



HAL
open science

Élastographie hépatique et splénique par méthode supersonic shear imaging dans l'évaluation non invasive de la sévérité de la cirrhose et le dépistage des varices oesophagiennes

Anne Charrié

► **To cite this version:**

Anne Charrié. Élastographie hépatique et splénique par méthode supersonic shear imaging dans l'évaluation non invasive de la sévérité de la cirrhose et le dépistage des varices oesophagiennes. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01084167

HAL Id: dumas-01084167

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01084167v1>

Submitted on 18 Nov 2014

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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX

Faculté de Médecine

Elastographie hépatique et splénique par méthode Supersonic Shear Imaging dans l'évaluation non invasive de la sévérité de la cirrhose et le dépistage des varices œsophagiennes

ANNÉE 2014

N° 3062

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 06 octobre 2014

par

Anne CHARRIE

Née le 28/01/1985, à Périgueux

JURY

M. le Professeur Michel MONTAUDONPrésident
M. le Professeur Victor de LEDINGHEN..... Juge
M. le Professeur Hervé TRILLAUD..... Juge
M. le Docteur Julien VERGNIOL Juge
M. le Docteur Christophe CASSINOTTO Juge

Remerciements

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur Michel MONTAUDON

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie.

Je vous remercie également de votre dévouement pour la formation des internes de radiologie.

Veillez trouver dans ce travail le reflet de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A nos juges,

Monsieur le Professeur Victor de LEDINGHEN

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail et je vous en remercie.

Votre expérience et votre expertise, unanimement reconnues, permettront d'y apporter une analyse majeure.

Je vous suis très reconnaissante de me permettre de bénéficier ainsi de vos connaissances.

Veillez trouver ici le témoignage mon profond respect.

Monsieur le Professeur Hervé TRILLAUD

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail qui pourra ainsi bénéficier de votre avis d'expert.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de tout mon respect.

Monsieur le Docteur Julien VERGNIOL

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Je vous suis très reconnaissante de me permettre de bénéficier de vos connaissances et de votre avis d'expert.

Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération.

A notre rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur Nicolas GRENIER

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'évaluer l'intérêt scientifique de ce travail et je vous en remercie. Votre avis d'expert de la technique Shear Imaging est essentiel à ce travail.

Je vous remercie pour votre analyse rigoureuse.

Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Christophe CASSINOTTO

Je te remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir aidée tout au long de son élaboration. Je ne pouvais espérer meilleur directeur.

Durant tous ces mois, qui se comptent désormais en années, j'ai pu bénéficier de tes conseils, de ton expérience et de tes connaissances.

Tu m'as fait confiance et tu as su me rassurer et m'accompagner patiemment à chaque étape de ce travail.

Je te souhaite les meilleures choses tant sur le plan personnel et familial que professionnel.

A ma famille,

A Yohan, mon soleil, tu me soutiens au quotidien depuis plusieurs années déjà et le meilleur reste à venir. Merci d'avoir relu ce travail. Merci pour tout.

A mes parents, vous m'avez soutenue durant toutes mes études de médecine, sans vous je n'en serais pas là. Je vous dois tout : j'ai beaucoup de chance : vous êtes les plus merveilleux parents qui soient ! Je sais que ces longues années étaient difficiles et vous étiez toujours là pour me rassurer. J'espère que vous trouverez dans ce travail le témoignage de tout mon amour et de ma gratitude immense. Vous avez toujours été là pour moi, je serai toujours là pour vous. Merci !

A ma « petite » grande sœur Marielle, merci de ton affection et de ton soutien, je t'aime.

A ma Mame, la plus merveilleuse des « petites » grand-mères, notre lien est unique, tu es merveilleuse et tu m'entoures d'amour. Quelle chance de t'avoir, je t'aime fort.

A mon Grand-Papa, tu aurais été fier de moi, j'aurais été si heureuse que tu sois là. Tu me manques, repose en paix.

A ma belle famille, je vous remercie de votre soutien et de votre bienveillance malgré les kilomètres qui nous séparent.

A mon oncle Jean-Paul, le pilier, le chef de la famille, je suis heureuse et honorée de ta présence à mes côtés aujourd'hui. Merci de ta bienveillance.

A tous les membres de ma famille : mes études ne m'ont pas laissé assez de temps pour profiter de vous, nous allons y remédier.

A mes amis,

A Charlotte, ma Chachouette, ma meilleure amie. Malgré la distance qui me sépare de toi, tu es toujours là, disponible pour m'écouter, me conseiller, me rassurer. Nos années d'externat à Limoges sont un souvenir précieux. Ton amitié est un trésor, tu es merveilleuse ma Chacha.

A Cyprien, Zypou, mon ami, mon frère de cœur, je te connais depuis toujours et je sais que c'est loin d'être terminé. Nous étions de petits enfants quand nous nous sommes rencontrés et je suis très heureuse d'avoir pu partager l'école, le collège, le lycée puis les études de médecine avec le meilleur ami qui soit !

A Pierrick, mon chou, le plus délicieux des orthopédistes, le plus classe aussi. Tu es un ami fidèle et je serai toujours là pour toi. Tu me manques.

A Concepcion, ma CCA, mon amie, ma confidente. Tu me comprends mieux que personne. Tu es merveilleuse et ta rencontre est un cadeau !

A Servane, ma première co-interne, j'ai eu une chance folle de t'avoir auprès de moi pour ce premier semestre de diabétologie. On en aura mangé des biscottes et usé des mouchoirs mais j'ai surtout eu la chance immense de rencontrer une merveilleuse amie.

A Anne-Coco, ma découverte de la radiologie, quelle chance de t'avoir rencontrée ! Ton amitié m'est si précieuse, elle m'est devenue indispensable ! Vous savoir heureux avec Cyprien est un cadeau. Ils nous restent tant de choses à partager ensemble. Merci pour ton aide, ta présence sans faille et ton amitié.

A Arnaud, ma Paupiette, tu n'as pas hésité à relire mon travail et à m'accorder du temps. Je suis tellement fière de toi et confiante en la superbe carrière qui t'attend. Ton amitié m'est très chère, merci pour tout.

A mes amis de Périgueux (Carole, les Clément, Damien, Laurent, Jean-Charles, Raphy et les autres), de Limoges (Petite Sophie, Flo, Pomette, Mayol, Abdel, Bertrand, Elodie A et les autres), à la famille Carbonnière.

A Willou, Chouquette et Guigui.

A mes colocos basques : Bruno, Gaëlle et Benjamin.

A mes co- internes, partenaires de garde, amis de radiologie : Julien Jacquouille, Mathieu Pelvis, François P, Elo, Gauthier, Roro, Magalie H, Nicolas A, Elise T, Agathe, Anne Soso, Dalal, Léa, Ania, Sultan, Alice, Marionnette, Muriel, Nicolas L, Pierre, Franklin, Jp, Clara, Alexis, Jean-To, Amandine, Sophie, Bigou, Bisou, ma petite Fanny, Nina, Hubert, Sam, Sahlya, Emilie, Florent, Amaury, Gael, Juliette, Aude, Pierre G, Matthieu G, Elsa, Thibault H, Caro, François M, Marie-Annaig, Louise, Paul S, Adrian, Thilbaut, Julia, Louis, John, Popaul et Pierre Antoine (le jeune Padawan prometteur !)... et tous ceux que j'oublie et qui ne m'en voudront pas j'espère.

A mes chefs, Mr Bessou, Marianne, Sophimie, Gégé, Jean-Ré, Yann, Elise, Thomas, Sandrine, Xavier, Jérôme, Patrice, Delphine, Claire A, Bruno, Julie, Michèle, Xavier B, Nico L, Damien, Claire F, Brigitte, Elodie, Blandine, Julie T et Mounir.

A mes maîtres d'internat : Monsieur le Professeur Chateil, Monsieur le Professeur Grenier, Monsieur le Professeur Dousset, Monsieur le Professeur Hauger, Monsieur le Docteur Palussière et Monsieur le Professeur Gin.

A l'équipe de sénologie de l'institut Bergonié qui m'a fait découvrir une vraie vocation et m'a transmis la passion de cette belle spécialité : Gabrielle et Stéphane : merci.

A la merveilleuse équipe de Bayonne : David le grand chef, Charles, Inaki, Aude, Anne, Paul, JBB, Frédéric, Julia, Elisabeth, maman Brigitte et surtout papa Christophe. Je suis impatiente de vous retrouver !

Aux manipulateurs des équipes de jour et de nuit du CHU, de Bergonié et de Bayonne.

Liste des abréviations

ALAT : Alanine AminoTransferase

APRI : Aspartate-to-Platelet Ratio Index

ARFI : Acoustic Radiation Force Impulse

ASAT : Aspartate AminoTransferase

AUROC : Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve : aire sous la courbe

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

FS : FibroScan[®]

F : Fibrose

FOGD : Fibroscopie Oeso-gastro-duodénale

GGT : Gamma-Glutamyl Transpeptidase

GPVH : Gradient de Pression Veineuse Hépatique

HTA : Hypertension Artérielle

HTP: Hypertension Portale

IC : Intervalle de Confiance

ICC : Coefficient de Corrélation Intra-classe

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

IQR : InterQuartile Range : écart interquartile

kPa : Kilopascal

LR : Likelihood Ratio

LSM : mesure d'élasticité hépatique

LSPS : score combiné=élasticité hépatique x diamètre splénique / taux de plaquettes

MELD : Mayo End Stage Liver Disease

mm Hg : millimètre de mercure

m/sec : mètre par seconde

NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

PAL : Phosphatase Alcaline

PBH : Ponction Biopsie Hépatique

TP : Taux de Prothrombine

ROI : Region Of Interest : région d'intérêt

Se : Sensibilité

Spé : Spécificité

SSM : mesure d'élasticité splénique

SSI : Supersonic Shear Imaging

TIPS : Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

US : Ultrason

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VO : Varices Œsophagiennes

VOHR : Varices Œsophagiennes de Haut Risque

VPN : Valeur Prédicative Négative

VPP : Valeur Prédicative Positive

Table des matières

RESUME	12
INTRODUCTION	13
GENERALITES	16
I. CIRRHOSE ET HYPERTENSION PORTALE	17
A. Cirrhose : définition et épidémiologie	17
B. Hypertension portale : définition et épidémiologie	22
1. Définition	22
2. HTP et VO.....	23
II. METHODES INVASIVES DE DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE ET DE SES COMPLICATIONS	24
A. La ponction biopsie hépatique.....	24
B. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD).....	25
C. Mesure du gradient de pression veineuse hépatique (gradient porto cave) : GPVH.....	26
III. METHODES NON INVASIVES DE DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE ET DE SES COMPLICATIONS	29
A. Marqueurs biologiques et scores combinés	29
B. Approche physique non invasive.....	31
2. FibroScan®	32
a) Généralités et bases physiques	32
b) Déroulement de l'examen.....	35
c) Avantages et inconvénients.....	35
d) FS et fibrose hépatique	36
e) FS et cirrhose	37
f) FS et HTP.....	38
g) FS et rate.....	40
h) Intérêt pronostique du FS dans la cirrhose	41
3. ARFI	43
a) Généralités et bases physiques	43
b) Déroulement de l'examen.....	47
c) Avantages et inconvénients.....	48
d) ARFI et fibrose hépatique	49
e) ARFI et cirrhose	50
f) ARFI et HTP	51
g) ARFI et rate	51
h) Intérêt pronostic dans la cirrhose	52
4. Supersonic Shear Imaging (SSI)	53
a) Généralités et bases physiques	53
b) Déroulement de l'examen.....	57
c) Avantages et inconvénients.....	57
d) SSI et fibrose.....	58
e) SSI et cirrhose.....	59
f) SSI et HTP	60

g) SSI et rate	60
h) Intérêt pronostic dans la cirrhose	61
PRESENTATION DU TRAVAIL.....	62
I. OBJECTIFS	63
- Objectif principal :	63
- Objectif secondaire :	63
II. MATERIELS ET METHODES	64
A. Patients	64
2. Critères de non inclusion	64
3. Critères d'exclusion	65
B. Examens complémentaires	65
2. Mesures d'élasticité hépatique par méthode SSI	66
3. Paramètres clinico-biologiques	67
4. Mesures d'élasticité hépatique par FS	68
5. FOGD.....	68
C. Analyse statistique	70
III. RESULTATS	72
A. Reproductibilité inter et intra-observateurs des mesures d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI	72
B. Patients	77
C. Mesures d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI dans la population étudiée.....	80
D. Relation entre les tests diagnostiques non invasifs et la sévérité de la cirrhose	82
E. Valeurs diagnostiques des tests non invasifs pour la détection des varices œsophagiennes et des varices œsophagiennes de haut risque	90
F. Utilisation des mesures LSM et SSM par méthode SSI dans la pratique clinique.....	93
IV. DISCUSSION	96
A. Elasticité hépatique et splénique par méthode SSI et autres méthodes non invasives dans l'évaluation de la sévérité de la cirrhose	96
B. Elasticité hépatique et splénique par méthode SSI pour prédire la présence de VO/VOHR	98
C. Méthode SSI.....	100
D. Etude de la population.....	101
E. Limites de l'étude	102
PERSPECTIVES.....	103
CONCLUSION	105
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	106
TABLE DES ILLUSTRATIONS	116
I. Table des figures.....	116
II. Table des tableaux.....	117
ANNEXES	119
Annexe 1 : critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée (HAS 2006)	120
Annexe 2 : exemples de mesures LSM et SSM par méthode SSI (16).....	121
ARTICLE.....	122

RESUME

Contexte : L'élastographie est une approche non invasive prometteuse pour apprécier le degré de sévérité de la cirrhose et de l'hypertension portale. L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances des mesures d'élasticité hépatique et splénique par méthode Supersonic Shear Imaging (respectivement : LSM-SSI et SSM-SSI) pour le diagnostic non invasif de la sévérité de la cirrhose et pour prédire la présence de varices œsophagiennes (VO).

Méthode : Un total de 401 patients consécutifs, cirrhotiques, ayant une indication d'échographie doppler hépatique dans notre unité d'imagerie, a été inclus du mois de novembre 2012 au mois de mars 2014, de manière prospective. Pour chaque patient, nous avons mesuré : LSM-SSI, SSM-SSI, et LSM-FibroScan® (LSM-FS), et nous avons recueilli et analysé de multiples données clinico-biologiques témoignant de la sévérité de la cirrhose et de ses complications.

Résultats : Le taux d'échec de mesure était de 6,2% pour LSM-SSI, 29,2% pour SSM-SSI et 18,4% pour LSM-FS. Les valeurs de LSM-SSI étaient significativement corrélées aux scores de Child-Pugh et de MELD. Avec une VPN>90%, les cut-offs de LSM-SSI pour la présence de VO de haut risque hémorragique (VOHR), les antécédents d'ascite, les Child-Pugh B/C, les antécédents de rupture de VO et de décompensation clinique étaient respectivement de 12.8, 19, 21.4, 30.5 et 39.4 kPa. Les valeurs d'aire sous la courbe ROC de SSM-SSI, LSM-SSI et LSM-FS étaient respectivement de 0.80, 0.77, 0.73 pour la détection des VO et de 0.78, 0.75 et 0.71 pour la détection des VOHR. SSM-SSI était la seule variable significativement associée à la présence de VO ou de VOHR (respectivement $R^2=0.29$ pour total $R^2=0.36$, et $R^2=0.26$ pour total $R^2=0.32$).

Conclusion : LSM-SSI est un outil diagnostique utile pour le diagnostic non invasif de la sévérité de la cirrhose et de ses complications. SSM-SSI présente des résultats prometteurs dans la détection des VO. Toutefois cette technique paraît peu robuste avec un taux d'échec encore trop élevé pour une utilisation en pratique courante.

INTRODUCTION

Les maladies chroniques du foie constituent un véritable problème de santé publique. Leur prise en charge ainsi que leur pronostic sont largement basés sur la présence ou le développement d'une fibrose hépatique, qui peut survenir lors de toute hépatopathie chronique qu'elle soit d'origine virale, métabolique, alcoolique, auto-immune ou héréditaire. L'aggravation progressive de la fibrose hépatique va aboutir chez un certain nombre de patients au développement d'une cirrhose et de ses complications potentielles comme l'ascite, les hémorragies digestives sur rupture de varices œsophagiennes (VO), l'encéphalopathie et le carcinome hépatocellulaire (CHC). En France, la prévalence de la cirrhose est estimée de 2 000 à 3 300 cas par million d'habitants, avec une incidence annuelle de 150 à 200 cas par million d'habitants. Le nombre de décès liés à la maladie cirrhotique est estimé à 15 000 par an. Certaines des complications graves de la cirrhose, comme la décompensation oedémato-ascitique, l'encéphalopathie hépatique ou la survenue d'hémorragies digestives ont comme base physiopathologique le développement d'une hypertension portale (HTP). Pour de nombreuses équipes, le « gold standard » dans l'évaluation et la quantification de l'HTP est la mesure du gradient de pression veineuse porto-cave par cathétérisme veineux sus-hépatique, méthode invasive et à risque de complications (1,2). L'HTP peut également être diagnostiquée de façon indirecte par la recherche de VO par fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD), le développement de voies veineuses de dérivation étant lié à la gravité de l'HTP. La FOGD a l'avantage de pouvoir traiter par voie endoscopique les VO dépistées quand celles-ci sont de taille moyenne ou grosse, présentant alors un risque de rupture. Mais cet examen est invasif, nécessitant régulièrement la réalisation d'une anesthésie générale et ayant un coût important dans le cadre d'un dépistage.

L'évaluation non-invasive de la fibrose hépatique, apparue au début du XXIème siècle, a permis de révolutionner la prise en charge des malades atteints d'une maladie chronique du foie. Deux approches distinctes ont été développées ces

dernières années : l'une biologique consistant au dosage de marqueurs sanguins de fibrose hépatique, l'autre « physique » consistant à réaliser une mesure de l'élasticité hépatique.

Ainsi, l'élastographie impulsionnelle utilise une impulsion mécanique ou ultrasonore pour produire des ondes de cisaillement. La dureté ou élasticité du foie sera quantifiée par la mesure de la vitesse de propagation de ces ondes de cisaillement au sein du parenchyme hépatique. Le premier outil développé suivant cette approche physique est le FibroScan[®] (Echosens ; Paris, France ; FS). De nombreuses études ont confirmé l'efficacité de la mesure d'élasticité hépatique (LSM-FS) et sa reproductibilité dans le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose chez les patients atteints d'hépatopathie chronique (3,4). Au-delà de l'impact diagnostique, son intérêt est également pronostique puisqu'il a été montré que chez les patients cirrhotiques, il existe une relation entre le score du FS et la survenue d'une HTP cliniquement significative et notamment de VO de haut grade (5). Le FS a cependant des limites : échecs de mesure ou résultats non interprétables survenant respectivement dans 5 et 15% des cas, avec comme principaux facteurs limitant l'obésité (6) ou la présence d'ascite.

Depuis 2009, une nouvelle méthode diagnostique est apparue dans le domaine de l'élastographie hépatique. L'ARFI (Acoustic radiation force Imaging ; Virtual Touch[™], Siemens) est basée sur des principes physiques proches de ceux du FS, mais présente toutefois quelques différences fondamentales. Contrairement au FS, le système d'élastométrie impulsionnelle est directement incorporé sur un appareil d'échographie standard (Acuson ; Siemens Medical Solutions, Mountain view, Calif). L'onde de cisaillement est localisée, émise à partir d'une région fixée par l'opérateur. Ainsi, une évaluation de l'élasticité hépatique reste réalisable chez des patients en forte surcharge pondérale ou lorsque s'interpose un épanchement ascitique. Plusieurs études ont confirmé l'intérêt diagnostique de cette nouvelle méthode, qui semble, comme le FS, présenter une performance diagnostique satisfaisante surtout pour le diagnostic de fibrose sévère ou de cirrhose (7–11). L'ARFI Virtual Touch[™] pourrait également présenter un intérêt dans le dépistage des patients à haut risque de rupture de VO, mais les résultats restent controversés sur ce dernier point (12,13).

La recherche de l'HTP et surtout des VO, reste le réel enjeu de ces méthodes non invasives. Se basant sur la présence fréquente de la splénomégalie en cas

d'HTP, les mesures d'élastographie splénique se sont développées avec succès. De nombreux chercheurs ont prouvé l'intérêt des mesures d'élasticité splénique dans le diagnostic positif de la cirrhose, de l'HTP et dans le dépistage des VO en FS (14) ou en ARFI (12). La prédiction du grade des VO et du risque hémorragique reste cependant plus controversée quelque soit la technique d'élastographie utilisée.

Une société française (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) a très récemment conçu et développé une nouvelle évolution technologique dans le domaine de l'élastographie. La méthode ShearWave™ Elastography (SWE) ou Supersonic Shear Imaging (SSI) est également basée sur le principe de mesure de la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement dans les tissus mous. Contrairement à l'ARFI Virtual Touch™ et au FibroScan® où l'évaluation de la propagation d'une seule onde de cisaillement est réalisée à chaque mesure, la méthode SSI permet l'évaluation synchrone de la propagation de plusieurs fronts d'ondes de cisaillement émises sur une large gamme de fréquence, et donc la réalisation d'une multitude de mesures de vitesse de cisaillement. Cette nouvelle méthode de mesure d'élasticité apparaît prometteuse, avec une performance diagnostique comparable voire supérieure au FS ou à l'ARFI dans l'évaluation non-invasive de la fibrose hépatique (15–17).

Aucune étude n'a à ce jour évalué la faisabilité et l'intérêt diagnostique des mesures d'élasticité hépatique (LSM-SSI) et splénique (SSM-SSI) par ShearWave™ Elastography pour le diagnostic de sévérité de l'atteinte cirrhotique.

Dans cette étude prospective, nous avons souhaité évaluer les performances diagnostiques des mesures d'élasticité hépatique et splénique par SSI dans l'évaluation de la sévérité de la cirrhose, et de ses complications potentielles telles que l'HTP et les VO.

GENERALITES

I. CIRRHOSE ET HYPERTENSION PORTALE

A. Cirrhose : définition et épidémiologie

La définition de la cirrhose est histologique. C'est une affection irréversible et diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle évolutive ou non qui désorganise l'architecture lobulaire normale et la formation de nodules. Il en résulte trois conséquences : l'insuffisance hépatocellulaire (déficit fonctionnel lié à la diminution du nombre des hépatocytes et à la mauvaise qualité de leur vascularisation), l'hypertension portale et un état précancéreux (le développement d'un carcinome hépatocellulaire sur foie remanié est fréquent après 15 à 20 ans d'évolution de la cirrhose). Les principales causes de cirrhose de l'adulte sont : l'alcool (50 à 75% des cas), les hépatites virales (15 à 25 % des cas pour l'hépatite C et 5 % des cas pour l'hépatite B) et les NAFLD (15 % des cas). Les autres causes sont plus rares : hémochromatose génétique, cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, maladie de Wilson, déficit en alpha 1 antitrypsine, cirrhose biliaire secondaire, etc... Les cirrhoses sont responsables de 15 000 décès par an en France.

Le diagnostic positif de cirrhose repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et sur l'interrogatoire du patient (recherche étiologique) mais l'analyse histologique réalisée après ponction biopsie hépatique (PBH) reste le « gold standard » pour le diagnostic de certitude. Ainsi, la PBH est considérée comme un examen de référence, fiable. Il existe cependant des erreurs liées à l'échantillonnage ainsi que des complications plus ou moins graves, rendant cet examen invasif et coûteux.

La classification clinico-biologique de la cirrhose la plus connue est celle de Child-Turcotte-Pugh (**tableau 1**) qui définit 3 stades de gravité croissante. Ceux-ci se définissent en totalisant des points selon le dosage de la bilirubinémie, de l'albuminémie, du taux de prothrombine (TP) et selon la présence ou non d'ascite et d'encéphalopathie hépatique (**ANNEXE 1**).

Tableau 1 : Score de Child-Pugh (INR : international normalized ratio: TP : taux de prothrombine).

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine (µmol/l)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:
Child-Pugh A (5-6 points): survie à 1 an de 100%
Child-Pugh B (7-9 points): survie à 1 an de 80%
Child-Pugh C (10-15 points): survie à 1 an de 45%

Source : Scores en hépatologie: Child-Pugh, MELD et Maddrey. Médecine ambulatoire.2010.(18)

Récemment un score biologique, le score de MELD (Mayo End Stage Liver Disease) a été proposé :

$$\text{MELD} = 3,78 \times \ln(\text{bilirubinémie (mg/dL)}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{créatinémie (mg/dL)}) + 6,43$$

Le score est bloqué à 40, le score de 40 étant le plus grave. Le MELD a été initialement développé pour prédire la survie des patients après pose élective de TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), s'appliquant donc plutôt à des patients souffrant d'une maladie cirrhotique décompensée (19). Il a ensuite été validé pour prédire le risque de mortalité à trois mois sur d'importants collectifs de patients souffrant d'une grande variété de maladies chroniques du foie (20). Utile dans nombre de situations cliniques en hépatologie (**tableau 2**), c'est surtout en transplantation hépatique que le score MELD s'est imposé. Ce score permet dans un premier temps d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une transplantation

(MELD >15 hormis certains cas particuliers de CHC), qui doivent être référés à un centre de transplantation pour évaluation (21).

Tableau 2 : Principaux intérêts du MELD. (PBS : péritonite bactérienne spontanée ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; TIPS : transjugular intrahepatic portosystemic shunt).

		Fréquence d'utilisation
Transplantation hépatique	MELD > 15: bénéfice de transplantation. Référer à un centre de transplantation pour évaluation. Le MELD détermine l'ordre de priorité sur la liste d'attente, hormis quelques exceptions (CHC)	+++
Sélection des patients pour pose de TIPS	MELD < 8: bon pronostic MELD > 18: moins bon pronostic MELD > 24: mortalité réthibitoire. Ad transplantation	++
Hépatite alcoolique	Prédiction du risque de mortalité à 90 jours: www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.htm MELD > 18: indication à une corticothérapie en l'absence de contre-indication (études rétrospectives)	++
Intervention chirurgicale majeure (digestive, orthopédique ou cardiaque)	Prédiction du risque de mortalité postopératoire à 1 sem., 1 mois, 3 mois, 1 an et 5 ans: www.mayoclinic.org/meld/mayomodel9.htm	++
Syndrome hépatorénal de type 2	MELD < 20: survie médiane 11 mois MELD ≥ 20: survie médiane 3 mois	(+)
Cirrhose avec sepsis non lié à une PBS	Le MELD a été décrit comme le seul facteur significatif prédisant la mortalité dans cette situation: MELD < 20: survie à 3 mois > 90% MELD ≥ 20: survie à 3 mois: 60%	(+)

Source : Scores en hépatologie: Child-Pugh, MELD et Maddrey. Médecine ambulatoire.2010.(18)

Ce score s'est révélé fiable quelle que soit l'étiologie de la cirrhose. Il comporte cependant des limites :

- le MELD ne considère pas les complications de l'hypertension portale (ascite, encéphalopathie hépatique, varices œsophagiennes), qui influencent pourtant le risque de mortalité,
- il peut exister des variations dues aux méthodes de mesure pouvant différer entre les laboratoires.

Le terme classique de cirrhose " compensée " définit un état où la cirrhose n'a pas de manifestations fonctionnelles, ni de complications de la maladie. Elle correspond au stade A de la classification de Child-Pugh. L'examen trouve une hépatomégalie, qui n'est pas constante. Le foie est dur, à bord inférieur régulier et tranchant, indolore. Les signes les plus constants sont des symptômes cutanés d'insuffisance hépatocellulaire (angiomes stellaires, siégeant dans le territoire de la veine cave supérieure, érythrose palmaire, agrandissement de la lunule de l'ongle). Il

peut exister des signes d'hypertension portale (splénomégalie de volume variable, inconstante et surtout circulation collatérale abdominale).

La cirrhose est dite décompensée lorsqu'elle devient symptomatique (principalement devant la survenue d'une ascite, d'un ictère, ou d'une encéphalopathie) ou lorsqu'elle s'associe à une ou des complications (rupture de VO, HTP, insuffisance hépatocellulaire, ou CHC). Les principales manifestations de la décompensation sont donc :

- la décompensation oedémato-ascitique :

L'ascite est une complication fréquemment révélatrice de la cirrhose, et marque une aggravation de la maladie hépatique. Elle se développe chez 30 % des patients cirrhotiques au cours de l'évolution de l'hépatopathie. L'ascite est une complication secondaire à l'hypertension portale et à l'insuffisance hépatocellulaire. En réponse à l'action de substances vasodilatatrices, un syndrome d'hypercinésie circulatoire se développe avec une augmentation du débit sanguin dans le territoire porte, et provoque une diminution des résistances vasculaires périphériques provoquant une hypovolémie efficace. Celle-ci entraîne l'activation de systèmes vasoconstricteurs et antinatriurétiques favorisant la rétention hydrosodée, qui précède et entretient la formation d'ascite. Elle est soit spontanée, soit déclenchée par une hépatite alcoolique aiguë, une infection, une hémorragie digestive ou encore une intervention chirurgicale. En l'absence de cause évidente, il faut toujours traquer le carcinome hépatocellulaire.

L'ascite réfractaire survient chez 5-10% des cirrhotiques avec un taux de mortalité de plus de 50% à 2 ans. Elle est parfois associée à d'autres complications comme l'infection du liquide d'ascite ou le syndrome hépato-rénal reflétant la gravité du pronostic de ces patients.

