthodologie : Essai clinique monocentrique, prospectif, non randomisé, ouvert, comparatif	
Objectif principal : Chez des malades atteints d'hépatite virale chronique B ou C, évaluer la performance pour le diagnostic de fibrose hépatique significative ($F \leq 1$ versus $F \geq 2$) d'une technique ultrasonore innovante d'élastographie en mode supersonique (Aixplorer®) par comparaison avec l'élastométrie (Fibroscan®), l'examen de référence étant la biopsie hépatique. Critère de jugement principal : comparaison 2 à 2 des aires sous la courbe de ROC obtenues pour les différentes modalités (Aixplorer® vs Fibroscan®).	
Objectifs secondaires	
Objectif 1 : Comparer les performances pour le diagnostic de fibrose hépatique significative ($F \leq 1$ versus $F \geq 2$) de trois autres techniques ultrasonores innovantes, quantifiant la régularité des contours du foie, l'homogénéité du parenchyme hépatique et l'élastométrie ARFI, une nouvelle modalité d'évaluation de l'élastométrie (nouvelle sonde XL), ainsi que les tests biologiques de fibrose (le Fibrotest® et le FibroMètre®), l'examen de référence étant la biopsie hépatique. Critère de jugement 1 : comparaison 2 à 2 des aires sous la courbe de ROC obtenues pour les différentes modalités (Fibrotest®, Fibromètre®, méthode ultrasonore « ASQ », méthode ultrasonore « QRS », méthode ultrasonore ARFI, sonde « XL »).	
Objectif 2 : Évaluer la performance diagnostique de chacune des techniques (ultrasonores innovantes et biologique) pour la fibrose sévère ($F < 3$ vs $F \geq 3$) et pour la cirrhose ($F < 4$ vs $F \geq 4$). Critère de jugement 2 : comparaison 2 à 2 des aires sous la courbe de ROC obtenues pour les différentes modalités.	
Objectif 3 : Évaluer les performances diagnostiques de l'ensemble des approches pour l'ensemble des stades de fibroses pris 2 à 2 (F_1 vs F_2 , F_2 vs F_3 , F_3 vs F_4). Critère de jugement 3 : comparaison 2 à 2 des aires sous la courbe de ROC obtenues pour les différentes modalités.	
Objectif 4 : Évaluer les performances des principales modalités diagnostiques choisies à partir des résultats précédents dans les deux sous-populations : les malades atteints d'hépatite B, ceux atteints d'hépatite C. Critère de jugement 4 : comparaison des aires sous la courbe de ROC dans chaque sous population (Hépatite B, Hépatite C) pour les modalités choisies.	
Objectif 5 : Évaluer la reproductibilité intra-observateur de ces différentes techniques ultrasonores. Critère de jugement 5 : coefficient Kappa intra-observateur.	
Objectif 6 : Proposer, à partir des résultats précédemment obtenus, une stratégie d'utilisation hiérarchisée de ces techniques ultrasonores innovantes utilisées en association avec le Fibroscan® et les tests biologiques actuellement disponibles (Fibrotest®, Fibromètre®). Critère de jugement 6 : proportion de patients bien classés par la nouvelle stratégie pour chaque grade de fibrose.	
Critères d'inclusion principaux : patients, majeurs, affiliés à la sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime, ayant un Ac-anti-VHC positif et ARN du VHC positif ou Ag Hbs positif, naïfs de tout traitement ou n'ayant pas reçu de traitement permettant l'éradication virale depuis six mois, pour lesquels une biopsie hépatique de taille égale ou supérieure à 15 mm, quel que soit le nombre d'espaces portes présents ou de fragments, est envisagée ou a été réalisée entre deux et un mois avant l'inclusion.	
Dispositifs médicaux testés : <ul style="list-style-type: none"> - Fibroscan® - Échosens, classe IIa ; - Échographe Aixplorer® TM – Supersonic, classe IIa ; - Échographe Aplio XG – Toshiba, classe IIa ; - Logiciel QRS, classe I ; - Échographe Acuson S2000 – Siemens, classe IIa. 	Méthode de référence : Biopsie hépatique
Nombre total de sujets : 220 patients	Durée du traitement : 1 heure
Durée totale de l'étude : 30 mois	Durée de l'étude par sujet : groupe A et C = 1 jour ; groupe B = 2 ou 5 jours
Critères de sécurité : Recueil clinique des événements indésirables	
Avis favorable du CPP Sud-Est V, le : 09/11/2011 ; Autorisation de l'AFSSAPS, le : 04/11/2011	

SOMMAIRE

1.	<u>INFORMATIONS GÉNÉRALES</u>	1
2.	<u>ABRÉVIATIONS & DÉFINITIONS</u>	6
2.1.	ABRÉVIATIONS	6
2.2.	DÉFINITIONS	6
3.	<u>JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE ET DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE</u>	7
3.1.	PRÉSENTATION GÉNÉRALE DU PROBLÈME	7
3.2.	PRÉSENTATION DÉTAILLÉE DU PROJET	9
3.3.	JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE COMPTE TENU DES CONNAISSANCES ACTUELLES.....	10
3.4.	DESCRIPTION GÉNÉRALE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX	11
3.5.	RÉSULTATS DES ESSAIS PERTINENTS AU REGARD DE LA RECHERCHE.....	16
3.6.	BÉNÉFICES ATTENDUS, CONTRAINTES ET RISQUES PRÉVISIBLES.....	18
4.	<u>OBJECTIF(S) DE L'ÉTUDE</u>	19
4.1.	PRÉSENTATION GÉNÉRALE	19
4.2.	OBJECTIF PRINCIPAL ET CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	20
4.3.	OBJECTIFS SECONDAIRES ET CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	20
5.	<u>CONCEPTION DE LA RECHERCHE</u>	22
5.1.	MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE	22
5.2.	DÉROULEMENT PRATIQUE DE L'ÉTUDE	24
5.3.	PROCÉDURES D'INVESTIGATION MENÉES ET DIFFÉRENCES PAR RAPPORT À LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE.....	24
5.4.	LIEUX DE L'ÉTUDE.....	24
5.5.	MOYENS HUMAINS MIS EN ŒUVRE.....	25
5.6.	MESURES PRISES POUR ÉVITER LES BIAIS D'ANALYSE	25
5.7.	TABLEAU SYNOPTIQUE DE LA CHRONOLOGIE DES VISITES ET DES EXAMENS.....	25
5.8.	RÈGLES D'ARRÊT PRÉMATURÉ DE L'ÉTUDE.....	26
5.9.	IDENTIFICATION DES DONNÉES – VARIABLES MESURÉES.....	26
6.	<u>SÉLECTION ET EXCLUSION DES SUJETS DE LA RECHERCHE</u>	27

6.1.	MODALITÉS DE RECRUTEMENT DES SUJETS	27
6.2.	CRITÈRES D'INCLUSION	27
6.3.	CRITÈRES DE NON-INCLUSION	28
7.	<u>DISPOSITIFS MÉDICAUX UTILISÉS CHEZ LES SUJETS DE LA RECHERCHE..</u>	28
7.1.	DISPOSITIFS MÉDICAUX UTILISÉS	28
7.2.	TRAITEMENTS ASSOCIÉS AUTORISÉS	28
7.3.	TRAITEMENTS ASSOCIÉS INTERDITS	28
8.	<u>PROCÉDURES COMPARÉES</u>	29
8.1.	DISPOSITIFS MÉDICAUX ET SCORES BIOLOGIQUES	29
8.2.	MÉTHODE DE RÉFÉRENCE	29
9.	<u>RECUEIL ET GESTION DES DONNÉES.....</u>	29
9.1.	RECUEIL DES DONNÉES	29
9.2.	MONITORAGE DES DONNÉES	29
10.	<u>ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ.....</u>	30
10.1	DÉFINITIONS.....	30
10.2	LISTE DES EFFETS INDÉSIRABLES ATTENDUS DANS LE CADRE DE CETTE RECHERCHE.....	31
10.3	COMITÉ DE SURVEILLANCE.....	31
10.4	MODALITÉS DE LEUR DÉTECTION ET DE LEUR DOCUMENTATION	31
10.5	DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE	32
10.6	RESPONSABILITÉS	32
10.7	MODALITÉS ET DÉLAIS DE DÉCLARATION PAR L'INVESTIGATEUR.....	33
11.	<u>ANALYSE STATISTIQUE DES PARAMÈTRES MESURÉS</u>	34
11.1.	COMITÉ DE PILOTAGE.....	34
11.2.	STRATÉGIE D'ANALYSE DES DONNÉES	34
11.3.	CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS	34
11.4.	RESPONSABLE DES ANALYSES	35
11.5.	LIEU D'ANALYSE DES DONNÉES ET LOGICIELS UTILISÉS	35
12.	<u>CALENDRIER PRÉVISIONNEL DE L'ÉTUDE</u>	35
13.	<u>DROIT D'ACCÈS ET DE RECTIFICATION AUX DONNÉES.....</u>	36
14.	<u>CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ.....</u>	36
14.1	ASSURANCE QUALITÉ.....	36

15.	<u>CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES.....</u>	<u>36</u>
15.1	INFORMATION DU PATIENT - CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ÉCRIT	36
15.2	SECRET PROFESSIONNEL, CONFIDENTIALITÉ	36
15.3	COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE	37
16.	<u>TRAITEMENT DES DONNÉES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNÉES RELATIVES À LA RECHERCHE</u>	<u>37</u>
16.1	TRAITEMENT DES DONNÉES ET ANONYMAT DES SUJETS PARTICIPANT À L'ÉTUDE	37
16.2	ARCHIVAGE	37
17.	<u>FINANCEMENT DE L'ÉTUDE ET CONTRAT D'ASSURANCE.....</u>	<u>37</u>
17.1	CONTRAT D'ASSURANCE.....	37
17.2	FINANCEMENT DE L'ÉTUDE.....	37
18.	<u>RÈGLES RELATIVES À LA PUBLICATION.....</u>	<u>38</u>
19.	<u>ASPECTS MATÉRIELS ET LÉGAUX</u>	<u>38</u>
19.1	AMENDEMENTS AU PROTOCOLE.....	38
19.2	INDEMNITÉS DES SUJETS SE PRÊTANT À L'ÉTUDE.....	38
19.3	PÉRIODE D'EXCLUSION	38
19.4	AUTORISATION DE LIEU DE LA RECHERCHE.....	38
20.	<u>DATE ET SIGNATURES.....</u>	<u>39</u>
21.	<u>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</u>	<u>40</u>
	ANNEXE A : FORMULAIRES D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT	<u>42</u>
	ANNEXE B : CV ABRÉGÉ DES INVESTIGATEURS	<u>48</u>
	ANNEXE C : FICHE DE DÉCLARATION D'ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE	<u>57</u>
	ANNEXE D : CERTIFICAT DE MARQUAGE CE ET DÉCLARATION CE DE CONFORMITÉ - FIBROSCAN®	<u>58</u>
	ANNEXE E : CERTIFICAT DE MARQUAGE CE ET DÉCLARATION CE DE CONFORMITÉ - AIXPLORER®	<u>60</u>
	ANNEXE F : CERTIFICAT DE MARQUAGE CE ET DÉCLARATION CE DE CONFORMITÉ – APLIO XG	<u>63</u>

2. ABRÉVIATIONS & DÉFINITIONS

2.1. ABRÉVIATIONS

ANRS	:	Agence National de Recherche sur le Sida et les hépatites virales
APRI	:	ASAT to Platelets Ratio Index
ARC	:	Attaché de Recherche Clinique
ARFI	:	Acoustic Radiation Force Impulse
ASAT	:	ASpartate Amino Transferase
ASQ	:	Acoustic Structure Quantification
CHU	:	Centre Hospitalier et Universitaire
CIC	:	Centre d'Investigation Clinique
CIT-IT	:	Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique
CPP	:	Comité de Protection des Personnes
E_CRF	:	Electronic Case Report Form
HAS	:	Haute Autorité de Santé
INSERM	:	Institut National de la Santé et de la rechERche Médicale
IMC	:	Indice de Masse Corporelle
IQR	:	InterQuartile Range
RF	:	Radio-Fréquence
SMA	:	Service Médical Attendu
SMR	:	Service Médical Rendu
TIMC-IMAG	:	Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité – Informatique, Mathématiques et Applications de Grenoble
TDR	:	Taux De Réussite
UJF	:	Université Joseph Fourier

2.2. DÉFINITIONS

Classification des fibroses hépatique :

F0 : absence de fibrose portale

F1 : fibrose portale sans septa

F2 : fibrose portale avec quelques septas

F3 : fibrose portale avec nombreux septas

F4 : cirrhose constituée.

Score APRI : ratio ASAT sur plaquettes.

3. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE ET DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE

3.1. PRÉSENTATION GÉNÉRALE DU PROBLÈME

3.1.1. Le problème

Les hépatopathies chroniques sont un problème de santé publique en raison de leur fréquence et de l'évolution potentielle vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Les lésions inflammatoires chroniques du foie observées peuvent en effet aboutir à la constitution progressive d'une fibrose dont le stade ultime est la cirrhose. L'évaluation précise des lésions hépatiques, en particulier de la fibrose, repose sur la biopsie hépatique. Il s'agit toutefois d'un geste invasif, non dénué de complications et dont la réalisation ne peut être trop fréquente pour des raisons pratiques et éthiques. De plus, l'évaluation des lésions histologiques souffre de plusieurs biais méthodologiques : la taille de la biopsie hépatique ainsi qu'un nombre insuffisant d'espaces portes (visibles sur la biopsie) peuvent être responsables de fluctuations d'échantillonnage ; les scores histologiques sont de reproductibilité imparfaite et dépendent du degré d'expertise du pathologiste [1] ; de plus, ces scores ne permettent pas d'apprécier la dynamique de la fibrogénèse hépatique et ne sont pas assez sensibles pour évaluer des modifications minimales de la fibrose au cours des traitements antiviraux. Compte tenu de ces limites, il apparaît très intéressant de pouvoir disposer, pour évaluer le degré de fibrose hépatique de tests non invasifs, pertinents, fiables et reproductibles.

L'évaluation non invasive de la fibrose hépatique au cours des hépatites virales chroniques B et C est aujourd'hui entrée dans la pratique clinique. Elle repose sur les tests sanguins, en particulier le **FibroMètre®** et le **Fibrotest®** ainsi que sur l'élastométrie au **Fibroscan®**. Malgré des performances diagnostiques globales jugées satisfaisantes pour l'ensemble de ces tests (AUROC variant entre 0,80 et 0,90 selon les études) pour la discrimination $F \leq 1$ versus $F \geq 2$, les valeurs prédictives négatives et positives sont toutefois loin d'être parfaites chez un malade donné. Avec cette technique, des échecs sont également possibles ainsi que des mesures ne correspondant pas aux critères de qualité qui majorent le risque d'erreur de classement. Il serait particulièrement intéressant de pouvoir disposer de techniques de nouvelle génération ayant une meilleure performance diagnostique.

Dans ce projet monocentrique et en réponse à la problématique précédemment présentée, nous nous proposons d'évaluer la performance diagnostique de quatre techniques ultrasonores innovantes permettant le diagnostic non invasif de fibrose. Ces quatre techniques sont :

- l'élastographie ultrasonore en mode supersonique (analyse quantitative de l'élasticité tissulaire),
- l'analyse ultrasonore de la surface hépatique (analyse de la régularité de la surface),
- la quantification acoustique de structure (évaluation de l'homogénéité du parenchyme hépatique),
- l'élastométrie acoustique ARFI® (analyse de la dureté hépatique).

3.1.2. Les données de la littérature

Le test non invasif le plus étudié à l'heure actuelle est le **Fibrotest®**. Il combine les dosages de l' $\alpha 2$ macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine et γ Glutamyl Transférase [2]. Le **FibroMètre®** combine des marqueurs directs (hyaluronate) et indirects de fibrose (TP, plaquettes, ASAT, $\alpha 2$ macroglobuline, urée et âge) [3]. De nombreuses études ont montré que la performance diagnostique globale de

ces tests évaluée par les aires sous courbes ROC était assez proche, variant de 0,80 à 0,90 pour les diagnostics de fibrose significative, extensive et de cirrhose [4].

L'élastométrie par Fibroscan® est une technique alternative aux marqueurs biologiques pour évaluer la fibrose hépatique. Elle repose sur l'évaluation de l'élasticité du foie par la mesure de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde de choc. Cette vitesse est proportionnelle à l'élasticité du foie (donc à sa dureté) qui est un excellent reflet de la fibrose hépatique.

Dans le travail de Castera et al [5], l'élastométrie était comparée au Fibrotest® et au score APRI. L'aire sous la courbe était de 0,83 pour les stades F2F3F4, 0,90 pour F3F4 et 0,95 pour F4 et n'était pas significativement différente de celle observée pour le Fibrotest®. Une méta-analyse récente ayant inclus 50 études publiées a confirmé ces résultats, avec une performance diagnostique globale (AUROC) respectivement de 0,84 (IC95% 0,82-0,86), 0,89 (IC95% 0,88-0,91) et 0,94 (IC95% 0,93-0,95) pour les diagnostics de fibrose significative, fibrose extensive et cirrhose, respectivement [6, 7]. De plus, l'élasticité du foie paraît bien corrélée au degré d'hypertension portale et au risque de survenue d'un carcinome hépato-cellulaire [7]. Ces différentes études ont permis à l'HAS d'émettre des recommandations sur l'utilisation du Fibroscan®, actuellement proposé dans l'évaluation initiale de la fibrose chez les malades atteints d'hépatite chronique C avec ou sans co-infection VIH. L'élastométrie souffre toutefois de certains biais et limites techniques. Dans l'étude de Castera et al [8], une absence de mesure valide était observée dans 3,1% des 13369 cas étudiés. Les facteurs associés à l'échec étaient un IMC > 30, un âge > 52 ans, l'expérience de l'opérateur < 500 examens et un diabète de type 2. Par ailleurs une mesure d'élastométrie ne répondant pas aux standards de qualité de la procédure (ratio IQR/élasticité>30%, TDR<60%, moins de 10 mesures valides) était obtenue dans 15,8% des cas dans ce travail. Dans cette situation, en particulier lorsque la dispersion des mesures est importante (IQR/élasticité>30%) le risque d'erreur diagnostique est accru [9]. Indépendamment de ces problèmes techniques, certaines lésions hépatiques (hépatite aiguë, congestion, stéato-hépatite) peuvent participer à l'élasticité hépatique et fournir une fausse estimation de la fibrose. Même si la performance diagnostique globale du Fibroscan® jugée d'après les AUROC paraît excellente, la précision diagnostique pour un malade donné est loin d'être parfaite. Ainsi, dans l'essai ANRS HCEP 23 Fibrostar ayant inclus 512 malades, la probabilité pour un malade d'être bien classé pour la fibrose significative (F0 ou F1 classés F≤1 ; F2, F3 ou F4 classés F≥2) était de 74%. Dans l'étude Fibroscopic très récemment publiée, le taux de bien classés n'était pas donné mais les valeurs prédictives positives et négatives pour la fibrose significative étaient de 65% et 72% respectivement [10].

L'élastométrie ARFI® est une autre méthode d'évaluation du degré de fibrose hépatique. La grande différence entre le Fibroscan® et l'ARFI® est le mode de génération des ondes élastiques de cisaillement. En effet, le Fibroscan® utilise une impulsion mécanique externe pour générer l'onde élastique qui doit donc d'abord franchir le tissu sous-cutané avant de traverser le foie. Chez les patients obèses, l'épaisseur du tissu sous-cutané gêne la propagation de l'onde élastique vers le foie, ce qui explique pourquoi le taux d'échec du Fibroscan® atteint 28% chez les patients ayant un BMI ≥30 [25]. Avec l'ARFI®, les ondes élastiques de cisaillement sont directement générées dans le parenchyme hépatique, indépendamment de la barrière du tissu sous-cutané et le taux d'échec de mesure est de 0% dans les études préliminaires récentes ayant évalué l'ARFI® [21-24].