- L'ictère :

Dans la majorité des cas, il est en rapport avec l'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire : soit spontanément, de mauvais pronostic surtout s'il est intense et persistant ; soit au décours d'une autre complication : hémorragie digestive, infection, etc... Cependant il faut toujours rechercher une autre cause : hépatite alcoolique surtout, hépatite virale (surtout B ou C), carcinome hépatocellulaire, etc ...

- L'hémorragie digestive sur rupture de varices :

Les VO ou varices gastriques sont présentes chez 30 % des patients atteints de cirrhose compensée et 60 % des patients ayant une cirrhose décompensée. La mortalité d'un épisode hémorragique est estimée à 20%. En l'absence de traitement préventif, le risque de récurrence hémorragique peut atteindre 70% à 1 an et est une cause majeure de décès. En première intention les traitements sont endoscopiques, médicamenteux (bêta-bloquants non cardiosélectifs). En cas d'échec, la mise en place d'un shunt intrahépatique portosystémique transjugulaire (TIPS) est préconisée et en dernier recours la transplantation hépatique est envisagée.

- L'encéphalopathie hépatique :

C'est une complication neuropsychiatrique de la cirrhose. Les manifestations cliniques vont des changements de personnalité subtils et des troubles du sommeil au coma. On distingue 3 stades évolutifs : le stade I associant des troubles du comportement, un astérisis (ou flapping tremor : trouble du maintien de l'attitude mise en évidence par la position des bras et des mains tendus, doigts écartés) et un foetor hepaticus (odeur « pomme pourrie » de l'haleine) ; le stade II associant des troubles du comportement (alternance agitation – torpeur, incohérence des propos) ; et le stade III avec des troubles de la conscience, un coma réactif, puis aréactif, sans signes de focalisation ainsi que des crises convulsives tonico-cloniques.

La morbi-mortalité est réelle en cas de forme chronique ou mal contrôlée par les traitements médicaux.

- Les autres complications : complications pulmonaires ou carcinome hépatocellulaire.

B. Hypertension portale : définition et épidémiologie

1. Définition

L'hypertension portale est définie soit par une augmentation de la pression portale au-delà de 15 mm Hg, soit par une élévation du gradient de pression porto-cave au-delà de 5 mm Hg (définition de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, version 2006). La seconde définition est préférée car elle explique le développement de la circulation collatérale porto-systémique et le risque d'hémorragie digestive. Ce dernier apparaît lorsque le gradient dépasse 12 mm Hg.

L'HTP est dite cliniquement significative si le gradient dépasse 10 mm Hg ou s'il existe l'une ou plusieurs des complications graves : présence de VO ou d'hémorragie par VO ou présence d'ascite (22).

Au cours de la cirrhose, l'HTP résulte de la combinaison d'une augmentation des résistances intra-hépatiques et du débit sanguin portal. L'augmentation des résistances intra-hépatiques résulte d'une part, d'une cause mécanique et d'autre part, de phénomènes vasoactifs responsables d'une vasoconstriction. La composante mécanique est secondaire aux modifications anatomiques et architecturales du foie. Par ailleurs, au cours de la cirrhose, il existe un déficit intra-hépatique en monoxyde d'azote (NO), une substance vasodilatatrice et une augmentation de la synthèse d'endothéline-1, un peptide vasoconstricteur. Il en résulte un déséquilibre entre les substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices avec pour conséquence une vasoconstriction secondaire contribuant à majorer les résistances intra-hépatiques et ainsi la pression portale. De plus, l'HTP est caractérisée par une hypercinésie circulatoire associée à une vasodilatation artérielle splanchnique et systémique, en partie liée à une production excessive de NO, une augmentation de l'index cardiaque et une diminution des résistances vasculaires systémiques qui entretiennent et aggravent l'HTP en augmentant le débit sanguin portal (23).

La splénomégalie joue un rôle important dans la physiopathologie de l'HTP causée par une augmentation de l'afflux splanchnique. Même si la présence d'une

splénomégalie est souvent présentée comme un marqueur indirect d'HTP et de cirrhose, la relation entre la taille de la rate, le degré d'HTP et la présence de VO reste controversée (24–26).

L'hypertension portale entraîne souvent une leucopénie et/ou une thrombopénie (par hypersplénisme) qui a exceptionnellement des conséquences cliniques. L'hypertension portale contribue à la formation de l'ascite.

L'augmentation du gradient de pression hépatique conduit à la formation de veines collatérales porto-systémiques, qui se fait habituellement dans plusieurs territoires vasculaires : l'estomac et l'œsophage vers la veine azygos, puis la veine cave inférieure à l'origine des varices œsogastriques, le rectum par la veine mésentérique inférieure et l'ombilic par la reperméabilisation de la veine ombilicale.

2. HTP et VO

La principale complication de l'hypertension portale est l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophago-gastriques ou par gastropathie congestive. La prévalence des varices œsophago-gastriques chez les patients cirrhotiques tous stades confondus est de 30 à 40%, 30% sur cirrhose compensée et 60% sur cirrhose décompensée. Les VO sont présentes chez environ 55% des patients au moment du diagnostic initial de cirrhose (27). Une hémorragie par rupture de VO est retrouvée dans 2/3 des cas dans l'année du diagnostic. Au cours de l'évolution, l'incidence de nouvelles VO est d'environ 5% par an et la croissance des VO survient avec un taux entre 5 et 12% par an. La mortalité actuelle des hémorragies variqueuses est encore d'environ 15% à 20% à six semaines (contre 50% dans les années 1970) malgré des avancées thérapeutiques majeures. 5 à 8% des patients décèdent dans un délai de 48 heures par hémorragie non contrôlée (23).

La présence de varices œsophagiennes est un facteur prédictif de mortalité chez le patient cirrhotique : cette complication est la première cause de mortalité au cours de la cirrhose, responsable de 25% des décès à 5 ans (28,29). Dans de nombreuses analyses multi variées d'études randomisées, la mortalité augmente en cas de rupture avec l'âge, le score Child-Pugh, la présence d'ascite et d'encéphalopathie (30,31). La prévention primaire des VO réduit la morbi-mortalité des patients ainsi que les coûts de santé.

II. METHODES INVASIVES DE DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE ET DE SES COMPLICATIONS

A. La ponction biopsie hépatique

Le diagnostic de cirrhose repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et sur l'interrogatoire du patient (recherche étiologique) mais seule la ponction biopsie hépatique (PBH) est considérée comme l'examen de référence. Il est presque toujours possible de la réaliser : en cas de contre-indication à la voie transpariétale, elle peut être réalisée par voie transjugulaire. Lorsque l'examen histologique du fragment prélevé montre l'aspect caractéristique de la cirrhose, le diagnostic est certain (spécificité proche de 100 %) et la concordance inter et intra-observateurs est excellente. De nombreux scores histologiques ont été proposés comme le score METAVIR utilisé pour quantifier l'atteinte tissulaire du foie d'un porteur d'une hépatite virale chronique (B ou C surtout).

Le score METAVIR associe 2 chiffres : le premier repéré par la lettre A (pour activité) est échelonné de 0 à 3. Il traduit l'activité de l'hépatite (inflammation et nécrose), donc sa rapidité d'évolution. Le second repéré par la lettre F (pour fibrose) caractérise les lésions fibreuses déjà existantes sur le foie. Il est gradué de 0 à 4 :

- ACTIVITE : - A0 = sans activité, - A1 = activité minime, - A2 = activité modérée, - A3 = activité sévère
- FIBROSE : - F0 = sans fibrose, - F1 = fibrose portale sans septa, - F2 = fibrose portale et quelques septa, - F3 = fibrose septale pré-cirrhose, - F4 = cirrhose

Un fragment biopsique mesurant au moins 10 mm de long ou comportant au minimum 6 espaces portes est nécessaire pour évaluer le stade de la fibrose. La PBH est considérée comme l'examen de référence, fiable, pour le diagnostic de cirrhose. Il existe cependant des erreurs liées à l'échantillonnage. Le diagnostic de cirrhose peut être sous-estimé. Le taux de faux négatifs a été évalué en moyenne à 24 % dans une revue de la littérature lorsque la biopsie était effectuée par voie transpariétale (32).

La plupart des complications de la biopsie surviennent dans les 24 premières heures après le geste. Les complications majeures surviennent dans les 3 à 6 heures suivant le geste. Les complications les plus fréquentes sont mineures : douleur et malaise vagal. Les plus graves sont plus rares : hémorragie, péritonite biliaire, perforation d'un organe intra-abdominal, pneumothorax. Le risque de décès est faible, lié surtout aux complications hémorragiques. La fréquence des complications augmente avec le nombre de passages. Elle diminue avec l'expérience de l'opérateur et le repérage échographique.

Enfin, le coût financier de la PBH varie entre 550 et 850 euros selon sa réalisation en hospitalisation ambulatoire ou de 24 heures. Il faut également noter les coûts indirects (absentéisme, arrêt de travail) induits par l'hospitalisation.

B. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD)

La réalisation d'une FOGD permet de détecter précocement d'éventuelles VO ou varices gastriques, puis de surveiller leur progression en taille pour réaliser un traitement préventif afin de diminuer le risque d'hémorragie. Les principaux facteurs prédictifs du risque hémorragique sont : la taille des varices, la présence de signes rouges à leur surface et la classification de Child-Pugh (33).

Les VO sont classées en 3 grades, en fonction de leur aspect endoscopique :

- Grade I : varices s'aplatissant à l'insufflation.
- Grade II : varices ne s'aplatissant pas à l'insufflation, avec intervalles de muqueuse saine, occupant moins du tiers de la lumière œsophagienne, non confluentes.
- Grade III : grosses varices ne s'aplatissant pas à l'insufflation, occupant plus du tiers de la lumière œsophagienne, confluentes.

Un examen endoscopique est justifié chez tous les malades au moment du diagnostic de la cirrhose (34). Cette fibroscopie sera répétée à de multiples reprises au cours du suivi du patient. Elle présente l'avantage de pouvoir traiter d'emblée des varices et donc de diminuer le risque hémorragique. Mais elle représente un coût financier non négligeable et une augmentation des risques pour le patient, liés à l'anesthésie ou au caractère invasif du geste.

La prévention primaire consiste à dépister et traiter des patients qui n'ont jamais présenté d'hémorragie ; la prévention secondaire consiste à prévenir les récurrences. La technique d'éradication des VO par ligature est devenue le traitement préventif de choix de la récurrence hémorragique par rupture de VO. Elle remplace la technique par sclérose du fait d'un délai d'éradication plus rapide pour un nombre et une gravité des complications moindre (conférence de Baveno V). L'incidence des complications après ligature de VO varie de 3,3 % à 11 %. La mortalité après ligature en prévention de la récurrence hémorragique varie de 7 % à 22 %, mais ne semble pas, dans la majorité des cas, imputable à la technique. La complication la plus fréquente est l'apparition d'ulcères œsophagiens asymptomatiques, parfois hémorragiques. Une dysphagie survient souvent dans les heures qui suivent l'examen, cédant spontanément en 24 à 48 heures. Les complications infectieuses (bactériémie, infection de liquide d'ascite...) sont rares et ne justifient pas la prescription d'antibiothérapie systématique lors des séances répétées d'éradication des VO.

C. Mesure du gradient de pression veineuse hépatique (gradient porto cave) : GPVH

La mesure du gradient de pression veineuse hépatique est le gold standard pour évaluer la sévérité de l'hypertension portale. Ce gradient de pression hépatique est la différence entre la pression veineuse portale estimée par la pression dans une veine sus-hépatique bloquée ou occlue et la pression veineuse sus-hépatique libre. La pression hépatique bloquée est similaire à la pression porte en cas de cirrhose alcoolique ou virale. Le gradient de pression hépatique est donc la différence des pressions entre le territoire porte et le territoire cave.

La valeur du gradient de pression hépatique chez une personne normale, à jeun et au repos, allongée, est comprise entre 1 et 4 mm Hg. Il existe une hypertension portale quand le gradient de pression hépatique est égal ou supérieur à 5 mm Hg. Enfin, la valeur et les modifications du gradient de pression dépendent de plusieurs facteurs : la pression porte, le débit sanguin porte, la pression artérielle, le débit sanguin de l'artère hépatique et la résistance vasculaire intra-hépatique.

Les modalités pratiques de l'examen consistent à introduire un cathéter sous anesthésie locale dans une veine périphérique (jugulaire interne, fémorale ou

brachiale) et à le guider sous contrôle radioscopique dans une veine hépatique, le plus souvent la veine hépatique droite. Le cathéter est ensuite poussé dans une petite veine jusqu'à une position bloquée et la pression mesurée est la pression hépatique bloquée. Une pression hépatique occlue peut être mesurée à l'aide d'un cathéter à ballon ; cette pression est identique à la pression hépatique bloquée. Le cathéter est ensuite tiré et la pression hépatique libre est mesurée quand l'extrémité distale du cathéter est près de la jonction entre la veine hépatique et la veine cave inférieure. Cet examen est indolore mais doit être réalisé par un médecin expérimenté.

En cas de maladie aiguë ou chronique du foie, la pression dans la veine porte augmente et donc le gradient de pression hépatique est élevé (1,35). Cette hypertension portale peut être modérée quand le gradient de pression est compris entre 5 et 10 mm Hg ou importante quand ce gradient est supérieur à 10 mm Hg ; dans ce dernier cas, il existe un risque de complications.

Chez les malades atteints de cirrhose asymptomatique compensée (HTP cliniquement non significative), le gradient de pression est le plus souvent inférieur à 10 mm Hg. Chez les malades atteints de cirrhose décompensée (HTP cliniquement significative), le gradient de pression est supérieur à 10 mm Hg avec un risque élevé de rupture de varices à partir de 12 mm Hg (1).

Il a été montré que l'administration de certaines substances vasoactives pouvait diminuer le gradient de pression hépatique chez des malades atteints de cirrhose. Ces études hémodynamiques ont surtout été effectuées avec des bêta-bloquants non sélectifs parfois associés à des dérivés nitrés.

La relation entre les effets hémodynamiques et la prévention des hémorragies digestives chez les malades traités par des bêta-bloquants est controversée (2). Certaines études n'ont pas trouvé de relation entre le degré de la diminution du gradient de pression et le risque d'hémorragie digestive alors que d'autres études ont montré que le risque d'une première hémorragie digestive ou le risque de récurrences hémorragiques était significativement moins important chez les malades qui diminuaient leur gradient de pression de plus de 20 % ou qui diminuaient leur gradient de pression au dessous de 12 mm Hg (2). Ces résultats sont hétérogènes et dépendent de plusieurs facteurs : le délai entre les deux mesures hémodynamiques, les traitements associés, l'abstinence chez les alcooliques et la sévérité de la cirrhose. En pratique, il est vraisemblable qu'une diminution du gradient de plus de

20 % soit associée à une efficacité clinique mais une telle diminution est assez rarement observée puisqu'il faut diminuer le gradient de pression de 4 mm Hg ou plus pour un malade qui a un gradient de 18 mm Hg, alors que le gradient de pression diminue habituellement de 1 à 3 mm Hg.

Plusieurs études ont évalué le gradient de pression comme facteur prédictif de la survie chez les malades atteints de cirrhose (2). Les résultats sont discordants pour établir si le gradient de pression veineuse est un facteur pronostic indépendant de la survie chez les patients cirrhotiques. Comme pour les études pharmacodynamiques, il n'existe pas d'explications simples pour comprendre les discordances des résultats. L'explication la plus plausible est que le gradient de pression est corrélé avec la sévérité de la cirrhose : plus il est élevé, plus la cirrhose est grave et plus la survie est diminuée.

III. METHODES NON INVASIVES DE DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE ET DE SES COMPLICATIONS

Le développement de méthodes diagnostiques non invasives est un enjeu important de santé publique. Il consiste à développer des méthodes qui diminuent les risques de complications des examens diagnostiques, les risques liés à l'anesthésie, les coûts de santé et qui favorisent la compliance des patients dans le dépistage et la prévention des complications de la cirrhose.

Les outils de mesure de l'élasticité du foie par élastographie impulsionnelle et les scores biologiques de mesure de la fibrose hépatique (Fibrotest®, Fibromètre® ou Hépascore), que nous allons étudier, sont inscrits dans la nomenclature des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie depuis mai 2011, uniquement dans le cadre des indications recommandées par la HAS (essentiellement le diagnostic initial et le suivi d'hépatopathie virale C) et dans la limite d'une fois par an, sauf en présence de facteur de risque d'évolution rapide vers la cirrhose. Le tarif de l'acte d'élastographie impulsionnelle est de 31,29 euros.

A. Marqueurs biologiques et scores combinés

Les marqueurs biologiques directs, comme l'acide hyaluronique, ou indirects, se sont développés ces dernières années comme méthode d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique en alternative à la ponction biopsie hépatique.

Concernant l'acide hyaluronique, les valeurs de performance diagnostique sont très variables en fonction des études, y compris pour des seuils proches, ce qui pourrait s'expliquer par un problème de variabilité inter-laboratoire.

La plupart des études ayant utilisé l'acide hyaluronique présentent des biais ; les seuils utilisés sont différents d'une étude à l'autre et les valeurs de performance diagnostique très variables. Ainsi, malgré des AUROCs intéressantes (supérieures à 0,8) dans certaines études, l'HAS ne considère pas ce marqueur comme un marqueur fiable de fibrose.

Les marqueurs biologiques sériques indirects sont utilisés pour calculer le score de fibrose à partir des paramètres biologiques mesurés. L'intérêt de ces scores repose sur le fait qu'aucun marqueur isolé de la fibrose n'est capable de prédire le stade de fibrose de manière suffisamment sensible et spécifique mais, en revanche, leur association et leur pondération au sein d'un algorithme permettent d'atteindre des performances diagnostiques suffisantes et d'éviter ainsi un certain nombre de biopsies (36). Les trois tests validés par la HAS dans certaines indications sont le Fibrotest® (37), l'Hépascore (38) et le Fibromètre® (39), qui associent différentes combinaisons de paramètres biologiques.

Le **tableau 3** répertorie ces différents marqueurs biologiques indirects, ainsi que leurs performances diagnostiques (36). Aucun de ces marqueurs biologiques n'a été validé seul ou en score combiné biologique dans le diagnostic non invasif de l'HTP et de la présence de VO.

Tableau 3 : Caractéristiques et performances diagnostiques des principaux marqueurs biologiques indirects d'évaluation de la fibrose hépatique utilisables en clinique.

Tests	Variables	Pathologie	Objectif diagnostique	Performances (AUROC)
APRI [5]	ASAT, Plaquettes	VHC	F2 F4	0,76/0,80 0,82/0,89
Fib4 [6]	Âge, ASAT, ALAT, plaquettes	VIH-VHV	F2	0,76–0,85
Fibrotest [2]	A2M, GGT, haptoglobine, apoA1, bilirubine totale	VHC	F2 F4	0,78/0,85 0,89–0,92
Hépascore [3]	Âge, sexe, AH, A2M, GGT, bilirubine	VHC	F2 F4	0,82/0,85 0,89/0,94
Fibromètre V virus [4]	Âge, AH, A2M, TP, plaquette, urée, ASAT	VHC, VHB	F2 F4	0,89 0,9
Fibromètre A alcool	Âge, AH, A2M, TP	Alcool	F2	0,96
Fibromètre S stéatopathie	ASAT, ALAT, plaquette, ferritine, glycémie, poids, âge	Stéatopathie	F2	0,96

A2M: alpha-2 macroglobuline ; TP: taux de prothrombine ; AH: acide hyaluronique ; ASAT: aspartate aminotransférase ; GGT: gamma glutamyl transpéptidase ; AUROC: aire sous la courbe *receiver operating characteristic*.

Source : Frulio N, et al. *Diagn and Interv Imag* 2013 (36)

[5]= Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(2):518—26. [6]= Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46(1):32—6. [2]= Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357(9262):1069—75. [3]= Adams LA, Bulsara 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;51(10):1867—73. [4]= Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42(6): 1373—81.

B. Approche physique non invasive

1. Echographie en mode B

L'échographie abdominale et le doppler du tronc porte fournissent des éléments séméiologiques permettant de rechercher une HTP : l'augmentation du diamètre du tronc porte, la diminution de vitesse du flux portal voire l'inversion de son flux, l'apparition d'une hyperartérialisation hépatique, la présence d'une ascite, d'une splénomégalie ou le développement de voies veineuses de dérivation. Cependant, l'échographie est un examen opérateur-dépendant, ce qui se traduit par une variabilité prononcée des mesures de débitmétrie portale (40).

De plus, certains de ces signes surviennent à des stades avancés ce qui limite leur intérêt dans le cadre d'un dépistage précoce.

Certains scores combinant des critères biologiques et/ou morphologiques ont été proposés pour le diagnostic non invasif de l'HTP et notamment de la présence de VO avec des résultats controversés.

Le principal exemple est le score : **Taux plaquettes / diamètre rate.**

Giannini et al. (41) montraient sa significativité dans la détection des VO dans une population de 218 cirrhotiques d'étiologies variables avec un cut-off de 909 (Se=91,5% et Spé=67%, VPP=76,6%, VPN=87%). Ce résultat controversé dans la littérature a depuis été remis en cause notamment par Barrera et al. (42), Stefanescu et al. (14) plaidant pour une faible fiabilité de ce score avec des sensibilités et des spécificités sous-optimales pour ce même cut-off (Barrera et al. (42) : Se=76,9%, Spé=74,2% et VPN=77,8%).

2. FibroScan®

a) Généralités et bases physiques

Le FS (Échosens, Paris, France) (**figure 1**) est un système mis au point il y a une dizaine d'années environ, basé sur la technique de l'élastographie impulsionnelle. La sonde consiste en un transducteur ultrasonore (3,5 MHz) monté sur l'axe d'un transducteur électrodynamique (vibreux). Le FS calcule une estimation de l'élasticité du tissu à partir de la mesure de la vitesse de propagation de l'onde engendrée par une vibration (impulsion mécanique). La vitesse de propagation est directement reliée à la dureté du milieu et est définie par le module de Young. Plus la vitesse de l'onde est rapide, plus le milieu est dur. Cette estimation est exprimée en kilopascal. Le score d'élasticité est mesuré entre 25 et 65 mm de profondeur à partir de la surface de la peau dans une fenêtre de 1 × 4 cm : le volume hépatique évalué est donc 100 fois plus important que le volume apprécié lors d'une biopsie. Les valeurs obtenues sont comprises entre 2,5 et 75 kPa. La valeur moyenne d'élasticité hépatique chez les sujets « normaux » est de $5,81 \pm 1,54$ kPa chez l'homme et de $5,23 \pm 1,59$ kPa chez la femme (43).

Grâce à son caractère innovant, cette technique a fait l'objet de nombreuses publications.

La HAS a validé son utilisation dans « l'évaluation d'une hépatite C chronique non traitée et sans comorbidité chez l'adulte hors diagnostic évident de cirrhose » et dans « l'évaluation d'une hépatite chronique virale C non traitée avec co-infection par le VIH chez l'adulte hors diagnostic évident de cirrhose ».

Son utilisation est aussi recommandée par l'EASL (European Association for the Study of the Liver) dans la prise en charge des patients porteurs d'une hépatite chronique virale C (44).

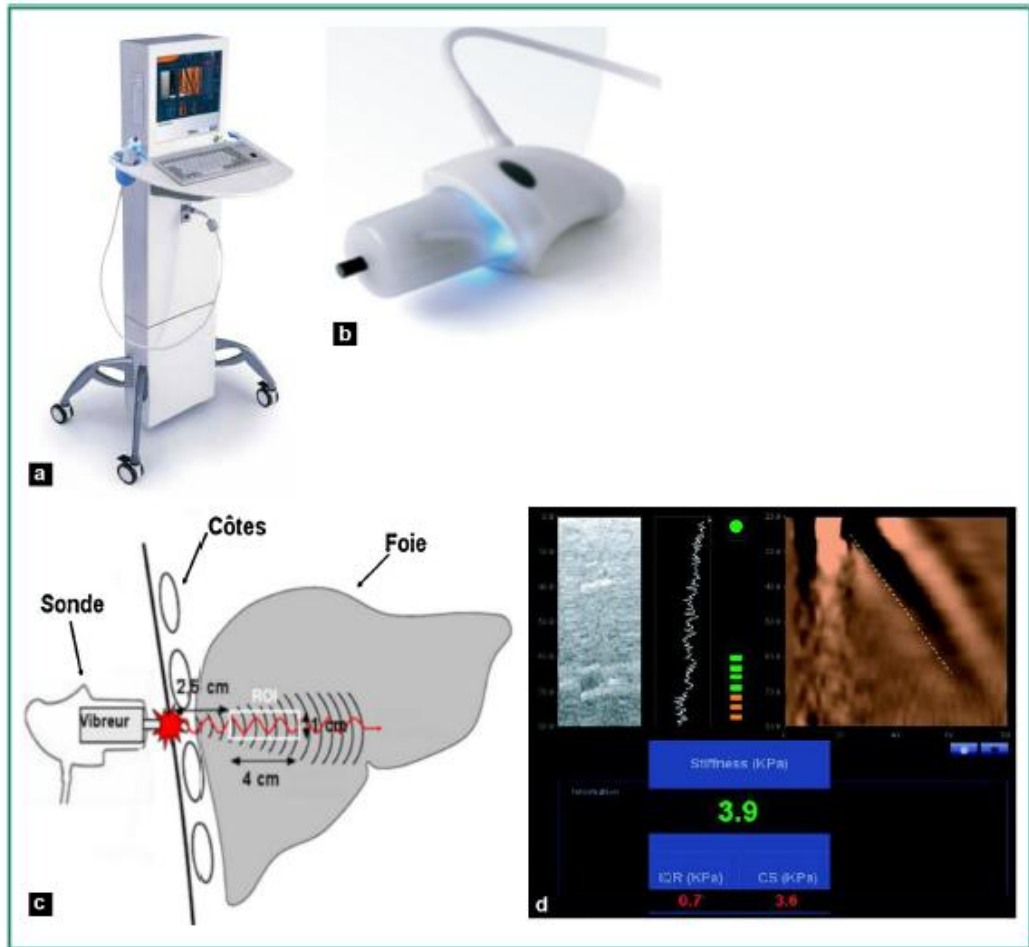


Figure 1. Fibroscan®: a: appareil Fibroscan®; b: sonde Fibroscan®; c: schéma résumant le principe d'une mesure; d: exemple de résultat fourni par l'appareil.

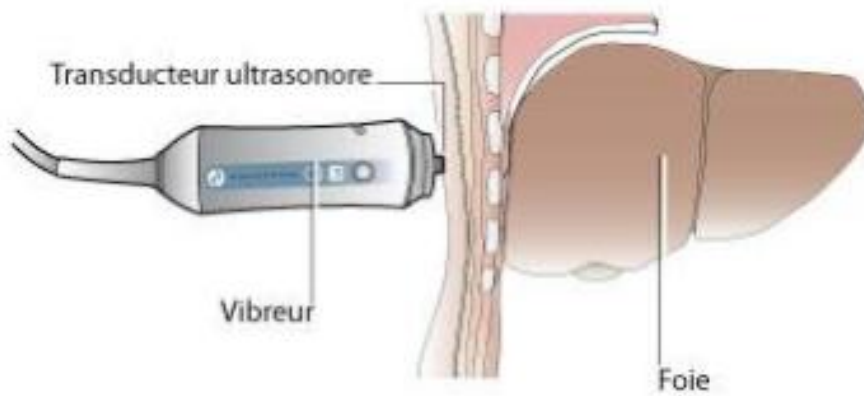
a.



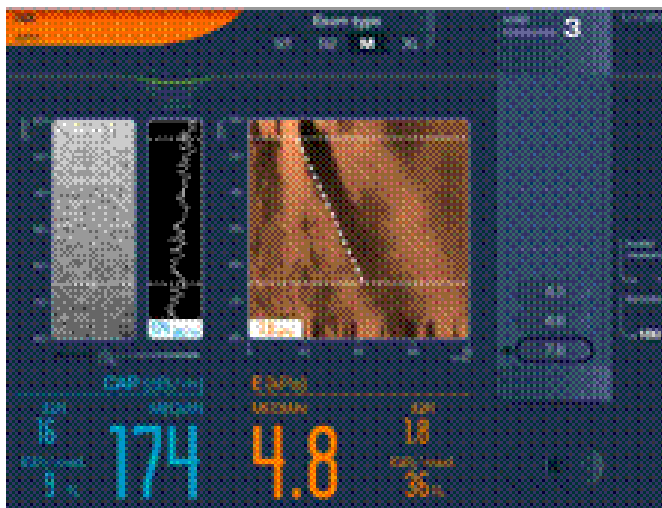
b.



c.



d.



e.

Figure 1 : FibroScan® (a. présentation générale (36), b. appareillage, c. positionnement, d. représentation schématique du positionnement de la sonde, e. reproduction de l'écran de mesure).

b) Déroulement de l'examen

L'examen est indolore. Sa durée est d'environ cinq à dix minutes. Le patient est placé en décubitus dorsal, bras droit levé placé sous la tête pour dégager l'hypochondre droit en cas de mesure hépatique (bras gauche levé en abduction pour dégager l'hypochondre gauche en cas de mesure splénique). Pour le foie, les mesures s'effectuent dans le foie droit au travers d'un espace intercostal, à l'intersection de la ligne axillaire moyenne et de la ligne transversale à hauteur de l'appendice xiphoïde. L'examen est constitué de 10 à 20 mesures maximum. Le résultat donné par l'appareil est exprimé en kilopascal et correspond à la médiane de dix mesures. L'interprétation du résultat en équivalent METAVIR (F0 à F4) est déterminée par le médecin expert, en fonction notamment de la valeur seuil d'élasticité établie dans la littérature. L'appareil affiche aussi l'IQR (Interquartile Rang) et le taux de réussite (nombre de mesures obtenues par rapport au nombre de tirs effectués).