Globalement, les tests non invasifs de fibrose permettent de sélectionner près de 50% des malades pour lesquels une fibrose soit minimale (F0F1) soit extensive (F3F4) peut être affirmée avec des valeurs prédictives négatives et positives de l'ordre de 80 à 90%. Il existe donc des malades difficiles à classer (zone grise) mais également des faux positifs et négatifs. Dans certains cas, les erreurs diagnostiques peuvent certes être attribuées à des erreurs

liées à la biopsie. Néanmoins, l'utilisation de biopsies de taille suffisante lues par un pathologiste expérimenté limite le risque d'erreurs et la majorité des discordances obtenues dans cette situation est liée à l'imprécision des tests non invasifs [11]. Il serait donc particulièrement intéressant de disposer de tests de nouvelle génération ayant une meilleure performance diagnostique pour limiter le risque d'erreur de classement et optimiser la prise en charge thérapeutique et la surveillance des malades. Parmi ces techniques alternatives, l'IRM paraît très prometteuse avec dans une étude récente une performance diagnostique quasiment parfaite pour la fibrose significative (AUROC=0,99) [12]. Toutefois, l'IRM reste une modalité d'imagerie coûteuse, dont la maîtrise technique est difficile, et dont la faible disponibilité en limite l'utilisation.

Dans le cadre de ce projet, nous avons donc choisi d'évaluer des techniques innovantes plus accessibles et réalisables sur des appareils d'échographie. L'objectif sera ainsi d'évaluer quatre techniques ultrasonores innovantes permettant une analyse quantitative de l'élasticité (deux méthodes évaluées : élasticité impulsionnelle avec le Fibroscan® et élasticité acoustique avec le module ARFI de l'Acuson S2000), de la régularité de la surface et de l'homogénéité du parenchyme hépatique.

3.2. PRÉSENTATION DÉTAILLÉE DU PROJET

3.2.1. La genèse

Ce projet de recherche biomédicale a été initié par le Pr Vincent Leroy de la clinique universitaire d'hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble. Il fait suite à l'étude Fibrostar « *Évaluation comparative des marqueurs non invasifs de fibrose hépatique et de la ponction de biopsie hépatique chez les patients atteints d'une hépatite chronique à virus C* » financée par l'ANRS en 2005 et coordonnée par Grenoble [13]. Cette étude a, entre autre, permis de préciser l'apport des marqueurs non invasifs de fibrose hépatique à la prise en charge de patients porteurs d'une hépatite chronique C. La possibilité d'enrichir l'information portée par ces marqueurs par la réalisation d'une imagerie ultrasonore, facile d'accès, non invasive, pertinente, fiable et reproductible apparaît comme extrêmement séduisante. Afin d'évaluer la pertinence de cette approche, une étroite collaboration a donc été initiée avec le Pr Ivan Bricault de la clinique universitaire de radiologie et d'imagerie médicale, unité hospitalière qui s'est récemment dotée de dispositifs médicaux innovants permettant de nouvelles approches d'évaluation de caractéristiques du parenchyme hépatique. De manière plus précise :

- un échographe de dernière génération a été récemment acquis par le CHU : l'Aixplorer® de la société Supersonic Imagine. A noter que le CHU de Grenoble est pionnier dans cette approche ultrasonore quantitative. L'Aixplorer®, dispose d'une technologie d'élastographie en mode supersonique particulièrement innovante et actuellement sans concurrence. Une recherche biomédicale est actuellement en cours au CHU de Grenoble (étude SWETHY - ClinicalTrials.gov. Identifier : NCT01335828) sur l'évaluation de l'impact de l'élastographie en mode supersonique dans la prise en charge des patients adressés pour cytoponction d'un nodule thyroïdien ;
- pour la quantification acoustique de structure, la société Toshiba a établi un partenariat avec le CHU de Grenoble qui lui permet actuellement de disposer d'un échographe de dernière génération disposant du mode « ASQ » (Quantification Acoustique de Structure) ;
- le logiciel QRS (Quantification de la Régularité de la Surface) d'analyse automatique des contours du foie en échographie a été développé au CHU de Grenoble. Il permet une évaluation quantitative, reproductible et objective de l'irrégularité de la surface hépatique. Ce logiciel d'analyse de la surface n'est actuellement disponible qu'à Grenoble où il a été mis au point ; si son intérêt est confirmé, il pourrait facilement être intégré à tout échographe standard pour compléter l'évaluation ultrasonore du foie [14,15],

- enfin, pour la mesure de l'élasticité acoustique ARFI®, la société Siemens vient d'établir un partenariat avec le CHU de Grenoble qui lui permet de disposer d'un échographe Acuson S2000 disposant du module « ARFI® » (Acoustic Radiation Force Impulse).

3.2.2. Les partenaires

- **La clinique universitaire d'hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble** travaille depuis plus de dix ans sur la fibrose hépatique dans les hépatites virales chroniques B et C. Elle dispose d'une base de données portant sur plus de 3000 malades associée à une collection biologique (sérothèque et tissuthèque). Sur le plan fondamental, cette équipe travaille sur les relations entre immunité intra-hépatique et fibrogénèse et s'est récemment intéressée au rôle des lymphocytes T régulateurs. Sur le plan clinique, plusieurs travaux publiés ont porté sur l'applicabilité et la comparaison des tests non invasifs de fibrose, la dernière étude en cours de publication étant l'essai Fibrostar financée par l'ANRS en 2005. Une étude des métalloprotéases et de leurs inhibiteurs a également été menée, ce qui a permis d'élaborer un test de fibrose (MP3). L'équipe a également évalué l'impact du traitement antiviral par interféron sur les marqueurs non invasifs de fibrose. Les travaux actuels en cours de publications portent sur l'utilisation de ces marqueurs au cours de l'hépatite B (soutiens SNFGE et DRRC Grenoble).

- **Le CIC-IT** <http://www.maxithec.com>

Les objectifs d'un Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique (CIC-IT) sont de participer et d'accompagner la genèse, le développement, la maturation et l'évaluation (Service Médical Attendu - SMA, Service Médical Rendu - SMR) d'Innovations Technologiques dans le domaine de la Santé. Il contribue à la mise en œuvre de recherches biomédicales relatives à une évaluation, idéalement exhaustive, de l'Innovation Technologique tout au long de sa maturation. Une telle approche permet ainsi d'identifier, de manière précoce, ses limitations et difficultés potentielles. La prise en compte, par les industriels, des résultats des évaluations réalisées permet ainsi un raccourcissement du cycle de développement de l'Innovation. Les services médicaux attendus et effectivement rendus peuvent ainsi être déterminés de manière plus précoce, dans le respect d'une démarche qualité propre aux essais cliniques.

Naturellement, ce travail sera réalisé en étroite collaboration avec le service d'anatomie-pathologie et la Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale (CURIM). La CURIM étant en particulier fortement investie dans le développement et l'évaluation de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques (trois recherches biomédicales impliquant ce service sont actuellement en cours : études CT-NAV, SWETHY et FLUORONAV).

3.3. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE COMPTE TENU DES CONNAISSANCES ACTUELLES

Contrairement à l'ARFI qui ne fournit qu'une mesure ponctuelle d'élasticité du foie sur une zone très restreinte, l'élastographie ultrasonore en mode supersonique fait appel à une technologie particulièrement innovante permettant de quantifier l'élasticité du foie au sein d'une large zone cartographiée quasiment en temps réel. On peut donc anticiper des difficultés moindres en termes de biais d'échantillonnage et une possibilité de traiter statistiquement une éventuelle hétérogénéité. De plus, il ne devrait pas y avoir d'échecs liés à des limitations techniques. Comme l'ont suggéré des études préliminaires, il est raisonnable de penser que l'élastographie ultrasonore en mode supersonique a des performances supérieures à celles du Fibroscan® pour le diagnostic de fibrose significative.

Dans le cadre de cette étude, les objectifs sont :

- d'évaluer la performance pour le diagnostic de fibrose hépatique significative ($F \leq 1$ versus $F \geq 2$) de l'élastographie par comparaison avec l'élastométrie par Fibroscan®,
- d'évaluer les performances pour le diagnostic de fibrose hépatique significative de quantification de la régularité des contours du foie, de l'homogénéité du parenchyme hépatique et de l'élasticité acoustique avec l'ARFI®
- de comparer la performance diagnostique de ces quatre-techniques ultrasonores à celles des deux tests biologiques de fibrose, le Fibrotest® et le FibroMètre®,
- de proposer une stratégie d'utilisation hiérarchisée de ces techniques ultrasonores innovantes utilisées en association avec le Fibroscan® et les tests biologiques actuellement disponibles (Fibrotest®, Fibromètre®).

3.4. DESCRIPTION GÉNÉRALE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX

Dans cette recherche biomédicale, cinq dispositifs médicaux sont évalués :

- le Fibroscan® de la société Échosens,
- l'échographe Aixplorer® de la société Supersonic,
- l'échographe Aplio XG de la société Toshiba,
- le logiciel QRS d'analyse de la surface hépatique développé au sein du CHU de Grenoble,-
- l'échographe Acuson S2000 de la société Siemens.

3.4.1. Élastométrie Fibroscan®

3.4.1.1. Identification du dispositif médical

Description

Le Fibroscan® est un outil de diagnostic de fibrose hépatique. Il permet d'obtenir la quantification en kiloPascals de l'élasticité du foie directement liée au degré de fibrose hépatique. Le Fibroscan® utilise un vibreur de basse fréquence et de faible amplitude qui, placé sur la paroi thoracique, envoie une onde de cisaillement dans le foie en passant à travers les côtes, onde dont la vitesse de propagation est suivie par un transducteur ultrasonore. Cette vitesse est proportionnelle à l'élasticité du foie (donc à sa dureté) qui est un excellent reflet de la fibrose hépatique.

Deux transducteurs ultrasonores sont utilisés : la sonde M et la sonde XL. La sonde M est destinée à l'ensemble de la population générale. Elle a été créée pour répondre aux pathologies chroniques du foie chez l'adulte dont le périmètre thoracique est supérieur à 75 cm. Avec cette sonde, les mesures de l'élasticité du foie sont réalisées entre 25 et 65 mm sous la peau. Cette sonde sera utilisée chez tous les patients et l'ensemble des critères de l'étude sera évalué à partir des mesures réalisées avec cette sonde.

Le service d'hépatogastroentérologie espère acquérir très prochainement la sonde XL dédiée à l'évaluation de l'élasticité chez les patients en surpoids. Avec cette sonde, les mesures de l'élasticité du foie sont réalisées entre 35 et 75 mm sous la peau. Ainsi les mesures d'élasticité pourraient être également réalisées avec cette sonde, ce qui permettrait de réaliser une étude ancillaire sur la comparaison des mesures obtenues avec les deux sondes.

Le Fibroscan® ainsi que les sondes M et XL sont tous les trois marqués CE. Le certificat de marquage CE et la déclaration CE de conformité sont joints en annexe D.



Figure 1 : Fibroscan® et sonde M

Classe du dispositif médical

Ce dispositif médical est un dispositif actif, destiné au diagnostic. Selon la règle 10 de l'annexe IX du livre V bis du code de la santé publique il est identifié comme appartenant à la **classe IIa**.

3.4.1.2. Identification du fabricant

Echosens
156 avenue d'Italie
75013 Paris
Tél : 01 44 82 78 50 – Fax : 01 44 82 78 60
Email : sales.fr@echosens.com

3.4.1.3. Destination du dispositif

Le Fibroscan® est un outil de diagnostic complémentaire à la biopsie, il apporte une aide décisionnelle dans la prise en charge du patient et du management du traitement.

3.4.1.4. Contre-indications, avertissements, risques possibles

Contre-indications

Le Fibroscan® ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, les patients porteurs d'un dispositif médical implantable actif ainsi que les personnes ayant une ascite.

Risques prévisibles

Il s'agit d'un examen non invasif, indolore et sans risque prévisible pour les patients. En particulier, à notre connaissance, aucune alerte AFSSAPS n'a été déclarée ce jour relativement à l'utilisation de ce dispositif médical.

3.4.1.5. Instructions d'utilisation et installation

Se reporter à la notice d'utilisation. Cette notice étant très volumineuse nous ne la joignons pas au protocole mais nous la tenons à votre disposition si besoin.

3.4.2. Élastographie ultrasonore en mode supersonique : l'échographe Aixplorer®

3.4.2.1. Identification du dispositif médical

Description

L'échographe Aixplorer®, de la société SuperSonic Imagine est équipé d'une technique d'élastographie en mode supersonique qui permet de fournir une cartographie quantitative de l'élasticité des tissus en kilopascals quasiment en temps réel, en couvrant une région de plusieurs centimètres. La sonde échographique utilisée est la sonde SC6-1 pour le foie, le pelvis et l'abdomen.

L'Aixplorer® et la sonde sont tout deux marqués CE. Le certificat de marquage CE et la déclaration CE de conformité sont joints en annexe E.



Figure 2 : Aixplorer® et sonde SC6-1

Classe du dispositif médical

Ce dispositif médical est un dispositif actif, destiné au diagnostic. Selon la règle 10 de l'annexe IX du livre V bis du code de la santé publique il est identifié comme appartenant à la **classe IIa**.

3.4.2.2. Identification du fabricant

SuperSonic Imagine,
les Jardins de la Duranne
Bât E&F, 510 Rue René Descartes, 13857 Aix-en-Provence
Tél : +33 (0)4 88 19 68 55 - Fax : +33 (0)4 42 52 59 21
Email : contact@supersonicimagine.fr

3.4.2.3. Destination du dispositif

Aixplorer® est un échographe de nouvelle génération initialement destiné à l'imagerie des lésions mammaires. Il est actuellement évalué au CHU de Grenoble dans le cadre d'une recherche biomédicale pour son apport potentiel dans l'imagerie des nodules de la thyroïde (Etude SWETHY – Itendifiant ClinicalTrials : NCT01335828). La sonde abdominale qui vient récemment d'être mise à disposition offre la possibilité de quantifier l'élasticité du foie.

3.4.2.4. Contre-indications, avertissements, risques possibles

L'élastographie est un examen non invasif, indolore et sans risque prévisible pour les patients. En particulier, à notre connaissance, aucune alerte AFSSAPS n'a été déclarée ce jour relativement à l'utilisation de ce dispositif médical.

3.4.2.5. Instructions d'utilisation et installation

Se reporter à la notice d'utilisation. Cette notice étant très volumineuse nous ne la joignons pas au protocole mais nous la tenons à votre disposition si besoin.

3.4.3. Quantification acoustique de structure : échographe Aplio XG

3.4.3.1. Identification du dispositif médical

Description

L'échographe Aplio XG dispose de l'application ASQ (Acoustic Quantification of Structure) qui permet de déterminer la distribution acoustique de patterns échographique dans le signal RF afin de caractériser et de quantifier les changements fibrotiques des tissus du foie.

La sonde utilisée est une sonde convexe abdominale adulte (référence : PVT-375 BT).

L'Aplio XG et la sonde convexe sont tout deux marqués CE. Le certificat de marquage CE et la déclaration CE de conformité sont joints en annexe F.



Figure 3 : Aplio XG et sonde PVT-375 BT

Classe du dispositif médical

Ce dispositif médical est un dispositif actif, destiné au diagnostic. Selon la règle 10 de l'annexe IX du livre V bis du code de la santé publique il est identifié comme appartenant à la **classe IIa**.

3.4.3.2. Identification du fabricant

Toshiba Medical France SA

7 rue Ampère - BP 14

92802 Puteaux Cedex

Tél : 01 47 28 25 00 – Fax : 01 47 28 25 01

Email : inettmsf@tmse.nl

3.4.3.3. Destination du dispositif

Cet échographe muni de l'application ASQ est destiné à l'analyse quantitative de la texture du parenchyme hépatique.

3.4.3.4. Contre-indications, avertissements, risques possibles

Cet examen ultrasonore est non invasif, indolore et sans risque prévisible pour les patients. En particulier, à notre connaissance, aucune alerte AFSSAPS n'a été déclarée ce jour relativement à l'utilisation de ce dispositif médical.

3.4.3.5. Instructions d'utilisation et installation

Se reporter à la notice d'utilisation. Cette notice étant très volumineuse nous ne la joignons pas au protocole mais nous la tenons à votre disposition si besoin.

3.4.4. Analyse ultrasonore de la surface hépatique : logiciel QRS

3.4.4.1. Identification du dispositif médical

Description

Le logiciel QRS (Quantification de la Régularité de la Surface) est utilisé pour l'analyse quantitative de l'irrégularité de la surface hépatique. Il a été développé par le Pr Ivan Bricault du Centre Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale du CHU de Grenoble. Il est disponible uniquement au CHU de Grenoble. Ce logiciel identifie automatiquement l'interface entre la capsule et le foie et calcule un score quantitatif d'irrégularité de la surface hépatique. L'augmentation de l'irrégularité des contours du foie est corrélée à celle du degré de fibrose.

Ce logiciel n'est pas marqué CE. Une analyse des risques ainsi qu'une « brochure investigateur » ont été réalisées, elles sont fournies avec le protocole.

Classe du dispositif médical

D'après la norme ISO 62304 :2006 « Logiciel de dispositifs médicaux – processus du cycle de vie du logiciel », ce logiciel est un système autonome.

Selon l'arrêté du 15 mars 2010 modifiant l'arrêté du 20 avril 2006 fixant les règles de classification des dispositifs médicaux, pris en application de l'article R5211-7 du code de la santé publique : «Tout logiciel autonome est considéré comme un dispositif médical actif.».

Selon la règle 12 de l'annexe IX du livre Vbis du Code de la Santé Publique, le dispositif médical est donc de **classe I**.

3.4.4.2. Identification du fabricant

Pr Ivan Bricault
Centre Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale
CHU de Grenoble
BP 217 – 38043 Cedex 9
Tél : 04 76 76 89 09

3.4.4.3. Destination du dispositif

Le logiciel QRS (Quantification de la Régularité de la Surface) est utilisé pour analyser rétrospectivement les images obtenues avec l'échographe haute résolution Aplio XG couplé à la sonde linéaire (référence PLT-805AT), marqués CE (cf. annexe F), de la société Toshiba. Ce logiciel est destiné au diagnostic de fibrose hépatique en calculant un score d'irrégularité de la surface hépatique, corrélé au degré de fibrose hépatique. La prise en charge des patients ne se fera pas à partir des résultats obtenus avec le logiciel.

3.4.4.4. Contre-indications, avertissements, risques possibles

Il n'existe pas de contre-indications ni d'avertissements liés à l'utilisation de ce logiciel. Ce dispositif médical n'étant pas marqué CE une analyse des risques a été réalisée. Elle est jointe à ce protocole. Les conclusions de cette analyse des risques montrent qu'il n'existe aucun risque connu ou prévisible lié à l'utilisation du logiciel.

3.4.4.5. Instructions d'utilisation et installation

Les instructions d'utilisation sont données dans la « brochure investigateur » jointe à ce protocole. Il est à noter que l'utilisation du logiciel est intuitive et que le fabricant du logiciel délivrera aux utilisateurs toutes les informations nécessaires à la bonne utilisation de celui-ci avant le début de la recherche.

3.4.5. Élasticité acoustique ARFI® : échographe Acuson S2000

3.4.5.1. Identification du dispositif médical

Description

L'échographe Acuson S2000 dispose du module ARFI® (Acoustic Radiation Force Impulse) qui permet de mesurer la dureté hépatique.

La sonde utilisée est une sonde convexe abdominale adulte (référence : 4C1).

L'Acuson S2000 et la sonde convexe sont tout deux marqués CE. La déclaration CE de conformité est jointe en annexe G.



Figure 4 : Acuson S2000 et sonde 4C1

Classe du dispositif médical

Ce dispositif médical est un dispositif actif, destiné au diagnostic. Selon la règle 10 de l'annexe IX du livre V bis du code de la santé publique il est identifié comme appartenant à la **classe IIa**.

3.4.5.2. Identification du fabricant

Siemens Medical Solutions Diagnostics France S.A.S

9 rue du Dr Finot

93527 Saint Denis Cedex 2

Tél : 01 49 22 31 00 – Fax : 01 49 22 34 13

Site internet : www.medical.siemens.com

3.4.5.3. Destination du dispositif

Cet échographe muni du module ARFI® est destiné à la mesure de l'élasticité hépatique.

3.4.5.4. Contre-indications, avertissements, risques possibles

Cet examen ultrasonore est non invasif, indolore et sans risque prévisible pour les patients. En particulier, à notre connaissance, aucune alerte AFSSAPS n'a été déclarée ce jour relativement à l'utilisation de ce dispositif médical.

3.4.5.5. Instructions d'utilisation et installation

Se reporter à la notice d'utilisation. Cette notice étant très volumineuse nous ne la joignons pas au protocole mais nous la tenons à votre disposition si besoin.

3.5. RÉSULTATS DES ESSAIS PERTINENTS AU REGARD DE LA RECHERCHE

La technique de caractérisation du tissu hépatique à l'aide du Fibroscan® est la technique la plus mature, utilisée en routine clinique. Nous rapportons ci-après de premières études de faisabilité des dispositifs (avec ou sans comparaison au Fibroscan®) que nous souhaitons évaluer de manière plus exhaustive pour optimiser la stratégie thérapeutique de la fibrose hépatique.

Élastographie ultrasonore en mode supersonique - Aixplorer®

Une étude récente a démontré la possibilité d'obtenir une mesure quantitative du module de cisaillement du foie avec une résolution millimétrique [16]. Une étude préliminaire (Hôpital Cochin / Institut Langevin / Supersonic Imagine) a été réalisée sur plus de 100 patients présentant une hépatopathie chronique afin de comparer les

performances de l'élastographie en mode supersonique par rapport au Fibroscan® : les résultats, en cours d'analyse, montrent une AUROC plus élevée avec l'élastographie en mode supersonique qu'avec le Fibroscan® pour la différenciation des stades F0/1 vs. F2/3/4.

Quantification acoustique de structure – Aplio XG

Les études préliminaires de corrélation avec le score de fibrose sont encourageantes : une étude récente a évalué la structure du foie par ASQ chez 148 patients présentant des lésions d'hépatite chronique C prouvées histologiquement sans cirrhose, et a montré une différence significative entre les scores ASQ mesurés pour les grades F0-F1 vs. F2, ainsi qu'entre les grades F2 vs. F3 [17].

Analyse ultrasonore de la surface hépatique – Logiciel QRS

Une étude prospective de 114 patients porteurs d'une hépatopathie chronique a été réalisée de novembre 2007 à avril 2009 au CHU de Grenoble. L'AUC pour le diagnostic de fibrose significative par le logiciel d'analyse automatique des contours du foie, comparée à la ponction-biopsie hépatique, était de 0,80 (IC 95% : 0,71-0,87). L'AUC pour le FibroScan® était de 0,81 (IC95% : 0,71-0,89), sans différence significative avec le logiciel ($p=0,86$). L'AUC pour l'interprétation subjective par l'expert était de 0,66 (IC95% : 0,56-0,75) : les performances de l'expert étaient significativement inférieures à celles du logiciel ($p=0,02$), et la concordance inter-radiologues était par ailleurs médiocre. Le logiciel d'analyse quantitative de l'irrégularité de la surface hépatique en échographie haute résolution apparaît donc comme un outil prometteur pour le diagnostic de fibrose significative [14, 15].

Élasticité acoustique ARFI® hépatique – Acuson S2000

Deux études récentes ont comparé les performances de l'ARFI® et du Fibroscan®.

La première incluait 86 patients ayant des hépatopathies chroniques d'étiologies diverses [22]. Dans ce travail, l'ARFI® et le Fibroscan® avaient des performances non significativement différentes pour le diagnostic non invasif de la fibrose hépatique : leurs AUROC respectives pour le diagnostic de fibrose significative (Metavir $F \geq 2$) étaient 0,82 et 0,84 ; pour la fibrose sévère (Metavir $F \geq 3$) : 0,91 et 0,90 ; et pour la cirrhose (Metavir F4) : 0,91 et 0,91.

La seconde étude incluait 101 patients ayant des hépatopathies chroniques d'étiologies diverses [21]. Les résultats ont montré que :

- L'ARFI à une meilleure faisabilité que le Fibroscan. En effet, il n'existait pas d'échec de mesure (taux de succès = 0%) avec l'ARFI® versus 5,9% avec le Fibroscan® ($p=0,03$). D'autre part, le taux d'examen incomplet (<10 mesures valides) avec l'ARFI® était significativement inférieur à celui du Fibroscan®, respectivement : 4,0% vs 12,9% ($p=0,01$).
- Au contraire du Fibroscan® [26], la reproductibilité de la mesure de l'ARFI® ne dépendait pas du niveau de dureté hépatique et était uniquement influencé par le rapport IQR/médiane avec une excellente reproductibilité lorsque ce rapport était $\leq 0,30$.

Dans ce travail, l'AUC de l'ARFI® pour le diagnostic de fibrose significative *en intention de diagnostiquer* n'était pas significativement différente de celle du Fibroscan®, respectivement : 0,79 vs 0,78 ($p=0,88$).

Cependant, la comparaison des performances diagnostiques de l'ARFI® et du Fibroscan® était limitée car :

- La référence de fibrose n'était pas l'examen histologique d'une biopsie hépatique de taille suffisante mais 3 tests sanguins de fibrose (Fibrotest, FibroMètre, et Hepascore).
- Les patients avaient des hépatopathies d'étiologies diverses alors qu'il est maintenant admis qu'il faut évaluer la performance des tests de fibrose dans chaque étiologie d'hépatopathie chronique.

- L'effectif de 101 patients était probablement insuffisant pour montrer une différence significative entre l'ARFI® et le Fibroscan®.

3.6. BÉNÉFICES ATTENDUS, CONTRAINTES ET RISQUES PRÉVISIBLES

3.6.1. Bénéfices pour la clinique

Si ces méthodes ultrasonores prouvent leur efficacité dans la classification des fibroses hépatiques, notamment la distinction entre fibrose minimale et fibrose modérée à sévère, la prise en charge thérapeutique du patient sera plus optimale.

3.6.2. Bénéfices pour la santé publique

Cette étude permettra aussi une évaluation coût/efficacité des différentes méthodes non invasives par rapport à la biopsie. Cette évaluation sera réalisée à partir de l'objectif secondaire de définition d'une stratégie hiérarchique d'utilisation des tests. Il est attendu qu'en fonction des résultats obtenus, les indications de biopsie hépatiques seraient alors limitées aux malades pour lesquels les tests non-invasifs ne permettent pas de conclure sur la sévérité de l'hépatopathie.

3.6.3. Les contraintes

Les contraintes pour le patient qui participe à l'étude sont mineures :

- la durée des examens est allongée d'environ 20 minutes pour la réalisation des mesures ultrasonores dans le service de radiologie.
- en fonction du jour de l'inclusion du patient, l'étude comportera deux visites afin de réaliser l'ensemble des mesures prévues dans le protocole (cf. 5.1.2 Organisation générale de l'étude).

3.6.4. Les risques

L'utilisation de ces dispositifs médicaux ne présente pas de risques prévisibles. Les seuls risques prévisibles sont ceux liés à la prise en charge habituelle du patient, c'est-à-dire les risques induits par la prise de sang (malaise vagal, hématome au point de ponction) et la biopsie (hémorragie). Les bénéfices attendus pour le patient sont d'ordre **indirect**, du fait de la démonstration de faisabilité d'une possible optimisation de la prise en charge des patients atteints de cette pathologie.

4. OBJECTIF(S) DE L'ÉTUDE

4.1. PRÉSENTATION GÉNÉRALE

4.1.1. Introduction

Les patients présentant une hépatite chronique virale B ou C pour lesquels une biopsie hépatique est envisagée ou a été réalisée entre deux et un mois avant l'inclusion auront un prélèvement sanguin afin de réaliser un bilan biologique ainsi que les tests diagnostiques actuellement disponibles Fibrotest® et Fibromètre®. Le jour de leur biopsie et avant celle-ci les quatre examens échographiques seront réalisés par les radiologues : l'élastographie en mode supersonique, l'analyse ultrasonore de la surface hépatique, la quantification acoustique de structure et l'élasticité acoustique ARFI®. L'hépatologue réalisera l'analyse élastométrique du foie avec le Fibroscan®, à la suite de laquelle il pratiquera la biopsie. Les patients pour lesquels la biopsie a déjà été réalisée auront uniquement les examens échographiques. Un examen morphologique de la pièce prélevée sera réalisé par les anatomo-pathologistes en double lecture.

4.1.2. Objectif de l'étude

Dans ce projet monocentrique nous nous proposons d'évaluer la performance diagnostique de quatre techniques ultrasonore innovantes permettant le diagnostic non invasif de fibrose. Ces quatre techniques sont l'élastographie ultrasonore en mode supersonique, l'analyse ultrasonore de la surface hépatique, la quantification acoustique de structure et l'élasticité acoustique ARFI®. Cette étude originale, réunissant les compétences d'équipes d'hépatologie, d'anatomopathologie et de radiologie expérimentées dans le domaine de la fibrose hépatique pourrait permettre d'apporter une nouvelle génération de tests non invasifs de fibrose utiles à la prise en charge thérapeutique et à la surveillance des malades atteints d'hépatite virale chronique B ou C.

4.1.3. Présentation de la procédure classique

Les patients présentant une hépatopathie chronique B ou C bénéficient d'une biopsie hépatique afin d'évaluer l'activité de l'hépatopathie et l'importance de la fibrose hépatique. Avant la réalisation de ce geste, une prise de sang de 42 mL (cf. 5.9.4- Paramètres biologiques) servant notamment à réaliser le Fibrotest®, une échographie morphologique (si elle n'a pas été effectuée en dehors du CHU) ainsi qu'une élastométrie au Fibroscan® sont réalisées. Les patients quittent le service s'ils ne présentent aucune complication après une période d'observation de quelques heures. L'examen morphologique de la pièce prélevée est réalisé par un anatomo-pathologiste.

4.1.4. Présentation de la nouvelle procédure

Dans cette recherche biomédicale, les patients porteurs d'une hépatopathie chronique auront le prélèvement sanguin de 42 mL qui servira à réaliser notamment les deux tests sanguins de fibrose (le Fibromètre® et le Fibrotest®). Il est à noter que la réalisation du Fibromètre® requiert quelques microlitres de sang. Ensuite les quatre-examens ultrasonores évalués dans cette recherche biomédicale (élastographie, analyse ultrasonore de la surface hépatique, quantification acoustique de structure et élasticité acoustique ARFI) seront réalisés dans le service de radiologie du CHU de Grenoble ainsi que l'échographie morphologique si elle n'a pas été effectuée en dehors du CHU. A la suite de ces mesures, l'élastométrie au Fibroscan® suivie de la biopsie seront pratiquées. Les patients quitteront le service s'ils ne présentent aucune complication après une période d'observation de quelques heures. L'examen morphologique de la pièce prélevée sera réalisé par deux anatomo-pathologistes afin de disposer d'une double lecture.

NB : un schéma comparatif descriptif synthétique est présenté paragraphe 5.1.2.

4.2. OBJECTIF PRINCIPAL ET CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Objectif principal : Chez des malades atteints d'hépatite virale chronique B ou C, évaluer la performance pour le diagnostic de fibrose hépatique significative ($F \leq 1$ versus $F \geq 2$) d'une technique ultrasonore innovante d'élastographie en mode supersonique (Aixplorer®) par comparaison avec l'élastométrie (Fibroscan®), l'examen de référence étant la biopsie hépatique.

Critère de jugement principal : comparaison 2 à 2 des aires sous la courbe de ROC obtenues pour les différentes modalités (Aixplorer® vs Fibroscan®).

4.3. OBJECTIFS SECONDAIRES ET CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Ces évaluations sont organisées selon le déroulement du protocole opératoire dans un but d'exhaustivité. Elles couvrent les domaines du technique au médico-économique et sont réalisées dans un but exploratoire.

Objectif 1 : Comparer les performances pour le diagnostic de fibrose hépatique significative ($F \leq 1$ versus $F \geq 2$) de trois autres techniques ultrasonores innovantes, quantifiant la régularité des contours du foie, l'homogénéité du parenchyme hépatique et l'élasticité acoustique ARFI®, une nouvelle modalité d'évaluation de l'élastométrie (nouvelle sonde XL), ainsi que les tests biologiques de fibrose (le Fibrotest® et le Fibromètre®), l'examen de référence étant la biopsie hépatique.

Critère de jugement : comparaison 2 à 2 des aires sous la courbe de ROC obtenues pour les différentes modalités (Fibrotest®, Fibromètre®, méthode ultrasonore « ASQ », méthode ultrasonore « QRS », méthode ultrasonore « ARFI® », sonde « XL »).

Objectif 2 : Évaluer la performance diagnostique de chacune des techniques (ultrasonores innovantes et biologique) pour la fibrose sévère ($F < 3$ vs $F \geq 3$) et pour la cirrhose ($F < 4$ vs $F \geq 4$).

Critère de jugement : comparaison 2 à 2 des aires sous la courbe de ROC obtenues pour les différentes modalités.

Objectif 3 : Évaluer les performances diagnostiques de l'ensemble des approches pour l'ensemble des stades de fibroses pris 2 à 2 (F_1 vs F_2 , F_2 vs F_3 , F_3 vs F_4).

Critère de jugement : comparaison 2 à 2 des aires sous la courbe de ROC obtenues pour les différentes modalités.

Objectif 4 : Évaluer les performances des principales modalités diagnostiques choisies à partir des résultats précédents dans les deux sous-populations : les malades atteints d'hépatite B, ceux atteints d'hépatite C.

Critère de Jugement : comparaison des aires sous la courbe de ROC dans chaque sous population (Hépatite B, Hépatite C) pour les modalités choisies.

Objectif 5 : Évaluer la reproductibilité intra-observateur de ces différentes techniques ultrasonores.

Critère de jugement : coefficient Kappa intra-observateur.

Objectif 6 : Proposer, à partir des résultats précédemment obtenus, une stratégie d'utilisation hiérarchisée de ces techniques ultrasonores innovantes utilisées en association avec le Fibroscan® et les tests biologiques actuellement disponibles (Fibrotest®, Fibromètre®).

Critère de jugement : proportion de patients bien classés par la nouvelle stratégie pour chaque grade de fibrose.

NB : Pour l'ensemble des objectifs (principal, 1 à 4), l'aire sous la courbe de ROC utilisée comme référence sera celle obtenue pour le Fibroscan®.

5. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

5.1. MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

5.1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude :

- de dispositif médical innovant,
- monocentrique,
- de phase équivalente à une phase II/III médicamenteuse,
- prospective,
- non randomisée,
- ouverte,
- comparative.

5.1.2. Organisation générale de l'étude et schéma

Organisation générale de l'étude

Compte tenu des contraintes de planning des services d'hépatogastroentérologie et de radiologie ainsi que de la disponibilité des dispositifs médicaux évalués dans cette recherche, deux circuits (A et B) de patients ont été mis au point. Un troisième circuit (C) pour les patients qui auront eu leur biopsie hépatique entre deux et un mois précédent l'inclusion a été élaboré. Nous n'incluons pas les patients pour lesquels la biopsie date de moins d'un mois afin de ne pas induire d'erreurs de mesures ultrasonores, l'espace tissulaire laissé vide après la biopsie étant une source d'artefacts sur les images.

NB : comme présenté au paragraphe « Déroulement pratique de l'étude », un soin particulier est apporté au respect des contraintes médico-légales en vigueur (dont en particulier, information au patient, visite d'inclusion, autres...).

Circuit A

Le patient se présente le lundi matin (jour de réalisation des biopsies et de disponibilité des appareils ultrasonores) dans le service d'hépatogastroentérologie. Après signature du consentement (cf. Étape 2 du 5.2 « Déroulement pratique de l'étude »), une infirmière réalise les prélèvements sanguins. Le patient est ensuite conduit par un brancardier dans le service de radiologie où les examens ultrasonores (échographie morphologique, élastographie, analyse ultrasonore de la surface hépatique, quantification acoustique de structure et élasticité acoustique ARFI®) sont réalisés. De retour dans le service d'hépatogastroentérologie, la mesure du degré de fibrose hépatique au Fibroscan® est effectuée suivie de la biopsie hépatique. Le patient reste en observation dans une chambre et quitte l'hôpital dans l'après midi s'il ne présente aucune complication liée à la biopsie.

Circuit B

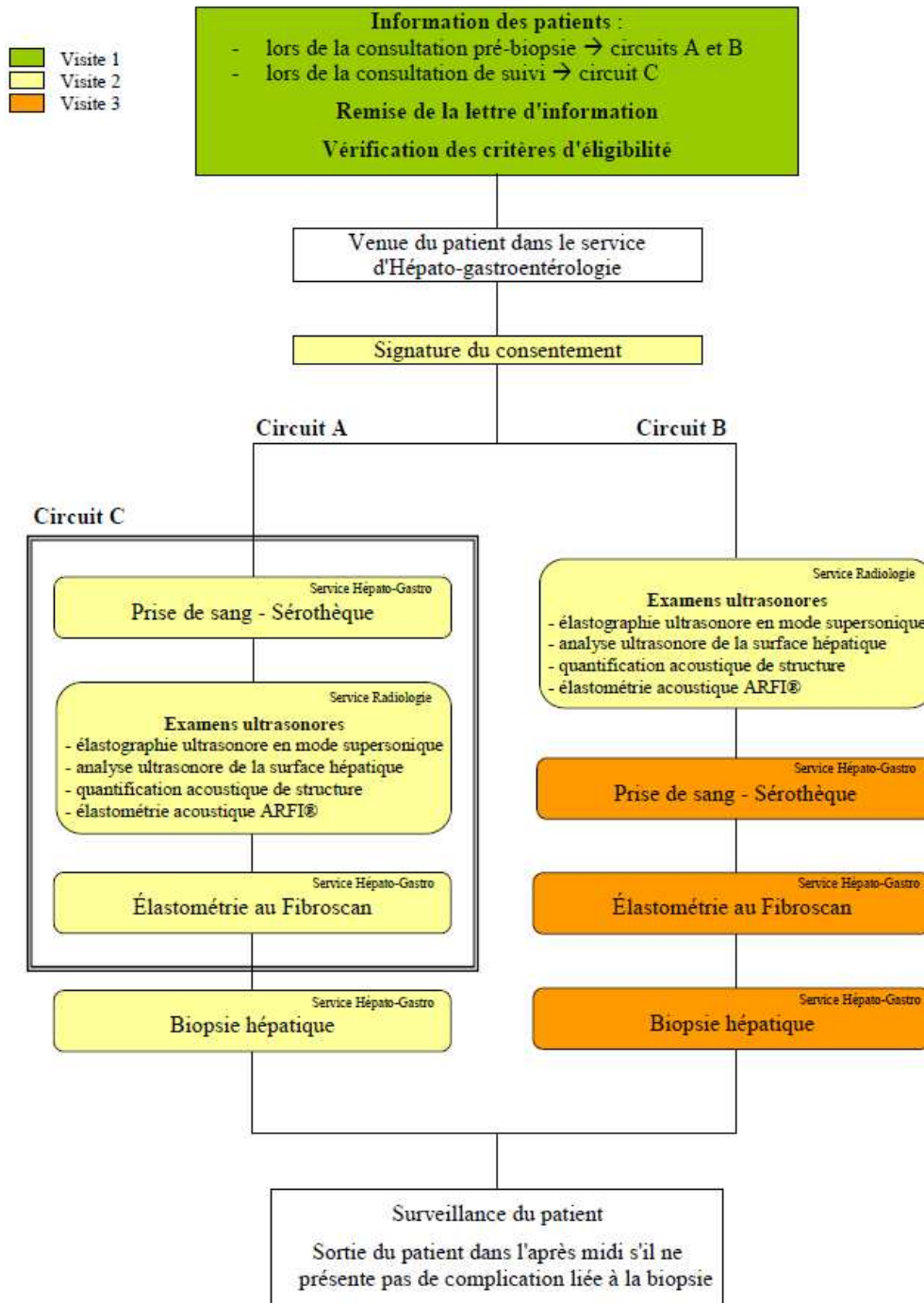
Le patient se présente le jeudi (jour de disponibilité des appareils ultrasonores) dans le service de radiologie. Après signature du consentement, l'échographie morphologique ainsi que les quatre examens ultrasonores évalués dans ce protocole (élastographie, analyse ultrasonore de la surface hépatique, quantification acoustique de structure et élasticité acoustique ARFI®) sont réalisés. Le patient quitte le CHU et se présente dans le service d'hépatogastroentérologie soit le lendemain ou le lundi suivant (jours de réalisation des biopsies). Les prélèvements sanguins suivis de la mesure du degré de fibrose hépatique au Fibroscan® et de la biopsie sont

réalisés. Le patient reste en observation dans une chambre et quitte l'hôpital dans l'après midi s'il ne présente aucune complication liée à la biopsie.