Même si le résultat du FS n'est pas opérateur-dépendant, l'interprétation du résultat est médicale et doit prendre en compte tous les éléments cliniques, biologiques et morphologiques de la maladie.

Un échec est défini par un ratio $IQR/LSM > 0,30$ chez des patients avec $LSM \geq 7,1$ kPa (45).

c) Avantages et inconvénients

Les avantages du FS sont nombreux : la technique est rapide, indolore ; les résultats sont immédiatement disponibles. La reproductibilité intra et inter-observateurs est excellente avec un ICC de 0,98 (46).

Les inconvénients de la méthode sont souvent en rapport avec la technique : difficulté de mesure en cas d'espace intercostal étroit, de paroi thoracique épaisse, d'obésité, mesure impossible en cas d'ascite, avec un taux d'échec moyen et/ou des résultats non fiables dans 15,8 % des cas (47). Le problème du surpoids est contourné par la mise au point d'une sonde « XL », adaptée à la réalisation de

l'élastométrie chez les patients obèses (l'utilisation de la sonde XL en cas d'échec de la sonde M permettrait d'obtenir un taux de réussite de 91,2%) (48).

L'absence de visualisation de la zone explorée reste une contrainte majeure. Une durée d'apprentissage pour arriver à réaliser une acquisition correcte sans échoguidage est nécessaire, le système n'étant pas couplé à « un échographe clinique standard », il ne permet pas de réaliser une étude morphologique hépatique dans le même temps. Enfin, l'appareillage est coûteux.

d) FS et fibrose hépatique

De nombreuses études prospectives ont évalué les performances diagnostiques du FS pour quantifier la fibrose hépatique, au cours des hépatopathies chroniques : hépatites virales C (49), hépatites virales B (50), co-infections VIH-VHC (51,52), hépatopathies alcooliques (53), NAFLD (54).

La plupart des études de performance diagnostique ont été faites en comparaison à la PBH, par la mesure de l'AUROC pour prédire les différents stades de fibrose établis par le score histologique METAVIR. Un outil diagnostique est défini comme parfait lorsque l'AUROC est estimée à 1, excellent si l'AUROC est supérieure à 0,9 et bon si l'AUROC est supérieure à 0,8. Cependant, la performance diagnostique de la PBH pour le diagnostic de fibrose significative est modérée (AUROC d'environ 0,8). Ainsi, il est difficile de définir avec précision la performance du FS puisque le test de référence est lui-même imparfait (36).

Les études ont montré, dans le cadre de l'hépatite chronique virale C, d'une part, une corrélation significative entre les valeurs du FS et le stade de fibrose histologique et, d'autre part, une précision diagnostique du FS identique ou supérieure à d'autres méthodes non invasives telles que le Fibrotest®, par exemple. Dans ces études, les valeurs d'AUROC LSM-FS varient de 0,77 à 0,90, pour les scores METAVIR de fibrose $F \geq 2$ et de 0,90 à 0,98 pour le diagnostic de cirrhose (49,55–57)(49). Des résultats comparables ont été retrouvés dans d'autres pathologies telles que l'hépatite chronique B, les co-infections VIH-VHC. Concernant l'hépatite chronique virale B, les valeurs d'AUROC varient de 0,81 à 0,95, pour les scores METAVIR de fibrose $F \geq 2$ et de 0,80 à 0,98 pour le diagnostic de $F=4$ (50,58–60). Concernant la co-infection VIH-VHC, les valeurs d'AUROC varient de 0,72 à

0,87 pour les scores METAVIR de fibrose $F \geq 2$ et de 0,95 à 0,97 pour le diagnostic de $F=4$ (51,52).

Concernant l'hépatopathie alcoolique et les NAFLD, les AUROCs sont respectivement de 0,94 (53) et de 0,93 (54) pour les scores METAVIR de fibrose $F \geq 3$.

Quatre méta-analyses ont évalué les performances diagnostiques du LSM-FS (61–64). Dans la méta-analyse intégrant le plus grand nombre d'études ($n=50$), les AUROCs moyennes pour les diagnostics de fibrose significative ($F \geq 2$) et de fibrose sévère ($F \geq 3$) étaient respectivement de 0,84 (95% CI, 0.82–0.86) et de 0,89 (95% CI, 0.88–0.91) (62).

e) FS et cirrhose

Les valeurs seuils permettant d'obtenir les meilleures valeurs pour la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive et négative, varient en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente et pour une même étiologie d'une étude à l'autre.

Concernant l'hépatite chronique virale C, la valeur seuil varie de 9,6 à 14,8 kPa pour le diagnostic de cirrhose (49,55–57). Concernant l'hépatite chronique virale B, la valeur seuil varie de 9 à 13,8 kPa pour le diagnostic de cirrhose (50,58–60).

Concernant la co-infection VIH-VHC, la valeur seuil varie de 11,8 à 14 kPa pour le diagnostic de cirrhose (51,52).

Dans la méta-analyse de Friedrich-Rust et al., la valeur seuil optimale est de 13,01 kPa (62) pour le diagnostic de cirrhose ($=F4$). La plupart des études incluses dans cette méta-analyse étant basées sur les populations occidentales de mono-infectés par le VHC, il faut donc rester prudent quant à l'utilisation de ces valeurs seuils pour les autres causes d'hépatopathies.

Pour certains auteurs, il ne semble pas raisonnable d'interpréter la valeur d'un FS en fonction d'un seuil, mais plutôt en fonction « d'une zone » probable de corrélation entre la fibrose hépatique et la valeur du FS et ces « zones » doivent varier en fonction de l'étiologie (65).

Enfin, certains auteurs comme Foucher et al.(66) ont étudié l'intérêt des mesures LSM-FS dans le diagnostic des complications de la cirrhose. Ainsi, les valeurs de cut-offs pour le diagnostic de VO de grade 2/3, les Child B ou C, le CHC

et les hémorragies par rupture de VO sont respectivement retrouvées à 27,5 ; 37,5 ; 53,7 et 62,7 kPa (VPN>90%).

f) FS et HTP

L'enjeu du FS chez le patient cirrhotique est avant tout la recherche de l'HTP et le dépistage des patients à risque de complications majeures. Nous l'avons vu, les deux examens invasifs de référence dans le diagnostic de l'HTP sont : la mesure du GPVH et la FOGD. C'est donc naturellement en comparaison à ces deux examens de référence que les premières études du FS dans l'HTP ont été réalisées.

Une bonne corrélation entre les valeurs LSM-FS et le GPVH a été initialement rapportée par Carrion et al. (67) chez 124 patients VHC avec récurrence de l'atteinte hépatique après transplantation (coefficient de Pearson=0,84, $p<0,001$). Les AUROCs pour le diagnostic d'HTP (GPVH \geq à 6 mm Hg) et d'HTP cliniquement significative (GPVH \geq à 10 mm Hg) étaient respectivement de 0,93 et 0,94. De nombreuses autres études ont confirmé ces résultats dans l'hépatite C (68) ou dans les autres étiologies d'hépatopathies chroniques (69–71) avec des AUROCs dans la détection de l'HTP cliniquement significative entre 0,76 et 0,99 et des cut-offs évalués entre 13,6 et 34,9 kPa (5).

Plusieurs études, dont celle de Lemoine et al. (72), retrouvent des résultats différents selon l'étiologie de la cirrhose. Ainsi, les cut-offs en cas de cirrhose alcoolique semblent plus élevés qu'en cas de cirrhose virale (34,9 versus 20,5 kPa).

Une corrélation existe entre LSM-FS et la présence de VO à la FOGD avec des AUROCs pour le diagnostic de VO évaluées entre 0,74 et 0,85 et des cut-offs entre 13,9 et 21,5 kPa (5). La sensibilité pour la détection de la présence de VO est élevée (76 à 95% selon les études) mais la spécificité assez basse (43 à 78 %) (5). Une corrélation entre les valeurs d'élasticité hépatique et le grade des VO a été mise en évidence dans certaines études (66,70,73–75) et n'a pas été retrouvée dans d'autres études (68,76–78). Foucher et al., (66), ont étudié une population de 711 patients présentant une hépatopathie chronique d'étiologies diverses, en comparant LSM-FS aux résultats de la biopsie hépatique. Chez les patients avec une fibrose sévère ($> F3$), les auteurs ont évalué la performance des mesures d'élasticité dans la détection des principales complications de la cirrhose et notamment la présence de

VO à haut risque hémorragique : le cut-off pour la détection des VOHR (grade 2/3) était de 27,5 kPa pour une VPN >90%.

Dans la littérature, les cut-offs pour prédire la présence de VOHR sont variables, évalués entre 19 et 48 kPa (5). La sensibilité du FS pour la détection des VOHR reste élevée (entre 77 et 100%) mais la spécificité varie selon les articles (de 32 à 85%) (5).

Quelques études dont celle de Nguyen et al. analysent les résultats en fonction de l'étiologie de la cirrhose (77) et retrouvent des cut-offs pour la détection de VOHR plus élevés en cas de cirrhose alcoolique qu'en cas d'étiologie virale (47,2 versus 19,8 kPa). Ces résultats restent toutefois controversés, les populations de cirrhotiques étant hétérogènes dans ces différentes études (étiologies différentes, gravités variées, exclusion des patients en décompensation oedémato-ascitique en raison des limites techniques du FS, subjectivité de la classification des VO en FOGD, etc....).

Le FS semble donc présenter une performance diagnostique acceptable pour dépister l'HTP cliniquement significative mais plus discutée pour la prédiction des VOHR (5).

Des scores combinant le FS et d'autres critères biologiques et/ou morphologiques ont été proposés comme le score LSPS (79) :

LSPS=élasticité foie FS x diamètre rate / taux de plaquettes.

Ce score a été étudié sur une population de 577 patients cirrhotiques d'étiologie virale (HVB) avec des AUROCs à 0,966 pour prédire la présence de VO de haut risque (IC 95% : 0,95-0,98) :

Score LSPS < 3,5 = pas de risque de VOHR

Score LSPS ≥ 5,5 = risque de VOHR

Score LSPS ≥ 6,5 = risque de saignement

avec une VPN=95,9% et une VPP=93,5%. Ce score combiné reste toutefois difficile à utiliser en pratique courante. En effet, il a été validé dans le cadre de l'hépatite B et ne reflète pas les différentes étiologies de cirrhose de la population générale qui présentent comme nous l'avons vu, des cut-offs différents biaisant les résultats d'un tel score (80).

g) FS et rate

Certains auteurs se sont intéressés à l'élasticité splénique comme reflet de l'HTP et surtout de la présence de VO. L'augmentation de la pression portale et des résistances spléniques est responsable d'une augmentation de l'angiogenèse et de la fibrogenèse. Les valeurs élevées d'élasticité splénique sont le reflet de cette congestion chronique.

Colecchia et al (81) ont étudié les valeurs d'élasticité splénique chez une population de 113 patients cirrhotiques infectés par le VHC ; chacun bénéficiant d'un FS avec mesures d'élasticité hépatique et splénique, d'une mesure de GPVH, d'une FOGD, d'un recueil de biologie, d'un Fibrotest[®] et d'une biopsie hépatique. Les mesures d'élasticité hépatique et splénique étaient supérieures aux autres méthodes non invasives pour identifier les patients présentant une HTP et un risque de VO. SSM-FS apparaît particulièrement intéressante pour les auteurs qui proposent un cut-off pour la détection des VO à 41,3 kPa (AUROC à 0.94 Se=98%, Spé=66%). Un échec de mesure d'élasticité splénique était retrouvé chez 13 patients soit 11,5% avec 2 principales limites techniques : des mesures impossibles en cas de grand axe splénique <4 cm et des mesures saturées et impossibles pour une valeur seuil de 75 kPa (ce qui était rare).

Ces mêmes auteurs proposent la création d'un modèle linéaire incluant les mesures d'élasticité hépatique et splénique permettant de prédire la valeur du GPVH avec un $R^2=0,85$. Ce modèle présenterait aussi un intérêt dans les cas d'hépatites virales en phase aiguë pour lesquelles la valeur d'élasticité hépatique seule peut être faussée par les réactions nécrotico-inflammatoires, augmentant faussement les mesures d'élasticité hépatique.

L'intérêt de l'élasticité splénique dans le diagnostic de VO a été confirmé par plusieurs auteurs comme Stefanescu et al. (14). Ce dernier confirme l'intérêt de SSM-FS dans la prédiction de VO quelque soit l'étiologie de la cirrhose avec un cut-off à 46,4 kPa (AUROC=0,78 ; Se=83%, Spé=71%, VPV=45,5%, VPP=93,8%) mais ne permettrait pas d'évaluer le grade de ces VO et donc de dépister des VO à fort risque hémorragique (notamment à cause de la subjectivité de la classification endoscopique des VO). L'association des mesures d'élasticité hépatique et splénique permettrait de renforcer la prédiction de la présence de VO. Selon Stefanescu et al., LSM-FS >19kPa et SSM-FS >55 kPa prédisent de manière fiable la présence de

VO chez le cirrhotique (Se=92,85% ; Spé=40% ; VPP=94,5% ; VPN=33,33%, performance diagnostique=88,52%).

Sharma et al., (82) ont étudié les mesures d'élasticité hépatique et splénique chez 200 patients cirrhotiques d'étiologies diverses. Ils confirment l'intérêt de la mesure d'élasticité splénique dans la prédiction de la présence de VO avec un cut-off à 40,8 kPa ; l'intérêt d'une combinaison LSM-FS + SSM-FS (Se=90%, Spé=90%, VPP=96%, VPN=79%, performance diagnostique=90%) mais retrouvent en plus des valeurs d'élasticité splénique significativement augmentées en cas de VO de haut grade (56 versus 49 kPa, $p=0,001$) et notamment chez les patients présentant une rupture de VO (58 versus 50,2 kPa, $p=0,001$).

SSM-FS permettrait donc une prédiction non invasive de la présence de VO (avec des cut-offs allant de 40,8 à 46,4 kPa dans la littérature quelles que soient les étiologies des cirrhoses), surtout en association avec la mesure d'élasticité hépatique qui renforce sa performance diagnostique. La prédiction du grade de ces VO et du risque hémorragique reste controversée.

Enfin, la rate, contrairement au foie est en position variable et très mobile avec la respiration et les mouvements cardiaques et donc plus difficile à aborder en FibroScan® d'où l'intérêt d'un système intégré à un échographe clinique « standard » avec possibilité de coupler dans le même temps l'élastographie quantitative à l'analyse morphologique.

h) Intérêt pronostique du FS dans la cirrhose

L'évaluation de la fibrose hépatique est une étape clé dans la prise en charge de la maladie hépatique chronique et dans son pronostic. Prévenir l'apparition des complications réduisant l'espérance de vie des patients tels que l'HTP, l'ascite ou le CHC est un des principaux enjeux de la prise en charge des hépatopathies chroniques longtemps asymptomatiques. Repérer le plus précocement possible les patients à haut risque de complications, à mauvais pronostic permet d'aider les équipes soignantes à les prendre en charge de manière adaptée et entre en jeu dans les décisions thérapeutiques.

Nous avons déjà rappelé l'intérêt pronostique des scores clinico-biologiques tels que le score de Child-Pugh ou le score de MELD.

Vergniol et al., (83) ont étudié en 2011, l'intérêt des mesures d'élasticité hépatique comme facteur pronostique de la survie à 5 ans dans une cohorte de 1457 patients consécutifs présentant une hépatite C chronique .

A 5 ans, 77 patients étaient décédés dont 39 patients des suites de leur hépatopathie. 16 patients avaient bénéficié d'une transplantation hépatique. La survie globale était de 91,7% et la survie sans « décès d'origine hépatique » était de 94,4%. La survie était significativement diminuée ($p < 0,0001$) chez les patients avec un diagnostic initial de fibrose hépatique sévère, réalisé par des méthodes non invasives comme la mesure LSM-FS ; même après ajustement des résultats à l'âge des patients, à la réponse aux traitements antiviraux et au grade nécrotico-inflammatoire. La survie globale à 5 ans était de 96% chez les patients avec LSM-FS $< 9,5$ kPa et de 47% en cas de mesure > 40 kPa.

De même, de Lédinghen et al., (84) ont étudié l'intérêt des mesures d'élasticité hépatique dans le pronostic à 5 ans d'une cohorte de 600 patients présentant une hépatite B chronique. A 5 ans, 25 patients étaient décédés (dont 13 décès en rapport direct avec leur maladie), et 5 patients avaient bénéficié d'une transplantation hépatique. La survie globale était de 94,1% ; la survie « sans décès d'origine hépatique » était de 96,3%. Là encore, la survie (ajustée à l'âge et à l'activité nécrotico-inflammatoire histologique) était significativement diminuée chez les patients avec une fibrose sévère lors des mesures de FS initiales ($p < 0,0001$). Le pronostic des patients s'aggravait lorsque les mesures d'élasticité augmentaient. La survie à 5 ans était de 97,1% chez les patients aux mesures LSM-FS < 9 kPa et de 61,5% pour des mesures d'élasticité > 20 kPa. Les mesures d'élasticité hépatique présentaient des valeurs pronostiques supérieures à celle de la biopsie hépatique.

Plus récemment, Vergniol et al., ont étudié l'intérêt de la réalisation répétée de tests non invasifs, dont le FS, pour prédire à long terme la survie et le pronostic de patients atteints de CHC (85).

Une limite importante est mentionnée par les auteurs de ces études : l'exclusion des patients ascitiques, dont les mesures de FS sont impossibles. L'exclusion de ces patients, le plus souvent de mauvais pronostic entraîne une sous-estimation des résultats comparés à la population générale des cirrhotiques.

Enfin, une étude récente de Colecchia et al. (86), incluait 124 patients avec une cirrhose VHC compensée, sans antécédent de décompensation, sur un suivi prospectif de 2 ans. Durant le suivi de 92 patients, 30 (32,6%) ont présenté un épisode de décompensation clinique. Le score MELD et SSM-FS étaient retrouvés comme les seuls facteurs prédictifs de décompensation ($p=0,014$ pour SSM-FS) par analyse multi variée avec une performance diagnostique équivalente au GPVH. Pour les auteurs, les patients avec SSM-FS <54 kPa lors du diagnostic initial de cirrhose VHC sans antécédent de décompensation, ne seraient pas à risque de décompensation clinique dans les deux premières années de leur suivi. SSM-FS pourrait donc être une alternative non invasive au GPVH, comme indicateur pronostique du risque de décompensation clinique chez les patients cirrhotiques.

Les mesures d'élasticité par FS semblent donc avoir une valeur pronostique chez le cirrhotique et permettraient une prise en charge optimale de ces malades chroniques.

3. ARFI

a) Généralités et bases physiques

L'ARFI est une nouvelle technologie qui permet de visualiser et quantifier la rigidité tissulaire, sans compression manuelle en calculant la vitesse de déplacement d'une onde de cisaillement émise suite à une impulsion ultrasonore focalisée source. Initialement développée par un laboratoire américain de la Duke University (Durham, USA ; Nightingale K et al.), cette technique fut d'abord implémentée par la société Siemens Medical Solutions sur les échographes Acuson S2000 puis S3000, mais aussi par la société Philips sur la plateforme iU22. Cette technique quantitative fournit une mesure de l'élasticité au niveau de la région d'excitation. Il s'agit d'une technique unidimensionnelle au même titre que le FS, mais la zone de mesure peut être positionnée sur une image en mode bidimensionnel. La région d'excitation correspond à une ROI rectangulaire de $1 \times 0,5$ cm que l'on peut déplacer librement dans les tissus jusqu'à une profondeur maximale de 8 cm par rapport au plan cutané. La mesure est proportionnelle à l'élasticité tissulaire et s'exprime en mètre par

seconde, correspondant à la vitesse de l'onde de cisaillement perpendiculaire à l'impulsion source.

Cette technique est utilisable avec la sonde échographique dédiée à l'exploration de la cavité abdominale (36) (**Figure 2**).

Les mesures d'élastographie peuvent être réalisées dans le même temps que l'étude morphologique et doppler du foie.

Les applications principales de l'ARFI au niveau hépatique sont l'évaluation de la fibrose et la caractérisation tumorale.

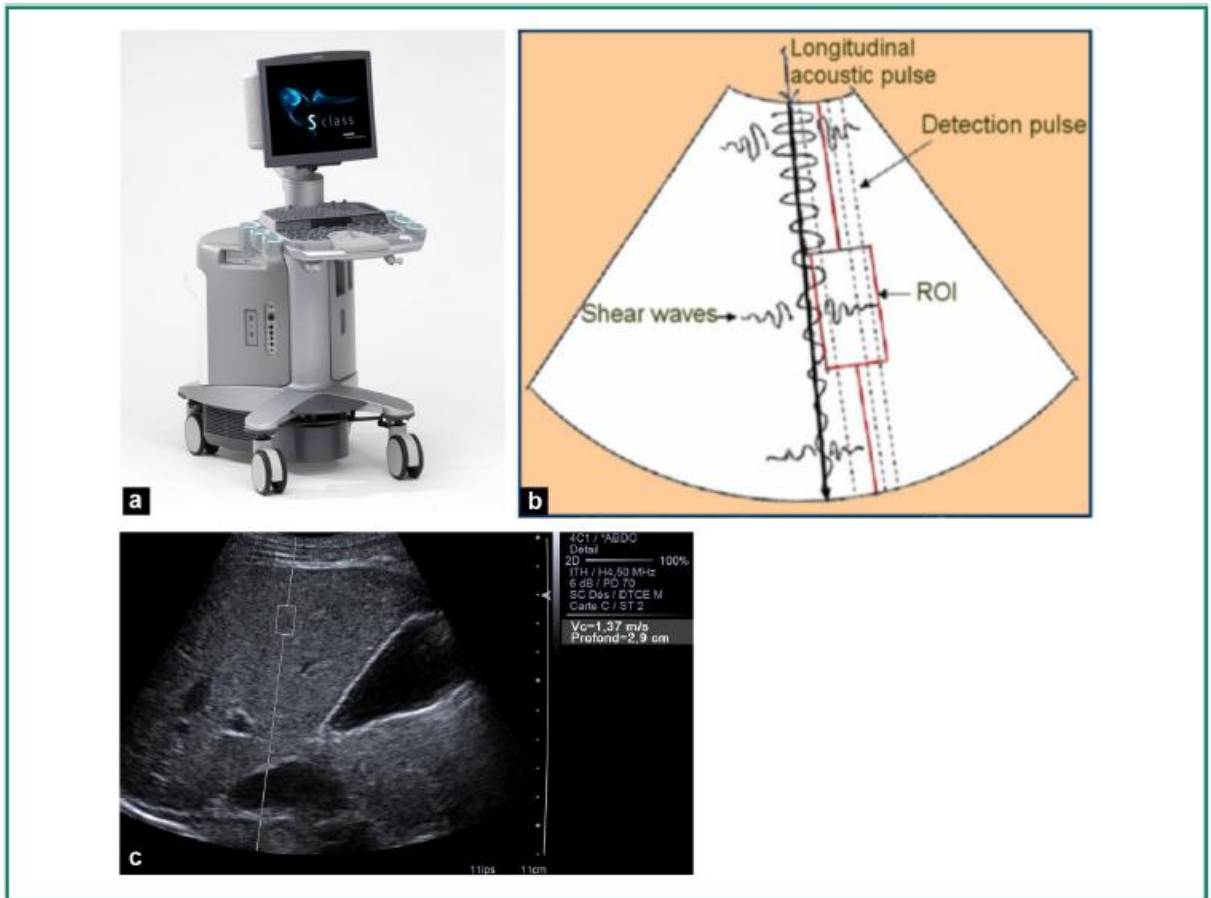
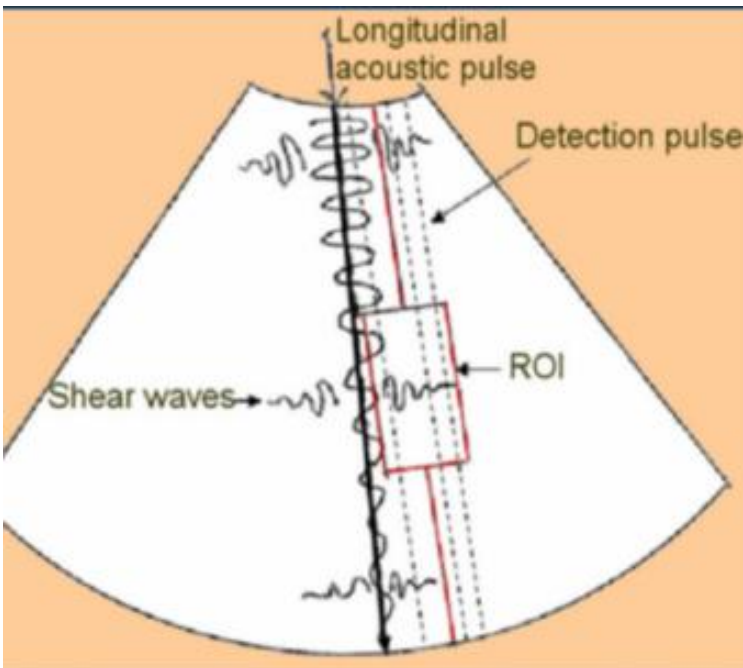


Figure 2. *Acoustic radiation force impulse imaging.* a : échographe clinique standard dans lequel est implémenté le logiciel *Acoustic radiation force impulse imaging*[®]; b : schéma résumant le principe d'une mesure avec le système «Virtual Touch Tissue Quantification Imaging»; c : exemple de résultat fourni par l'appareil.

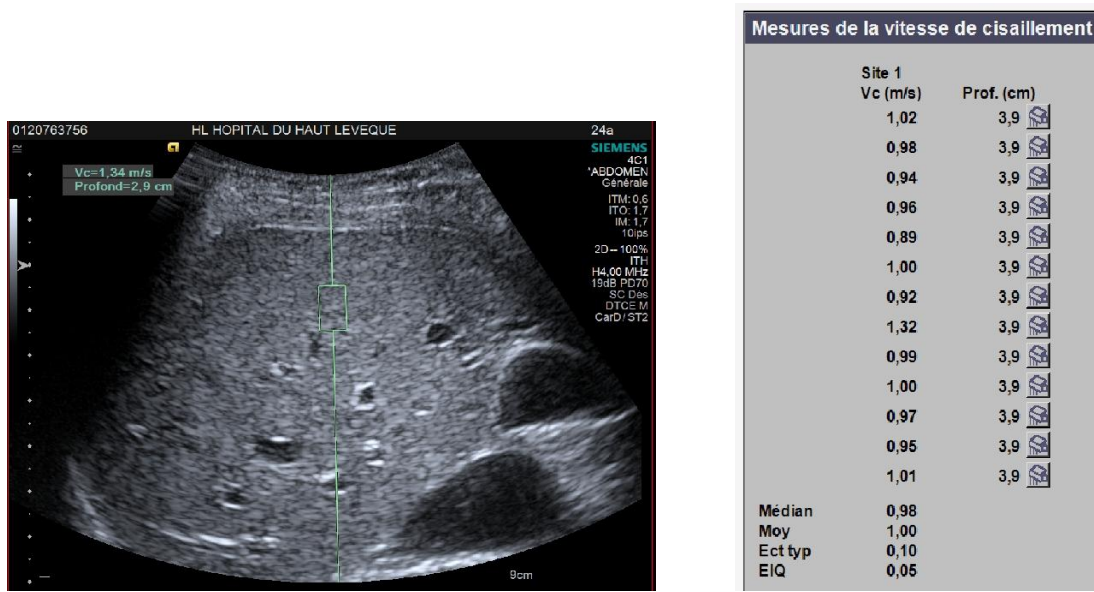
a.



b.



c.



d.

Figure 2 : ARFI (a. représentation générale (36), b. appareillage, c. représentation schématique du principe physique de fonctionnement, d. reproduction de l'écran d'étude et du tableau de mesures).

b) Déroulement de l'examen

Le patient est installé en décubitus dorsal, le bras droit placé derrière la tête pour dégager l'hypochondre droit en cas de mesure hépatique et de façon symétrique du côté gauche en cas de mesure splénique.

La ROI est positionnée au sein du parenchyme hépatique sous contrôle visuel du mode bidimensionnel à distance des vaisseaux et à 2 cm sous la capsule (7). La mesure (mètre par seconde) s'affiche après quelques secondes sur l'écran, après avoir appuyé sur le bouton dédié à ce mode. Aucune recommandation n'a été donnée par le constructeur quant au déroulement pratique d'un examen. En pratique, dix mesures sont effectuées dans le foie droit en intercostal en respiration douce ou en apnée. Il faut éviter d'effectuer les mesures après une inspiration profonde qui augmente les valeurs d'ARFI significativement de 13 % en moyenne (87). La médiane, la moyenne et l'écart-type des dix mesures sont calculés. Un échec est défini par un ratio IQR/LSM supérieur à 30 %.

c) Avantages et inconvénients

Les avantages de la technique ARFI sont nombreux : technique rapide, indolore, facile, résultat immédiatement disponible. La reproductibilité intra-observateur (ICC=0,9) et inter-observateur (ICC=0,81) est correcte (88). Contrairement au FS, le contrôle visuel de la zone de mesure permet d'éviter des structures vasculaires pour la réalisation des mesures, d'étudier des zones d'intérêt (plage de stéatose, foie tumoral), de relier l'élasticité à l'architecture tissulaire observée (nécrose, stéatose, etc.) et d'étudier le foie droit et le foie gauche. Il est possible de choisir la profondeur de la mesure par opposition au FS. Cette technique possède une bonne performance diagnostique, ayant déjà fait l'objet de nombreuses publications. Mais surtout, le système est intégré à un échographe clinique « standard » avec possibilité de coupler dans le même temps l'élastographie quantitative à l'analyse morphologique hépatique qui permet de rechercher des signes de cirrhose, d'HTP et de dépister des lésions focales. Les mesures sont possibles en cas d'ascite avec un taux moyen d'échec moindre qu'en FS même chez les patients obèses (en moyenne un taux d'échec entre 0 et 4,8% dans la littérature) (12).

Il existe cependant quelques limites à cette technique : la mesure de l'élasticité n'est pas délivrée en temps réel ; la mesure de l'élasticité ne peut pas être effectuée rétrospectivement ; seule une acquisition peut être effectuée à la fois et la zone de mesure est une petite zone prédéterminée dont la taille ne peut être modifiée. De plus, il n'existe pas de critère de qualité permettant de retenir ou d'éliminer une mesure. L'absence de critères permettant d'apprécier la fiabilité des mesures est une limite importante, d'autant plus que la performance diagnostique de l'ARFI diminue fortement en parallèle à l'augmentation de l'IMC chez les patients obèses, sans que le taux d'échec de mesure soit plus important (11) (**figure 3**) .

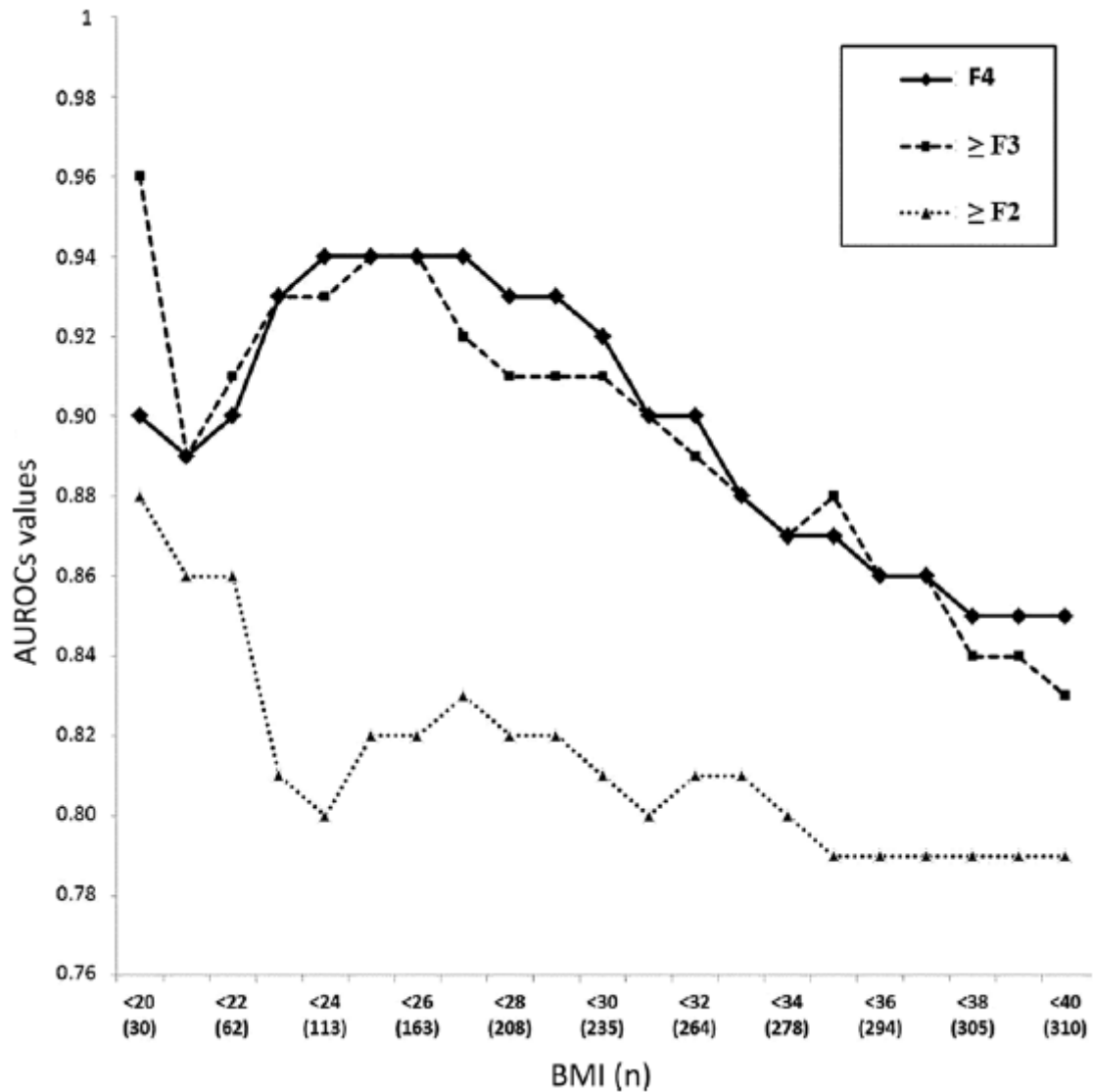


Figure 3 : Evolution des AUROCs en ARFI en fonction de l'IMC dans une population de cirrhotiques (=F4), fibrose sévère (≥F3) et fibrose modérée (≥F2) (11)

d) ARFI et fibrose hépatique

Les performances diagnostiques de l'ARFI sont prometteuses. Dans l'étude de Sporea et al. effectuée sur 274 patients mono-infectés par le VHC, les AUROCs étaient calculées respectivement à 0,880, 0,893 et 0,908 pour prédire un stade de fibrose $F \geq 1$, $F \geq 2$ (fibrose significative) et $F \geq 3$ (fibrose sévère) (89). Dans la méta-analyse de Friedrich-Rust et al. qui inclut 518 patients toutes hépatopathies confondues, les AUROCs sont calculées respectivement à 0,87 pour le diagnostic de fibrose $F \geq 2$, 0,91 pour le diagnostic de fibrose sévère ($F \geq 3$) (8).

Au total, l'ARFI peut être considéré comme un « bon outil » diagnostique dans l'évaluation de la fibrose, en particulier pour les hépatites virales C chroniques (AUROC >0,8 quelque soit le stade de fibrose).

Cependant, l'étude comparative des performances diagnostiques de l'ARFI et du FS retrouve des résultats variables en fonction des études. Pour prédire une fibrose sévère, quels que soient les auteurs, la performance diagnostique est identique entre ARFI et FS (sonde M ou XL) (7,9–11). Pour prédire $F \geq 1$ ou $F \geq 2$, la performance diagnostique du FS apparaît supérieure à l'ARFI pour certains auteurs (7,10), alors qu'elle est la même pour d'autres (9). Plus récemment, Rizzo et al. ont montré que l'ARFI est plus performant que le FS quel que soit le stade de fibrose (90). Dans la méta-analyse de Friedrich-Rust et al., la comparaison de l'ARFI et du FS réalisée sur 312 patients issus de quatre études différentes, montre des résultats comparables entre les deux techniques pour prédire une fibrose sévère, et une performance un peu supérieure pour le FS pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose (8).

Cependant, le nombre de patients reste trop petit pour tirer des conclusions définitives.

L'interprétation d'un examen ARFI dépend entre autre de la qualité de l'examen technique et de la pathologie étudiée. Même si le constructeur n'a fourni aucune recommandation sur la qualité technique d'un examen, certains auteurs recommandent d'utiliser les mêmes critères que pour le FS (un échec est défini par un ratio IQR/LSM > 0,30) (36).

e) ARFI et cirrhose

Les valeurs seuils utilisées pour déterminer les différents stades de fibrose en équivalant METAVIR varient en fonction de l'étiologie et des publications. Dans l'étude multicentrique rétrospective de Sporea et al., la valeur seuil est 1,55 m/s (AUROC=0,842) pour prédire la présence d'une fibrose $F=4$, pour des patients présentant une hépatite chronique C (91).

Dans la méta-analyse de Friedrich-Rust et al., la valeur seuil optimale est 1,80 m/s pour prédire la présence d'une fibrose $F=4$ (AUROC=0,93 ; Se=0,92; Spé=0,86; VPP=0,71 ; VPn=0,97), toutes hépatopathies confondues (8).

f) ARFI et HTP

Ferlitsch et al., (92) ont corrélé les mesures d'élasticité hépatique en ARFI aux mesures du gradient de pression veineuse hépatique. 49 patients présentant une maladie hépatique chronique d'étiologies variées étaient inclus, chacun bénéficiant d'une mesure d'élasticité hépatique en FS et en méthode ARFI et d'une mesure de GPVH. Une HTP cliniquement significative (GPVH \geq 10 mm Hg) était retrouvée chez 56,2% des patients. Il existe une bonne corrélation entre ces 2 techniques ($r=0,709$). L'AUROC de l'ARFI pour le diagnostic de l'HTP cliniquement significative est de 0,874 (IC 95% : 0,748-0,999).

g) ARFI et rate

L'élasticité splénique est rapidement apparue comme un marqueur de fibrose et d'HTP dans de nombreuses études.

La corrélation entre les mesures d'élasticité hépatique et splénique est connue depuis quelques années ($R^2=0,574$ pour un $p<0,001$) (93). En 2010, Bota et al., ont évalué l'élasticité splénique dans la prédiction de la cirrhose chez une petite population de 82 patients dont 57 cirrhotiques (d'étiologies variables) avec ou sans VO (13). Ils concluent à un intérêt significatif des mesures spléniques dans le diagnostic non invasif de la cirrhose avec un cut-off à 2,51 m/sec (Se=85,2%, Spé=91,7%, VPP=95,8%, VPV=73,3% et AUROC à 0,91), mais ne retrouvent aucune différence significative d'élasticité splénique entre les patients avec ou sans VO : la mesure de SS ne permettrait donc pas de prédire la présence et notamment la sévérité des VO. D'autres études semblent confirmer ce résultat qui reste controversé.

Ainsi, Takuma et al., (12) ont étudié 340 patients cirrhotiques et comparé SSM-ARFI pour prédire la présence ou l'absence de VO et notamment la présence de VO de haut grade (sous contrôle de la FOGD). SSM-ARFI sont significativement supérieures chez les patients avec VO avec un cut-off pour la détection des VO à 3,18 m/sec (AUROC $>0,9$; VPV=98,4%, Se=98,5, LR-=0,025 et une performance diagnostique à 75%) et un cut-off pour l'identification des VO de haut grade à 3,30 m/sec (AUROC $>0,9$; VPV=99,4%, Se=98,9%, LR-=0,018 et une performance diagnostique à 72,1%). Selon ces mêmes auteurs, une valeur de SSM-ARFI $<3,30$

m/sec permettrait d'éliminer la présence de VO de haut risque hémorragique dans une population de cirrhotiques. Le taux d'échec de SSM-ARFI était de 4,5% dans cette étude.

La possibilité d'utiliser l'ARFI comme une méthode non invasive dans le diagnostic de l'HTP cliniquement significative et notamment dans le dépistage des VO de haut grade reste donc pour l'instant un sujet encore discuté bien que les résultats dans la littérature semblent prometteurs.

h) Intérêt pronostic dans la cirrhose

A notre connaissance il n'existe pas d'étude pronostique à ce jour.

L'intérêt des mesures d'élasticité hépatique en ARFI dans le suivi des hépatites virales traitées a été étudié sans résultat concluant pour le moment.

4. Supersonic Shear Imaging (SSI)

a) Généralités et bases physiques

La technique SSI, plus récente encore, a été développée à partir de 2004 par un laboratoire français, le laboratoire Ondes et Acoustiques de Paris VII, qui avait déjà mis au point la technique du FibroScan[®] quelques années auparavant. Elle a été introduite en imagerie en 2005 par une start-up française (Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) sur un échographe standard (AixPlover, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France) (**figure 6b**). Elle est basée comme le FibroScan[®] et l'ARFI sur des principes d'élastométrie impulsionnelle, mesurant la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement dans les tissus (**figure 4**). Comme pour l'ARFI, un faisceau d'ultrason est focalisé à distance sur un point déterminé pour générer une force radiaire créant alors un déplacement tissulaire mécanique de l'ordre de quelques μm sur le point ciblé (onde de cisaillement). Cependant, cette technique est basée sur 2 innovations majeures :

- les forces radiaires qui génèrent l'onde de cisaillement sont focalisées à des profondeurs croissantes ce qui entraîne un front d'ondes de cisaillement qui se propage dans la zone explorée. Une sonde courbe peut émettre jusqu'à 3 fronts parallèles d'ondes de cisaillement.
- la même sonde émettrice réceptionne à haute fréquence les données de vitesse de propagation de l'ensemble des ondes de cisaillement ce qui permet de réactualiser en temps réel les données reçues, chaque séquence de propagation des 3 trains d'onde durant environ 1 seconde.

L'échographe génère alors une cartographie en temps réel de l'élasticité, pixel par pixel, codée en couleur dans une image superposée au mode B standard.

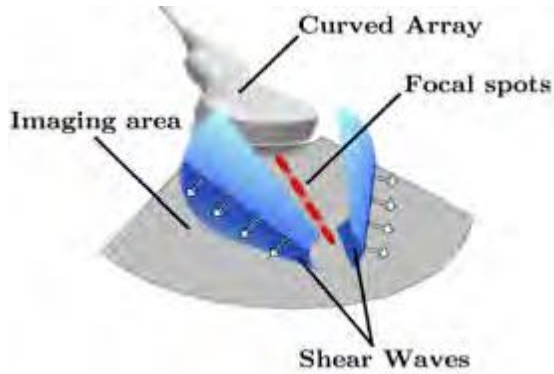


Figure 4 : Représentation schématique des principes physiques de la technique Shear Wave (94) : génération d'un front d'ondes de cisaillement de forme conique à partir d'une série de pulses focalisés à des profondeurs croissantes.

Contrairement à l'ARFI ou au FibroScan® où une seule onde de cisaillement est émise de façon temporaire et à une fréquence prédéterminée, la sonde d'échographie émet ici plusieurs faisceaux d'onde impulsionnelle à des profondeurs croissantes, utilisant une bande de fréquence émise très large allant de 60 à 600 Hz. Cette technique permet d'analyser plus en détails les propriétés de dispersion d'un tissu en faisant la moyenne des différences de déformations mécaniques induites par des ondes de cisaillement émises à de larges gammes de fréquence.

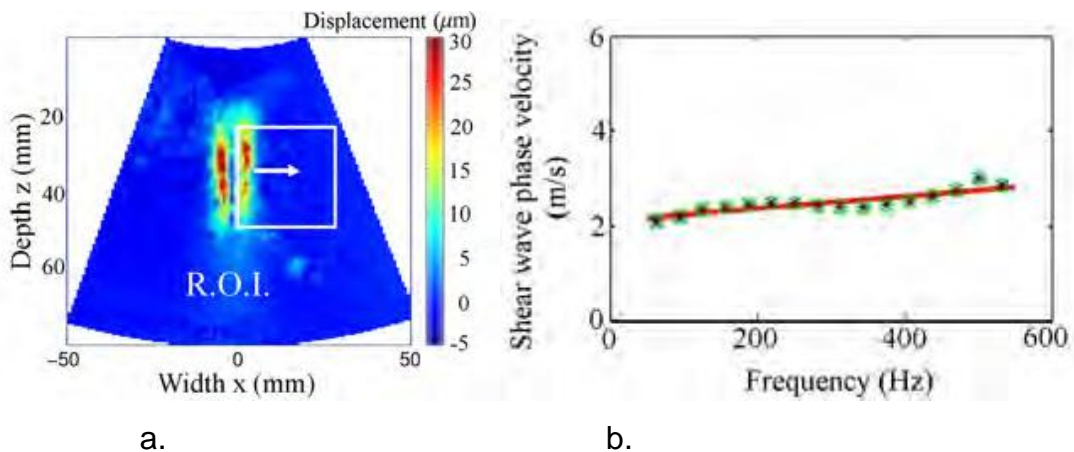
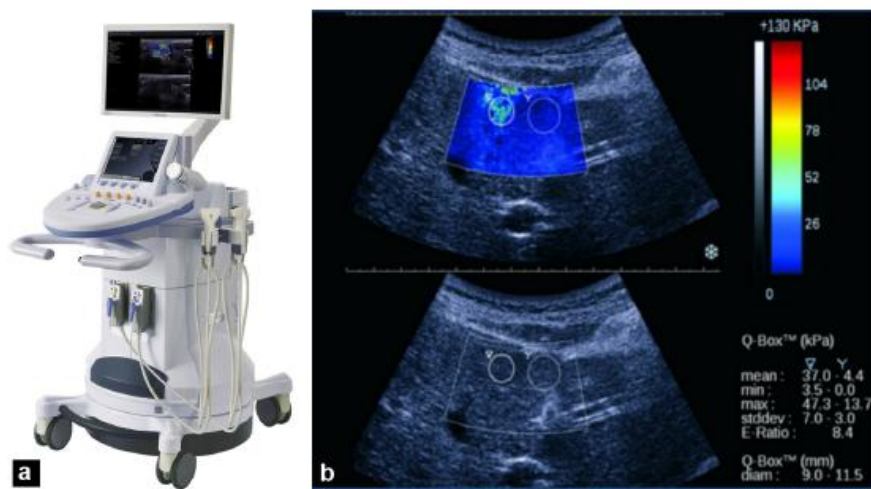


Figure 5 a. Région d'intérêt pour le calcul de la dispersion de la vitesse des ondes de cisaillement. **b.** Représentation linéaire des vitesses. (94)

Cette technologie fournit une cartographie bidimensionnelle en couleur, affichée en temps réel avec une résolution de l'ordre du millimètre. Une échelle de couleur ajustable indique le niveau d'élasticité des tissus : de très mou (bleu) à très dur (rouge). Dans la fenêtre cartographique en couleur, il est possible de faire des

mesures quantitatives en positionnant une ou plusieurs ROI appelées Q-Box (figures 5 et 6). Les Q-Box sont de taille variable (de 3 à 700 mm²). Les mesures peuvent être réalisées rétrospectivement à partir de l'image ou du cineloop sauvegardé. Les mesures données par la Q-Box sont la moyenne, la déviation standard, la valeur minimale et maximale des valeurs d'élastographie. Les données sont fournies en m/s ou en kPa (ANNEXE 2).

Cette technique a déjà été validée dans le sein (95), le muscle (96) et la cornée (97).



Élastographie Shear Wave : a : échographe clinique standard dans lequel est implémenté le logiciel d'élastographie shear Wave ;

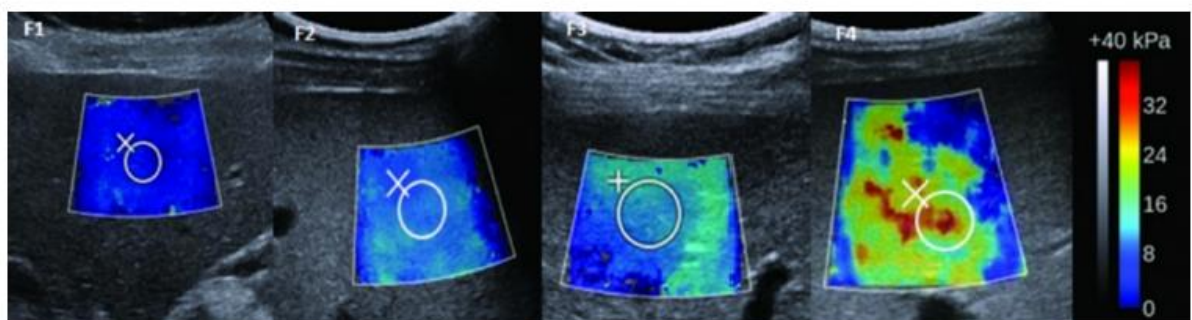
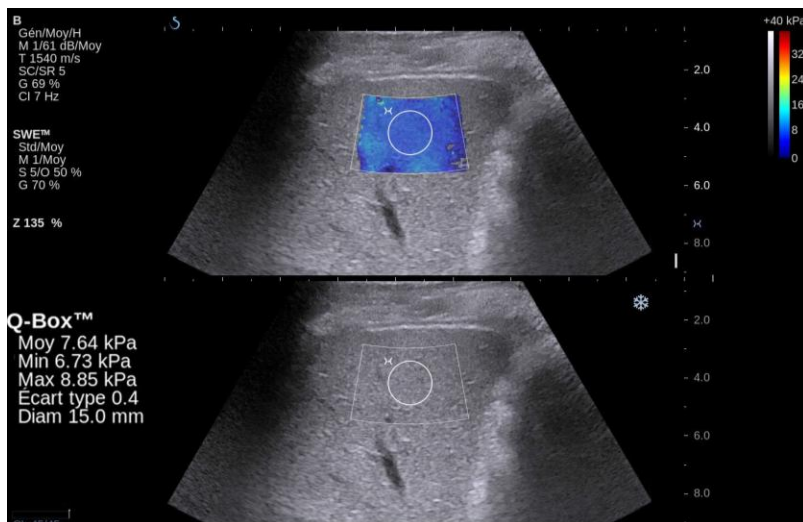


Figure 4. Élastographie Shear Wave : les différents stades de fibrose en cartographie couleur.

a.



b.



c.

Figure 6 : Elastographie Shear Wave (a. représentation générale (36), b. appareillage, c. reproduction des écrans d'étude et de ROI).

b) Déroulement de l'examen

Comme pour l'ARFI, le mode d'élastographie est implanté sur un appareil échographique standard qui permet de réaliser dans un premier temps une analyse morphologique du foie (et/ou de la rate) avec analyse doppler puis dans un deuxième temps l'élastographie. La sonde est positionnée dans l'espace intercostal au niveau du foie droit (et de manière identique et symétrique à gauche en cas de mesure splénique) et la fenêtre d'acquisition est placée à plus de 1 cm sous la capsule, à distance des gros vaisseaux.

Une ROI de 15 mm de diamètre est positionné au centre de la cartographie en couleur qui doit être homogène. Il est essentiel d'attendre deux à trois secondes pour que le signal se stabilise avant d'effectuer la mesure. Les mesures sont effectuées en respiration douce, sans inspiration profonde. La moyenne des valeurs d'élasticité de 3 mesures est ainsi obtenue (avec la moyenne des 3 déviations-standard). Certains auteurs proposent la réalisation de 6 mesures (98). Les mesures sont classées comme échec si le signal obtenu dans la Q-Box est hétérogène lors de toutes les acquisitions.

Cette fenêtre d'acquisition 2D fournit une approche qualitative de la dureté du tissu par cartographie en couleur. (**ANNEXE 2**)

c) Avantages et inconvénients

Les avantages de cette technique sont nombreux : la technique est facile, rapide et indolore. Les études montrent dans la littérature une bonne reproductibilité intra-observateur avec un ICC de 0,95 lorsque les mesures sont effectuées le même jour et de 0,84 lorsqu'elles sont effectuées à des jours différents par le même observateur (99). La reproductibilité inter-observateur est elle aussi correcte (ICC=0,88) (99). Les résultats sont disponibles immédiatement, le système est intégré à un échographe standard avec possibilité de coupler dans le même temps l'élastographie et l'analyse morphologique hépatique et splénique, pour rechercher des signes de cirrhose, d'HTP et pour dépister des lésions focales. La technique permet un contrôle visuel avec la possibilité d'éviter des structures vasculaires pour la réalisation des mesures, et d'étudier des zones d'intérêt (plage de stéatose, foie non tumoral versus foie tumoral, etc.). L'étude est à la fois qualitative et quantitative,

en temps réel mais avec la possibilité d'effectuer plusieurs mesures a posteriori sur des images sauvegardées dans le système. Il est aussi possible de choisir la taille de la «Q-Box». Les mesures sont exprimées en mètre par seconde ou en kilopascal.

Le choix d'élargir la ROI permet de refléter plus facilement l'hétérogénéité du foie des patients cirrhotiques et d'obtenir des mesures d'élastographie plus représentatives (94).

Cette technique présente toutefois quelques limites : la durée d'apprentissage (100), la qualité du remplissage couleur de la boîte est directement dépendante de la qualité de l'image échographique en mode B. La fiabilité des mesures nécessite donc une bonne résolution spatiale en mode B de la zone explorée.

Ces difficultés se rencontrent notamment quand l'IMC des patients dépasse 29 et ce surtout pour la mesure de valeurs spléniques (15,16).

Les mesure spléniques sont difficiles en cas de grand axe de rate <4cm.

Le taux d'échec des mesures hépatiques est évalué aux alentours de 2% à 10,4% en mesure hépatique (16,17) mais semble plus élevé en mesure splénique bien que peu de données soient présentes dans la littérature.

d) SSI et fibrose

Comme pour l'ARFI, les applications hépatiques principales sont l'évaluation de la fibrose hépatique et l'étude des tumeurs hépatiques. Cette technologie étant plus récente, peu d'études ont été publiées jusqu'à présent.

La corrélation entre le degré de fibrose et les mesures d'élasticité hépatique par méthode SSI est connue ($r=0,79$; $p<0,00001$) (17).

Dans l'étude de Ferraioli et al.(15), les AUROCs sont respectivement pour la méthode SSI et pour le FS de 0,92 et de 0,84 pour différencier F0-F1 versus F2-F4, de 0,98 et de 0,96 pour différencier F0-F2 versus F3-F4 et de 0,98 et 0,96 pour différencier F0-F3 versus F4. D'après cette étude, la technique SSI est plus performante que le FS pour diagnostiquer la fibrose significative ($\geq F2$).

Leung et al., (16) ont comparé la méthode SSI et le FS dans le diagnostic non invasif de fibrose hépatique en corrélation avec la biopsie hépatique. 226 patients atteints d'une hépatite B chronique et 171 sujets sains ont été inclus. Les AUROCs pour le diagnostic de fibrose par LSM-SSI et LSM-FS sont respectivement : 0,86 et 0,80 pour le diagnostic de fibrose $F\geq 1$; 0,88 et 0,78 pour la fibrose significative modérée

$F \geq 2$ et 0,93 et 0,83 pour le diagnostic de fibrose sévère $F \geq 3$. La performance diagnostique des mesures de fibrose hépatique par méthode SSI est significativement supérieure à celles des mesures par FS ($p=0,01$ quelque soit le stade de fibrose). Le taux de succès des mesures est supérieur en SSI (98,9% versus 89,6%), malgré la non inclusion de patients ascitiques.

Un cut-off LSM-SSI est proposé par les auteurs à 7,1 kPa ($Se=0,847$, $Spé=0,921$; $VPP=85,3$; $VPN=91,7$) pour le diagnostic non invasif de fibrose $F \geq 2$ (16).

Plus récemment, Cassinotto et al., (17) ont comparé les mesures d'élasticité hépatique par méthode SSI à celles réalisées en FS (sondes M et XL) et en ARFI dans une population de 349 patients atteints d'une maladie hépatique chronique d'étiologie variée et ayant bénéficié d'une biopsie hépatique récente. Les performances diagnostiques de la méthode SSI sont significativement supérieures à celles du FS dans le diagnostic de fibrose sévère ($F \geq 3$) ($p=0,0016$) et à celles de l'ARFI dans le diagnostic de fibrose significative $F \geq 2$ ($p < 0,0003$). Le taux d'échec de SSI (10,4%) paraît un plus élevé dans cette étude que dans la littérature avec des taux de succès supérieurs en FS ou ARFI. La prévalence importante de patients obèses explique probablement cette différence.

Ces résultats soulignent la performance diagnostique de la méthode SSI dans tous les stades de la fibrose hépatique, tout en permettant une analyse morphologique synchrone.

e) SSI et cirrhose

Dans la littérature, les AUROCs pour le diagnostic de cirrhose ($F=4$) sont retrouvés entre 0,93 et 0,98 (16,17,94). A l'heure actuelle, la valeur seuil optimale pour le diagnostic de cirrhose en LSM- SSI est de 10,4 kPa (15,16).

L'ensemble de ces résultats met en avant les avantages de la technique de mesure SSI paraissant fiable, reproductible, simple et présentant une corrélation forte avec les degrés de fibrose permettant donc un diagnostic non invasif, précis et valide.

f) SSI et HTP

A notre connaissance, aucune étude n'a corrélé les mesures d'élasticité au GPVH ou aux données de la FOGD à ce jour.

g) SSI et rate

Dans l'étude de Leung et al., (16) que nous avons présentée précédemment, des mesures d'élasticité splénique par méthode SSI étaient réalisées et comparées aux mêmes mesures hépatiques et aux mesures par FS. Les AUROCs SSM-SSI sont respectivement de 0,80 pour le diagnostic de fibrose $F \geq 1$, 0,82 pour la fibrose $F \geq 2$ et 0,83 pour la fibrose sévère $F \geq 3$. Ces résultats sont équivalents aux mesures par FS ($p=0,21$ à $0,99$). La prévalence des discordances de résultats des mesures par méthode SSI par rapport au degré de fibrose à la biopsie est de 10,2% pour les mesures hépatiques et de 28,2% pour les mesures spléniques. Enfin, les auteurs ne retrouvent aucune amélioration significative à l'association des mesures LSM-SSI+SSM-SSI en comparaison aux LSM-SSI seules. Deux principaux biais sont retrouvés dans cette étude : l'exclusion des patients ascitiques, pour éviter les échecs techniques en FS et le délai parfois long entre la réalisation des prélèvements biopsiques et des mesures non invasives.

A notre connaissance, aucune étude ne porte sur la mesure d'élasticité splénique et notamment sur son intérêt dans le diagnostic de l'HTP cliniquement symptomatique et dans la prévention des patients à risque de rupture hémorragique de VO.