Circuit C

Pour les patients qui auront eu leur biopsie hépatique entre deux et un mois avant l'inclusion, le déroulement de l'étude est identique au circuit A, excepté qu'ils n'ont pas la biopsie hépatique. Ils quittent l'hôpital après la mesure du degré de fibrose hépatique au Fibrosan®

Schéma de l'étude



5.2. DÉROULEMENT PRATIQUE DE L'ÉTUDE

Il est constitué des étapes suivantes.

Étape 1 – Ouverture de centre

L'Attaché de Recherche Clinique (cf. paragraphe 5.4) du CIC-IT du CHU de Grenoble sera chargé de réaliser l'ouverture du centre : présentation de la recherche biomédicale et des éléments législatifs et réglementaires importants à respecter.

Étape 2 - Recrutement des patients dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble

Conformément à l'article L1122-1 du Code de la santé publique, l'investigateur donnera une information claire, intelligible et loyale au patient (cf. lettre d'information, annexe A). Un examen clinique préalable à la réalisation de la recherche biomédicale sera réalisé. Suite à un délai de réflexion, le patient, s'il souhaite participer à l'étude, signera le formulaire de consentement en deux exemplaires. L'investigateur signera ces deux exemplaires et en remettra un au patient, le second sera conservé dans le classeur investigateur. Les patients présentant une hépatite C, signeront un consentement spécifique pour l'analyse génétique qui sera réalisée (cf. annexe A). L'ensemble des patients signeront un consentement (cf. annexe A) pour la conservation de leur ADN dans une banque d'ADN qui servira pour des études ancillaires futures. L'ARC du CIC-IT sera chargé de s'assurer de la présence de ce(s) document(s) dans le classeur.

Étape 3 - Réalisation des différents examens

Comme décrit précédemment (cf. paragraphe 5.1.2) trois circuits des patients ont été mis au point afin de couvrir la capacité maximale d'inclusion du service d'hépatogastroentérologie.

Tout au long de ces différents examens, les investigateurs recueilleront, dans le cahier d'observation électronique, les paramètres introduits dans le paragraphe 5.9 « identification des données – variables mesurés ».

Étape 4 – Analyse des données

Le monitoring des données sera réalisé par l'ARC du CIC-IT en collaboration avec celui de la DRCI. L'analyse des données, indirectement anonymes, sera réalisée par le CIC-IT.

5.3. PROCÉDURES D'INVESTIGATION MENÉES ET DIFFÉRENCES PAR RAPPORT À LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE

Cette recherche biomédicale entraîne une différence de prise en charge du patient par l'ajout d'exams supplémentaires :

- les mesures des quatre-paramètres ultrasonores (élastographie, quantification acoustique de structure, analyse de la régularité de la surface et élasticité acoustique ARFI®),
- le test sanguin Fibromètre®.

Les mesures ultrasonores nécessitent 20 minutes supplémentaires d'examen. Cependant ces mesures ne sont ni douloureuses ni invasives.

Le test sanguin Fibromètre® pour la détermination du score de fibrose ne nécessite pas d'augmenter le volume sanguin prélevé par rapport à la prise en charge habituelle du patient car il ne faut que quelques microlitres de sang pour réaliser ce test.

5.4. LIEUX DE L'ÉTUDE

L'étude se déroulera au CHU Grenoble. Les différents services impliqués dans l'étude sont les services d'hépatogastroentérologie, de radiologie, d'anatomopathologie ainsi que le CIC-IT.

5.5. MOYENS HUMAINS MIS EN ŒUVRE

Outre les investigateurs cliniques, un ARC du CIC-IT sera amené à assurer le suivi de cette étude. En particulier, il sera chargé de réaliser un monitoring pour vérifier le respect des critères d'inclusion/non-inclusion de l'ensemble des patients et la présence de tous les consentements. L'ensemble des données sera vérifié sur 10% des patients, tirés de manière aléatoire. Des résultats de monitoring jugés de mauvaise qualité entraîneront un monitoring exhaustif des données.

5.6. MESURES PRISES POUR ÉVITER LES BIAIS D'ANALYSE

Une double lecture histologique des biopsies permettra de disposer d'un robuste gold standard, à partir duquel seront déclinées les analyses.

5.7. TABLEAU SYNOPTIQUE DE LA CHRONOLOGIE DES VISITES ET DES EXAMENS

La durée totale de participation à l'étude est différente selon le circuit du patient. Le patient sera inclus dans l'étude jusqu'à sa sortie du CHU. La durée maximum de participation à l'étude est de 5 jours pour un patient du circuit B qui est inclus le jeudi et qui revient le lundi suivant pour la biopsie.

La durée de participation à l'étude est :

- pour le circuit A, 1 jour,
- pour le circuit B, 2 jours (examens le jeudi et vendredi) ou 5 jours (examens le jeudi et le lundi suivant),
- pour le circuit C, 1 jour.

Période d'étude	Pré-inclusion	Période d'essai			
		Circuit A	Circuit B		Circuit C
Circuit des patients (cf.5.1.2)					
Visites cliniques	V1 (information)	V2 (Inclusion)	V2 (Inclusion)	V3	V2 (Inclusion)
Délai par rapport à l'inclusion	Entre 1 mois et 1 semaine	J0	J0	J1 ou J4	J0
Critères d'inclusion /exclusion	X	X	X		X
Lettre d'information remise au patient	X				
Examen clinique préalable	X				
Consentement du patient signé		X	X		X
Prélèvement sanguin		X		X	X
Examens ultrasonores – service de radiologie		X	X		X
Fibroscan®		X		X	X
Biopsie		X		X	

5.8. RÈGLES D'ARRÊT PRÉMATURÉ DE L'ÉTUDE

5.8.1. Critères d'arrêt de l'étude pour un sujet qui y participe

- Indisponibilité ou détérioration (avant le début des mesures) du matériel échographique,
- patient qui retire son consentement,
- patient dont la biopsie est de taille inférieure à 15 mm et pour lequel l'examen histologique classe la fibrose en F0, F1, F2 ou F3,
- patient pour lequel une complication grave survient, ne permettant plus la poursuite de l'étude.

Si un patient sort de l'étude, il sera suivi dans le cadre habituel de sa maladie.

Dans le cas d'un arrêt prématuré de l'étude par le patient, les données acquises jusqu'à cette date pourront être utilisées dans l'analyse statistique sauf refus du sujet.

5.8.2. Arrêt de l'étude par le promoteur

Le promoteur peut arrêter l'étude à tout moment, pour les raisons suivantes :

- incapacité de l'investigateur à inclure les patients selon le calendrier prévu,
- absence de consentement signé,
- violations majeures au protocole,
- données incomplètes ou erronées.

5.8.3. Arrêt de l'étude par l'investigateur

En cas d'événement indésirable jugé sévère par l'investigateur et pouvant mettre en jeu la santé des patients, l'investigateur peut arrêter l'étude en accord avec le promoteur.

5.9. IDENTIFICATION DES DONNÉES – VARIABLES MESURÉES

5.9.1. Stratégie de recueil des données

Cette recherche biomédicale est une évaluation de plusieurs dispositifs médicaux. Un des objectifs de cette étude est donc de disposer de données de Qualité relatives à l'utilisation de ces dispositifs dans des conditions opératoires les plus variées afin, entre autre, de réaliser une analyse exploratoire la plus « exhaustive » possible (cf. objectifs secondaires).

5.9.2. Paramètres cliniques

Les principaux paramètres cliniques recueillis sont les suivants :

- sexe, âge, taille, poids (Index de Masse Corporel calculé a posteriori),
- consommation d'alcool, de tabac,
- principaux antécédents,
- traitements, date de début et de fin du dernier traitement,

5.9.3. Paramètres para-cliniques

D'autres paramètres seront aussi recueillis :

- date du prélèvement sanguin, résultats de la sérologie, résultats du Fibrotest® et du Fibromètre®,
- date de la biopsie, taille de la biopsie (en mm), fibrose portale selon Métavir (de 0 à 4), activité nécrotico-inflammatoires selon Métavir (de 0 à 3), degré de stéatose (%), NAS (score de stéatopathie selon Kleiner (de 0 à 8), fibrose péri-sinusoïdale (0 à 2), surcharge en fer (de 0 à 4).

- complications liées à la biopsie,
- date des examens ultrasonores et paramètres ultrasonores mesurés,
- durées des examens échographiques,
- satisfaction des radiologues sur les gestes et l'utilisation des différents échographes.

5.9.4. Paramètres biologiques

Bilan biologique sanguin

- biochimie (15mL): TP, GGT, AST, ALT, plaquettes, cholestérol, urée, créatinine,
- sérothèque (20 mL): 2 tubes de 10 mL,
- virologie (7 mL): Ac anti-VIH, AgHBs,
- résultats du paramètre génétique IL28B pour les patients qui présentent une hépatite C.

Étiquetage des tubes

Les tubes seront étiquetés avec les étiquettes habituelles du CHU. Les tubes pour la biochimie et la virologie seront adressés directement aux laboratoires d'analyses du CHU. Les tubes de sérum seront conservés dans la sérothèque du service d'hépatogastroentérologie. A la fin de recherche biomédicale, ils seront conservés dans cette sérothèque déclarée au ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche sous le numéro DC-2008-727.

5.9.5. Données recueillies directement dans le cahier d'observation

En dehors de l'examen clinique prévu dans le cadre de l'étude, l'ensemble des données décrites ci-dessus sera inscrit directement dans le cahier d'observation électronique de l'étude.

6. SÉLECTION ET EXCLUSION DES SUJETS DE LA RECHERCHE

6.1. MODALITÉS DE RECRUTEMENT DES SUJETS

Les patients seront recrutés par un des investigateur au sein du service d'hépatogastroentérologie du CHU de Grenoble. Ils seront informés de l'étude lors de leur consultation de suivi médical, l'investigateur délivrera une information sur la recherche biomédicale, répondra à toutes les questions du patient et vérifiera les critères d'inclusion/non inclusion. Après un délai de réflexion, si le patient donne son accord pour participer à la recherche, il signera alors le consentement de participation à l'étude.

6.2. CRITÈRES D'INCLUSION

Seront proposés pour l'étude les patients répondant à chacun des critères suivants :

- patient majeur,
- patient ayant un Ac-anti-VHC positif et ARN du VHC positif ou Ag Hbs positif,
- naïf de tout traitement ou n'ayant pas reçu de traitement permettant l'éradication virale depuis six mois,
- patient pour lequel une biopsie hépatique de taille égale ou supérieure à 15 mm, quel que soient le nombre, d'espaces portes présents ou de fragments, est envisagée ou a été réalisée entre deux et un mois avant l'inclusion,
- patient affilié à la sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime,
- patient ayant signé le consentement de participation à l'étude.

6.3. CRITÈRES DE NON-INCLUSION

Ne pourront pas être inclus les patients répondant à au moins un des critères suivants :

- patient présentant Ac anti-VIH positif (dernier résultat datant de moins de 12 mois et en l'absence de facteurs de risque),
- hépatopathie chronique due à une autre cause que le VHC (hémochromatose, hépatite auto-immune, maladie auto-immune, maladie métabolique du foie, maladie alcoolique du foie, maladie alcoolique du foie, expositions à des toxines...),
- consommation chronique d'alcool \geq à 30gr/j chez l'homme et \geq à 20 gr/j chez la femme,
- antécédents de maladie systémique sévère,
- traitements anti-VHC soit à visée anti-virale soit à visée anti-fibrosante depuis moins de 6 mois,
- traitement immunosuppresseurs : corticoïdes, Imurel, Ciclosporine, Tacrolimus, Cellcep,
- patient porteur d'un dispositif médical implantable actif,
- femme enceinte, parturiente, et mère qui allaite,
- personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative,
- personne faisant l'objet de soins psychiatriques,
- personne majeure faisant l'objet de protection légale ou hors d'état d'exprimer son consentement.

NB : les patients présentant une ascite ne peuvent bénéficier d'un examen au Fibroscan® (CI du constructeur). Néanmoins, dans le cadre de cette recherche clinique, le patient sera inclus mais ne pourra bénéficier de cet examen d'imagerie. Par contre, il pourra bénéficier d'autres examens non contre-indiqués dans cette présentation clinique. L'objectif à terme étant de proposer une stratégie applicable à l'ensemble des patients, l'ascite ne constitue donc pas un critère d'exclusion.

7. DISPOSITIFS MÉDICAUX UTILISÉS CHEZ LES SUJETS DE LA RECHERCHE

7.1. DISPOSITIFS MÉDICAUX UTILISÉS

Dans cette recherche biomédicale, cinq dispositifs médicaux sont utilisés :

- le Fibroscan® de la société Echosens avec la sonde M et XL quand celle-ci sera disponible,
- l'échographe Aixplorer® de la société Supersonic avec la sonde SC6-1 pour le foie, pelvis, abdomen,
- l'échographe Aplio XG de la société Toshiba avec la sonde convexe abdominale PVT-375 BT,
- le logiciel QRS d'analyse des contours du foie développé au sein du CHU de Grenoble,
- l'échographe Acuson S2000 de la société Siemens avec la sonde convexe abdominale 4C1.

7.2. TRAITEMENTS ASSOCIÉS AUTORISÉS

L'indication de biopsie hépatique étant posée, tous les médicaments qui ne la contre-indiquent pas sont autorisés.

7.3. TRAITEMENTS ASSOCIÉS INTERDITS

L'indication de biopsie hépatique étant posée, tous les médicaments qui ne la contre-indiquent pas sont autorisés.

Notamment, les traitements interdits sont :

- traitement permettant l'éradication virale (l'arrêt du traitement doit être supérieur à 6 mois),
- traitements anti-VHC soit à visée anti-virale soit à visée anti-fibrosante (l'arrêt de ces traitements doit être supérieur à 6 mois),
- traitement immunosuppresseurs : corticoïdes, Imurel, Ciclosporine, Tacrolimus, Cellcep.

8. PROCÉDURES COMPARÉES

8.1. DISPOSITIFS MÉDICAUX ET SCORES BIOLOGIQUES

Dans ce projet de recherche biomédicale, cinq techniques ultrasonores sont testées : les² examens élastométriques avec le Fibroscan® et l'ARFI®, l'examen élastographique, la quantification acoustique de structure et l'analyse ultrasonore de la surface hépatique ainsi que deux tests biologiques pour caractériser le score de fibrose : le Fibrotest® et le Fibromètre®.

8.2. MÉTHODE DE RÉFÉRENCE

La méthode de référence est la biopsie hépatique.

9. RECUEIL ET GESTION DES DONNÉES

9.1. RECUEIL DES DONNÉES

Toutes les données de l'interrogatoire et des examens cliniques devront être présentées dans un dossier spécifique au protocole, consultable par le promoteur, qui constituera les données sources. Le cahier d'observation électronique sera rempli et validé par les investigateurs.

Par son accord de participation, l'investigateur s'engage à conduire la recherche dans le strict respect du protocole expérimental, des "Bonnes Pratiques Cliniques" et des dispositions législatives et réglementaires en vigueur. Il se porte garant de l'authenticité des données recueillies dans le cadre de l'étude et accepte les dispositions légales autorisant le promoteur de l'étude à mettre en place un contrôle de la qualité.

L'analyse statistique ne sera effectuée qu'après vérification de la saisie et de la cohérence des données. Les données seront archivées par le CIC-IT de Grenoble.

9.2. MONITORAGE DES DONNÉES

Un monitoring des données sera effectué par l'Attaché de Recherche Clinique du CIC-IT du CHU de Grenoble.

Il portera sur la vérification :

- de la présence de l'ensemble des consentements,
- du respect des critères d'inclusion/non inclusion,
- de l'ensemble des données sur 10% des cahiers d'observation tirés au sort,
- de la survenue d'un événement indésirable.

Des résultats de monitoring jugés de mauvaise qualité entraîneront un monitoring exhaustif des données.

Un compte rendu de monitoring sera rédigé par l'ARC et conservé dans le dossier d'étude. Une copie sera adressée au promoteur.

10. ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ

10.1 DÉFINITIONS

Évènement indésirable (EvI)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au(x) médicament(s) expérimental (aux), aux dispositifs médicaux, aux produits sanguins labiles, produits du corps humains utilisés à des fins thérapeutiques, produits de thérapie cellulaire, produits cosmétiques ou de tatouage sur le(s)quel(s) porte cette recherche.

Évènement indésirable grave (EvIG)

Un évènement indésirable grave est un évènement :

- dont l'évolution est fatale,
- ou qui met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- ou qui entraîne une incapacité ou un handicap important ou durable,
- ou qui provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- ou qui a pour conséquence une anomalie ou une malformation congénitale,
- ou tout autre évènement ne répondant pas aux qualifications énumérées ci-dessus, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques,
- ou évènement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur,
- ou encore un évènement nécessitant une intervention médicale pour prévenir l'évolution vers un des états précipités.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité « hospitalisation/prolongation d'hospitalisation » comme :

- admission pour raisons sociales ou administratives,
- hospitalisation prédéfinie par le protocole,
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche,
- passage en hôpital de jour.

Effet indésirable d'un médicament expérimental (EI)

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

Effet indésirable d'un dispositif médical ou d'un dispositif médical de diagnostic in vitro

Toute réaction nocive et non désirée à un dispositif médical ou tout incident qui aurait pu entraîner cette réaction si une action appropriée n'avait pas été effectuée, chez une personne qui se prête à la recherche ou chez l'utilisateur du dispositif médical ou tout effet lié à une défaillance ou une altération d'un dispositif médical de diagnostic in vitro et néfaste pour la santé d'une personne qui se prête à la recherche.

Effet indésirable grave (EIG)

Évènement indésirable grave imputable au produit de la recherche

Effet indésirable inattendu

Tout effet indésirable du médicament expérimental ou du dispositif médical ou de tout autre produit expérimental dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans le document de référence.

Imputabilité

Relation entre l'événement indésirable et le produit expérimental de l'étude. L'EvI lié au produit expérimental deviendra un EI en fonction de certains facteurs à prendre en compte pour la détermination de l'imputabilité : facteurs chronologiques, sémiologiques.

Intensité

L'intensité des événements indésirables est évaluée par l'investigateur soit en s'aidant d'une échelle de graduation des événements indésirables annexée au protocole (exemple : classification NCI-CTC pour les essais en cancérologie) soit en s'aidant de la classification suivante :

- léger de grade 1 : événement indésirable généralement transitoire et sans retentissement sur les activités normales,
- modéré de grade 2 : événement indésirable suffisamment gênant pour retentir sur les activités normales,
- sévère de grade 3 : événement indésirable modifiant considérablement le cours normal des activités du patient, ou invalidant, ou constituant une menace pour la vie du patient.

10.2 LISTE DES EFFETS INDÉSIRABLES ATTENDUS DANS LE CADRE DE CETTE RECHERCHE

Les complications attendues de cette recherche biomédicale, sont celles liées à la biopsie hépatique et au prélèvement sanguin. Nous attendons à observer :

- pour la prise de sang :
 - un hématome au point de ponction,
 - un malaise vagal,
- pour la biopsie hépatique :
 - douleur,
 - malaise vagal,
 - hémorragie intra-péritonéale,
 - hématome intra-hépatique et sous-capsulaire,
 - hémobilie,
 - complications infectieuses : angiocolite, bactériémie,
 - péritonite biliaire,
 - pneumothorax,
 - ponction d'autres organes : rein, colon,
 - fistule artério-veineuse.

10.3 COMITÉ DE SURVEILLANCE

Compte-tenu de l'objectif de la recherche, des procédures d'investigation et de la non-invasivité des dispositifs médicaux utilisés, aucun comité de surveillance n'est nécessaire.

10.4 MODALITÉS DE LEUR DÉTECTION ET DE LEUR DOCUMENTATION

Tous les effets indésirables graves seront notifiés respectivement par l'investigateur au promoteur et par le promoteur à l'autorité compétente AFSSAPS selon la procédure interne du CHU de Grenoble CRPV-PRO-001 et CRPV-PRO-002.

Les effets indésirables graves inattendus seront déclarés également au Comité de protection des Personnes.

10.5 DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

Pour les essais portant sur un dispositif médical, le document de référence sera représenté par la brochure Investigateur pour le logiciel QRS et les notices d'utilisation pour l'Aixplorer®, l'Aplio XG et le Fibroscan®.