Nous avons donc souhaité évaluer dans notre étude prospective, les performances diagnostiques des mesures d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI dans l'évaluation de la gravité de la pathologie cirrhotique et de ses complications potentielles (telles que la présence de VO).

h) Intérêt pronostic dans la cirrhose

A notre connaissance, à ce jour, aucune étude ne traite de l'intérêt pronostic de cette nouvelle technique innovante et prometteuse.

PRESENTATION DU TRAVAIL

I. OBJECTIFS

- Objectif principal :

Evaluer l'intérêt de l'élastographie hépatique et splénique par SSI dans l'évaluation de la sévérité de la maladie cirrhotique.

- Objectif secondaire :

Evaluer la technique SSI au niveau du foie et de la rate pour prédire la présence ou non de VO et de VO à haut risque de saignement chez des patients ayant eu une FOGD.

II. MATERIELS ET METHODES

A. Patients

Nous avons prospectivement inclus tous les patients cirrhotiques ayant une indication d'échographie doppler hépatique dans notre unité d'imagerie abdominale, digestive et interventionnelle de l'hôpital Haut-Lévêque (centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux) du mois de novembre 2012 au mois de Mars 2014.

1. Critères d'inclusion

Tous nos patients étaient âgés de 18 ans ou plus et atteints d'une cirrhose d'étiologie variée.

Le diagnostic de cirrhose était basé sur des résultats histologiques par biopsie hépatique (score METAVIR) ou évoqué devant l'association d'éléments clinico-biologiques et d'imagerie en faveur.

L'étiologie de la cirrhose était déterminée de façon habituelle en utilisant les critères diagnostiques standards. Le diagnostic d'hépatite B ou C était sérologique ; l'origine alcoolique était évoquée sur une consommation habituelle excessive (>40 gr d'alcool par jour depuis 5 ans ou plus) ; la NAFLD devant la perturbation du bilan hépatique (cytolyse le plus souvent modérée), l'absence d'alcoolisme, l'absence d'hépatopathie sous-jacente connue, la présence d'un syndrome métabolique très fréquent (diabète, HTA, obésité, dyslipidémie et l'insulinorésistance) ; et les autres étiologies plus rares, devant des critères diagnostiques habituels.

2. Critères de non inclusion

N'était pas inclus dans l'étude : tout patient atteint d'une maladie hépatique chronique mais dont le degré de fibrose à la biopsie hépatique n'était pas en faveur du diagnostic de cirrhose (score METAVIR F<4) ou pour lequel les critères clinico-

biologiques et les critères d'imagerie ne permettaient pas d'évoquer le diagnostic de cirrhose.

3. Critères d'exclusion

Les patients présentant :

- un retentissement hépatique d'une étiologie cardiaque
- une néoplasie avec métastases hépatiques
- une hyperplasie nodulaire régénérative
- un CHC de grade B ou C (gradation BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer)
- les patients porteurs d'un TIPS
- les thromboses portes idiopathiques.

B. Examens complémentaires

Chaque patient bénéficiait d'une échographie doppler morphologique couplée à des mesures d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI et des mesures d'élasticité hépatique par FS. Pour chaque patient, les données clinico-biologiques récentes, les épisodes de décompensation actuels ou anciens, les résultats d'une éventuelle biopsie et d'une FOGD étaient récoltés.

1. Echographie hépatique

Chaque patient bénéficiait d'une échographie standard en mode B, après 6 heures de jeûne, permettant de recueillir plusieurs données : la flèche hépatique droite et gauche, le grand axe et petit axe de la rate, la présence de nodule suspect ou de CHC connu.

L'utilisation du doppler couleur et pulsé permettait de mesurer la vitesse maximale au sein du tronc porte et de rechercher une éventuelle thrombose.

Enfin, la présence d'une ascite ou d'une stéatose hépatique (ainsi que son grade modéré ou sévère) était notée.

2. Mesures d'élasticité hépatique par méthode SSI

Les mesures d'élasticité étaient réalisées par l'un des 4 radiologues séniors, spécialistes de l'imagerie abdominale de l'hôpital de Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux. Chaque radiologue avait réalisé au moins 100 mesures d'élasticité avant le début des inclusions dans l'étude.

Le système SSI est intégré à un échographe standard (AixplorerTM, Supersonic Imagine, Aix-En-Provence, France), dont nous avons déjà évoqué les bases physiques de fonctionnement lors d'un chapitre dédié dans les généralités.

La sonde utilisée était une sonde abdominale convexe de 6 MHz permettant une analyse morphologique synchrone en mode B et la réalisation du doppler.

L'examen et les mesures d'élasticité étaient réalisés en accord avec les recommandations du constructeur. Les mesures hépatiques étaient réalisées sur un patient en décubitus dorsal, le bras droit en abduction maximale et en positionnant la sonde dans un espace intercostal droit permettant une fenêtre acoustique de qualité optimale. L'opérateur, aidé par les images en mode B, ciblait le foie droit, dans une région où le parenchyme présentait au moins 6 cm d'épaisseur, à distance des structures vasculaires et à 15-20 mm d'épaisseur environ entre la capsule hépatique et la peau. Les mesures spléniques étaient réalisées de même mais en hypochondre gauche, le bras gauche positionné en abduction maximale et là encore à distance des structures vasculaires.

Une ROI de 15mm de diamètre était positionnée dans le centre de la cartographie couleur lorsque celle-ci était complètement homogène et remplie. Les mesures étaient obtenues lors d'une apnée douce, surtout en région splénique, la rate étant un organe très mobile lors des mouvements respiratoires.

5 mesures étaient réalisées par organe pour chaque patient. La valeur d'élasticité moyenne de ces 5 mesures était recueillie (avec la déviation standard) pour le foie et pour la rate, exprimée en kilopascal.

Un échec de mesure était défini par un signal faible ou incomplet au sein de la boîte d'acquisition lors de chaque mesure.

3. Paramètres clinico-biologiques

Pour chaque patient, les données étaient recueillies au moment des mesures d'élasticité par méthode SSI.

Les paramètres cliniques incluait : l'âge, le sexe, l'IMC, la circonférence abdominale, la consommation d'alcool, les antécédents de diabète, d'HTA, l'étiologie de l'atteinte hépatique, la présence de signe de décompensation (ascite, ictère, encéphalopathie hépatique, rupture de VO, nodule suspect, antécédent de CHC, antécédent de thrombose portale, antécédent de greffe ou demande de greffe hépatique en cours).

La date d'une éventuelle biopsie et ses résultats étaient recueillis. Les antécédents de rupture de VO, de ligature, le grade maximal de VO au cours de la maladie cirrhotique étaient pris en compte.

Les prélèvements sanguins étaient réalisés le jour de l'échographie ou au maximum dans les 30 jours précédant ou suivant l'échographie pour chaque patient. Ont été recueillis : le taux de plaquettes, TP, INR, facteur V, ALAT, ASAT, GGT, PAL, bilirubine totale, acide hyaluronique, albuminémie et créatininémie.

Les scores de Child-Pugh et de MELD étaient calculés ainsi que les scores suivants : score FIB-4, APRI (aspartate-to-platelet ratio index = $(ASAT \times 100 / \text{limite supérieure de la normale}) / \text{taux de plaquettes}$) ; AAR (=ASAT/ALAT) et le ratio diamètre de la rate/taux de plaquettes. Le score LSPS (élasticité hépatique x diamètre de la rate / taux de plaquettes) était calculé d'une part avec l'élasticité mesurée par FS (LSPS-FS) et d'autre part avec l'élasticité mesurée par technique SSI (LSPS-SSI).

Le Fibrotest[®] était obtenu grâce au site internet de Biopredictive (www.biopredictive.com), en combinant 5 marqueurs sanguins (alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A-1, bilirubine totale et GGT) et en l'ajustant à l'âge et au sexe des patients.

4. Mesures d'élasticité hépatique par FS

Les mesures d'élasticité hépatique étaient réalisées par FibroScan® (Echosens, Paris, France) en utilisant une sonde M pour les patients avec un IMC < 30 kg/m² et par une sonde XL pour les patients dont l'IMC était supérieur ou égal à cette limite. Les caractéristiques des sondes M et XL ont déjà été évoquées précédemment tout comme les modes de fonctionnement du FS. Les mesures étaient réalisées par 2 infirmières diplômées d'Etat expérimentées (plus de 5000 mesures hépatiques chacune), en aveugle des résultats de la méthode SSI et des données clinico-biologiques. Les résultats étaient validés par un médecin expert du centre d'investigation de la fibrose hépatique de notre hôpital.

L'obtention de 10 mesures valides définissait le principal critère de succès des mesures (avec un taux d'essai maximal de 20 mesures/patient). Le taux de succès était calculé comme le nombre de mesures correctes divisé par le nombre total d'acquisitions. La valeur médiane des mesures valides était considérée comme la valeur d'élasticité hépatique retenue.

Les mesures étaient définies comme non fiables si : le nombre de mesures valides était inférieur à 10 ou si IQR/LSM > 0,30 chez des patients avec une LSM ≥ 7,1 kPa (45).

5. FOGD

Nous avons inclus rétrospectivement toute fibroscopie réalisée dans les 6 mois avant ou après notre échographie au sein de l'unité d'hépatologie de notre hôpital (réalisant plus de 2000 endoscopies par an).

La présence de VO était notifiée ainsi que leur grade :

- Grade I : varices s'aplatissant à l'insufflation
- Grade II : varices ne s'aplatissant pas à l'insufflation, avec intervalles de muqueuse saine, occupant moins du tiers de la lumière œsophagienne, non confluentes.
- Grade III : grosses varices ne s'aplatissant pas à l'insufflation.

La présence de signes rouges était prise en compte.

Les varices de grade II ou III, de grade I avec signes rouges et les Child-Pugh C étaient considérées comme des varices de haut grade et donc à risque de rupture hémorragique (conférence de consensus Baveno V).

C. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel NCSS 9 (NCSS software, Kaysville, Utah). La reproductibilité inter et intra-observateur pour LSM-SSI et SSM-SSI a été évaluée par un coefficient de corrélation intra-classe (ICC) et une analyse Bland-Altman, sur 25 patients pour la reproductibilité intra-observateur et 25 autres patients pour la reproductibilité inter-observateur. Les scores de corrélation intra-classe étaient compris entre 0 et 1. Une corrélation était considérée comme pauvre si le score était $<0,2$; faible entre 0,21 et 0,40 ; modérée entre 0,41 et 0,60, bonne entre 0,61 et 0,80 et excellente $>0,80$.

Les données catégorielles étaient exprimées en nombre (pourcentage) et étaient comparées en utilisant le test Khi-2 ou le test exact de Fisher. Les données quantitatives étaient exprimées en moyenne (\pm déviation standard) ou en médiane (écart des interquartiles) selon leur distribution et étaient comparées en utilisant le two-sample t-test ou le test de la somme des rangs de Wilcoxon (Wilcoxon rank-sum test).

L'influence des différents facteurs sur les échecs de mesure LSM et SSM a été évaluée par régression logistique. Les patients avec des échecs de mesure par SSI ou par FS ont été inclus et l'analyse de leurs données a été réalisée « en intention de traiter », afin de refléter la situation réelle et les conséquences des erreurs de mesures des tests diagnostiques dans la prise en charge et le suivi des patients.

Le test non paramétrique de la somme des rangs de Kruskal-Wallis avec le test de comparaisons multiples Z, ont été utilisés pour comparer les tests diagnostiques non invasifs en fonction des différentes classes de Child-Pugh (A, B ou C) et en fonction des différents statuts cliniques (cirrhose compensée, cirrhose compensée avec antécédent de décompensation et cirrhose décompensée). Les corrélations entre les tests non invasifs, les scores Child-Pugh et MELD ont été testés en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson.

La comparaison des différents tests non invasifs chez les patients avec ou sans VO et chez les patients avec ou sans VO de haut grade a été étudiée en utilisant le test de la somme des rangs de Wilcoxon (Wilcoxon rank-sum test).

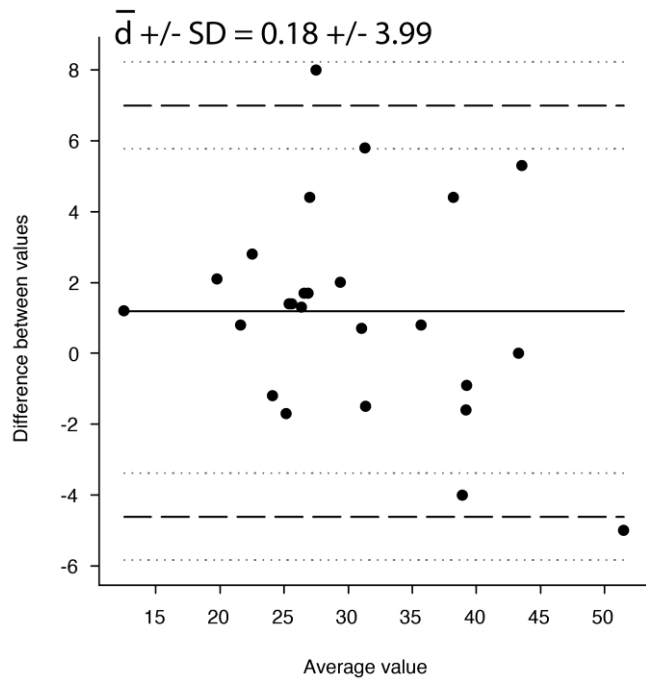
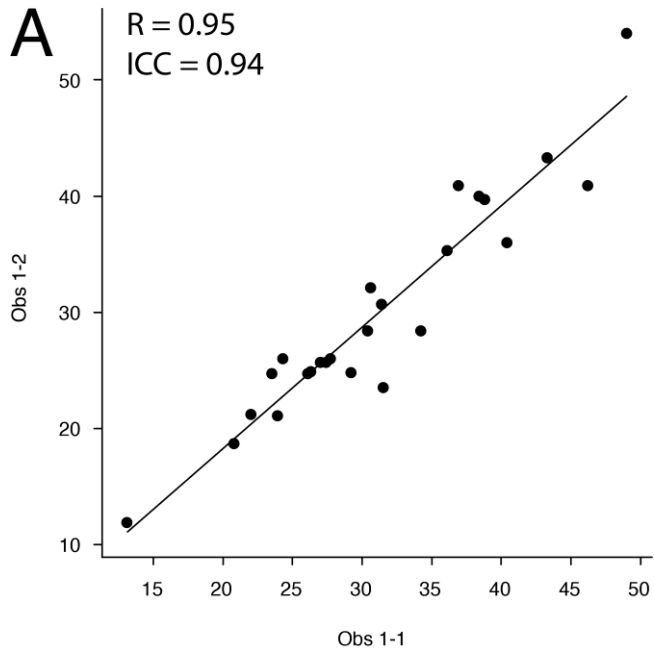
Afin d'évaluer la performance diagnostique des tests non invasifs pour les VO et les VOHR, des courbes ROC ont été construites afin de calculer l'AUROC et leurs intervalles de confiance à 95% dans la population entière de l'étude et dans la population de cirrhose compensée uniquement, et comparées en utilisant la méthode appariée de Zhou et al (101).

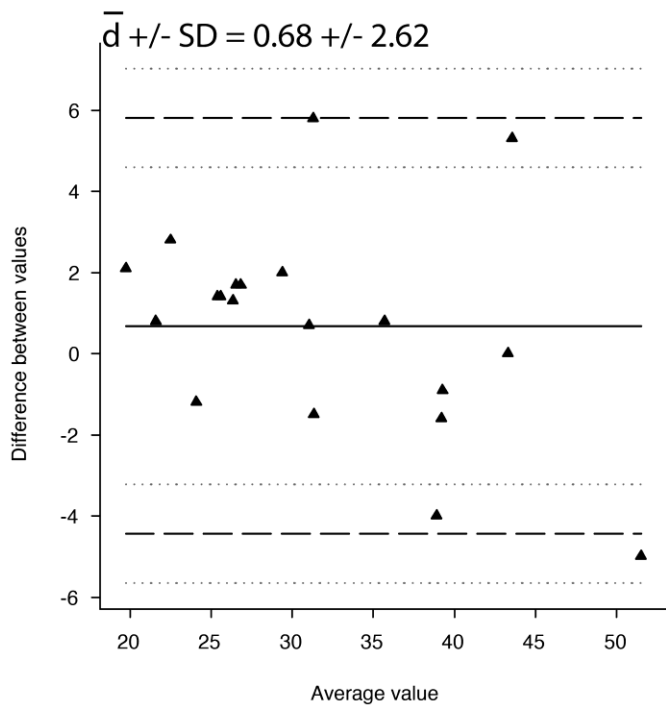
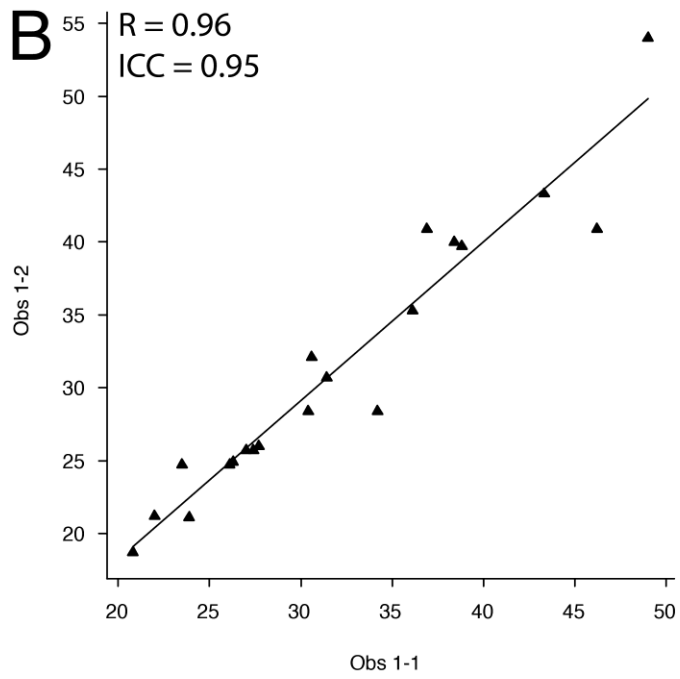
Les tests non invasifs pour la prédiction de VO ou de VOHR étaient inclus dans une analyse de régressions multiples étape par étape, de manière ascendante. Enfin, l'utilité de la méthode SSI était évaluée en déterminant des valeurs optimales de cut-offs pour prédire l'absence de complications de la cirrhose avec une valeur prédictive négative supérieure à 90 %. Les résultats étaient considérés comme significatifs si la valeur de « p » était inférieure à 0,05.

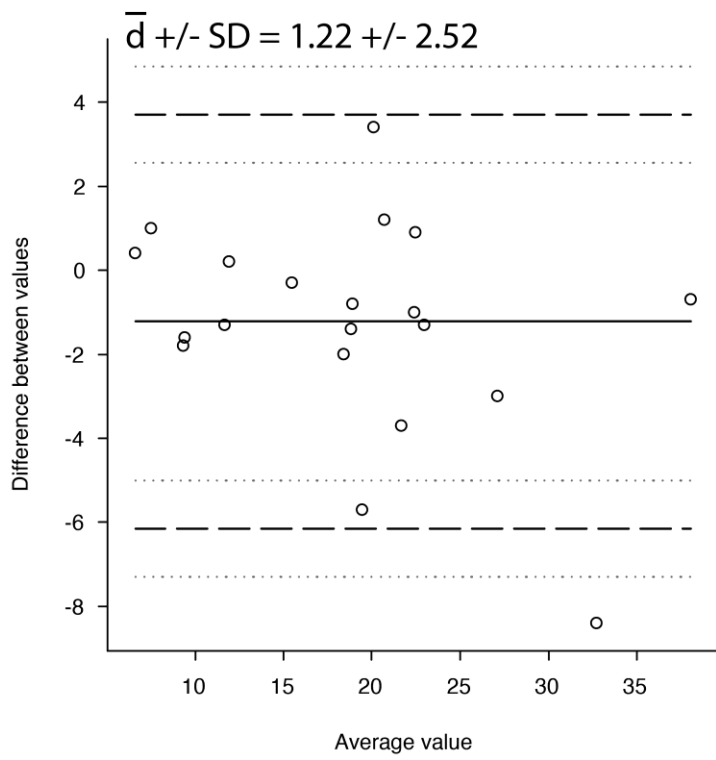
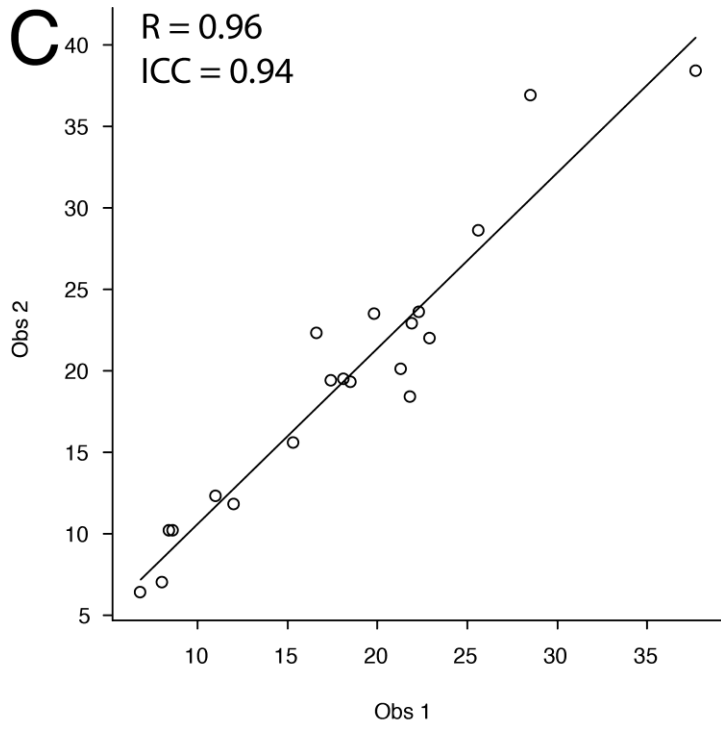
III. RESULTATS

A. Reproductibilité inter et intra-observateurs des mesures d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI

La reproductibilité des mesures d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI était excellente avec des coefficients de corrélation intra-classe respectifs de 0,95 et 0,96 pour la reproductibilité intra-observateur et de 0,94 et de 0,87 pour la reproductibilité inter-observateur (**figure 7**).







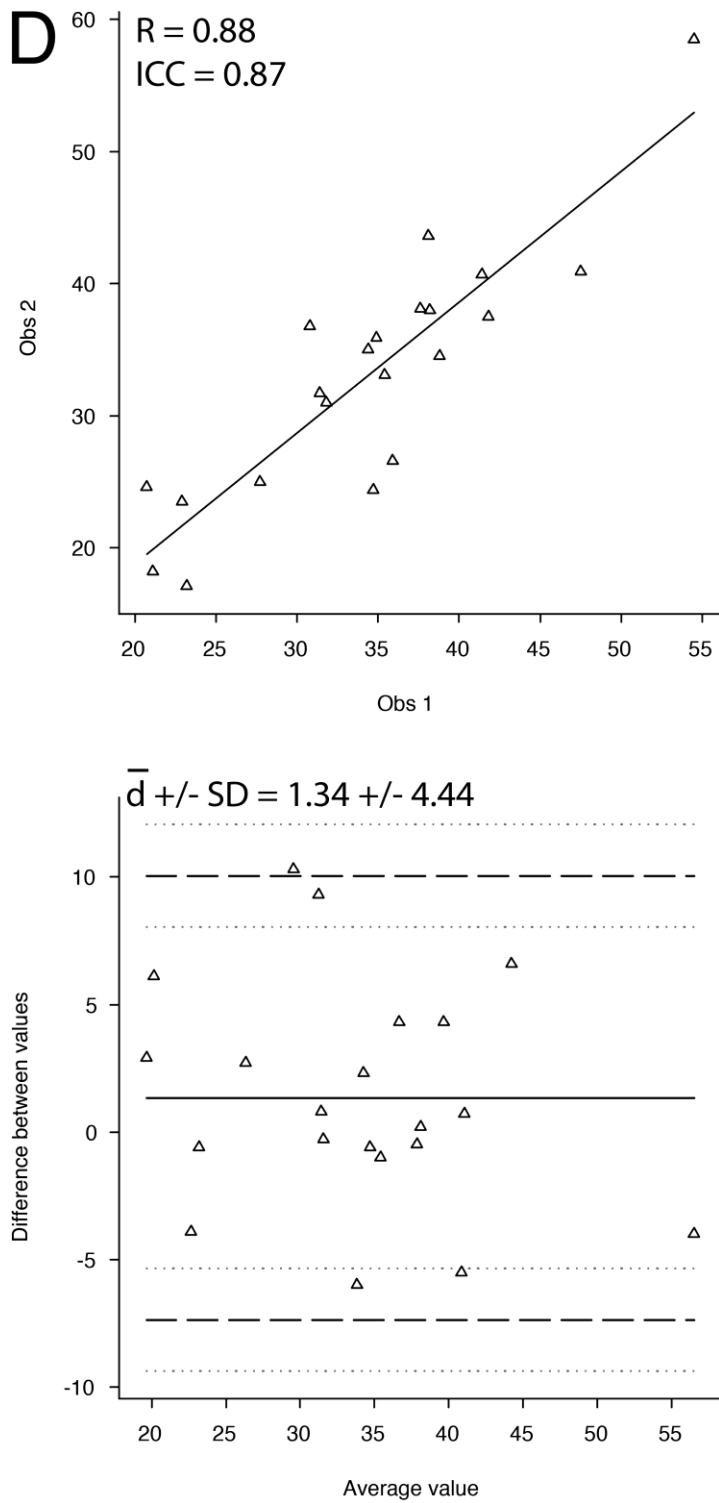


Figure 7 : Représentation des reproductibilités inter et intra-observateur des mesures d'élasticité hépatique (respectivement A et C) et splénique (respectivement B et D) par méthode SSI.

B. Patients

492 patients ont été étudiés : 91 patients ont été exclus : 71 patients porteurs d'un CHC grade BCLC B ou C, 8 patients avec un foie cardiaque, 2 thromboses porte idiopathiques, 6 patients porteurs d'un TIPS et 4 patients avec une hyperplasie nodulaire régénérative (Cf **Figure 8**).

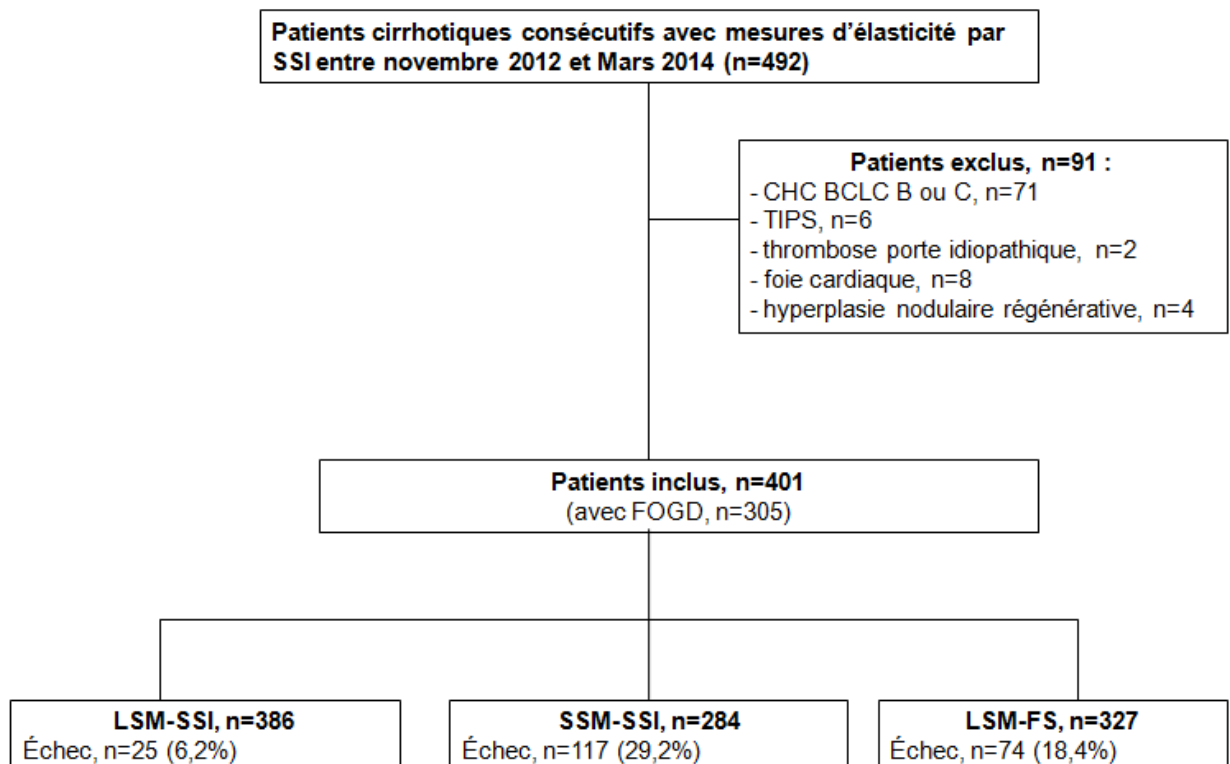


Figure 8 : Flow Chart.

Un total de 401 patients consécutifs a été inclus dans notre étude prospective. Leurs caractéristiques au moment de la réalisation des mesures d'élastographie par méthode SSI sont résumées dans le **tableau 4**.

La cirrhose était histologiquement prouvée par biopsie hépatique chez 176 patients (43,9%) ou diagnostiquée par l'association de facteurs cliniques, biologiques, radiologiques et les mesures d'élasticité hépatique par FibroScan® chez 225 patients (56,1%). La population était constituée de 291 hommes (72,6%) et de 110 femmes (27,4%) avec un âge moyen de 60 ans ($\pm 11,6$).

Les étiologies de cirrhose étaient variées : hépatite virale C (n=146 ; 36,4%) ou hépatite virale B (n=18 ; 4,5%), hépatites virales mixtes (n=23 ; 5,7%), alcoolique et/ou stéato-hépatite non alcoolique (n=184 ; 45,7% : cirrhose alcoolique n=121 soit 30,2% et NAFLD n=63 soit 15,7%) et autres maladies hépatiques chroniques (n=30 ; 7,5%).

Les indications d'échographie étaient : bilan initial de découverte de cirrhose (n=59 ; 14,7%), dépistage semestriel de nodule chez des patients cirrhotiques compensés (n=216 ; 53,9%), épisode récent de décompensation cirrhotique (n=45 ; 11,2%), exploration de nodule hépatique (n=56 ; 13,9%) et patients sur liste d'attente de transplantation hépatique (n=25 ; 6,2%).

Le score Child-Pugh était calculé pour chaque patient : score Child-Pugh A pour 294 patients (73,3% ; A5=236, A6=58), B pour 80 patients (20%) et C pour 27 patients (6,7%).

La prévalence de cirrhoses décompensées était de 18% (72/401 patients). Les manifestations cliniques étaient représentées comme suit : ascite (n=24), ictère (n=10), ascite et ictère associés (n=14), encéphalopathie hépatique +/- ascite ou ictère (n=12), antécédent récent de rupture hémorragique de VO +/- autre complication (n=12). 86 patients (21,4%) présentaient un ou plusieurs nodules hépatiques diagnostiqués comme CHC par biopsie ou par critères radiologiques, et classés de stade A selon la classification BCLC (diamètre moyen=29,4mm +/-17). Enfin, sur 305 patients ayant bénéficié d'une FOGD dans les 6 mois précédents ou suivants les mesures d'élasticité par méthode SSI : 114 patients n'avaient pas de VO (37,3%), 57 patients présentaient des VO de bas grade (18,7%) et 134 patients des VO de haut grade à fort risque hémorragique (43,9%).

Tableau 4 : Caractéristiques des patients au moment de la mesure d'élasticité par technique SSI.

	population (n=401)	Valeur minimale-maximale
Sexe – Masculin: n (%)	291 (72.6)	
Age (y)	60 ±11.6	18- 86
IMC (kg/m ²)	27.1 ±5.3	16- 48.4
Diabète: n (%)	128 (31.8)	
Hypertension: n (%)	171 (42.5)	
ASAT (UI/l)	95.6 ±150	12- 1977
ALAT (UI/l)	82.7 ±102.7	9- 996
GGT (UI/l)	206 ±248	16-1709
Bilirubine totale (µmol/l)	27.4 ±33.6	5- 382
Taux plaquettes (x10 ⁹ /L)	129 ±70	7.3- 688
Taux Prothrombine (%)	84 ±19.6	23-126
Phosphatases alcalines (IU/L)	128.3 ±74.3	26- 649
Albumine (g/l)	38.2 ±6.3	18.3- 60
Acide hyaluronique (µg/L)	255 ± 228	20-700
LSM par FibroScan (n=327)	27.3 ±20.5	3.3- 75
Statut clinique: n(%)		
Cirrhose compensée	265 (66)	
Cirrhose décompensée avec antécédent de décompensation	64 (16)	
Cirrhose décompensée	72 (18)	
Carcinome hépatocellulaire : n (%)	86 (21.4)	
FOGD: n (%)		
Dans la population totale	305 (76)	
Chez les patients avec cirrhose compensée	237 (72)	
Score Child-Pugh : n (%)		
A	294 (73.3)	
B	80 (20)	
C	27 (6.7)	
MELD	6.41 ±2.3	1.98- 14.53
Résultats de l'échographie		
Lobe hépatique gauche (cm)	9.6 ±2.8	4- 21
Lobe hépatique droit (cm)	14.4 ±3	7- 30
Diamètre tronc porte (mm)	12 ±2.9	6- 24
Vitesse tronc porte (cm/sec)	15.4 ±6.2	-19- 36
Stéatose: n (%)	106 (26.4)	

Grand axe splénique (mm)	132 ±28	69- 250
Petit axe splénique (mm)	56 ±15	22- 104
Ascite : n (%)	55 (13.7)	
LSM (kPa)	21.7 ±12	4.8- 66.4
SSM (kPa)	33.1 ±9.7	11.8- 68.1

Les résultats sont exprimés en pourcentages (%) pour les données catégorielles et en moyennes (± déviation standard) ou médianes (± interquartile range) pour les variables quantitatives.

n, nombre; IMC, indice de masse corporelle ; ASAT, aspartate aminotransférase; ALAT, alanine aminotransférase; GGT, gamma glutamyltransférase; LSM, mesure d'élasticité hépatique; SSM, mesure d'élasticité splénique.

C. Mesures d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI dans la population étudiée

Les mesures d'élasticité hépatique et splénique étaient respectivement comprises entre 4,8 et 66,4 kPa et 11,8 et 68,1 kPa.

Les échecs de mesures étaient respectivement de 6,2% des cas (25/401) pour LSM-SSI et de 29,2% des cas (117/401) pour SSM-SSI.

Le taux d'échec SSM-SSI était significativement plus élevé que LSM-SSI ou LSM-FS ($p < 0,00001$). Le taux d'échec LSM-FS était significativement supérieur à LSM-SSI (74/401 patients soit un taux d'échec de 18,4% versus 6,2% ; $p < 0,00001$).

Les variables associées aux échecs des mesures hépatiques et spléniques sont présentées dans le **tableau 5**.

La plupart de ces variables sont en rapport direct avec un surpoids ou la présence d'un syndrome métabolique (IMC, épaisseur de la paroi intercostale, stéatose hépatique échographique, HTA, hypercholestérolémie). Les pourcentages d'échecs LSM-SSI et SSM-SSI chez les patients sans surpoids ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), en surpoids ($25 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$), et les patients obèses ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) étaient respectivement de 0.6% (1/158) et 18.4% (29/158), 4.6% (6/131) et 25.2% (33/131), 16.1% (19/112) et 49.1% (55/112).

Les échecs SSM-SSI étaient plus fréquents en l'absence de splénomégalie : 49.3% (74/150 patients avec un grand axe splénique $< 12 \text{ cm}$) versus 17.1% (43/251 patients avec un grand axe splénique $\geq 12 \text{ cm}$) ($p < 0.00001$).

Tableau 5 : Variables associées aux échecs de mesure LSM-SSI et SSM-SSI.

Variables	LSM-SSI		SSM-SSI	
	Odds Ratios	IC 95%	Odds Ratios	IC 95%
<i>IMC</i>	1.22	1.13-1.32	1.17	1.11-1.23
<i>Epaisseur pariétale intercostale droite</i>	1.21	1.13-1.30		
<i>Epaisseur pariétale intercostale gauche</i>			1.24	1.17-1.31
<i>Albuminémie</i>	0.92	0.87-0.98	1.04	1.002-1.08
<i>Sexe masculin</i>	0.38	0.17-0.87	0.52	0.33-0.85
<i>Grand axe splénique</i>			0.96	0.95-0.97
<i>Petit axe splénique</i>			0.94	0.92-0.96
<i>Stéatose échographique</i>			2.46	1.76-3.42
<i>HTA</i>			2.59	1.61-4.17
<i>TP</i>			1.02	1.01-1.03
<i>Echec LSM-SSI</i>			4.42	1.92-10.18
<i>Echec SSM-SSI</i>	4.42	1.92-10.18		
<i>Score MELD</i>			0.87	0.78-0.97
<i>Cholestérolémie</i>			1.32	1.10-1.57

Seuls les résultats significatifs sont rapportés.

Abréviations : LSM = liver stiffness measurement ; SSI = supersonic shear imaging ; SSM = spleen stiffness measurement ; IC = Intervalle de confiance ; IMC = Indice de masse corporelle ; MELD = model for end-stage liver disease.

D. Relation entre les tests diagnostiques non invasifs et la sévérité de la cirrhose

Comme présenté dans le **tableau 6**, l'ensemble des tests non-invasifs étudiés était significativement corrélé aux scores Child-Pugh et aux scores MELD.

Une corrélation modérée avec le score de Child-Pugh était retrouvée pour LSM-SSI ($r=0.53$), l'acide hyaluronique ($r=0.51$), LSPS-FS et LSPS-SSI. Les autres variables présentaient une corrélation faible ($r<0.4$).

L'ensemble des variables avait une corrélation faible avec le score de MELD ($r<0.4$).

Les comparaisons des valeurs médianes des tests non invasifs en fonction du stade Child-Pugh (A, B ou C) et du statut clinique (cirrhose compensée, cirrhose compensée avec antécédent de décompensation et cirrhose décompensée) sont présentées dans le **tableau 7** et la **figure 9**.

LSM-SSI et LSPS-SSI étaient les deux seuls tests retrouvant une différence significative en comparant tous les stades Child-Pugh et tous les sous-groupes de statut clinique.

En particulier, la mesure LSM-SSI était significativement différente dans les 3 groupes avec des valeurs médianes comme suit : Child-Pugh A : 16,2 kPa ; Child-Pugh B : 24,9 kPa ; Child-Pugh C : 40,8 kPa ; cirrhose compensée : 15,2 kPa ; cirrhose compensée avec antécédent de décompensation : 25,2 kPa et cirrhose décompensée : 35,9 kPa.

Pour les résultats des mesures de SSM-SSI, les comparaisons des groupes Child-Pugh A versus Child-Pugh B ou C et des cirrhoses compensées versus compensées avec antécédent de décompensation ou décompensées, restent significatives bien que les « p » soient supérieurs à ceux des mesures d'élasticité hépatique. On ne retrouve par contre, aucune différence significative entre les groupes Child-Pugh B et C et les cirrhoses compensées avec antécédents de décompensation versus décompensées.

Cette particularité est représentative des résultats dans le **tableau 7** : on retrouve peu de différence significative entre les groupes Child-Pugh B et C quelque soit la méthode non invasive de mesure étudiée.

LSM-SSI est la seule méthode physique d'évaluation d'élasticité ayant des valeurs significativement différentes entre les groupes cirrhose compensée avec antécédent de décompensation et cirrhose décompensée alors que 3 tests biologiques non invasifs permettent de différencier ces groupes (acide hyaluronique, FIB-4, APRI).

Quelques exemples de mesures d'élasticité par SSI sont illustrés par la **figure 10**.

Tableau 6 : Corrélation des différents paramètres avec le score Child-Pugh et le score MELD.

Variables	Score Child-Pugh (de A5 à C15)		Score MELD	
	Coefficient de corrélation	IC 95%	Coefficient de corrélation	IC 95%
<i>Tests diagnostiques non invasifs</i>				
<i>LSM-SSI</i>	0.53	0.46-0.60	0.32	0.23-0.41
<i>SSM-SSI</i>	0.24	0.14-0.36	0.17	0.05-0.27
<i>LSM-Fibroscan</i>	0.36	0.26-0.45	0.28	0.17-0.37
<i>Acide Hyaluronique</i>	0.51	0.43-0.58	0.36	0.26-0.44
<i>FIB-4</i>	0.31	0.22-0.40	0.22	0.12-0.32
<i>ASAT/ALAT</i>	0.33	0.23-0.41	0.20	0.10-0.29
<i>APRI</i>	0.15	0.05-0.25	0.11	0.006-0.20
<i>Plaq/Diamètre splénique</i>	-0.27	-0.17- -0.36	-0.31	-0.22- -0.40
<i>LSPS-Fibroscan</i>	0.42	0.32-0.50	0.31	0.21-0.41
<i>LSPS-SSI</i>	0.48	0.39-0.55	0.34	0.25-0.43
<i>Autres variables</i>				
<i>Diamètre du lobe hépatique droit</i>	-0.23	-0.12- -0.32	-0.15	-0.04- -0.25
<i>Vitesse du tronc porte</i>	-0.18	-0.8- -0.28	-0.08	0.02- -0.18
<i>Grand axe splénique</i>	0.24	0.15-0.33	0.34	0.25-0.43
<i>Petit axe splénique</i>	0.27	0.17-0.36	0.32	0.23-0.40
<i>Taux de plaquettes</i>	-0.23	-0.13- -0.32	-0.22	-0.13- -0.32
<i>TP</i>	-0.68	-0.62- -0.73	-0.67	-0.61- -0.72
<i>Albuminémie</i>	-0.67	-0.61- -0.72	-0.37	-0.28- -0.45
<i>PAL</i>	0.33	0.25-0.52	0.24	0.14-0.33
<i>Bilirubinémie</i>	0.58	0.51-0.64	0.50	0.42-0.57
<i>Créatiniémie</i>	0.03	-0.07- 0.13	0.49	0.41-0.56

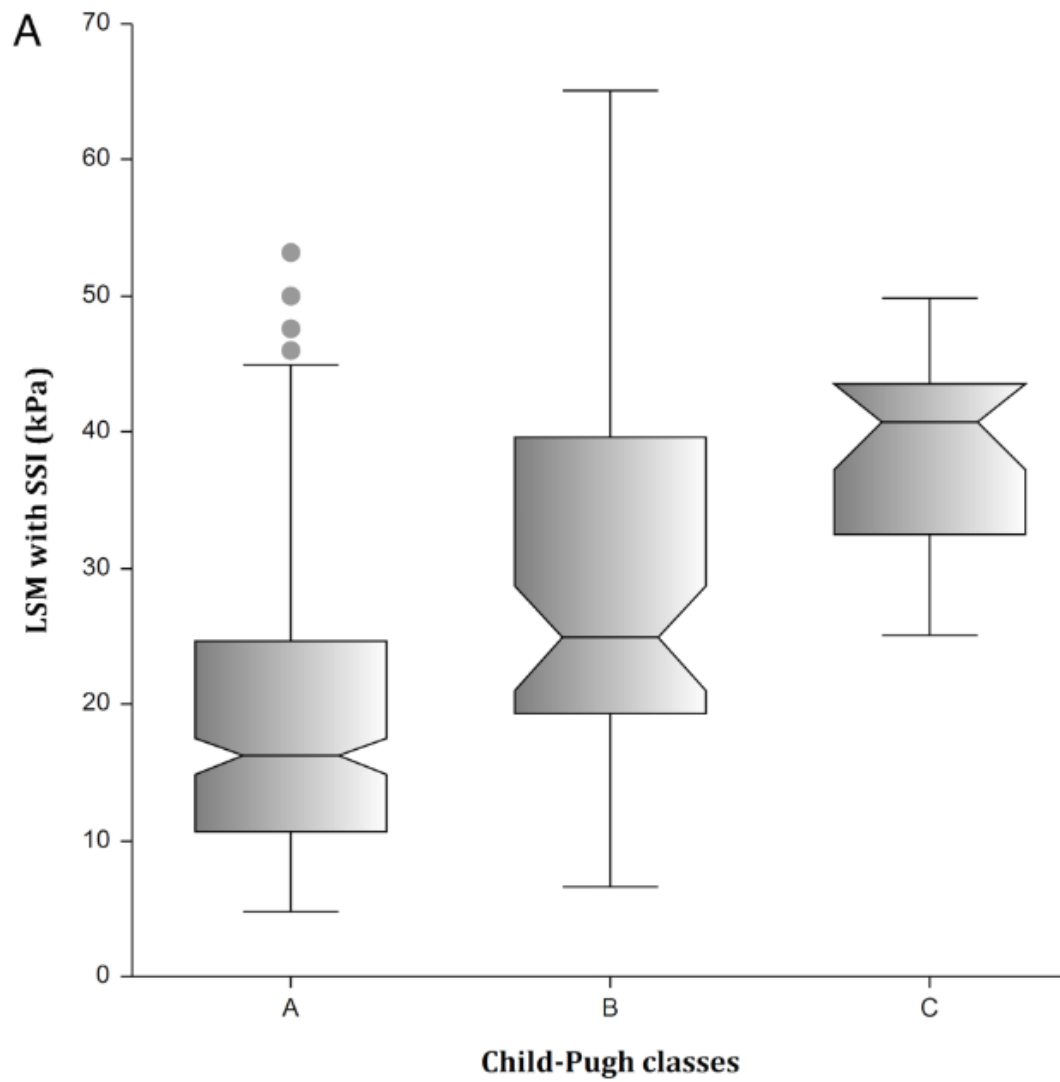
*Abréviations : LSM = mesure d'élasticité hépatique ; SSM = mesure d'élasticité splénique ; SSI = supersonic shear imaging ; AAR = ratio ASAT/ALAT ; APRI = ASAT/taux plaquettes ratio index ; Plaqq= Taux de plaquettes ; LSPS=LSM*diamètre splénique/taux de plaquettes ; PAL=phosphatases alcalines ; IC 95= Intervalle de confiance à 95%.*

Tableau 7 : Comparaison des différents tests diagnostiques non invasifs selon le stade Child-Pugh et le statut Clinique.

	Child A (n=294)	Child B (n=80)	Child C (n=27)	Valeurs de p	Cirrhose compensée (n=265)	Cirrhose compensée avec antécédent de décompensation (n=64)	Cirrhose décompensée (n=72)	Valeurs de p
LSM-SSI (kPa)	16.2 ±14	24.9 ±20.4	40.8 ±11.1	<0.00001 <0.00001 0.0004	15.2 ±12.2	25.2 ±12.1	35.9 ±17.7	<0.00001 <0.00001 <0.00001
SSM-SSI (kPa)	30.6 ±14.2	36 ±13.5	37.8 ±7.6	0.002 0.0004 0.1	28.5 ±12.6	37.3 ±10.4	37.7 ±11.8	<0.00001 <0.00001 0.62
LSM- Fibroscan (kPa)	16.9 ±20.4	27.7 ±30.9	41.8 ±27.5	0.00003 0.0004 0.12	15.9 ±17.2	29.9 ±31.5	39.3 ±27.7	0.00001 <0.00001 0.1
Acide Hyaluronique (µg/L)	113 ±223	374 ±529	700 ±402	<0.00001 <0.00001 0.02	107 ±220	222 ±390	435 ±532	0.002 <0.00001 0.01
FIB-4	3.84 ±3.9	6.91 ±7.1	9.54 ±11	<0.00001 <0.00001 0.05	3.89 ±4.3	4.8 ±4.6	8.24 ±9.5	0.07 <0.00001 0.002
ASAT/ALAT	1.06 ±0.62	1.49 ±0.75	1.85 ±1.22	<0.00001 <0.00001 0.01	1.02 ±0.61	1.36 ±0.61	1.62 ±0.94	0.00003 <0.00001 0.003
APRI	1.18 ±1.64	1.85 ±2.75	2.66 ±5.6	0.0006 0.0003 0.05	1.24 ±1.82	1.33 ±1.44	2.28 ±3.36	0.77 0.0002 0.005
Ratio taux de plaq/diamètre splénique	1022 ±911	648 ±527	524 ±667	0.00001 0.0003 0.35	1022 ±931	700 ±657	620 ±586	0.0003 <0.00001 0.29
LSPS- Fibroscan	1.78 ±3.26	5.28 ±6.14	9.47 ±14.1	<0.00001 0.00006 0.08	1.6 ±2.88	4.38 ±7.25	7.77 ±7.37	<0.00001 <0.00001 0.07
LSPS-SSI	1.73 ±2.89	4.31 ±4.14	6.36 ±8.46	<0.00001 <0.00001 0.04	1.44 ±2.63	3.62 ±3.33	5.21 ±6.01	<0.00001 <0.00001 0.003

Sauf précision, les données sont indiquées en médianes (± interquartile range). La comparaison de valeurs entre les différents sous-groupes a été réalisée en utilisant le test non paramétrique : Kruskal-Wallis Z test. Les valeurs de p correspondent respectivement à la comparaison entre le premier et le second sous-groupe (par exemple entre Child-Pugh A et B), entre le premier et le troisième sous-groupe (par exemple Child-Pugh A et C) puis entre le deuxième et le troisième sous-groupe (par exemple Child-Pugh B et C).

*Abréviations : NA=Not available ; Pla_q=Taux de plaquettes ; AAR=ASAT/ALAT ratio ; APRI=ASAT/plaquettes ratio index. LSPS : élasticité hépatique*diamètre splénique/taux de plaquettes.*



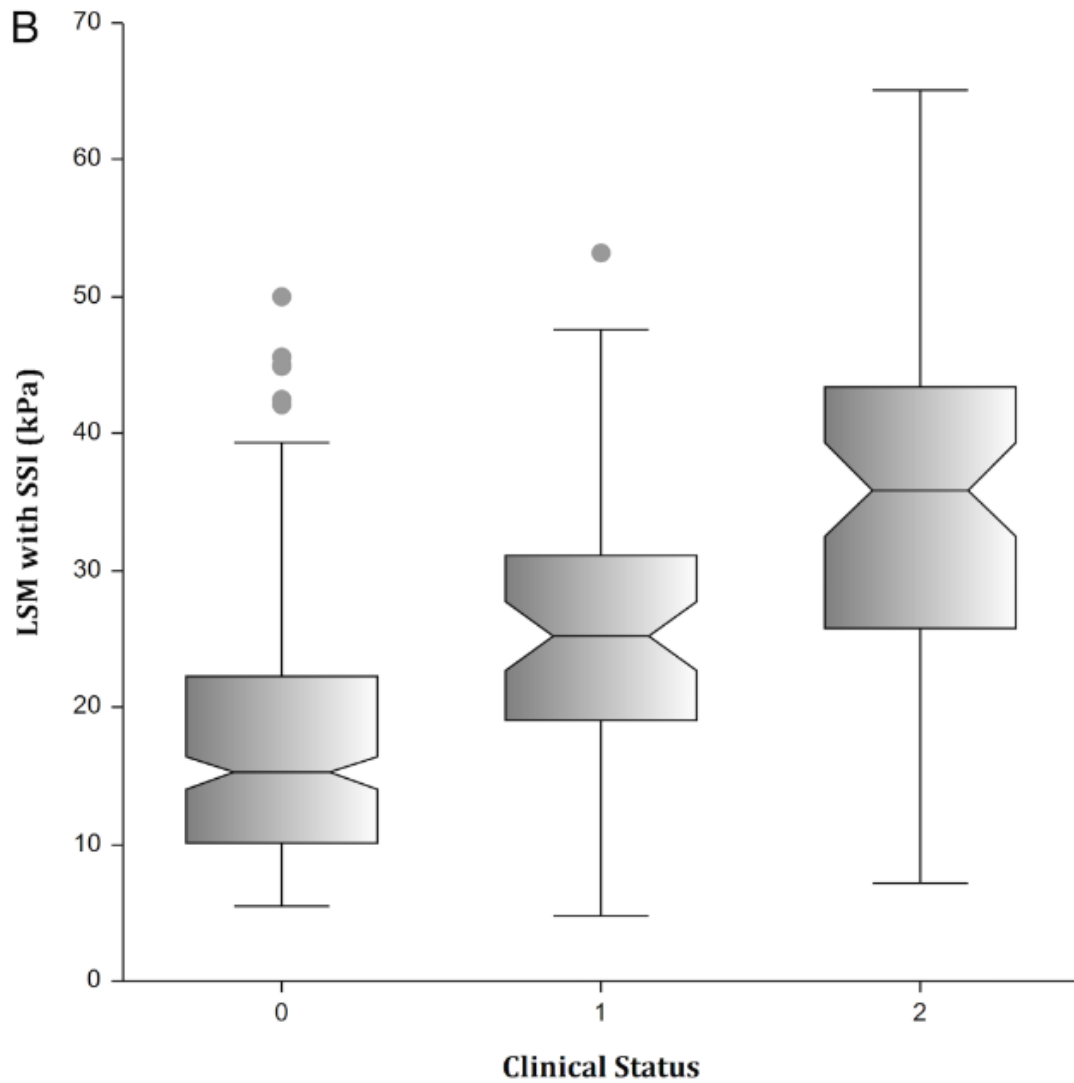
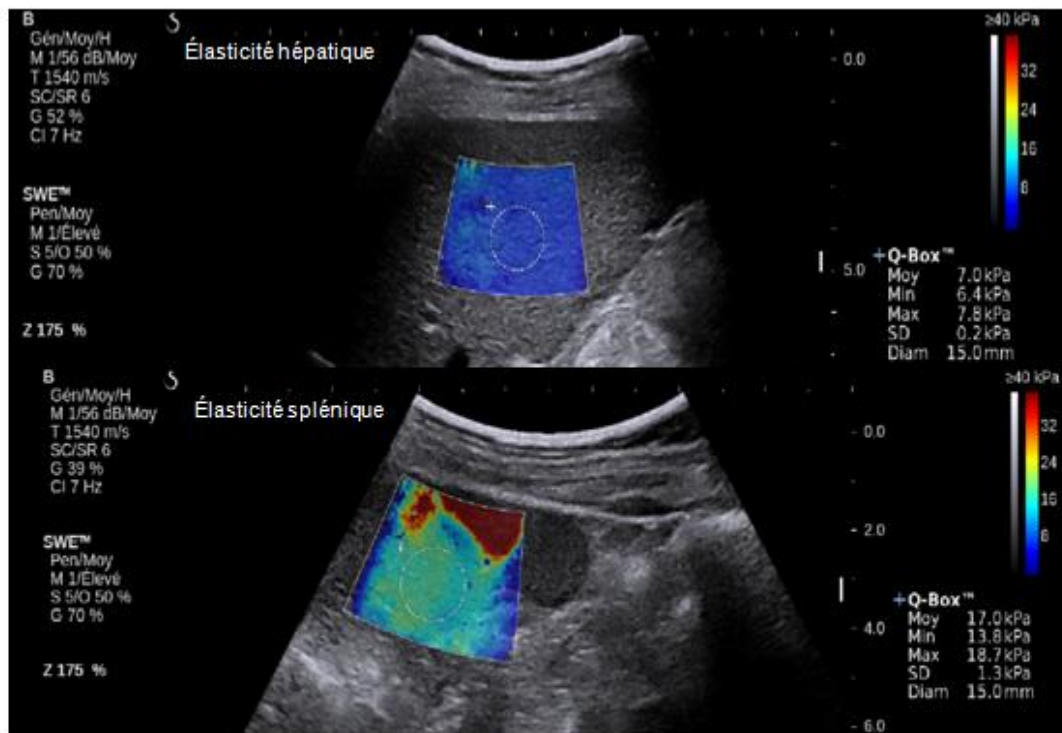
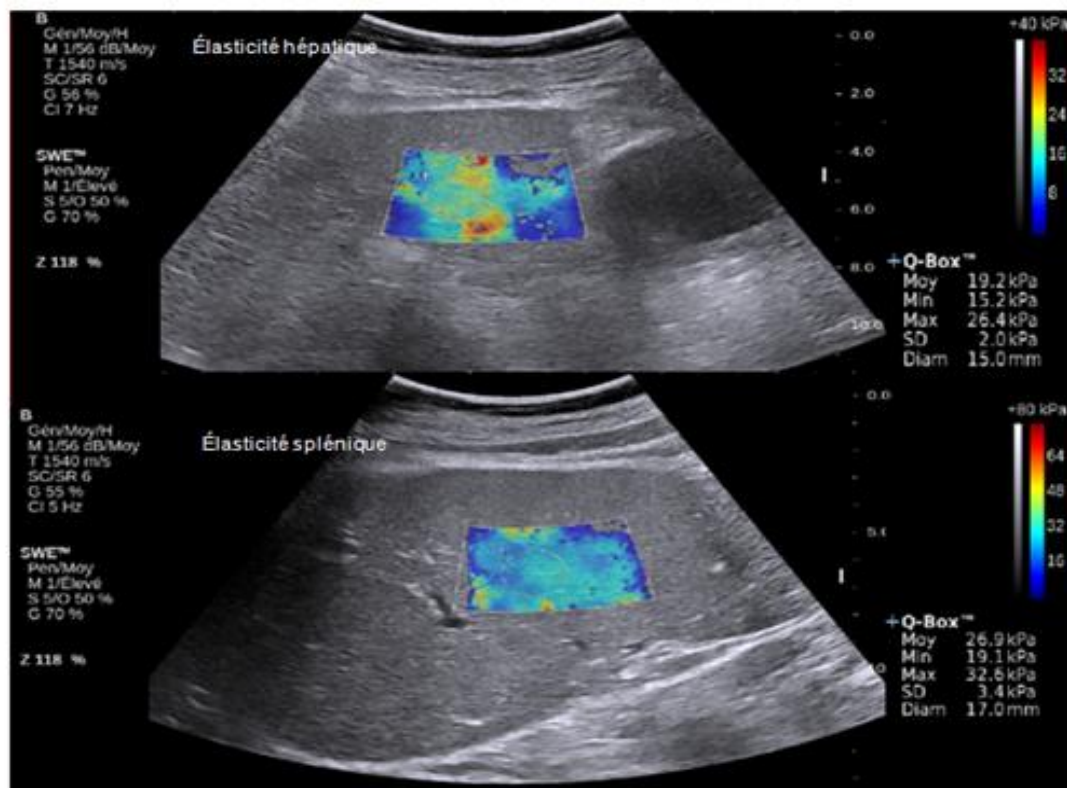


Figure 9 : Box plots montrant la distribution des mesures d'élasticité hépatique par méthode SSI en fonction du Child-Pugh (A) et du statut clinique de la cirrhose (B) (0=cirrhose compensée, 1=cirrhose compensée avec antécédent de décompensation et 2=cirrhose décompensée).