10.6 RESPONSABILITÉS

Responsabilités de l'Investigateur

L'investigateur doit pour chaque événement indésirable :

- notifier dans les plus brefs délais tous les EvIG survenus dans l'essai à l'aide du formulaire de déclaration (cf. annexe C) (fiche CRPV-FOR-001 ou CRPV-FOR-002),
- donner un diagnostic étiologique,
- évaluer leur gravité,
- évaluer leur intensité:

Remarque : le critère d'intensité ne doit pas être confondu avec le critère de gravité qui sert de guide pour définir les obligations de déclaration.

- établir un lien de causalité entre le produit expérimental, le ou les traitements(s) comparateur(s), les éventuels traitements associés à la recherche et l'EvIG,
- communiquer au promoteur des informations complémentaires pertinentes sur l'EIG dans les 8 jours suivant la déclaration,
- suivre le patient ayant présenté un EIG jusqu'à sa résolution, une stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou le retour à l'état antérieur, même si le patient est sorti de l'essai.

Responsabilités du promoteur

Le promoteur doit évaluer :

- le lien de causalité entre l'événement indésirable grave et le dispositif médical.

En cas d'évaluation différente du promoteur et de l'investigateur, les deux avis sont mentionnés sur la déclaration adressée à l'autorité compétente si cette déclaration est nécessaire.

- le caractère attendu ou inattendu de l'EIG en s'aidant du document de référence en vigueur dans l'essai. (cf.10.5. Documents de référence).
- Effectuer une cotation de l'imputabilité du produit expérimental.

Le promoteur doit déclarer tous les effets indésirables graves et inattendus (EIGI) :

- à Eudravigilance (base de données de pharmacovigilance Européenne),
- aux Autorités de Santé françaises (AFSSAPS),
- au Comité de Protection des Personnes (CPP),
- aux investigateurs.

La déclaration réglementaire est faite dans un délai maximum de :

- 7 jours calendaires pour les effets indésirables graves inattendus fatals ou menaçant le pronostic vital. Dans ces cas, des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.
- 15 jours calendaires pour tous les autres effets indésirables graves inattendus. Des informations complémentaires pertinentes doivent être recherchées et transmises dans un nouveau délai de 8 jours.

Dans le cas d'essai en insu, en règle générale, le promoteur déclare l'effet indésirable grave et inattendu aux autorités de santé et au CPP après avoir levé l'insu sur le médicament expérimental.

Le promoteur doit déclarer à l'AFSSAPS et au CPP tout fait nouveau de sécurité et leur adresse un rapport annuel de sécurité.

10.7 MODALITÉS ET DÉLAIS DE DÉCLARATION PAR L'INVESTIGATEUR

Modalités de déclaration

Afin de respecter la réglementation en vigueur concernant la déclaration des effets indésirables graves aux autorités de santé, l'investigateur s'engage à documenter l'événement, à respecter les délais de notification, à fournir toutes les informations nécessaires à l'analyse de cet événement.

Tout événement indésirable grave (EIG) **doit être déclaré par l'investigateur** à la structure en charge de la vigilance du promoteur :

Centre Régional de Pharmacovigilance, Edith SCHIR, Pavillon E, CHU de Grenoble. Tel : 04 76 76 51 45 Fax : 04 76 76 56 55 Courriel : pharmacovigilance@chu-grenoble.fr ou ESchir@chu-grenoble.fr, et ce, quelle que soit sa relation de causalité avec le(s) traitement(s) de l'essai ou la recherche.

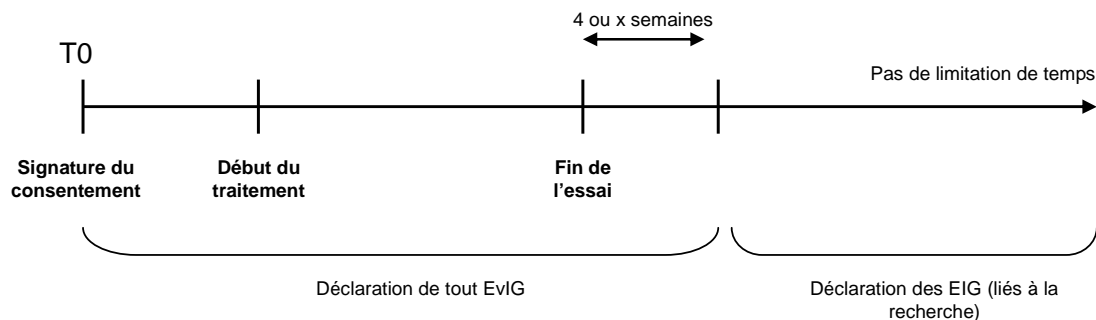
En utilisant **le formulaire** de déclaration daté et signé d'événement indésirable grave, situé en annexe du cahier d'observation (CRPV-FOR-01 et CRPV-FOR-02) ainsi que les copies des résultats de laboratoires ou des comptes rendus d'examen ou d'hospitalisation renseignant l'événement grave, y compris les résultats négatifs pertinents **sans omettre de rendre ces documents anonymes** et d'inscrire le numéro et le code du patient.

La déclaration initiale doit être suivie de compléments d'informations pertinentes dans les 8 jours en cas d'événement fatal ou menaçant la vie et dans les 15 jours dans les autres cas.

Période de déclaration

Tout EIG doit être déclaré, s'il survient pour un participant à la recherche :

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai,
- jusqu'à 4 semaines après la fin de l'essai pour le participant à la recherche (*Tenir compte éventuellement des caractéristiques pharmacologiques des médicaments expérimentaux pour augmenter cette période*),
- après la fin du suivi du participant prévue par l'essai, lorsqu'il est susceptible d'être dû à la recherche et sans limitation de durée lorsqu'il est susceptible d'être dû au(x) médicament(s) expérimental (aux) (par exemple des effets graves pouvant apparaître à grande distance de l'exposition au médicament, tels des cancers ou des anomalies congénitales).



11. ANALYSE STATISTIQUE DES PARAMÈTRES MESURÉS

11.1. COMITÉ DE PILOTAGE

Un comité de pilotage sera constitué dès le début de cette étude. Il sera composé du Pr Vincent Leroy, du Pr Ivan Bricault et du Dr Alexandre Moreau-Gaudry. Ce comité transmettra au promoteur l'analyse intermédiaire réalisée en vue de se prononcer en concertation, en particulier à partir des résultats obtenus suite à cette analyse, sur la poursuite ou l'arrêt de l'étude ainsi que sur un éventuel prolongement de l'étude et une modification des critères d'inclusion/non-inclusion si la population de patients qui auront eu leur biopsie avant l'inclusion biaise l'étude. Il sera aussi en charge de la gestion des modifications apportées au plan statistique initial.

11.2. STRATÉGIE D'ANALYSE DES DONNÉES

11.2.1 Description de la population étudiée

Les statistiques descriptives seront mises en œuvre pour décrire la population étudiée. Les variables quantitatives à distribution normale seront exprimées en moyenne et écart type avec intervalle de confiance à 95%. Lorsque la normalité aura été rejetée, elles seront exprimées en médiane, minimum, maximum, 5ème et 95ème percentiles. Les variables qualitatives seront exprimées en effectifs et pourcentages. Pour démontrer la normalité des paramètres, le test de Kolmogorov-smirnov pourra être utilisé.

11.2.2 Description des critères de jugement étudiés

Les objectifs et critères de jugements associés aux objectifs ont été présentés au 4.2 et 4.3.

- Concernant l'objectif principal, la comparaison des aires sous les courbes de ROC sera réalisée à l'aide d'une approche non paramétrique [18].
- Concernant les objectifs secondaires réalisés à visée exploratoire (le seuil de significativité retenu : 5%), les tests de comparaison multiple des aires sous les courbes de ROC seront mis en œuvre en prenant en compte l'inflation du risque de 1ère espèce du fait de la réalisation de tests multiples (méthode de Bonferonni ou Dunn-sidak). Un test de Kappa (avec ou non méthodes correctives) sera mis en œuvre pour évaluer la reproductibilité intra-observateur. Enfin, des méthodes décisionnelles (arbre « décisionnel ») seront utilisées pour déterminer la meilleure stratégie diagnostique.

11.3. CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS

11.3.1 Une précision méthodologique

Dans cette étude, il est prévu de réaliser une analyse intermédiaire en vue de décider ou non de la poursuite de l'étude (arrêt pour futilité). Cette analyse intermédiaire sera réalisée à 8 mois de la date de la première inclusion de patients. Un soin particulier sera apporté, lors de cette analyse, pour extraire des critères de Qualité relativement au déroulement de l'étude (taux d'écart au protocole, taux d'inclusion). Pour le critère principal, et afin de prévenir l'inflation du risque alpha du fait de la réalisation de tests multiples, les méthodes de Bonferonni ou de Dunn-sidak seront utilisées.

11.3.2 Évaluation de la faisabilité

L'effectif a été calculé en utilisant comme critère de jugement principal l'aire sous la courbe ROC (AUROC) pour comparer deux méthodes diagnostiques. Il est basé sur une AUROC estimée à 0,82 pour le Fibrosan[®] dans la cohorte Fibrostar (a). Compte tenu d'un risque α de 5%, d'un coefficient de corrélation entre méthodes estimé

à 0,50 (b) et en supposant une répartition équilibrée entre les effectifs de positifs ($F \geq 2$) et de négatifs ($F \leq 1$), un effectif de 200 patients est nécessaire pour démontrer l'hypothèse d'une AUROC de 0.88 (c) pour le test d'élastographie avec une précision de 10% estimée par la largeur de l'intervalle de confiance à 95% de la différence des aires sous la courbe ROC.

Compte tenu d'un nombre de données non exploitables fixés à 10% (biopsie hors critère d'inclusion, patients perdus de vue, ...), **le nombre total de patients à inclure est fixé à 220 patients.**

Ce calcul d'effectif a été effectué selon la formule suivante publiée par Jeffrey D. Blume [19, 20] :

$$\min(m, n) = 4 \left(\frac{Z_{\alpha/2}}{L} \right)^2 \left[\theta_A (1 - \theta_A) + \theta_B (1 - \theta_B) - 2\rho \sqrt{\theta_A (1 - \theta_A) \times \theta_B (1 - \theta_B)} \right]$$

- L : correspond à la largeur maximale de l'intervalle de confiance de la différence des aires sous la courbe. Cette largeur maximale est estimée à 10%.

- θ_A : l'aire sous la courbe pour le score le Fibroscan®. Cette aire est estimée à 82 %¹.

- θ_B : l'aire sous la courbe pour le score lié à la 2^{ème} méthode diagnostique. Cette aire est estimée à 88 %³.

Ces aires sont calculées en retenant la biopsie hépatique comme méthode de référence.

- ρ : le coefficient de corrélation entre les méthodes. Il est estimé à 0,50².

(a) Cohorte Fibrostar ; (b) Hypothèse ; (c) Coefficient de corrélation de Pearson. L'estimation de celui-ci est basée sur les coefficients observés entre les différents scores dans l'étude de Leroy et al [13].

11.4. RESPONSABLE DES ANALYSES

Le responsable des analyses sera le Docteur Alexandre Moreau-Gaudry, MCU-PH, au Centre d'Innovation Technologique du Département de Méthodologie et d'Information en Santé (DMIS). Ce travail sera réalisé en étroite collaboration avec le Pr JL. Bosson, Mr JL. Quesada et Mr. C. Calmels.

11.5. LIEU D'ANALYSE DES DONNÉES ET LOGICIELS UTILISÉS

Le CIC-IT de Grenoble sera le lieu d'analyse des données rendues non identifiables. Cette analyse aura lieu conformément aux bonnes pratiques d'analyse statistique après gel de la base de données et sera réalisée avec le logiciel R (version $\geq 2.13.0$). Concernant les travaux réalisés relativement à l'objectif 6 (stratégie optimale d'utilisation des différents tests diagnostiques) logiciels Tanagra (version $\geq 1.4.41$) ou Sipina seront utilisés.

12. CALENDRIER PRÉVISIONNEL DE L'ÉTUDE

Durée de l'étude par patient : Circuit A et C = 1 jours ; circuit B = 2 ou 5 jours

Durée totale de l'étude : 2 ½ ans

Date prévue pour le début des inclusions : décembre 2011

Date prévue pour la fin des inclusions : décembre 2013

Date prévue pour la fin de l'étude : mai 2014

13. DROIT D'ACCÈS ET DE RECTIFICATION AUX DONNÉES

Conformément aux articles 39 et 40 de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, chaque personne dispose d'un droit d'accès et de rectification aux données personnelles la concernant :

- Toute personne physique justifiant de son identité a le droit d'interroger le responsable d'un fichier ou d'un traitement de données à caractère personnel pour savoir s'il détient des informations sur elle, et le cas échéant d'en obtenir communication. Toute personne peut prendre connaissance de l'intégralité des données la concernant et en obtenir une copie dont le coût ne peut dépasser celui de la reproduction.
- Toute personne physique justifiant de son identité peut exiger du responsable d'un traitement que soient, selon les cas, rectifiées, complétées, mises à jour, verrouillées ou effacées les données à caractère personnel la concernant, qui sont inexactes, incomplètes, équivoques, périmées, ou dont la collecte, l'utilisation, la communication ou la conservation est interdite.

14. CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ

14.1 ASSURANCE QUALITÉ

La partie clinique de l'étude sera réalisée en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques.

15. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

15.1 INFORMATION DU PATIENT - CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ ÉCRIT

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux dispositions légales en vigueur, tout sujet présélectionné sera préalablement informé par l'investigateur des objectifs de l'étude, de sa méthodologie, de sa durée, de ses contraintes et des risques prévisibles, des alternatives thérapeutiques possibles, et des modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche y compris en cas d'arrêt de l'étude avant son terme. Il sera notamment précisé au patient qu'il est entièrement libre de refuser de participer à l'étude ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Un document résumant les renseignements donnés par l'investigateur lui sera remis (cf. annexe A).

Après s'être assuré de la bonne compréhension des informations fournies, l'investigateur sollicitera du patient son consentement écrit pour participer à l'étude. S'il accepte, le patient signera le formulaire de consentement (cf. annexe A) préalablement à la réalisation de l'étude.

15.2 SECRET PROFESSIONNEL, CONFIDENTIALITÉ

L'investigateur est tenu au respect du secret professionnel. Les données recueillies, y compris les résultats des analyses, seront rendues non identifiables par tout moyen approprié. Le promoteur et ses représentants sont soumis aux mêmes obligations de secret professionnel que l'investigateur.

Le présent document et ses annexes sont remis à l'investigateur à titre confidentiel et ne doivent être remis ou communiqués qu'aux personnes nommément impliquées dans l'essai avec l'accord ou à la demande du coordinateur.

15.3 COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE

C.P.P Sud-Est V, rez-de-chaussée haut, C.H.U. de Grenoble, 38043 Grenoble Cedex 09.

16. TRAITEMENT DES DONNÉES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNÉES RELATIVES À LA RECHERCHE

16.1 TRAITEMENT DES DONNÉES ET ANONYMAT DES SUJETS PARTICIPANT À L'ÉTUDE

Les données personnelles recueillies dans l'eCRF ne porteront que les initiales du patient (la première lettre du nom et la première lettre du prénom) et un numéro d'anonymat. Ce projet de recherche bénéficie de la méthodologie de référence MR 001.

16.2 ARCHIVAGE

L'ensemble des dossiers de l'étude sera archivé pour une durée de 15 ans, sous la responsabilité du promoteur.

Les documents source, une impression papier de l'eCRF, les originaux des formulaires de consentement, le protocole signé devront être conservés par l'investigateur pendant la durée minimale de 15 ans à compter de la fin de l'étude.

L'investigateur principal organise, au nom du promoteur de l'étude, le stockage dans des locaux du CIC-IT des éléments suivants :

- protocole avec annexes, amendements,
- sauvegardes de la base de données sur serveur,
- document de suivi de l'étude clinique : comptes-rendus de monitoring,
- toutes les pièces administratives et correspondances liées à l'étude,
- rapport d'étude.

17. FINANCEMENT DE L'ÉTUDE ET CONTRAT D'ASSURANCE

17.1 CONTRAT D'ASSURANCE

N° de contrat : 135751

Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles.

18 rue Édouard Rochet

69372 LYON cedex

17.2 FINANCEMENT DE L'ÉTUDE

Cette étude est financée par l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) dans le cadre de l'appel d'offre ANRS 2011.

18. RÈGLES RELATIVES À LA PUBLICATION

Toutes les données recueillies au cours de cette étude sont la propriété du promoteur de l'étude et ne peuvent être communiquées en aucun cas à une tierce personne sans l'accord écrit de l'investigateur.

Toute publication ou communication (orale ou écrite) sera décidée d'un commun accord entre les investigateurs/intervenants et respectera les recommandations internationales : « Uniforms Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals » (<http://www.cma.ca/publications/mwc/uniform.htm>).

Étant donnée la description des travaux réalisés dans ce document, les publications et communications en rapport avec cette étude comprendront au moins les personnes suivantes : Pr. I. Bricault, Dr A. Moreau-Gaudry, Pr V. Leroy.

19. ASPECTS MATÉRIELS ET LÉGAUX

19.1 AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle du protocole de l'essai fera l'objet d'un amendement soumis pour avis au C.P.P, et à l'autorité compétente.

19.2 INDEMNITÉS DES SUJETS SE PRÊTANT À L'ÉTUDE

Aucune indemnité n'est prévue pour les patients se prêtant à cette recherche biomédicale. De même, aucun frais supplémentaire ne sera imputé au patient du fait de sa participation à cette recherche biomédicale.

19.3 PÉRIODE D'EXCLUSION

Au cours de cette étude, les participants pourront participer à d'autres recherches biomédicales utilisant des méthodes d'investigations similaires et/ou le même type de dispositifs médicaux. A l'issue de leur participation à cette étude il est prévu une période de 24 heures au cours de laquelle ils ne pourront pas participer à une autre recherche biomédicale.

19.4 AUTORISATION DE LIEU DE LA RECHERCHE

Selon l'article L1121-13 du CSP, aucune autorisation de lieu n'est requise pour cette étude ; celle-ci ne nécessite pas des actes autres que ceux pratiqués usuellement dans les services hospitaliers où se déroulera l'étude. De plus les personnes se prêtant à l'étude ne présentent pas de condition clinique distincte de celle pour laquelle les services sont compétents.

20. DATE ET SIGNATURES

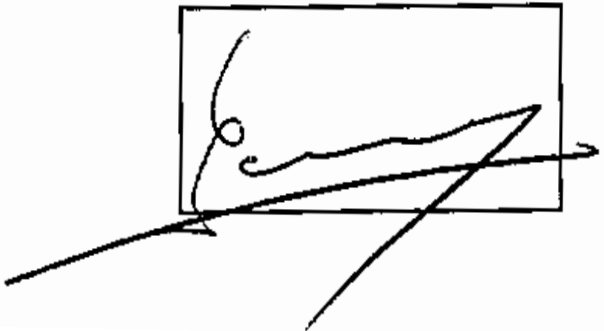
Ce protocole a été lu et approuvé à la date notée en en-tête

Investigateur principal

Pr Vincent LEROY

Service d'Hépatogastroentérologie

CHU de Grenoble

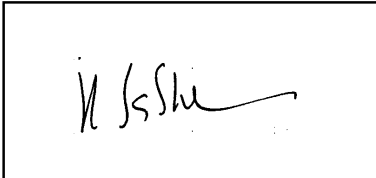
A rectangular box containing a handwritten signature in black ink. The signature is cursive and appears to be 'V. Leroy'. There are some additional lines extending from the box, possibly representing the signature's flow or a correction.

Pour le promoteur

Mme. Hélène SABBAN-GUILLAUME

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

CHU de Grenoble

A rectangular box containing a handwritten signature in black ink. The signature is cursive and appears to be 'H. Sabban-Guillaume'.

21. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP, Cales P. *Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis*. Hepatology. 2005;41:257-264.
- [2] Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Naveau S, et al. *Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease*. BMC Gastroenterol. 2007;7:40.
- [3] Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, Gallois Y, et al. *A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis*. Hepatology. 2005;42:1373-1381.
- [4] Leroy V, Halfon P, Bacq Y, Boursier J, Rousselet MC, Bourliere M, de Muret A, et al. *Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data*. Clin Biochem. 2008;41:1368-1376.
- [5] Castera L. *Use of elastometry (FibroScan) for the non-invasive staging of liver fibrosis*. Gastroenterol Clin Biol. 2007;31:524-530; quiz 500, 531-522.
- [6] Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. *Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis*. Gastroenterology. 2008;134:960-974.
- [7] Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, Castera L, Halfon P, Bourliere M, Noventa F, et al. *Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study*. J Hepatol. 2010;53:630-638.
- [8] Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, et al. *Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations*. Hepatology. 2010;51:828-835.
- [9] Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, Forzy G, et al. *Factors of accuracy of transient elastography (fibrosan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. Hepatology. 2009;49:1083-1089.
- [10] Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, J A, Voitot H, Bedossa P. *Diagnostic accuracy of Fibroscan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis : a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study)*. Journal of hepatology 2010;53(6):1013-1021.
- [11] Bedossa P, Carrat F. *Liver biopsy: the best, not the gold standard*. J Hepatol. 2009;50:1-3.
- [12] Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, et al. *Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis*. Gastroenterology. 2008;135:32-40.
- [13] Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, et al. *Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study*. J. Hepatol. Accepted le 3 mai 2011.
- [14] Denis I, Leroy V, Gallix B, Bricault I. *Computer-assisted Quantitative Analysis of Liver Surface Irregularities with High-Resolution Ultrasound: A Noninvasive Method for Significant Fibrosis Diagnosis*. RSNA 96th Scientific Assembly and Annual Meeting. November 2010, Chicago.
- [15] Denis I, Gallix B, Leroy V, Sturm N, Bricault I. *Evaluation quantitative par un logiciel pour le diagnostic de fibrose significative en échographie*. Journées françaises de Radiologie. Octobre 2010, Paris.
- [16] Muller M, Gennisson JL, Deffieux T, Tanter M, Fink M. *Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study*. Ultrasound Med Biol. 2009;35:219-229.
- [17] Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. *Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection-analysis of 300 cases*. Radiology. 2003;227:89-94.

- [18] DeLong E, DeLong D and Clarke-Pearson D. *Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach*. Biometrics. 1988;44:837-845.
- [19] Blume JD. *Robust Sample Size Projections for Estimating and Comparing the area under ROC Curves*. Area. 2002.
- [20] Blume JD. *Bounding Sample Size Projections for the Area Under a ROC Curve*. J Stat Plan Inference. 2009;139(1):711-721.
- [21] Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, et al. *Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI): a new ultrasonographic technology for the widespread non-invasive diagnosis of liver fibrosis*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; in press
- [22] Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, et al. *Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography*. Radiology 2009;252:595-604.
- [23] Rifai K, Bahr MJ, Mederacke I, et al. *Acoustic radiation force impulse (ARFI) as a new method of ultrasonographic elastography allows accurate and flexible assessment of liver stiffness*. J Hepatol 2009;50 (Suppl 1):S88.
- [24] Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, et al. *Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of liver disease: a pilot study*. Liver Int 2009; in press
- [25] De Ledinghen V, Fournier C, Foucher J, et al. *New Fibroscan probe for obese patients. A pilot study of feasibility and performances in patients with BMI ≥ 30 kg/m²*. J Hepatol 2009;50 (Suppl 1):S359.
- [26] Boursier J, Konate A, Gorea G, et al. *Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry*. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:1263-1269.

ANNEXE A : FORMULAIRES D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Étude FIBRECHO N°DRCI 1123 N°DCIC 11-03 N°Afssaps : 2011-A01262-39 version 2.3 du 16/01/2012

FORMULAIRE D'INFORMATION AU PATIENT

Document constitué en application du Code de Santé Publique.

Investigateur coordonnateur Pr Vincent LEROY Service d'Hépatogastroentérologie CHU de Grenoble BP 217 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 93 68	Promoteur CHU de Grenoble Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation C.H.U de Grenoble 38043 Grenoble cedex 09 Tel : 04 76 76 56 09 - Fax : 04 76 76 52 21
--	---

Madame, monsieur,

Le Pr / Drvous propose de participer à une recherche biomédicale organisée par le C.H.U. de GRENOBLE. Elle concerne l'évaluation de techniques ultrasonores pour le diagnostic non invasif de fibrose hépatique.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Vous pouvez retirer à tout moment votre consentement. Vous n'encourez aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait.

Afin d'éclairer votre décision voici des informations concernant cette recherche.

TITRE IDENTIFIANT LA RECHERCHE

Évaluation de techniques ultrasonores innovantes pour le diagnostic non invasif de fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite virale chronique B ou C.

QUEL EST LE BUT DE L'ÉTUDE

Vous avez une hépatopathie chronique (affection chronique du foie). Sa sévérité est estimée par une biopsie hépatique. Cet examen qui consiste à prélever un échantillon du foie reste à l'heure actuelle la référence pour évaluer :

- l'activité de l'hépatopathie,
- l'importance de la lésion du foie : la fibrose (tissu cicatriciel qui remplace le tissu sain).

Ces paramètres sont déterminés à l'aide d'un score appelé « METAVIR ». Il va du niveau :

- de 0 à 3 pour l'activité,
- de 0 à 4 pour la fibrose.

Actuellement, la biopsie reste le seul examen pour l'évaluation complète et précise de toutes les lésions induites par l'hépatopathie chronique. Elle permet aussi de guider le traitement et de juger de son efficacité.

Mais, la biopsie est un examen invasif et contraignant pour le patient. Elle nécessite de 12 à 24 heures d'hospitalisation. Elle peut entraîner des complications toutefois exceptionnelles. Il s'agit essentiellement d'hémorragie dont la fréquence est inférieure à 1 cas sur 1000.

Récemment, des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique sont apparues. Il s'agit de tests biologiques sanguins et de techniques ultrasonores. Ces examens ont l'avantage d'être non invasifs et de pouvoir être répétés plus souvent que la biopsie hépatique. Les deux tests biologiques sanguins permettent d'obtenir un score de fibrose. Les cinq méthodes non invasives évaluées dans cette étude utilisent les ultrasons. Elles permettent de déterminer des caractéristiques

Étude FIBRECHO N°DRCI 1123 N°DCIC 11-03 N°Afssaps : 2011-A01262-39 version 2.3 du 16/01/2012

objectives de votre tissu hépatique en relation avec sa structure, sa régularité ou encore son élasticité.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la performance diagnostic de ces méthodes innovantes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique. Nous souhaitons démontrer que ces méthodes permettent, en particulier, de distinguer les malades ayant une fibrose nulle ou minimale de ceux ayant une fibrose sévère. Ainsi, les indications de biopsie hépatique dans le futur devraient être limitées aux malades pour lesquels les tests non invasifs ne permettent pas de conclure sur la sévérité de l'hépatopathie.

QUELS SONT LES TESTS BIOLOGIQUES ET LES DISPOSITIFS MÉDICAUX À L'ÉTUDE ?

Les deux tests biologiques évalués dans cette recherche biomédicale sont :

- le Fibromètre®,
- le Fibrotest®.

Les résultats de ces tests sont obtenus en combinant plusieurs paramètres biologiques. Ceux-ci sont mesurés à partir d'un prélèvement de sang. Le Fibrotest® fait partie de la prise en charge habituelle des patients.

Les dispositifs médicaux évalués dans cette recherche biomédicale sont :

- ① le Fibroscan® de la société Echosens® : il mesure l'élasticité du foie qui est directement liée au degré de fibrose du foie. Cet appareil est utilisé lors de la prise en charge habituelle des patients,
- ② l'échographe Aixplorer® de la société Supersonic® : il fournit une cartographie de l'élasticité des tissus du foie,
- ③ l'échographe Aplio XG de la société Toshiba® : il quantifie les changements de texture du foie,
- ④ le logiciel QRS développé au sein du CHU de Grenoble : il quantifie la régularité de la surface du foie,
- ⑤ l'échographe Acuson S2000 de la société Siemens : il mesure l'élasticité du foie.

Les mesures effectuées avec ces cinq dispositifs médicaux sont non invasives et non douloureuses.

MÉTHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

Dans cette étude, 220 patients ayant une hépatite virale B ou C seront inclus au CHU de Grenoble. Pour participer à cette étude, vous devez avoir une biopsie hépatique :

- prévue lors de votre participation à la recherche biomédicale,
- OU réalisée au minimum un mois avant votre inclusion ET au maximum deux mois avant.

Les résultats des méthodes non invasives seront comparés aux résultats de la biopsie. La prise en charge de votre maladie se fera uniquement en fonction des résultats de la biopsie. Vos échantillons de sérum seront conservés dans une sérothèque et seront utilisés pour d'autres recherches. A la fin et en cas d'arrêt prématuré de l'étude, votre prise en charge sera identique à celle de votre suivi médical habituel.

COMMENT VA SE DÉROULER VOTRE PARTICIPATION À L'ÉTUDE

Lors d'une visite dans le service d'hépatogastroentérologie pour le suivi de votre maladie, votre médecin vous explique le déroulement de cette étude. Il vous remet cette lettre d'information. Vous pouvez poser toutes les questions que vous voulez. Le jour de votre prochain rendez-vous :

Étude FIBRECHO N°DRCI 1123 N°DCIC 11-03 N°Afssaps : 2011-A01262-39 version 2.3 du 16/01/2012

- après réflexion,
- et si vous acceptez de participer,

le médecin vous fera signer un formulaire de consentement. Vous serez alors inclus dans l'étude. Un examen médical préalable à l'étude sera réalisé. Les résultats de cet examen vous seront donnés directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

L'étude se déroule en une ou deux visites au CHU de Grenoble. En effet, pour des raisons de disponibilité du matériel nous sommes contraints de répartir les patients en deux groupes. Les examens sont identiques entre les deux groupes. Seul l'ordre de réalisation change.

Groupe A : une visite

À votre arrivée dans le service d'hépatogastroentérologie, une prise de sang sera faite. Ensuite on vous conduira dans le service de radiologie du CHU de Grenoble. Les quatre examens ultrasonores (Ⓞ,Ⓞ,Ⓞ,Ⓞ) seront réalisés. Ces mesures sont indolores et non invasives. Elles durent au total environ 20 minutes. Vous serez reconduit dans le service d'hépatogastroentérologie où le médecin réalisera une mesure de l'élasticité du foie (Ⓞ). Cette mesure est indolore et non invasive. Elle dure environ 5 à 10 minutes. Vous aurez ensuite une biopsie hépatique sauf si vous en avez déjà eu une entre deux et un mois avant l'inclusion. Vous resterez en observation dans le service jusque dans l'après midi. Si aucune complication liée à la biopsie ne survient vous pourrez rentrer chez vous. Votre participation à cette recherche biomédicale sera alors terminée.

Groupe B : deux visites

Le premier jour vous irez dans le service de radiologie pour les examens ultrasonores (Ⓞ,Ⓞ,Ⓞ,Ⓞ). Après vous quitterez le CHU. Vous reviendrez pour la deuxième visite soit le lendemain soit le lundi suivant. Au cours de cette deuxième visite, la prise de sang, la mesure de l'élasticité du foie (Ⓞ) et la biopsie seront réalisés. Vous resterez en observation dans le service jusque dans l'après midi. Si aucune complication liée à la biopsie ne survient vous pourrez rentrer chez vous. Votre participation à cette recherche biomédicale sera alors terminée.

Lors de cette étude, aucun frais supplémentaire ne vous sera facturé.

DURÉE DE L'ÉTUDE

Vous serez inclus dans l'étude pour une durée de :

- groupe A : 1 jour,
- groupe B : 2 ou 5 jours.

Pendant la durée de l'étude vous pourrez participer à d'autres recherches biomédicales utilisant des méthodes d'investigations similaires et/ou les mêmes types de dispositifs médicaux.

Vous ne pourrez pas participer à d'autre recherche biomédicale pendant une période de 24 heures après la fin de cette étude.

QUELS SONT LES BÉNÉFICES DE VOTRE PARTICIPATION À L'ÉTUDE

Les bénéfices de cette étude sont indirects pour vous. Si ces nouvelles méthodes non invasives prouvent leur efficacité pour classer les fibroses hépatiques, notamment distinguer la fibrose minimale et la fibrose modérée à sévère :

- la prise en charge future des patients sera plus optimale,
- les indications de biopsie hépatiques seront alors limitées aux malades pour lesquels les tests non-invasifs ne permettent pas de conclure sur la sévérité de l'hépatopathie.

Étude FIBRECHO N°DRCI 1123 N°DCIC 11-03 N°Affsaps : 2011-A01262-39 version 2.3 du 16/01/2012

VOTRE PARTICIPATION COMPORTE-T-ELLE DES RISQUES

L'utilisation des dispositifs médicaux ne présente aucun risque prévisible. En effet, les méthodes ultrasonores sont non invasives et indolores. Les seuls risques prévisibles sont ceux liés à la prise la prise de sang (malaise vagal, hématome au point de ponction) et la biopsie (hémorragie).

QUELLES SONT LES CONTRAINTES ET OBLIGATIONS GÉNÉRÉES PAR VOTRE PARTICIPATION À CETTE ÉTUDE

Les contraintes générées par votre participation à l'étude sont mineures :

- la durée des examens est allongée d'environ 20 minutes pour la réalisation des mesures ultrasonores (②, ③, ④, ⑤) dans le service de radiologie.
- si vous êtes dans le groupe B, vous aurez deux visites au CHU de Grenoble.

PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche biomédicale a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le 09/11/2011. Elle a été autorisée par l'Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé le 04/11/2011.

Le CHU de Grenoble a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur la protection des personnes (en particulier Contrat d'assurance n°135751 de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles - 18, rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08).

Un exemplaire de cette fiche d'information vous est destiné. A l'issue de cette recherche vous pourrez être informé de ses résultats globaux en contactant le Pr Vincent Leroy (04.76.76.93.68).

CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES VOUS CONCERNANT

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle le CHU de Grenoble vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. À cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères à d'autres entités du CHU de Grenoble. Si vous retirez votre consentement, les données recueillies avant cet arrêt seront utilisées sauf si vous ne le voulez pas. Vous devrez alors en informer votre médecin.

Conformément aux dispositions de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous avez un droit d'accès et de rectification. Vous avez aussi un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION	
Etude FIBRECHO	
Évaluation de techniques ultrasonores innovantes pour le diagnostic non invasif de fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite virale chronique B ou C.	
Médecin investigateur responsable de l'étude Pr Vincent LEROY Service d'Hépatogastroentérologie CHU de Grenoble BP 217 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 93 68	Promoteur CHU de Grenoble Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation C.H.U de Grenoble 38043 Grenoble cedex 09 Tel : 04 76 76 56 09 - Fax : 04 76 76 52 21

J'ACCEPTE DE PARTICIPER À CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRÉCISÉES CI-DESSOUS.

J'ai noté que la présente recherche est en conformité avec le Code de la Santé Publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales.

J'ai compris que je pouvais refuser de participer et que je pourrai retirer mon consentement à tout moment sans avoir à me justifier et sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. J'en informerai alors le Pr Vincent Leroy. Si je retire mon consentement, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées sauf si je ne le souhaite pas. J'en informerai alors l'investigateur qui me proposera le suivi médical adapté.

En foi de quoi j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche, mon consentement ne décharge ni l'investigateur ni le promoteur de leurs responsabilités à mon égard.

J'ai reçu une fiche d'information détaillée. Des informations orales m'ont également été données, j'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu des réponses adaptées. J'ai bénéficié d'un temps de réflexion suffisant entre ces informations et le présent consentement. J'ai reçu une copie du présent document, j'ai été informé(e) qu'une copie sera également conservée par les organisateurs dans des conditions garantissant la confidentialité, et y consens.

J'atteste que je suis affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

J'ai noté que les données recueillies lors de cette recherche demeureront strictement confidentielles et ne pourraient être consultées que par des personnes soumises au secret professionnel et collaborant à cette recherche. J'ai noté que des échantillons de sérum seront conservés dans une sérothèque et seront utilisés pour d'autres recherches.

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires auprès des médecins investigateurs.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, après l'anonymat, par le promoteur ou pour son compte en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. J'ai bien noté que mon droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi s'exerce à tout moment.

J'ai été informé(e) que conformément à la réglementation sur les recherches biomédicales, le Comité de Protection des Personnes Sud-Est V a donné un avis favorable le 09/11/2011 et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a donné son autorisation le 04/11/2011, pour la réalisation de cette recherche.

Nom du patient :

Date :

Signature du patient

Nom de l'investigateur :

Date :

Signature de l'investigateur

Consentement
Étude génétique dans le cadre de la recherche biomédicale Fibrecho
Conservation de l'ADN du patient pour des études ancillaires futures

Après la consultation médicale prévue à l'article R 145-15-4 du Code de la Santé Publique, je soussigné(e) :

Nom : Prénom :

Déclare avoir reçu les informations suivantes :

J'ai accepté de participer à l'étude FIBRECHO « Évaluation de techniques ultrasonores innovantes pour le diagnostic non invasif de fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite virale chronique B ou C. ».

Dans le cadre de cette étude, une analyse génétique est effectuée à partir d'une prise de sang.

Cette analyse repose sur l'étude de mon patrimoine génétique (ADN). Elle a pour but de l'étude d'une variation génétique :

- d'un gène impliqué dans la réponse au traitement :
- Et/ou d'un gène ayant un rôle dans la maladie suivante :

Une partie de mon prélèvement servira à la constitution d'une banque d'ADN qui présente un grand intérêt pour la réalisation d'études ancillaires (sous études de FIBRECHO). Les programmes de recherche développés visent à élucider les mécanismes d'apparition de certaines maladies pour aider à leur diagnostic, leur prévention et /ou la mise au point de nouveaux traitements. Ces programmes de recherche peuvent être développés sur le site du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble en partenariat avec d'autres structures spécialisées.

Ces études peuvent s'étendre sur plusieurs années : le prélèvement peut donc être conservé le temps nécessaire.

Cette prise de sang ne pourra être utilisée à une autre fin, sans mon accord préalable.

Les résultats de ces examens seront transmis à moi seul et mon médecin traitant sans aucune autre exception. Ils seront consignés dans mon dossier et feront l'objet d'un traitement informatisé confidentiel conformément aux dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Je dispose d'un droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi, par l'intermédiaire du médecin de mon choix.

A tout moment, je peux demander à ce que les études me concernant soient interrompues sans aucune conséquence.

A tout moment, je peux demander que le sang prélevé ou les produits de celui-ci (notamment l'ADN extrait) me soient restitués ou détruits.

Consentement (patient)

Je donne mon accord pour la réalisation de l'étude génétique dans le cadre de la recherche biomédicale FIBRECHO.

Je donne mon accord pour que mon ADN soit conservé dans une banque afin d'être utilisé dans des études ancillaires futures (sous études de FIBRECHO).

Je m'oppose à ce que mon ADN soit conservé dans une banque pour des études ancillaires futures (sous études de FIBRECHO).

Fait à : le :

Signature du patient :

ATTESTATION DE CONSULTATION MEDICALE

(Conformément au décret 2000-570 du 23 juin 2000)

Je soussigné (e), Docteur, certifie avoir reçu :

Madame / Mademoiselle / Monsieur

en consultation médicale en dehors d'un conseil génétique, avoir apporté les informations définies selon l'article R 1131-5 du Code de la Santé Publique et recueilli le consentement éclairé dans les conditions prévues à l'article R 1131-4.

Le,/...../.....