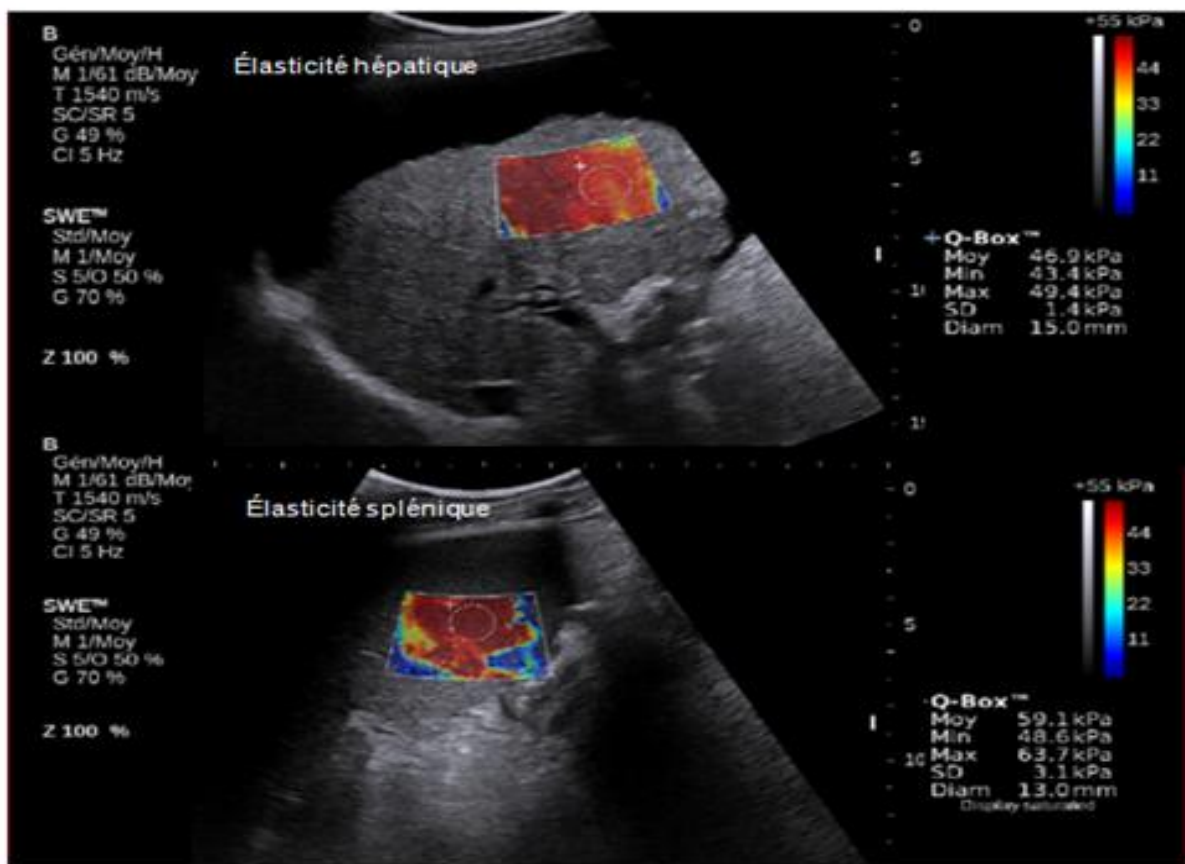
Mr P. 40 ans, cirrhose virale B, Child A5, MELD=4.79
Cirrhose compensée, aucun antécédent de décompensation
Absence de VO

a.



Mr L. 50 ans, cirrhose alcoolique, Child B7, MELD=8.72
Cirrhose compensée, avec antécédent de décompensation
VO grade 1

b.



Mr B. 51 ans, cirrhose virale C, Child C10, MELD=10.94
Cirrhose décompensée
VO grade 3 en cours de ligature

C.

Figure 10 : Exemples de mesure d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI dans la population étudiée (a. cirrhose compensée, b. cirrhose compensée avec antécédent de décompensation, c. cirrhose décompensée).

E. Valeurs diagnostiques des tests non invasifs pour la détection des varices œsophagiennes et des varices œsophagiennes de haut risque

Le dépistage de VO présente un intérêt clinique majeur pour les patients cirrhotiques compensés afin de prévenir les complications hémorragiques chez ces patients asymptomatiques. Nous avons donc étudié les performances diagnostiques des tests non-invasifs dans cette population cible (n=237). Le gold standard était la FOGD.

Parmi la population de patients cirrhotiques compensés, les valeurs médianes de LSM-SSI, SSM-SSI, LSPS-FS, LSPS-SSI, LSM-FS, le taux d'acide hyaluronique, le ratio taux de plaquettes / diamètre splénique et le FIB-4 étaient significativement plus élevés chez les patients avec VO ou VOHR que chez les patients sans VO ou sans VOHR (**tableau 8**).

Le calcul des AUROCs pour la prédiction des VO ou de VOHR étaient respectivement de (**tableau 9**):

- 0,79 (IC 95% : 0,71-0,85) et 0,75 (IC 95% : 0,67-0,82) pour SSM-SSI
- 0,74 (IC 95% : 0,67-0,80) et 0,70 (IC 95% : 0,62-0,76) pour LSM-SSI
- 0,74 (IC 95% : 0,66-0,80) et 0,72 (IC 95% : 0,64-0,78) pour LSM-FS
- 0,75 (IC 95% : 0,67-0,81) et 0,74 (IC 95% : 0,66-0,81) pour LSPS-SSI
- 0,75 (IC 95% : 0,68-0,82) et 0,76 (IC 95% : 0,68-0,82) pour LSPS-FS

SSM-SSI, LSM-SSI, LSM-FS, LSPS-SSI et LSPS-FS avaient des valeurs d'AUROC significativement plus élevées pour la prédiction des VO que le ratio taux de plaquettes / diamètre splénique, le FIB-4 ou que le taux d'acide hyaluronique (toutes les valeurs de $p < 0,01$). De plus, SSM-SSI, LSPS-FS et LSPS-SSI avaient des valeurs d'AUROC supérieures pour prédire la présence de VOHR que les taux d'acide hyaluronique, FIB-4 et le ratio taux de plaquettes/diamètre splénique (valeurs de $p < 0,01$).

Par contre, aucune différence significative des valeurs d'AUROC n'était retrouvée pour les mesures SSM-SSI, LSM-SSI et le calcul du score LSPS obtenu par SSI ou FibroScan[®] pour prédire la présence de VO ou de VOHR.

En régressions multiples, la mesure d'élasticité splénique par méthode SSI était la seule variable indépendante significativement associée à la présence de VO ou de VOHR : $R^2=0.29$ pour $R^{2\text{ total}}=0.36$, et $R^2=0.26$ pour $R^{2\text{ total}}=0.32$.

Tableau 8 : Comparaison des tests diagnostiques non invasifs en fonction de la présence ou non de VO et de VOHR dans la population de patients cirrhotiques compensés.

	Pas de VO	VO	Valeurs de p	Pas de VO ou VO de bas risque	VO de haut risque	Valeurs de p
LSM-SSI (kPa)	14.4 ±9.1	21.5 ±15.1	<0.00001	15.9 ±11.6	21.5 ±14.5	<0.00001
SSM-SSI (kPa)	25.9 ±10.6	36.9 ±11.5	<0.00001	28.5 ±13	37.9 ±10	<0.00001
LSM-Fibroscan (kPa)	13.7 ±14.7	26.3 ±22.2	<0.00001	16 ±17.3	26.6 ±26.2	<0.00001
Acide hyaluronique (µg/L)	97 ±185	188 ±328	0.002	107 ±221	229 ±382	0.0003
FIB-4	3.22 ±4.04	4.97 ±4.62	0.001	3.63 ±4.21	5.17 ±4.97	0.003
ASAT/ALAT	1.05 ±0.68	1.2 ±0.68	0.06	1.03 ±0.66	1.27 ±0.72	0.0008
APRI	1 ±1.74	1.62 ±1.62	0.004	1.24 ±1.89	1.53 ±1.54	0.18
Ratio Taux de plaquettes/diamètre splénique	1161 ±988	650 ±753	<0.00001	1113 ±928	703 ±588	<0.00001
LSPS-Fibroscan	1.24 ±1.85	3.56 ±4.23	<0.00001	1.7 ±2.44	4.48 ±4.53	<0.00001
LSPS-SSI	1.17 ±1.69	3.1 ±3.1	<0.00001	1.5 ±2.32	3.5 ±2.8	<0.00001

Les données sont indiquées en médianes (± interquartile range)

*Abréviations : LSM=mesure d'élasticité hépatique ; SSM=mesure d'élasticité splénique ; SSI=supersonic shear imaging ; AAR=ratio ASAT/ALAT ; APRI=ASAT/taux plaquettes ratio index ; PlaQ=Taux de plaquettes ; LSPS=LSM*diamètre splénique/taux de plaquettes ; VO=Varices œsophagiennes.*

Tableau 9 : Performances diagnostiques exprimées en AUROC (IC 95%) des tests diagnostiques non invasifs dans la prédiction des VO et des VO de haut risque hémorragique dans la population générale ayant bénéficié d'une FOGD (n=305) et dans la population ciblée des cirrhotiques compensés (n=237).

	<i>Présence de VO</i>		<i>Présence de VO « haut grade »</i>	
	<i>Population de l'étude</i>	<i>Cirrhose compensée</i>	<i>Population de l'étude</i>	<i>Cirrhose compensée</i>
LSM-SSI	0.77 (0.71-0.82)	0.74 (0.67-0.80)	0.75 (0.68-0.80)	0.70 (0.62-0.76)
SSM-SSI	0.80 (0.73-0.86)	0.79 (0.71-0.85)	0.78 (0.71-0.83)	0.75 (0.67-0.82)
LSM-Fibroscan	0.73 (0.65-0.78)	0.74 (0.66-0.80)	0.71 (0.64-0.77)	0.72 (0.64-0.78)
Acide hyaluronique	0.67 (0.60-0.73)	0.63 (0.54-0.70)	0.68 (0.61-0.74)	0.65 (0.56-0.72)
FIB-4	0.65 (0.58-0.71)	0.63 (0.55-0.70)	0.65 (0.58-0.71)	0.62 (0.54-0.70)
Ratio taux de plaq/diamètre splénique	0.68 (0.62-0.74)	0.70 (0.62-0.76)	0.68 (0.62-0.74)	0.71 (0.63- 0.77)
LSPS-Fibroscan	0.74 (0.67-0.80)	0.75 (0.68-0.82)	0.74 (0.67-0.80)	0.76 (0.68-0.82)
LSPS-SSI	0.75 (0.68-0.81)	0.75 (0.67-0.81)	0.75 (0.68-0.80)	0.74 (0.66- 0.80)

Abréviations : VO=varices œsophagiennes ; VO HR=varices œsophagiennes à haut risque hémorragique ; AUC=Area Under receiver operating characteristic curve ; 95% I.C=intervalle de confiance à 95% ; LSM=mesure d'élasticité hépatique ; SSM=mesure d'élasticité splénique ; SSI=supersonic shear imaging ; PlaQ=taux de plaquettes.

F. Utilisation des mesures LSM et SSM par méthode SSI dans la pratique clinique

Avec une valeur prédictive négative >90%, les cut-offs de LSM-SSI dans la population étudiée étaient de **(tableau 10)** :

- 14.6 kPa (AUROC : 0,62) pour la présence d'un carcinome hépatocellulaire
- 19 kPa (AUROC : 0,81) pour les antécédents de décompensation oedémato-ascitique
- 21.4 kPa (AUROC : 0,78) pour les cirrhoses Child-Pugh B/C
- 30.5 kPa (AUROC : 0,76) pour les antécédents d'hémorragie par rupture de VO
- 37.7 kPa (AUROC : 0,78) pour la présence d'ascite au moment du bilan échographique
- 39.4 kPa (AUROC : 0,85) pour toute décompensation clinique (ascite ou autre)

Tableau 10 : Performance diagnostique et cut-offs de LSM-SSI et SSM-SSI pour une VPN >90%.

	Cut-offs (en kPa)	AUC	Se	Sp	VPP	VPN	LR	LR
							+	-
<i>Population étudiée</i>								
Pas de CHC	LSM-SSI ≤ 14.6	0.62	84%	38%	27%	90%	1.35	0.42
Pas d'antécédent d'ascite	LSM-SSI ≤ 19	0.81	65%	85%	55%	90%	4.33	0.41
Pas de Child-Pugh B or C	LSM-SSI ≤ 21.4	0.78	77%	68%	44%	90%	2.37	0.34
Pas de rupture de VO	LSM-SSI ≤ 30.5	0.76	52%	82%	36%	90%	2.87	0.59
Pas d'ascite à l'échographie	LSM-SSI ≤ 37.7	0.78	46%	90%	31%	95%	4.71	0.6
Pas de décompensation Clinique	LSM-SSI ≤ 39.4	0.85	46%	97%	73%	90%	13	0.56
<i>Patients avec cirrhose compensée seulement</i>								
Pas de risque de VOHR	LSM-SSI ≤ 12.8	0.70	92%	36%	44%	90%	1.44	0.22
	SSM-SSI ≤ 25.6	0.75	94%	36%	50%	90%	1.47	0.17

Abréviations : AUC : area under receiver operating characteristic curve ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur predictive negative ; +LR : positive likelihood ratio ; -LR : negative likelihood ratio.

Avec une valeur prédictive négative >90%, les cut-offs LSM-SSI et SSM-SSI pour écarter la présence de VOHR dans la population compensée étaient de **(tableau 10)**:

- 25,60 kPa (AUROC : 0,75) pour les mesures SSM-SSI
- 12,80 kPa (AUROC : 0,70) pour les mesures LSM-SSI
- 12,50 kPa (AUROC : 0,72) pour les mesures LSM-FS

Conformément aux VPN, l'utilité LSM-SSI dans la pratique clinique est représentée par la **figure 11**.

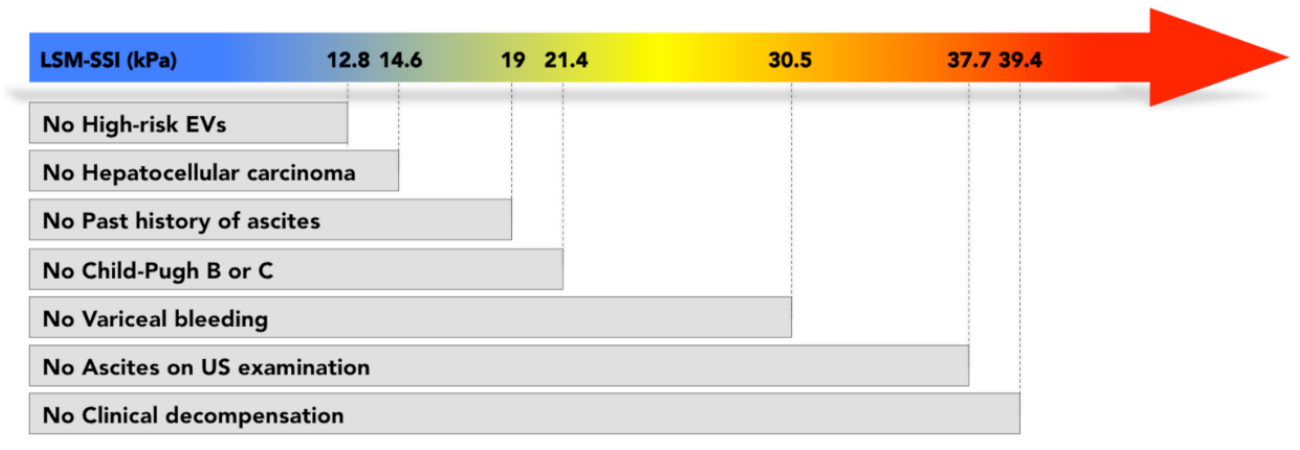


Figure 11 : Utilité des mesures d'élasticité hépatique par méthode SSI en pratique clinique.

IV. DISCUSSION

A. Elasticité hépatique et splénique par méthode SSI et autres méthodes non invasives dans l'évaluation de la sévérité de la cirrhose

Notre étude prospective, réalisée sur une large cohorte de 401 patients cirrhotiques, est à notre connaissance la première à évaluer les performances de la technique SSI comme méthode de diagnostic non invasif de la sévérité de la cirrhose. Nos résultats montrent que l'élasticité hépatique par méthode SSI est une technique fiable pour l'évaluation de la gravité de la maladie cirrhotique et de ses complications. D'une part, les valeurs de LSM-SSI apparaissent significativement différentes en fonction des différentes classes de Child-Pugh ainsi qu'en fonction du statut clinique de la cirrhose. En effet, plus la maladie cirrhotique paraît sévère sur le plan clinique et clinico-biologique, plus les valeurs de LSM-SSI sont élevées. Par exemple, les patients présentant une cirrhose compensée avaient une médiane de valeurs de LSM-SSI d'environ 15kPa, ceux avec une cirrhose compensée mais des antécédents de décompensation avaient environ 25 kPa et ceux avec une cirrhose décompensée environ 35 kPa. D'autre part, les mesures d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI sont significativement corrélées à la sévérité de la cirrhose, évaluée par les 2 principaux scores utilisés en pratique quotidienne : le score de Child-Pugh et le MELD score.

En pratique clinique courante, ces résultats peuvent être d'un grand intérêt pour apprécier la sévérité de l'atteinte cirrhotique. Ainsi, nous avons établi des valeurs de cut-offs pour le diagnostic des complications de la cirrhose avec une VPN >90%. Ces cut-offs étaient de 14.6 kPa pour la présence d'un carcinome hépatocellulaire ; 21.4 kPa pour les cirrhoses Child-Pugh B/C ; 19 kPa pour les antécédents de décompensation oedémato-ascitique ; 30.5 kPa pour les antécédents d'hémorragie par rupture de VO ; 39.4 kPa en cas une décompensation clinique. Un cut-off de 37.7 kPa est retrouvé pour la présence d'ascite au moment de l'échographie. Ce

diagnostic relève de la clinique et/ou de l'échographie en mode B standard mais souligne l'intérêt du dispositif SSI permettant de coupler une analyse morphologique et des mesures d'élasticité y compris chez les patients ascitiques. Il est à noter également que le cut-off pour le diagnostic de CHC est assez bas et proche du cut-off de diagnostic de cirrhose (estimé à 10,4 kPa (15,16) dans la littérature). En pratique clinique, ces résultats peuvent aider au suivi dans le temps de malades cirrhotiques :

- Plus de 90% des patients avec des valeurs LSM-SSI <21 kPa n'étaient pas Child B ou C et n'avaient pas d'antécédent de décompensation ascitique.
- Plus de 90% des patients avec des valeurs LSM-SSI <30 kPa n'avaient jamais présenté d'épisode hémorragique sur rupture de VO.
- Plus de 90% des patients avec des valeurs LSM-SSI <39 kPa n'avaient pas d'ascite ou de décompensation clinique en cours.

Il paraît évident que la plus-value de l'élastographie SSI ne réside pas dans le diagnostic de l'ascite ni de la décompensation cirrhotique qui sont des diagnostics cliniques qui peuvent se faire au lit du patient. Il existe cependant un réel besoin en termes d'outil diagnostique permettant de stratifier ou d'évaluer au mieux la gravité de la maladie cirrhotique. L'examen clinique ainsi que le score clinico-biologique de Child-Pugh ont largement montré leur intérêt dans la prise en charge des patients cirrhotiques, mais ces scores restent relativement limités et ne sont pas assez précis ou détaillés pour permettre par exemple un suivi longitudinal de la maladie cirrhotique. Notre étude a ainsi l'avantage de montrer que les valeurs d'élasticité hépatique par SSI sont fortement corrélées à la gravité de la maladie cirrhotique. Ce n'est qu'une première étape et d'autres études vont nécessairement en découler pour analyser l'apport réel de cette technique d'élastographie dans le suivi longitudinal et le pronostic des patients avec cirrhose.

Nous notons, de plus, les performances diagnostiques des mesures de taux d'acide hyaluronique pour le diagnostic non invasif de la sévérité de la cirrhose. Même si ce marqueur biologique est reconnu dans l'évaluation de la fibrose hépatique, son utilité comme marqueur de la fonction hépatique chez le cirrhotique pourrait faire l'objet de futures recherches.

B. Elasticité hépatique et splénique par méthode SSI pour prédire la présence de VO/VOHR

Avec le CHC, le saignement par rupture de VO est l'une des principales causes de décès chez le cirrhotique. Comme nous l'avons vu, la mortalité d'un épisode hémorragique est estimée à 20%. En l'absence de traitement préventif, le risque de récurrence hémorragique peut atteindre 70% à 1 an.

Les valeurs d'AUROC pour prédire la présence de VO par méthode SSI sont de 0,74 pour les mesures hépatiques et 0,79 pour les mesures spléniques.

Ces valeurs ne sont pas différentes de celles de la littérature concernant les performances du FS pour les mesures hépatiques, avec des AUROC pour le diagnostic de VO comprises entre 0,74 et 0,85 (5).

Pour les mesures spléniques, certains auteurs, comme Stefanescu et al. (14) confirment l'intérêt de SSM- FS dans la prédiction de VO quelque soit l'étiologie de la cirrhose avec une AUROC à 0,78. D'autres, comme Takuma et al. (12), ont étudié l'intérêt des SSM-ARFI dans le diagnostic de VO, retrouvant des AUROC >0,90.

Aucune publication n'a, à ce jour, à notre connaissance, étudié les performances des SSM-SSI pour le diagnostic de VO.

Les résultats des mesures par méthode SSI apparaissent similaires à ceux de SSM-FS mais inférieurs à ceux de l'ARFI bien qu'il n'existe aucune étude comparant ces trois techniques sur une même population. Par contre le taux d'échec SSM-SSI, proche de 30%, était plus élevé que par méthode FS (14,6% (14)) ou ARFI (4,5% (12)).

Ce résultat confirme les conclusions d'une méta-analyse récente (102) portant sur 12 études comparant SSM-ARFI et FS aux résultats des FOGD. Les auteurs retrouvaient une performance limitée des mesures d'élasticité splénique pour prédire la présence de VO. SSM détectait la présence de VO de tout grade avec une sensibilité de 78% (IC 95%, 75%-81%), une spécificité de 76% (IC 95%, 72%-79%), un likelihood ratio positif de 3.4 (IC 95%, 2.3-4.9), négatif de 0.2 (IC 95%, 0.1-0.4). Cette méta-analyse présentait toutefois de nombreux biais notamment liés aux limites techniques respectives de l'ARFI et du FS, aux différences d'IMC selon les

pays (IMC moindre en Asie) et du délai séparant la réalisation des mesures non invasives et la FOGD.

Dans notre étude, SSM-SSI était la seule variable significativement associée à la présence de VOHR ($R^2=0.26$ for a total $R^2=0.32$).

Le diagnostic des VOHR par méthode non invasive reste controversé dans la littérature. Certains auteurs comme Sharma et al., (82) retrouvaient des valeurs SSM-FS significativement augmentées en cas de VOHR (56 versus 49 kPa, $p=0,001$) et notamment chez les patients présentant une rupture de VO (58 versus 50,2 kPa, $p=0,001$), pour d'autres, comme Stefanescu et al. (14) SSM-FS ne permettrait pas d'évaluer le grade de ces VO et donc de dépister des VO à fort risque hémorragique.

De même, Takuma et al., (12) ont étudié 340 patients cirrhotiques et comparé SSM-ARFI aux résultats de la FOGD pour prédire la présence de VOHR. Le cut-off pour l'identification des VOHR était de 3,30 m/sec (AUROC>0,9 ; VPN=99,4%, Se=98,9%, performance diagnostique à 72,1%). Selon ces mêmes auteurs, SSM-ARFI<3,30 m/sec permettrait d'éliminer la présence de VO de haut risque hémorragique dans une population de cirrhotiques. Le taux d'échec SSM-ARFI n'était que de 4,5% dans cette étude.

Enfin, la méta-analyse de Singh et al.,(102) portant sur SSM-FS et SSM-ARFI, dans 9 études confirme la variabilité des performances diagnostiques en fonction des techniques et des études, avec des valeurs de sensibilité de 81% (IC 95%, 76%-86%), de spécificité de 66% (IC95%, 61%-69%), de likelihood ratio positif de 2.5 (IC95%, 1.7-3.9), négatif de 0.2 (IC 95%, 0.1-0.5) et un odd ratio diagnostique de 12.6 (IC 95%, 5.5-28.7).

Notre étude est, à notre connaissance, la première étude de ce type et on peut penser que l'utilisation de cette technique prometteuse nécessite un temps d'apprentissage long. La méthode SSI permet de prédire la présence de VO mais la performance pour le diagnostic de VOHR est basse et semble insuffisante pour une utilisation courante en pratique clinique. Néanmoins, les VO ne sont qu'un marqueur indirect de l'HTP et il serait intéressant d'étudier cette technique en comparaison à la seule méthode d'évaluation directe de l'HTP : le GPVH.

C. Méthode SSI

La reproductibilité des mesures d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI était excellente dans notre étude avec des coefficients de corrélation intra-classe respectifs de 0,94 et de 0,87 pour la reproductibilité inter-observateur et de 0,95 et 0,96 pour la reproductibilité intra-observateur, en accord avec les données de la littérature (99).

Les taux d'échec de mesure par méthode SSI étaient de 6,2% des cas pour les mesures hépatiques et de 29,2% des cas pour les mesures spléniques.

Ces valeurs sont concordantes avec les données de la littérature : le taux d'échec est évalué aux alentours de 2 à 10,4% en mesure hépatique (16,17), en accord avec les résultats de notre étude.

Ces valeurs semblent plus élevées en mesure splénique bien que peu de données soient présentes dans la littérature. Ce taux d'échec élevé des mesures spléniques dans notre étude est en rapport direct avec des difficultés techniques : notamment la petite taille de la rate ou un IMC élevé. La rate, contrairement au foie est très mobile avec la respiration et les mouvements cardiaques et donc plus difficile à aborder. De plus, l'IMC moyen de notre population était estimé à 27,1 kg/m², ce qui est plus élevé que dans la littérature (avec des IMC moyen à 25,4 kg/m² dans l'étude de Ferraioli et al. (15), et à 24,2 kg/m² pour l'étude de Leung et al. (16)) ; mais superposable à l'étude de Cassinotto et al. (17) qui retrouvait un IMC moyen à 27,4 kg/m².

L'IMC et la profondeur d'exploration sont des variables associées aux échecs de mesure LSM et SSM par SSI, probablement en rapport avec une faible transmission des ultrasons Shear Wave lorsque l'épaisseur et la quantité de tissu graisseux augmentent. Le succès des mesures LSM-SSI et SSM-SSI apparaît directement en lien avec la qualité de l'image ultrason obtenue en mode B standard.

De plus, la ROI utilisée en méthode SSI est plus large que dans les autres techniques (FS, ARFI), et limite la sous-estimation de l'hétérogénéité de l'élasticité. Ceci permet une bonne précision diagnostique et un échantillonnage plus complet mais complique son utilisation en pratique courante et notamment la possibilité d'obtenir un contenu homogène au sein de la ROI.

Toutefois, la méthode SSI est une technique innovante, couplée à un échographe standard en mode B et en doppler couleur et pulsé. Elle permet un bilan

du patient cirrhotique y compris en cas de décompensation ascitique. Son utilisation simple permet la réalisation d'un examen complet en un seul rendez-vous associant un bilan morphologique, une étude doppler et des mesures d'élasticité. Cette technique est utilisable en routine lors des contrôles biannuels à la recherche de CHC ou lors d'un épisode de décompensation aiguë.

La technique SSI semble donc bien adaptée aux mesures hépatiques, toutefois, les résultats pour les mesures spléniques sont moins pertinents avec des limites techniques (mauvaise fenêtre échographique, mouvements respiratoires, etc..) et un taux d'échec de mesure d'environ 30%, justifiant la poursuite des recherches dans le but de développer une méthode plus robuste adaptée à la rate.

D. Etude de la population

La population de notre étude est globalement représentative de la population de patients cirrhotiques pris en charge dans un centre spécialisé en maladies du foie. Nous avons collecté de manière prospective les données de patients cirrhotiques ayant une indication d'échographie doppler hépatique dans notre unité d'imagerie abdominale.

Nous avons volontairement inclus des patients cirrhotiques, d'étiologies variées, permettant une bonne représentation de la population générale des patients atteints de cette maladie. Toutefois, le taux de patients atteint d'hépatite virale était plus élevé que dans la population générale, probablement en lien avec l'activité spécialisée de notre centre de référence.

Les indications d'examen étaient variées, allant du simple dépistage, à l'épisode de décompensation aiguë, permettant d'obtenir un panel d'états cliniques représentatif des différents degrés de sévérité de l'atteinte.

Le diagnostic de cirrhose était basé sur des résultats histologiques par biopsie hépatique (score METAVIR) ou évoqué devant l'association d'éléments clinico-biologiques et d'imagerie en faveur, comme c'est le cas en pratique clinique courante. Nous avons explicité dans le chapitre dédié, les limites de l'analyse histologique et de l'échantillonnage.

Tous stades confondus, la prévalence de VO était élevée dans notre population, là encore en rapport avec le recrutement de notre centre spécialisé. Elle est estimée entre 30 et 40 % dans la population générale et atteignait plus de 62% dans notre étude.

E. Limites de l'étude

Notre étude présente des limites.

Tout d'abord, il s'agit d'une étude uni-centrique. Comme la méthode SSI est récente et innovante, nos résultats nécessitent une validation externe.

Notre centre est un centre de référence spécialisé dans l'investigation de la fibrose hépatique. Nous avons donc une prévalence importante de cirrhose sévère et le taux de VO est supérieur à celui de la population générale des cirrhotiques.