Signature,

ANNEXE B : CV ABRÉGÉ DES INVESTIGATEURS

Tableau d'identification des investigateurs

Prénom, Nom	Adresse professionnelle	Numéro RPPS ou ADELI
Pr Vincent Leroy	Service d'Hépatogastroentérologie – CHU Grenoble	38/7127
Pr Ivan Bricault	Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale – CHU Grenoble	10003118410
Pr Jean-Pierre Zarski	Service d'Hépatogastroentérologie – CHU Grenoble	10003869632
Dr Marie Noëlle Hilleret	Service d'Hépatogastroentérologie – CHU Grenoble	10003128054
Dr Oana Ionascu	Service d'Hépatogastroentérologie – CHU Grenoble	38/9464
Dr Jérôme Gendre	Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale – CHU Grenoble	10100272474

Tableau d'identification d'intervenants


Prénom, Nom	Adresse professionnelle	Numéro RPPS
Dr Alexandre Moreau-Gaudry	CIC-IT – IN3S Institut de l'Ingénierie et de l'Information de Santé – 38706 LA TRONCHE CEDEX	10003135463
Dr Nathalie Sturm	Institut de biologie et pathologie – CHU de Grenoble	
Mme Aurore Martino	Clinique Universitaire de Radiologie et d'Imagerie Médicale – CHU Grenoble	
Mme Agnès Plagès	Service d'Hépatogastroentérologie – CHU Grenoble	
Mr Jean-Louis Quesada	CIC-E – Pavillon Taillefer – CHU de Grenoble	
Mr Christophe Calmels	CIC-IT – IN3S Institut de l'Ingénierie et de l'Information de Santé – 38706 LA TRONCHE CEDEX	
Mme Anne-Sophie Silvent	CIC-IT – IN3S Institut de l'Ingénierie et de l'Information de Santé – 38706 LA TRONCHE CEDEX	
Mme Émilie Chipon	CIC-IT – IN3S Institut de l'Ingénierie et de l'Information de Santé – 38706 LA TRONCHE CEDEX	

CURRICULUM VITAE

Prénom, NOM : Vincent LEROY
Date de naissance : 10 septembre 1968 à Grenoble
Thèse soutenue le : 30.10.98 - N° Inscription à l'ordre des médecins : 38 / 7127
FONCTION : Praticien Hospitalier Professeur des Universités
GRADE : Docteur en Médecine, Docteur en Science, HDR
Service : Département d'Hépatogastroentérologie, INSERM U823
ADRESSE : Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Grenoble
BP 217 - 38043 Grenoble Cedex 9
Téléphone : 33 4 76 76 93 68 Fax 33 4 76 76 51 79
e-mail : VLeroy@chu-grenoble.fr

PRINCIPALES PUBLICATIONS DES TROIS DERNIERES ANNEES

- Hilleret MN, Larrat S, Stanke F, Leroy V. Does adherence to hepatitis B antiviral treatment correlate with virological response and risk of breakthrough ? J Hepatol 2011; in press
- Sturm N, Thélou MA, Camous X, Dimitrov G, Ramzan M, Dufeu-Duchesne T, Bonorino P, Guillermet C, Brambilla E, Arvers P, Pernollet M, Leroy V, Zarski JP, Marche PN, Jouvin-Marche E. Characterization and role of intra-hepatic regulatory T cells in chronic hepatitis C pathogenesis. J Hepatol. 2010; 53 :25-35.
- Levast M, Larrat S, Thelu MA, Nicod S, Plages A, Cheveau A, Zarski JP, Seigneurin JM, Morand P, Leroy V. Prevalence and impact of occult hepatitis B infection in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin.
- Bonorino P, Ramzan M, Camous X, Dufeu-Duchesne T, Thelu MA, Sturm N, Dariz A, Leroy V. Fine characterization of intrahepatic NK cells expressing natural killer receptors in chronic hepatitis B and C. J Hepatol 2009;51:458-467.
- Leroy V, Halfon P, Bacq Y, Boursier J, Rousselet MC, Bourliere M, de Muret A, et al. Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data. Clin Biochem 2008;41:1368-1376.
- Leroy V, Zarski JP. Clinical applicability of non-invasive markers for liver fibrosis in chronic hepatitis c. J Hepatol 2008;48:882-884.
- Bonorino P, Leroy V, Dufeu-Duchesne T, Tongiani-Dashan S, Sturm N, Pernollet M, Vivier E, et al. Features and distribution of CD8 T cells with human leukocyte antigen class I-specific receptor expression in chronic hepatitis C. Hepatology 2007;46:1375-1386.
- Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, Morel F, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2007;46:775-782.

11/01/11


Nom : BRICAULT Ivan

N° d'inscription au Conseil de l'ordre des médecins : 38/7873

N° ADELI : 38 10 7873 2

N° RPPS : 10003118410

Fonctions : MCU-PH, spécialité Radiologie et Imagerie médicale

Titres :

Ingénieur diplômé de l'Ecole Polytechnique

Docteur en Mathématiques Appliquées

Docteur en Médecine, D.E.S. Radiodiagnostic et Imagerie médicale (2002)

Etablissement : CHU Grenoble

Affiliation éventuelle à un organisme de recherche :

INSERM CNRS UMR 5525 Autres (préciser)

Adresse : Clinique Universitaire de Radiologie et Imagerie Médicale, CHU Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09

Téléphone : 0476765241 Télécopie : 0476765901

Courriel : Ibricault@chu-grenoble.fr

Principales publications :

Bricault I, Zemiti N, Jouniaux E, Fouard C, Taillant E, Dorandeu F, Cinquin Ph.
LPR: A Light Puncture Robot for CT and MRI Interventions.
IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine. 2008 Mai-Juin.

Bricault I, Kikinis R, Morrison P, vanSonnenberg E, Tuncali K, Silverman SG.
Liver Metastases : 3D Shape-Based Analysis of CT Scans for Detection of Local Recurrence after Radiofrequency Ablation. *Radiology*. 2006 Oct;241(1):243-250.

Bricault I, Ferretti G.
A general tool for the evaluation of spiral CT interpolation algorithms: Revisiting the effect of pitch in multislice CT.
IEEE Transactions on Medical Imaging. 2005 Jan;24(1):58-69.

Bricault I, Ferretti G, Cinquin P.
Registration of real and CT-derived virtual bronchoscopic images to assist transbronchial biopsy. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1998 Oct;17(5):703-14.

CURRICULUM VITAE

NOM : ZARSKI Jean-Pierre

Date de naissance : 12 octobre 1951 à Paris

Thèse soutenue le : 24.06.81 (Université Louis Pasteur de Strasbourg) –
N° Inscription à l'ordre des médecins : 38 / 03771 – N° RPPS 10003869632

FONCTIONS : Chef de la Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie du C.H.U. de Grenoble
Responsable Médical du Pôle DIGI-DUNE
Membre de la Commission Médicale d'Établissement du CHU de Grenoble
Membre du Directoire du CHU de Grenoble.
Vice-Président de la Direction Régionale de la Recherche Clinique au CHU de Grenoble
Membre du Conseil d'Administration de l'ANRS

GRADE : PU – PH, MD, PhD

Service : Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie

ADRESSE : Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Grenoble
BP 217 6 38043 Grenoble Cedex 9

Téléphone : 33 4 76 76 54 41 Fax 33 4 76 76 51 79
e-mail JPZarski@chu-grenoble.fr

Affiliation : C.H.U.

PRINCIPALES PUBLICATIONS

ZARSKI JP, MARCELLIN P, LEROY V, TREPO C, SAMUEL D, GANNE CARRIE N, BARANGE K, CANVA V, DOFFOEL M, CALES P, and the Fédération Nationale des Pôles de référence et des Réseaux Hépatites. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France : predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol* 2006 ; 45 : 355-60.

LEROY V, HILLERET MN, STURM N, TROCME C, RENVERSEZ JC, FAURE P, MOREL F, ZARSKI JP. Prospective comparison of six non invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007; 46 : 775-82.

MARCELLIN P, CADRANEL JF, FONTANGES T, POYNARD T, POL S, TREPO C, BLIN P, BREGMAN B, SCHMIDELY N, ROUDOT-THORAVAL F, ZARSKI JP. High rate of adefovir-lamivudine combination therapy in nucleoside-naïve patients with chronic hepatitis B in France: results of a national survey in 1730 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 ; 22 : 1290-6.

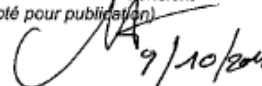
CALÈS P, BOURSIER J, BERTRAIS S, OBERTI F, GALLOIS Y, FOUCHARD-HUBERT I, DIB N, ZARSKI JP, ROUSSELET MC; multicentric groups (SNIFF 14 & 17, ANRS HC EP 23 Fibrostar). Optimization and robustness of blood tests for liver fibrosis and cirrhosis. *Clin Biochem*. 2010 ; 43: 1315-22.

ZARSKI JP, STURM N, DESMORAT H, MELIN P, RAABE JJ, BONNY C, SOGNI P, PINTA A, ROUANET S, BABANY G, CHEVEAU A, CHEVALLIER M. Non-invasive assessment of liver fibrosis progression in hepatitis C patients retreated for 96 weeks with antiviral therapy: a randomized study. *Liver Int*. 2010 ; 30:1049-58.

STURM N, THÉLU MA, CAMOUS X, DIMITROV G, RAMZAN M, DUFEU-DUCHESNE T, BONORINO P, GUILLERMET C, BRAMBILLA E, ARVERS P, PERNOLLET M, LEROY V, ZARSKI JP, MARCHE PN, JOUVIN-MARCHE E. Characterization and role of intra-hepatic regulatory T cells in chronic hepatitis C pathogenesis. *J Hepatol*. 2010 ; 53:25-35

LEVAST M, LARRAT S, THELU MA, NICOD S, PLAGES A, CHEVEAU A, ZARSKI JP, SEIGNEURIN JM, MORAND P, LEROY V. Prevalence and impact of occult hepatitis B infection in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Med Virol*. 2010 ; 82 :747-54

ZARSKI JP, STURM N, GUECHOT J, PARIS A, ZAFRANI ES, ASSELAH T, BOISSON RC, BOSSON JL, GUYADER D, RENVERSEZ JC, BRONOWICKI JP, GELINEAU MC, TRAN A, TROCME C, DE LEDINGHEN V, LASNIER E, POUJOL ROBERT A, ZIEGLER F, BOURLIERE M, VOITOT H, LARREY D, ROSENTHAL-ALLIERI MA, FOUCHARD-HUBERT I, BAILLY F, VAUBOURDOLLE M, and the ANRS HCEP 23 Fibrostar Group. Comparison of 9 blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C : the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* 2011 (accepté pour publication)

 9/10/2011

CURRICULUM VITAE

NOM : HILLERET Marie Noelle

Date de naissance : 1^{er} Decembre 1971 à Grenoble

Thèse soutenue le : N° Inscription à l'ordre des médecins : 38 / 7541 – N° RPPS 10003128054

FONCTIONS : Praticien hospitalier
 Responsable médical de l'unité fonctionnelle Soins Externes, C.U. Hépatogastroentérologie
 Membre du groupe de coordination de l'Unité Transversale d'Education du Patient, CHU Grenoble
 Présidente de l'association Prométhée Alpes Réseau

Diplômes et Titre : 21.12.2000 Obtention thèse de doctorat en médecine (Université Joseph Fourier Grenoble)
 2001-2002 : certificat MSBM « Physiopathologie des maladies Transmissibles »
 2001 : DU « Tumeurs du Foie et des voies biliaires », Faculté de médecine St Antoine, Paris
 2001 : DU « Hépatites virales, cytokines et anti-viraux », Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, Paris
 2000 : DIU de traumatologie du sport
 1998 : DU médecine et secours en montagne

Formation en cours : 2006- : DIFEP (diplôme de formation en éducation thérapeutique du patient), HCUGE, GENEVE-SUISSE

GRADE : MD

Service : Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie

ADRESSE : Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Grenoble
 BP 217 38043 Grenoble Cedex 9

Téléphone : 33 4 76 76 62 57 Fax 33 4 76 76 51 79
e-mail : MNHilleret@chu-grenoble.fr

Affiliation : C.H.U.

PRINCIPALES PUBLICATIONS

De Gottardi A, Hilleret MN, Gelez P, La Mura V, Guillaud O, Majno P, Hadengue A, Morel P, Zarski JP, Fontana M, Moradpour D, Mantha G, Boillot O, Leroy V, Cicotra E, Dumortier J. Injection drug use before and after liver transplantation: a retrospective multicenter analysis on incidence and outcome. *Clin Transplant*. 2010 Jul;24(4):564-71

Girard A, Moreau-Gaudry A, Alpes Réseau P, Hilleret MN. Analysis of medical prescribing practices for hepatitis B serology tests. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010 Jan;34(1):8-15.

Pageaux GP, Hilleret MN, Garrigues V, Bismuth M, Audin-Mambouk H, Zarski JP, Mourad G. Pegylated interferon-alpha-based treatment for chronic hepatitis C in renal transplant recipients: an open pilot study. *Transp Int*. 2009 May;22(5):562-7.

Lupo J, Larret S, Hilleret MN, Germe R, Boyer V, Nicod S, Berguès G, Leroy V, Seigneurin JM, Zarski JP, Morand P. Assessment of selective real-time PCR for quantitation of lamivudine and adefovir hepatitis B virus-resistant strains and comparison with direct sequencing and line probe assays. *J Virol Methods*. 2009 Mar;156(1-2):52-8.

Larret S, Hilleret MN, Germe R, Lupo J, Nicod S, Zarski JP, Seigneurin JM, Morand P. Sustained virological and biochemical responses to lamivudine and adefovir dipivoxil combination in a chronic hepatitis B infection despite mutations conferring resistance to both drugs. *Comp Hepatol*. 2008 Mar 12;7:3.

Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Ranversez JC, Faure P, Morel F, Zarski JP. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2007 May;46(5):775-82.

Trocme C, Leroy V, Sturm N, Hilleret MN, Bottari S, Morel F, Zarski JP. Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIIINP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2006 Oct;13(10):643-51.

Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, Morel F, Zarski JP. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol*. 2004 Feb;99(2):271-8.

Grenoble le 10 Octobre 2011,

MNHilleret Pe 12.10.11

CURRICULUM VITAE

Nom : IONASCU

Prénom : OANA

Née : le 12.03.1977 IASI, ROUMANIE

Domicile : 15 Boulevard Marechal Leclerc, Grenoble, 38000

Tél : +33 6 79 63 87 53

Adresse e-mail : oannaionascu@yahoo.com

OIonascu@chu-grenoble.fr

Numéro inscription Ordre des Médecins : 38/9464

Expérience professionnelle

Novembre 2010 – présent : assistante chef de clinique Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble – service de gastroentérologie et hépatologie

Janvier 2009 – Octobre 2010

- *Médecin spécialiste gastroentérologie* – Centre Hospitalier Départemental Vaslui, Roumanie. Chef du service de gastroentérologie et endoscopie digestive.

Octobre 2006 – Décembre 2008

- *Interne en gastroentérologie* à l'Université de Médecine et Pharmacie « Gr.T Popa » Iasi, Roumanie, l'Institut de Gastroentérologie et Hépatologie Iasi, Roumanie

Octobre 2005 – Septembre 2006

- *Interne en gastroentérologie* à l'Université Catholique de Louvain, Belgique dans le service de gastroentérologie du Centre Hospitalier Régional Namur, Belgique. **Spécialisation en endoscopie digestive diagnostique et thérapeutique, échographie abdominale, hépatologie.**
- *Consultations d'Hépatologie* aux Cliniques Universitaires Saint Luc Bruxelles (L'Université de Louvain), avec le **Prof. Dr. Yves Horsmans**, Chef du service de Gastroentérologie aux Cliniques Universitaires Saint Luc, Bruxelles

Octobre 2004 - Septembre 2005:

- *Médecin assistante (FFI) spécialisée en gastroentérologie* à l'Université Catholique de Louvain, Belgique dans le service de Gastroentérologie à l'Hôpital Notre Dame, Charleroi, Belgique. **Spécialisation en endoscopie digestive diagnostique, échographie abdominale, proctologie.**

Janvier 2002 – Septembre 2004

- **Médecin assistante (FFJ) en Médecine Interne** à l'Université de Médecine et Pharmacie « Gr.T Popa » Iasi, Roumanie, à l'Hôpital « St. Spiridon » Iasi, Roumanie

Aout 1999 - Septembre 1999

- **Bourse d'études en Médecine Interne (gastroénerologie)** à l'Hopital Mid Staffordshire General Hospital, Stafford, Angleterre

Etudes

- **Postuniversitaires - Médecin diplômé spécialiste gastroentérologue** (reconnaissance obtenue par examen en 10/2008)
- **Universitaires - Université de Médecine et Pharmacie « Gr. T. Popa » Iasi- Roumanie**
Diplôme de Licence en Médecine en septembre 2001 (9,63/10)
(Mémoire: « *Cardiomyopathie hypertrophique obstructive chez l'enfant* »)
- **Humanités – Lycée Théorique « Emil Racovita » Iasi, Roumanie**
Diplôme de Baccalauréat en 1995 (9,40/10)

Activité scientifique

- „**Cholangite sclérosante?** ” Presentation orale aux Journées de l'Institut de Gastroentérologie et Hépatologie Iasi, Roumanie, 2009
- **Rectocolite ulcéro-hémorragique – étude clinique rétrospectif** *Oana Ionașcu, Alina Pleșa, Irina Ciortescu, Dana Mitrică, Rami Abou El Foul* Romanian Journal of Gastroenterology, juin 2008, vol. 17, supplement 1, pg. 72
- **L'incidence de l'affection hépatique dans la maladie céliaque** *Oana Ionașcu, Alina Pleșa, Mărioara Stan, Irina Ciortescu, Dana Mitrică, Rami Abou El Foul* Romanian Journal of Gastroenterology, juin 2008, vol. 17, supplement 1, pg. 63
- **La surveillance échographique des cirrhoses hépatiques pour le dépistage précoce du carcinome hépatocellulaire** *Oana Ionașcu, Alina Cenușă, Dana Mitrică, R. Constantinescu, M. Danciu, Carmen Mușală, Oana Grigorescu* Romanian Journal of Gastroenterology, iunie 2008, vol. 17, supplement 1, pg. 169
- „**Le syndrome diarrhéique – un cas clinique particulier** ” Presentation orale aux Journées de l'Institut de Gastroentérologie et Hépatologie Iasi, Roumanie, 2009
- “**Une affection peut en cache une autre**” présentée au GLEM de Médecine Interne, Namur, Belgique, Septembre 2006
- “**Et si on n'avait pas biopsie ?**” présentée au GLEM de Gastroentérologie, Namur, Belgique, Avril 2006

Langues :

- Français, anglais – écrits, lu, parlé (niveau avancé), roumaine - langue maternelle.

Aptitudes

- Esprit dynamique, aptitudes du travail en équipe et disponibilité à un programme flexible

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized loop followed by a horizontal stroke and a small vertical tick.

6.10.2011

Nom : GENDRE

Prénom : Jérôme

Adresse professionnelle : CURIM Hôpital Michallon bd Chantourne 38700 La Tronche

Téléphone : 06 73 03 72 19

N° d'inscription au Conseil de l'ordre des médecins : 9728

N° RPPS: 10100272474

Email : jgendre@chu-grenoble.fr

Titres et diplômes universitaires

Docteur en médecine spécialisation radiodiagnostic et imagerie médicale
Thèse de médecine
DIU Imagerie sénologique (Inter Région Est)
DU Corrélations imagerie anatomopathologie thoracique (Nancy)
DIU imagerie en pathologie ostéoarticulaire (Nancy-Lyon)
DIU Européen IRM (Dijon – Besançon)
DU imagerie abdominale (option rétropéritoine) (Nancy)
DIU imagerie Oto-Neuro-ophtalmologique (Inter Région Est)

Fonctions

Assistant Chef de Clinique CURIM hôpital Michallon La Tronche
Secteur digestif
(Novembre 2011 – Novembre 2013)

Synthèse des publications

Imagerie des péritonites chimiques par rupture de tératome mature de l'ovaire : revue iconographique. (journal de radiologie, avril 2011)

ANNEXE C : FICHE DE DÉCLARATION D'ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE

Essais cliniques promus par le CHUG : Fiche de déclaration d'événement indésirable « DISPOSITIF MEDICAL » (EI)

Déclarant Nom* : Prénom : <input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> ARC Adresse* : Mel : A adresser à : Dr Edith SCHIR - Centre Régional de Pharmacovigilance E.Schir@chu-grenoble.fr Pharmacovigilance@chu-grenoble.fr Tel : 04 76 76 51 45 Fax 04 76 76 56 55		N° Patient : Antécédents : Nom* : Prénom : Sexe* : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F Taille : Age ou date de naissance* : Poids :				
Description complète de l'événement* avec diagnostic retenu	Date de début	Gravité 2.3.7 : Déclaration immédiate Non grave 1 Hospitalisation - Prolongation d'hosp. 2 Séquelle 3 Mise en jeu du pronostic vital 4 Décès 5 Anomalie congénitale 6 Evénement médicalement significatif 7	Intensité Léger 1 Modérée 2 Sévère 3	Evolution Guérison 1 Non rétabli 2 En voie de guérison 3 Guérison avec séquelle 4 Décès 5 Inconnue 6	Durée de l'EI	Selon l'investigateur, l'événement indésirable semble plutôt lié à : Précisez 1 : Dispositif à l'essai, 2 : Procédure de mise en oeuvre du DM, 3 : Substances actives, 4 : Progression de la maladie
Qualification de l'événement indésirable : attendu <input type="checkbox"/> inattendu <input type="checkbox"/>						
Nom du dispositif médical* N° de série, N° de lot	Voie	Posologie	Date de début	Date de fin	Indication	Commentaires en particulier les étiologies qui ont pu être exclues, examens complémentaires réalisés, levée d'insu...
Traitements concomitants						Signature

* Champs obligatoires
CRPV-FOR-002 – Juin 2010 version oc avril11

ANNEXE D : CERTIFICAT DE MARQUAGE CE ET DÉCLARATION CE DE CONFORMITÉ - FIBROSCAN®



ATTESTATION/ CERTIFICATE N° 13635 Révision 3

Délivrée à Paris le 21 Juillet 2011

Issued in Paris on July 21st, 2011

ATTESTATION CE / EC CERTIFICATE

Approbation du Système Complet d'Assurance Qualité / Approval of full Quality Assurance System

ANNEXE II point 3 Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux

ANNEX II section 3 DIRECTIVE 93/42/EEC concerning medical devices

Fabricant (nom et adresse) / Manufacturer (name and address)

ECHOSENS
153 avenue d'Italie,
75013 PARIS 13 FRANCE

Catégorie du(des) dispositif(s) / Device(s) category

Dispositifs de diagnostics par ultrasons et sondes associées.

Ultrasound diagnostics devices and associated probes.

Le LNE/G-MED atteste qu'à l'examen des résultats figurant dans le rapport référencé L070202, le système d'assurance qualité - pour la conception, la production et le contrôle final - des dispositifs médicaux énumérés ci-dessus est conforme aux exigences de l'annexe II point 3 de la Directive 93/42/CEE.

LNE/G-MED certifies that, on the basis of the results contained in the file referenced L070202, the quality system - for design, manufacturing, and final inspection - of medical devices listed here above complies with the requirements of the Directive 93/42/EEC, annex II section 3

Début de validité / Effective date : **September 6th, 2011 (included)**

Valable jusqu'au / Expiry date : **September 5th, 2014 (included)**



LNE - 13635 rev. 3
Renouvelle le certificat 13635-2

On behalf of the Deputy Director
Thierry THOMAS
G-MED Certification Division Manager

Laboratoire national de métrologie et d'essais • Établissement public à caractère industriel et commercial

LNE/G-MED • Organisme notifié n° 0459

1, rue Gaston Boissier - 75724 Paris Cedex 15 • Tél. : 01 40 43 37 00 • Fax : 01 40 43 37 37 • www.lne.fr • www.gmed.fr



Déclaration CE de Conformité

Declaration of EC Conformity

ECHOSENS déclare sous sa propre responsabilité que le dispositif médical FibroScan 502 de la classe IIa (selon la Règle 10 de l'annexe IX de la directive 93/42/CEE) équipé de ses sondes M, S et XL remplit toutes les exigences suivantes :

ECHOSENS declares under its sole responsibility that the medical device FibroScan 502 of class IIa (according Rule 10 of 93/42/EEC) and its probe M, S and XL meets all the following provisions:

Directive CEE 93/42/CEE
EEC Directive 93/42/EEC

Attestation 13635 rév 3
Certificate #

Dossier Technique E100F009
Device Master Record

Organisme responsable de l'évaluation LNE/GMED
de la conformité 1, rue Gaston Boissier 75724 Paris Cedex 15 France
Notified Body

Numéro d'Identification O459
Identification Number 0459

Fait à Paris, le 31/08/2011
Paris, 08/31/2011

Signature:

Richard GUILLAUME, Directeur Général
Richard GUILLAUME, Managing Director



153 AVENUE D'ITALIE
75013 PARIS - FRANCE
T. +33 1 44 82 78 50
F. +33 1 44 82 78 60
SARL au capital de 177.278 euros
TVA FR 634 382 091 57
RCS PARIS B 438 209 157

LNE/G-MED (0459) reconnaît que son certificat CE est valide pour les dispositifs médicaux décrits

LNE/G-MED (0459) recognizes that its EC certificate is valid for the medical devices listed

Didier MORVAN - September 14th 2011

ANNEXE E : CERTIFICAT DE MARQUAGE CE ET DÉCLARATION CE DE CONFORMITÉ - AIXPLORER®

ZERTIFIKAT ◆ CERTIFICATE ◆ 認証証書 ◆ CERTIFICADO ◆ CERTIFICAT



Product Service

CERTIFICAT CE

Systeme complet d'assurance qualité

(Annexe II, alinéa 3 de la Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux)

N° G1 09 03 64001 003

Fabricant : SuperSonic Imagine SA
Les Jardins de la Duranne, Bât E et F
510, rue René Descartes
13857 Aix-en-Provence
FRANCE

Site(s): SuperSonic imagine SA
Les Jardins de la Duranne, Bât E et F, 510, rue René Descartes,
13857 Aix-en-Provence, FRANCE

**Catégorie(s)
de produit :** Systèmes d'imagerie de diagnostic par
Ultrasons, Sondes et Accessoires associés

L'Organisme de Certification du TÜV SÜD Product Service GmbH certifie par la présente que le fabricant désigné ci-dessus met en œuvre un système d'assurance qualité pour la conception, la fabrication et le contrôle final des produits / catégories de produits concernés conformément à l'Annexe II, paragraphe 3 de la Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux. Ce système d'assurance qualité remplit les exigences stipulées par cette Directive et est soumis à une surveillance régulière. Pour la mise sur le marché des produits de classe III, il est exigé en complément un certificat selon l'Annexe II paragraphe 4. Se rapporter également aux informations mentionnées au verso.

Rapport n°: 71332083

Valide jusqu' au : 2014-02-24

Date: 2009-03-13

Hans-Helner Junker



Conformément à la Directive du Conseil n° 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, le TÜV SÜD PRODUCT SERVICE GMBH est un Organisme Notifié enregistré sous le numéro d'identification 0123.

Page 1 sur 1



Les Jardins de la Duranne
510, rue René Descartes - Bât. E & F
13 857 Aix-en-Provence Cedex - France
Tel. +33 442 99 24 24
Fax +33 442 52 59 21

DECLARATION of CONFORMITY

The manufacturer :

SuperSonic Imagine,
Les Jardins de La Duranne Bât. E et F
510 rue René Descartes
13857 Aix-en-Provence Cedex

declares that the ultrasound Product Aixplorer® and its related probe [SSIP90001, SSIP90020, SSIP90002], is compliant to:

- The essential requirements defined by the European Directive 93/42/CE.
- The following harmonized standards:
 - IEC 60601-1 Medical electrical equipment Part 1: General requirements for safety.
 - IEC 60601-1-1 Medical electrical equipment Part 1-1: General requirements for safety - Collateral standard: Safety requirements for medical electrical systems.
 - IEC 60601-1-2 Medical electrical equipment – Part 1-2: General requirements for safety – Collateral standard: Electromagnetic compatibility – Requirements and tests.
 - IEC 60601-1-4: 1996 Medical electrical equipment – Part 1-4: General requirements for safety – Collateral standard: Programmable electrical medical systems.
 - IEC 60601-2-37 Medical electrical equipment – Part 2-37: Particular requirements for safety of ultrasonic medical diagnostic and monitoring equipment.

The classification of the product is IIa (Directive 93/42/CE).

The CE mark process applied is annex II, point 3 of the Directive 93/42/CEE.

Essential requirements and compliance to the annex II point 3 have been audited and validated by the notified body TUV SUD (registered under the N° 0123) at the date of 2009-03-13 with the certificate n° G1 09 03 64001 003.

The CE mark applies to the product indicated above starting from its 1st marketing with the serial n° SIB1311 for the system and SIB1211 for the probe.

www.supersonicimagine.fr

Société Anonyme au capital de 394 330 euros
SIRET 481 501 690 00037 – Code APE 2660Z



Les Jardins de la Duranée
510, rue René Descartes - Bat. E & F
13 857 Aix-en-Provence Cedex - France
Tel. +33 442 50 14 24
Fax +33 442 52 10 21

The Medical Device is manufactured in a country from European Union.

This declaration covers the medical device mentioned above since the date of its first marketing until the date of its withdrawal.

The exact number of devices marketed is recoverable in the management and traceability system of the company.

Aix en Provence, 2009-03-16.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Jacques Souquet', written over a printed name.


Jacques SOUQUET

Chief Executive Officer SuperSonic Imagine

www.supersonicimagine.fr

Société Anonyme au capital de 394 330 euros
SIRET 481 581 890 00037 - Code APE 2660Z

ANNEXE F : CERTIFICAT DE MARQUAGE CE ET DÉCLARATION CE DE CONFORMITÉ – APLIO XG

	 TÜVRheinland
APPROVAL	
EC Directive 93/42/EEC Annex II, Article 3 Full Quality Assurance System Medical Devices	
Registration No.: HD 60027675 0001	
Report No.: 12018119 002	
Manufacturer:	Toshiba Medical Systems Corporation 1385, Shimoishigami, Otawara-shi TOCHIGI 324-8550, JAPAN
Scope:	Design/Development and Manufacture of Active Medical Devices (see attachment for products and site(s) included) Replaces Approval, Registration No.: HD 60026025 0001
Date of Expiry:	30.08.2014
<p>The Notified Body hereby authorizes the quality management system established and applied by the company mentioned above. The requirements of Annex II, Article 3 of the directive have been met. This approval is subject to periodic surveillance, defined by Annex II, Article 5 of the aforementioned EC Directive, and can be used by the company with the manufacturer's declaration of conformity.</p>	
Date <u>20.01.2010</u>	<p>Notified Body</p>  Dipl.-Ing. D. Meier
TÜV Rheinland LGA Products GmbH - Tillystraße 2 - 90431 Nürnberg Accredited by Zentralstelle der Länder für Sicherheitstechnik (ZLS) and Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG). Notified under No. 0197 to the EC Commission.	
CE The CE marking may be used if all relevant and effective EC Directives are complied with. CE	



**TÜV Rheinland
LGA Products GmbH
Tillystraße 2, 90431 Nürnberg**

**Attachment to
Registration No.:** HD 60027675 0001
Report No.: 12018119 002

Manufacturer: Toshiba Medical
Systems Corporation
1385, Shimoishigami, Otawara-shi
TOCHIGI 324-8550,
JAPAN

Scope: Products:

- Diagnostic X-Ray Systems
- X-Ray Computed Tomography Systems
- Magnetic Resonance Imaging Systems
- Diagnostic Ultrasound Systems
- Workstation Software for Diagnostic Ultrasound Systems

site included:

Toshiba Medical Systems Engineering Co., Ltd.
1385, Shimoishigami, Otawara-shi,
Tochigi 324-8550, Japan

Design and Development

Date 20.01.2010

Certification Body



Dipl.-Ing. D. Meier

TOSHIBA
Leading Innovation >>>

Ref. No. DQM30-92342*B

TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS CORPORATION

1385 SHIMOISHIGAMI, OTAWARA-SHI, TOCHIGI 324-8550, JAPAN
PHONE: +81-287-26-6304
FACSIMILE: +81-287-26-6747

DECLARATION OF CONFORMITY

MANUFACTURER

TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS CORPORATION
1385, Shimoishigami, Otawara-Shi, Tochigi 324-8550, JAPAN

AUTHORIZED REPRESENTATIVE

TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS EUROPE BV
Zilverstraat 1, 2718 RP Zoetermeer, THE NETHERLANDS

MEDICAL DEVICE

Generic name: Diagnostic Ultrasound System
Model: SSA-790A (APLIO XG)
Classification: Class IIa (Article 9 ; rule 10 Annex IX)
Serial number: See attached sheet: Appendix 1

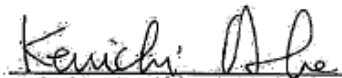
We, Toshiba Medical Systems Corporation, declare that the medical device as specified above conforms to the essential requirements listed in Annex I of Directive 93/42/EEC. An overview of applied harmonized standards is maintained.

Any modification to the medical device not authorized in writing by Toshiba Medical Systems Corporation will invalidate this declaration.

This declaration is supported by EC quality system approval certification registration number HD 60009432 0001 issued by TÜV Rheinland Product Safety GmbH (0197), covering the provisions of Annex II, sections 3 and 5 of Directive 93/42/EEC.

Place: Otawara-Shi Date: 25 July 2008

Signature:



Kenichi Abe
Senior Manager
Quality & Environment Assurance Department
Quality, Safety and Regulation Center



Ref. No. DQM30-92342*B

Appendix 1

Applicable serial number:

SSA-790A (APLIO XG)	
SSA-790A	###**2001 and after

Note:

- 1) '###' is changed into appropriate combination of numbers and/or characters with a system version.
- 2) '**' is changed into appropriate combination of numbers and/or characters with a date of manufacture.
- 3) This DoC is applied to a product for EU.

TOSHIBA
Leading Innovation >>>

Ref. No. DQM30-92343*F

TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS CORPORATION
1385 SHIMOISHIGAMI, OTAWARA-SHI, TOCHIGI 324-8550, JAPAN
PHONE: +81-287-26-8304
FACSIMILE: +81-287-26-6747

DECLARATION OF CONFORMITY

MANUFACTURER

Name: TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS CORPORATION
Address: 1385, Shimoishigami, Otawara-Shi, Tochigi 324-8550, JAPAN

AUTHORIZED REPRESENTATIVE

Name: TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS EUROPE B.V.
Address: Zilverstraat 1, 2718 RP Zoetermeer, THE NETHERLANDS

ACCESSORY (MDD article 1 section2 (b))

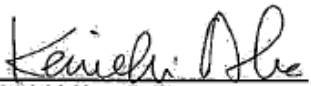
Generic name: Diagnostic Ultrasound Transducers, Biopsy adapters and water bags of SSA-790A
See attached data sheet

We, Toshiba Medical Systems Corporation, declare that the medical device as specified above conforms to the essential requirements listed in Annex I of Directive 93/42/EEC.

Any modification to the medical device not authorized in writing by Toshiba Medical Systems Corporation will invalidate this declaration.

This declaration is supported by EC quality system approval certification registration number HD 60009432 0001 issued by TÜV Rheinland Product Safety GmbH (0197), covering the provisions of Annex II, sections 3 and 5 of Directive 93/42/EEC.

Place: Otawara-Shi Date: 31 October 2008

Signature: 
Kenichi Abe
Senior Manager
Quality & Environment Assurance Department
Quality, Safety and Regulation Center



Ref. No. DQM30-92343*F

SSA-790A's accessories

No	Description	Model	Classification
1	PHASED ARRAY TRANSDUCER	PST-25BT	Class Ila
2	PHASED ARRAY TRANSDUCER	PST-30BT	Class Ila
3	PHASED ARRAY TRANSDUCER	PST-50AT	Class Ila
4	PHASED ARRAY TRANSDUCER	PST-65AT	Class Ila
5	CONVEX ARRAY TRANSDUCER	PVT-350BTP	Class Ila
6	CONVEX ARRAY TRANSDUCER	PVT-375BT	Class Ila
7	CONVEX ARRAY TRANSDUCER	PVT-382BT	Class Ila
8	CONVEX ARRAY TRANSDUCER	PVT-382MV	Class Ila
9	CONVEX ARRAY TRANSDUCER	PVT-575MV	Class Ila
10	ENDCAVITARY TRANSDUCER	PVT-661VT	Class Ila
11	CONVEX ARRAY TRANSDUCER	PVT-674BT	Class Ila
12	CONVEX ARRAY TRANSDUCER	PVT-681MV	Class Ila
13	CONVEX ARRAY TRANSDUCER	PVT-745BTV	Class Ila
14	CONVEX ARRAY TRANSDUCER	PVT-770RT	Class Ila
15	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-604AT	Class Ila
16	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-704AT	Class Ila
17	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-704SBT	Class Ila
18	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-705BTF	Class Ila
19	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-705BTH	Class Ila
20	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-805AT	Class Ila
21	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-1202S	Class Ila
22	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-1204AT	Class Ila
23	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-1204AX	Class Ila
24	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-1204BT	Class Ila
25	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-1204BX	Class Ila
26	LINEAR ARRAY TRANSDUCER	PLT-1204MV	Class Ila
27	MULTIPLANE TRANSESOPHAGEAL TRANSDUCER	PET-510MA	Class Ila
28	MULTIPLANE TRANSESOPHAGEAL TRANSDUCER	PET-511BTM	Class Ila
29	CW DOPPLER PENCIL TRANSDUCER	PC-20M	Class Ila
30	CW DOPPLER PENCIL TRANSDUCER	PC-50M	Class Ila
31	BIOPSY ADAPTER	UAGL-015A	Class Ila
32	BIOPSY ADAPTER	UAGV020A	Class Ila
33	BIOPSY ADAPTER	UAGV-023A	Class Ila
34	BIOPSY ADAPTER	UAGV-024A	Class Ila
35	BIOPSY ADAPTER	UAGV-027A	Class Ila
36	BIOPSY ADAPTER	UAGV-028A	Class Ila
37	BIOPSY ADAPTER	UAGV-029A	Class Ila
38	BIOPSY ADAPTER	UAGV-030A	Class Ila
39	BIOPSY ADAPTER	UAGV-031A	Class Ila
40	BIOPSY ADAPTER	UAGV-032A	Class Ila
41	Water Bag	UAWB-021A	Class Ila
42	Water Bag	UAWB-022A	Class Ila

Classification: Refer to the Article 9 of MDD

End of table

**ANNEXE G : DÉCLARATION CE DE CONFORMITÉ
ACUSON S2000 ET SONDE 4C1**

SIEMENS

EC DECLARATION OF CONFORMITY

according to Annex II.3 to Council Directive 93/42/EEC of June 14, 1993

Manufacturer Siemens Medical Solutions USA, Inc.
1230 Shorebird Way
Mountain View, CA 94043 USA

Facility 2500 Millbrook Dr.
Suite B
Buffalo Grove, IL 60089 USA

EC Representative Siemens AG Medical Solutions
Henkestrasse 127, 91052 Erlangen, Germany

Medical Device ACUSON S2000™ ultrasound system

Product identification See attached table

Classification Class IIa (according to Annex IX to Council Directive 93/42/EEC, Rule 10)

Date of First CE Mark February 22, 2008

We declare the compliance of the above medical device with the requirements of the Council Directive 93/42/EEC of June 14, 1993.

The conformity of the full quality assurance system is certified by:
TÜV SÜD Product Service GmbH
Ridlerstrasse 65
80339 Munich
Germany

The identification number of the notified body for implementation of the procedure set out in Annex II to the above Directive is 0123.

This declaration of conformity is issued under the sole responsibility of Siemens Medical Solutions USA, Inc.

This declaration supersedes any declaration issued previously for the same product.

This declaration applies also to all accessories.

Place and date Mountain View, 8/18/2009

Name Karen Smith
(Head of Quality Management)

Signature



For conditions of guarantee and liability please refer to our General Conditions of Sale.

EC DECLARATION OF CONFORMITY

EC DECLARATION OF CONFORMITY

Product identification

System	S2000	Part No. 10041461
Transducer	14L5	Part No. 10041221
Transducer	9L4	Part No. 10041588 Part No. 10035946
Transducer	4V1	Part No. 10041584 Part No. 08252072
Transducer	7CF2	Part No. 10041222
Transducer	9EVF4	Part No. 10041223
Transducer	6C2	Part No. 10041591 Part No. 08248186
Transducer	4C1	Part No. 10041590 Part No. 08258525
Transducer	4P1	Part No. 10041224
Transducer	CW2	Part No. 10041655 Part No. 07472744
Transducer	CW5	Part No. 10041656 Part No. 07472777
Transducer	V5Ms	Part No. 08263703
Transducer	EC9-4	Part No. 10041225
Transducer	10V4	Part No. 10041585 Part No. 08266709
Transducer	8V3	Part No. 10021586
Transducer	18L6HD	Part No. 10041227
Transducer	4V1c	Part No. 10433821
Transducer	EV8C4	Part No. 08241246