Nous avons inclus des patients cirrhotiques d'étiologies variées. De nombreux auteurs ont retrouvé des différences d'élasticité entre les étiologies de cirrhose avec des valeurs plus élevées en cas de cirrhose alcoolique ou de NAFLD et des valeurs moins marquées en cas de pathologie virale (hors décompensation aiguë). Toutefois, les patients atteints d'une hépatite virale chronique sont souvent diagnostiqués à un stade précoce, asymptomatique alors que le diagnostic de cirrhose alcoolique est souvent plus tardif, au stade de décompensation clinique.

Le diagnostic d'HTP était réalisé avec l'aide d'un marqueur indirect : la présence de VO, et nous n'avons pas mesuré le GPVH. Cette mesure est le gold standard pour évaluer la présence et la sévérité de l'hypertension portale, il est pourtant peu utilisé en pratique clinique courante, car invasif. Nous avons utilisé la FOGD comme gold standard pour la recherche de VO, reflétant ainsi la pratique clinique habituelle de notre centre. Le classement des VO en grade II ou III comporte une part de subjectivité liée à l'opérateur. Une comparaison de LSM-SSI au gradient veineux pourrait faire l'objet d'une étude complémentaire dans l'objectif de dépister les VO chez des patients asymptomatiques.

Enfin, nous avons étudié les mesures d'élasticité splénique par méthode SSI, sans comparaison directe avec les mesures en ARFI et en FS, ce qui pourrait faire l'objet d'une prochaine étude comparant les 3 méthodes.

PERSPECTIVES

La corrélation de la gravité de la cirrhose et la différence des valeurs trouvées entre les patients compensés et décompensés peut témoigner d'un intérêt pronostique de ces mesures qui pourrait faire l'objet d'études complémentaires.

Nos résultats ouvrent la voie vers d'autres recherches pour le suivi et la surveillance des patients cirrhotiques :

- comme Vergniol et al., (83) ou de Lédighen et al., (84) pour le FS, il serait intéressant d'étudier LSM-SSI comme facteur pronostique de la survie à 5 ans dans une cohorte de patients cirrhotiques afin de rechercher si le pronostic des patients s'aggrave lorsque les mesures d'élasticité augmentent.

- comme dans l'étude de Vergniol et al. (85), concernant l'hépatite C, il serait intéressant d'étudier l'impact de l'évolutivité des mesures d'élasticité par méthode SSI pendant plusieurs années, sur la survie et le pronostic de patients cirrhotiques.

- les mesures SSI pourraient entrer en jeu dans la prise en charge des complications comme le CHC : on peut penser que la réalisation d'une chirurgie sur un foie pathologique, avec des valeurs initiales d'élasticité très élevées, peut être à risque important de décompensation post-opératoire. LSM-SSI pourrait entrer en jeu dans les décisions thérapeutiques afin d'envisager un traitement adapté selon la sévérité de la cirrhose, préférant ainsi chez les patients aux élasticités les plus élevées, des thérapeutiques moins invasives comme la radiofréquence, etc...

- il en est de même sur le risque de récurrence d'un CHC traité. Il serait utile de rechercher l'intérêt pronostique de valeurs d'élasticité initialement élevées sur le risque de récurrence.

- il pourrait en être de même pour les indications de transplantation hépatique, les mesures LSM-SSI ou SSM-SSI initiales reflétant l'HTP.

- enfin, dans le suivi des traitements, LSM-SSI pourrait entrer en jeu comme facteur de réponse thérapeutique. Il serait intéressant de rechercher une diminution des mesures d'élasticité comme marqueur de bonne réponse au traitement dans les hépatites virales par exemple.

CONCLUSION

LSM-SSI est un outil diagnostique valable, qui permet une bonne évaluation de la sévérité de la cirrhose et de ses complications. Nous avons établi des valeurs de cut-off, avec une VPN >90%. En pratique clinique, nos résultats sont pertinents pour la prise en charge et le suivi des patients cirrhotiques. Les mesures d'élasticité hépatique par méthode SSI peuvent être réalisées dans le même temps que l'analyse morphologique en mode B et que l'étude doppler, permettant ainsi un bilan complet du patient cirrhotique lors d'un seul et même examen non invasif. Cet examen peut être utile en pratique courante chez des patients asymptomatiques présentant une cirrhose compensée, lors des dépistages biannuels de CHC ou en cas d'épisode aigu de décompensation. La répétition de ces examens non invasifs pourrait permettre un suivi longitudinal des patients. Toutefois, les résultats pour les mesures spléniques sont moins pertinents avec des limites techniques et un taux d'échec de mesure d'environ 30%, justifiant la poursuite des recherches dans le but de développer une méthode plus robuste dédiée à l'analyse des valeurs d'élasticité splénique comme marqueur indirect de l'hypertension portale chez le patient cirrhotique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Vanbiervliet G, Pomier-Layrargues G, Huet P-M. Invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis: a critical evaluation of the hepatic venous pressure gradient measurement. *Gastroenterol Clin Biol.* oct 2005;29(10):988-996.
2. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology.* nov 2006;131(5):1611-1624.
3. De Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices.* nov 2010;7(6):811-823.
4. Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* juill 2008;20(7):693-701.
5. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol.* mars 2012;56(3):696-703.
6. Foucher J, Castéra L, Bernard P-H, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* avr 2006;18(4):411-412.
7. Sporea I, Sirli RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, Danila M, et al. Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall Med.* janv 2011;32 Suppl 1:S46-52.
8. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici 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.* févr 2012;19(2):e212-219.
9. 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.* août 2009;252(2):595-604.
10. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointestin Liver Dis.* sept 2009;18(3):303-310.
11. Cassinotto C, Lapuyade B, Aït-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, et al. Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography-comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology.* oct 2013;269(1):283-292.
12. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology.* janv 2013;144(1):92-101.e2.

13. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Dănilă M, Sendroiu M, et al. Spleen assessment by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) for prediction of liver cirrhosis and portal hypertension. *Med Ultrason.* sept 2010;12(3):213-217.
14. Stefanescu H, Grigorescu M, Lupsor M, Procopet B, Maniu A, Badea R. Spleen stiffness measurement using Fibroscan for the noninvasive assessment of esophageal varices in liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol.* janv 2011;26(1):164-170.
15. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology.* déc 2012;56(6):2125-2133.
16. Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology.* déc 2013;269(3):910-918.
17. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart J, Vergniol J, Gaye D, et al. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic shear imaging with ARFI and Fibroscan. *J Hepatol.* mai 2014; pii: S0168-8278(14)00307-9. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.044.
18. Gex L, Bernard C, Spahr L. Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. *Médecine ambulatoire.* sept 2010;264(34):1803-1808.
19. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* avr 2000;31(4):864-871.
20. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* févr 2001;33(2):464-470.
21. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* févr 2005;5(2):307-313.
22. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol.* nov 2000;33(5):846-852.
23. Sawadogo A, Dib N, Cales P. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation.* nov 2007;16(7-8):557-562.
24. Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis.* févr 2002;34(2):144-150.
25. Berzigotti A, Zappoli P, Magalotti D, Tiani C, Rossi V, Zoli M. Spleen enlargement on follow-up evaluation: a noninvasive predictor of complications of portal hypertension in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* oct 2008;6(10):1129-1134.

26. Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology*. févr 2001;33(2):333-338.
27. D'Amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators. In: Groszmann RJ, Bosch J, éditeurs. 2004:147-154p.
28. Pagliaro L, D'Amico G, Sørensen TI, Lebec D, Burroughs AK, Morabito A, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med*. 1 juill 1992;117(1):59-70.
29. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. juill 1995;22(1):332-354.
30. Kleber G, Sauerbruch T, Ansari H, Paumgartner G. Prediction of variceal hemorrhage in cirrhosis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology*. mai 1991;100(5 Pt 1):1332-1337.
31. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 13 oct 1988;319(15):983-989.
32. Nord HJ. Biopsy diagnosis of cirrhosis: blind percutaneous versus guided direct vision techniques--a review. *Gastrointest Endosc*. mai 1982;28(2):102-104.
33. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis: findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology*. mai 2002;122(6):1620-1630.
34. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte : texte de consensus (texte long et texte court) [Internet]. EM-Consulte. [cité 4 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/99856/article/complications-de-l-hypertension-portale-chez-l-adulte>.
35. Lebec D, Sogni P, Vilgrain V. Evaluation of patients with portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol*. juin 1997;11(2):221-241.
36. Frulio N, Trillaud H. Ultrasound elastography in liver. *Diagn Interv Imaging*. mai 2013;94(5):515-534.
37. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 7 avr 2001;357(9262):1069-1075.
38. Adams LA, Bulsara 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*. oct 2005;51(10):1867-1873.
39. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet M-C, Konaté A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. déc 2005;42(6):1373-1381.

40. Rector WG Jr, Campra J, Ralls PW, Charms M. Utility and limitations of splanchnic venous ultrasonography in diagnosis of portal hypertension. *J Clin Ultrasound*. déc 1986;14(9):689-696.
41. Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol*. nov 2006;101(11):2511-2519.
42. Barrera F, Riquelme A, Soza A, Contreras A, Barrios G, Padilla O, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for non-invasive prediction of high risk esophageal varices in cirrhotic patients. *Ann Hepatol*. déc 2009;8(4):325-330.
43. 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*. avr 2008;48(4):606-613.
44. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. août 2011;55(2):245-264.
45. Boursier J, Zarski J-P, de Lédinghen V, Rousselet M-C, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. mars 2013;57(3):1182-1191.
46. 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*. juill 2007;56(7):968-973.
47. 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*. mars 2010;51(3):828-835.
48. 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*. avr 2012;56(4):833-839.
49. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. janv 2005;41(1):48-54.
50. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. févr 2009;29(2):242-247.
51. De Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 févr 2006;41(2):175-179.
52. Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 15 oct 2007;45(8):969-974.

53. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziol M, de Lédínghen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.* déc 2008;49(6):1062-1068.
54. Wong VW-S, Vergniol J, Wong GL-H, Foucher J, Chan HL-Y, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* févr 2010;51(2):454-462.
55. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* févr 2005;128(2):343-350.
56. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut.* sept 2008;57(9):1288-1293.
57. Kim SU, Jang HW, Cheong JY, Kim JK, Lee MH, Kim DJ, et al. The usefulness of liver stiffness measurement using FibroScan in chronic hepatitis C in South Korea: a multicenter, prospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* janv 2011;26(1):171-178.
58. Chan HL-Y, Wong GL-H, Choi PC-L, Chan AW-H, Chim AM-L, Yiu KK-L, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* janv 2009;16(1):36-44.
59. Zhu X, Wang L-C, Chen E-Q, Chen X-B, Chen L-Y, Liu L, et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci.* sept 2011;56(9):2742-2749.
60. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Taniai H, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res.* déc 2011;41(12):1178-1188.
61. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* oct 2007;5(10):1214-1220.
62. 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.* avr 2008;134(4):960-974.
63. Shaheen AAM, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol.* nov 2007;102(11):2589-2600.
64. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, et al. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol.* mars 2010;44(3):214-219.
65. Vergniol J, de Lédínghen V. [Non-invasive diagnosis of liver fibrosis: guidelines for the

- use of biomarkers and FibroScan]. *Gastroenterol Clin Biol.* avr 2009;33(4):334-344.
66. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut.* mars 2006;55(3):403-408.
 67. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* déc 2006;12(12):1791-1798.
 68. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology.* mai 2007;45(5):1290-1297.
 69. Augustin S, Millán L, González A, Martell M, Gelabert A, Segarra A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: A prospective study. *J Hepatol.* mars 2014;60(3):561-569.
 70. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2008;27(12):1261-1268.
 71. Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Alvarez JMC, Bellón JM, Ramírez M, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat.* avr 2010;17(4):280-286.
 72. Lemoine M, Katsahian S, Zioli M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 nov 2008;28(9):1102-1110.
 73. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet J-C, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol.* août 2006;45(2):230-235.
 74. 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.* janv 2009;50(1):59-68.
 75. Pritchett S, Cardenas A, Manning D, Curry M, Afdhal NH. The optimal cut-off for predicting large oesophageal varices using transient elastography is disease specific. *J Viral Hepat.* avr 2011;18(4):e75-80.
 76. Pineda JA, Recio E, Camacho A, Macías J, Almodóvar C, González-Serrano M, et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 août 2009;51(4):445-449.
 77. Nguyen-Khac E, Saint-Leger P, Tramier B, Coevoet H, Capron D, Dupas J-L.

- Noninvasive diagnosis of large esophageal varices by Fibroscan: strong influence of the cirrhosis etiology. *Alcohol Clin Exp Res.* juill 2010;34(7):1146-1153.
78. Malik R, Lai M, Sadiq A, Farnan R, Mehta S, Nasser I, et al. Comparison of transient elastography, serum markers and clinical signs for the diagnosis of compensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* sept 2010;25(9):1562-1568.
 79. Kim BK, Kim DY, Han K-H, Park JY, Kim JK, Paik YH, et al. Risk assessment of esophageal variceal bleeding in B-viral liver cirrhosis by a liver stiffness measurement-based model. *Am J Gastroenterol.* sept 2011;106(9):1654-1662, 1730.
 80. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* janv 2013;144(1):102-111.e1.
 81. Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology.* sept 2012;143(3):646-654.
 82. Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, Bansal N, Singla V, Kumar A, et al. Spleen stiffness in patients with cirrhosis in predicting esophageal varices. *Am J Gastroenterol.* juill 2013;108(7):1101-1107.
 83. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard P-H, le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* juin 2011;140(7):1970-1979, 1979.e1-3.
 84. De Lédinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther.* mai 2013;37(10):979-988.
 85. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, et al. The evolution of non-invasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* juill 2014;60(1):65-76
 86. Colecchia A, Colli A, Casazza G, Mandolesi D, Schiumerini R, Reggiani LB, et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol.* juin 2014;60(6):1158-1164.
 87. Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mössner J, et al. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol.* déc 2011;46(12):1458-1467.
 88. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Costachescu D. Intra- and interoperator reproducibility of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography-preliminary results. *Ultrasound Med Biol.* juill 2012;38(7):1103-1108.
 89. Sporea I, Sirli R, Bota S, Fierbințeanu-Braticevici C, Petrișor A, Badea R, et al. Is ARFI elastography reliable for predicting fibrosis severity in chronic HCV hepatitis? *World J*

- Radiol. 28 juill 2011;3(7):188-193.
90. Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, et al. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* déc 2011;106(12):2112-2120.
 91. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. Acoustic Radiation Force Impulse elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: an international multicenter study. *Eur J Radiol.* déc 2012;81(12):4112-4118.
 92. Ferlitsch A, Salzl P, Reiberger T, Homoncik M, Payer B, Schwengerer B, et al. Comparison of liver stiffness assessment by Fibroscan® and Acoustic Radiation Force Impulse Imaging® for the evaluation of liver fibrosis and cirrhosis. *Zeitschrift für Gastroenterologie* [Internet]. 7 mai 2010 [cité 9 mars 2014];48(05). Disponible sur: <https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/10.1055/s-0030-1254612>
 93. Chen S-H, Li Y-F, Lai H-C, Kao J-T, Peng C-Y, Chuang P-H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis via spleen stiffness measurement using acoustic radiation force impulse sonoelastography in patients with chronic hepatitis B or C. *J Viral Hepat.* sept 2012;19(9):654-663.
 94. 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.* sept 2011;37(9):1361-1373.
 95. 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.* sept 2008;34(9):1373-1386.
 96. Gennisson J-L, Deffieux T, Macé E, Montaldo G, Fink M, Tanter M. Viscoelastic and anisotropic mechanical properties of in vivo muscle tissue assessed by supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol.* mai 2010;36(5):789-801.
 97. Tanter M, Touboul D, Gennisson J-L, Bercoff J, Fink M. High-resolution quantitative imaging of cornea elasticity using supersonic shear imaging. *IEEE Trans Med Imaging.* déc 2009;28(12):1881-1893.
 98. Yoon JH, Lee JM, Han JK, Choi BI. Shear wave elastography for liver stiffness measurement in clinical sonographic examinations: evaluation of intraobserver reproducibility, technical failure, and unreliable stiffness measurements. *J Ultrasound Med.* mars 2014;33(3):437-447.
 99. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Abov E, Poma G, Di Gregorio M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *Eur J Radiol.* nov 2012;81(11):3102-3106.
 100. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, Zicchetti M, Bernuzzi S, Salvaneschi L, et al. Ultrasound point shear wave elastography assessment of liver and spleen stiffness: effect of training on repeatability of measurements. *Eur Radiol.* juin 2014;24(6):1283-1289.

101. Zhou X-H, Obuchowski NA, McClish DK. *Statistical Methods in Diagnostic Medicine*. 2 edition. Hoboken, N.J: Wiley; 2011. 592 p.
102. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of Spleen Stiffness Measurement in Detection of Esophageal Varices in Patients With Chronic Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. juin 2014;12(6):935-945.e4.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

I. Table des figures

Figure 1 : FibroScan[®] (a. présentation générale (36), b. appareillage, c. positionnement, d. représentation schématique du positionnement, e. reproduction de l'écran de mesure).

Figure 2 : ARFI (a. représentation générale (36), b. appareillage, c. représentation schématique du principe physique de fonctionnement, d. reproduction de l'écran d'étude et du tableau de mesures).

Figure 3 : Evolution des AUROCs en ARFI en fonction de l'IMC dans une population de cirrhotiques (=F4), fibrose sévère (\geq F3) et fibrose modérée (\geq F2) (11).

Figure 4 : Représentation schématique des principes physiques de la technique Shear Wave (94) : génération d'un front d'ondes de cisaillement de forme conique à partir d'une série de pulses focalisés à des profondeurs croissantes.

Figure 5 a. Région d'intérêt pour le calcul de la dispersion de la vitesse des ondes de cisaillement. b. Représentation linéaire des vitesses (94).

Figure 6 : Elastographie Shear Wave (a. représentation générale (36), b. appareillage, c. reproduction des écrans d'étude et de ROI).

Figure 7 : Représentation des reproductibilités inter et intra-observateur des mesures d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI (A B C D).

Figure 8 : Flow Chart.

Figure 9 : Box plots montrant la distribution des mesures d'élasticité hépatique par méthode SSI en fonction du Child-Pugh (A) et du statut clinique de la cirrhose (B) (0=cirrhose compensée, 1=cirrhose compensée avec antécédent de décompensation et 2=cirrhose décompensée).

Figure 10 : Exemples de mesure d'élasticité hépatique et splénique par méthode SSI dans la population étudiée (a. cirrhose compensée, b. cirrhose compensée avec antécédent de décompensation, c. cirrhose décompensée).

Figure 11 : Utilité des mesures d'élasticité hépatique par méthode SSI en pratique clinique.

II. Table des tableaux

Tableau 1 : Score de Child-Pugh (INR : international normalized ratio; TP : taux de prothrombine).

Tableau 2 : Principaux intérêts du MELD. (PBS : péritonite bactérienne spontanée ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; TIPS : transjugular intrahepatic portosystemic shunt).

Tableau 3 : Caractéristiques et performances diagnostiques des principaux marqueurs biologiques indirects d'évaluation de la fibrose hépatique utilisables en clinique.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients au moment de la mesure d'élasticité par technique SSI.

Tableau 5 : Variables associées aux échecs de mesure LSM-SSI et SSM-SSI.

Tableau 6 : Corrélation des différents paramètres avec le score Child-Pugh et le score MELD.

Tableau 7 : Comparaison des différents tests diagnostiques non invasifs selon le stade Child-Pugh et le statut Clinique.

Tableau 8 : Comparaison des tests diagnostiques non invasifs en fonction de la présence ou non de VO et de VOHR dans la population de patients cirrhotiques compensés.

Tableau 9 : Performances diagnostiques exprimées en AUROC (IC 95%) des tests diagnostiques non invasifs dans la prédiction des VO et des VO de haut risque hémorragique dans la population générale ayant bénéficié d'une FOGD (n=305) et dans la population ciblée des cirrhotiques compensés (n=237).

Tableau 10 : Performance diagnostique et cut-offs de LSM-SSI et SSM-SSI pour une VPN >90%.

ANNEXES

Annexe 1 : critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée (HAS 2006)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée

Décembre 2006

Evaluation ponctuelle de la sévérité de la cirrhose

L'évaluation ponctuelle de la sévérité de la cirrhose est principalement réalisée à l'aide du **score de Child Pugh**.

Calcul du score de Child Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

Source : Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhose : aspects cliniques. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J. Hépatologie clinique, 2^{ème} édition, dirigé par Jean-Pierre Benhamou. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 629-41.

© 2002 Flammarion Médecine-Sciences

La gravité est croissante avec la valeur du score :

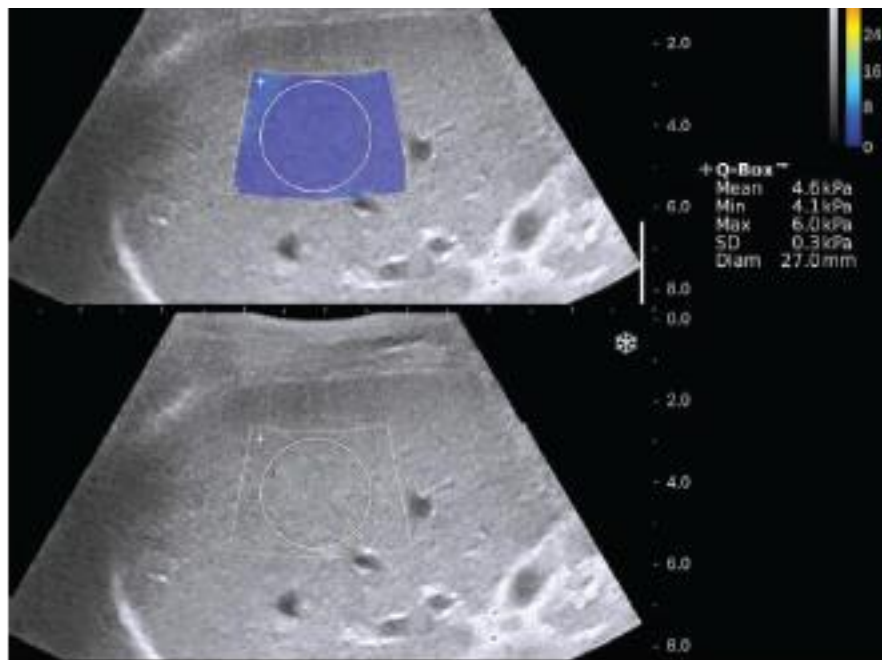
- entre 5 et 6 points : **classe A**
- entre 7 et 9 points : **classe B**
- entre 10 et 15 points : **classe C**

En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont en classe A.

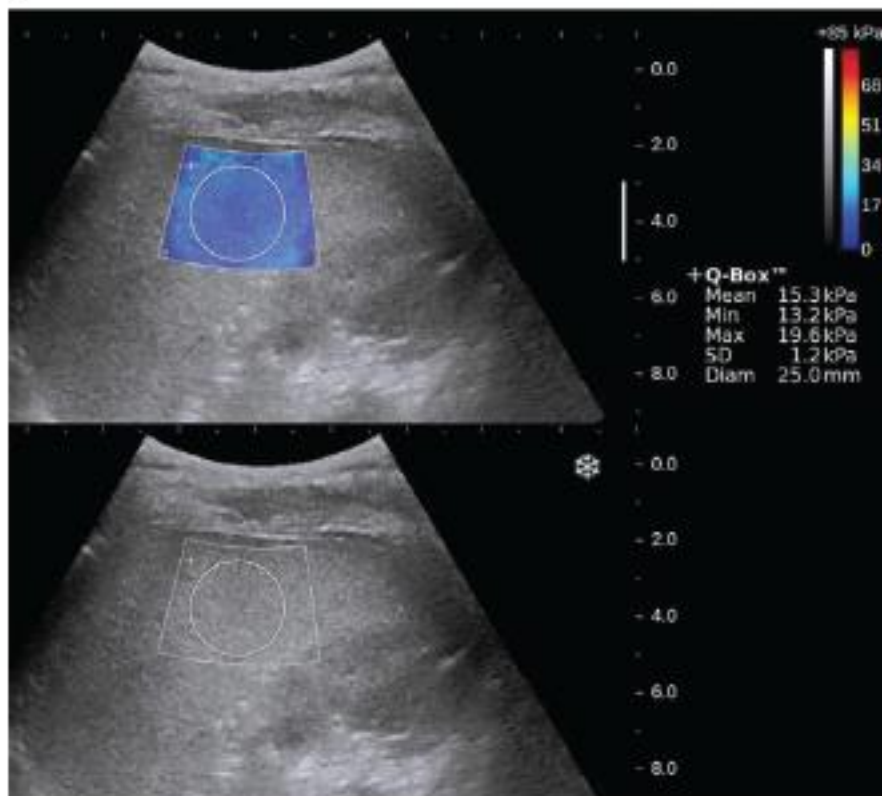
La cirrhose décompensée correspond à une classe B ou C.

Ce score ne prend pas en compte certaines complications de la cirrhose, telles que l'hémorragie digestive ou le carcinome hépatocellulaire.

Annexe 2 : exemples de mesures LSM et SSM par méthode SSI (16)



a.



b.

Figure 1: Real-time SW elastographic Images of (a) liver and (b) spleen overlaid on gray-scale Images in a healthy 40-year-old man. Rectangular and circular regions of interest are positioned. The color scale shows the distribution of the measured elasticity within the rectangular region of interest. Since liver and spleen are mostly soft (low kPa value), the majority of the color is blue. *Min* = minimum, *Max* = maximum, *SD* = standard deviation, and *Diam* = diameter.

ARTICLE

Liver and spleen elastography using Supersonic Shear Imaging for the non-invasive diagnosis of cirrhosis severity and esophageal varices

CASSINOTTO Christophe, MD, christophe.cassinotto@chu-bordeaux.fr (1, 2)

CHARRIE Anne, MD, anne.charrie@gmail.com (1)

MOURIES Amaury, MD, amaury.mouries@chu-bordeaux.fr (1)

LAPUYADE Bruno, MD, bruno.lapuyade@chu-bordeaux.fr (1)

HIRIART Jean-Baptiste, MD, jean-baptiste.hiriart@chu-bordeaux.fr (3)

VERGNIOL Julien, MD, julien.vergniol@chu-bordeaux.fr (3)

GAYE Delphine, MD, delphine.gaye@chu-bordeaux.fr (1)

HOCQUELET Arnaud, MD, arnaud.hocquelet@chu-bordeaux.fr (1)

CHARBONNIER Maude, CRA, maude.charbonnier@chu-bordeaux.fr (3)

FOUCHER Juliette, MD, juliette.foucher@chu-bordeaux.fr (3)

LAURENT François, MD PhD, francois.laurent@chu-bordeaux.fr (4)

CHERMAK Faiza, MD, faiza.chermak@chu-bordeaux.fr (3)

MONTAUDON Michel, MD PhD, michel.montaudon@chu-bordeaux.fr (4)

DE LEDINGHEN Victor, MD PhD, victor.deledinghen@chu-bordeaux.fr (2, 3)

(1) Department of diagnostic and interventional imaging, Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, 1 Avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

(2) INSERM U1053, Université Bordeaux, Bordeaux, France

(3) Centre d'investigation de la fibrose hépatique, Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, 1 Avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

(4) Department of diagnostic and interventional imaging, Hôpital Haut-Lévêque, CHU and University of Bordeaux, 1 Avenue de Magellan, 33604 Pessac, France

Corresponding author

Dr Christophe Cassinotto, MD

Unité d'imagerie abdominale, digestive et interventionnelle ;

Service de radiologie diagnostique et interventionnelle,

Hôpital Haut-Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux,

1, Avenue de Magellan, 33604 Pessac, France,

Tel: +33557656444,

Email: christophe.cassinotto@chu-bordeaux.fr

Title: 119 characters

Abstract word count: 249

Electronic word count (abstract, text, references, tables, figures legends): 5901

Number of figures: 3

Number of tables: 5 (+ 2 supplementary tables)

List of Abbreviations

LSM, Liver Stiffness Measurement; CSPH, clinically significant portal hypertension; HVPG, hepatic venous pressure gradient; EVs, esophageal varices; SSM, spleen stiffness measurement; ARFI, Acoustic Radiation Force Impulse; SSI, Supersonic Shear Imaging; US, ultrasound; HCC, hepatocellular carcinoma; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; kPa, kilopascal; BMI, Body Mass Index; Plt, platelet count; PT, Prothrombin Time; GGT, Gamma-Glutamyl Transpeptidase; AST, Aspartate AminoTransferase; ALT, Alanine AminoTransferase; ALP, Alkaline Phosphatase; AST/ALT, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio index; APRI, Aspartate-to-Platelet Ratio Index; Plt/Spleen diameter, platelet count/spleen diameter ratio; LSPS, liver stiffness*spleen diameter/platelet count ratio score; MELD, model for end-stage liver disease; ICC, intra-class correlation coefficient; AUC, Area under the receiver operating characteristics curve; CI, confidence interval; NPV, negative predictive value.

Conflict of interest for the present study

None

Financial Support

The study was not funded by any financial or material support.

Abstract

Background and Aims. Elastography is a promising non-invasive approach for assessing the severity of cirrhosis and portal hypertension. The aim of this study was to assess the diagnostic performances of liver and spleen stiffness measurements obtained with supersonic shear imaging (LSM-SSI and SSM-SSI, respectively) for the assessment of cirrhosis severity and the prediction of esophageal varices (EVs).

Methods. A total of 401 consecutive cirrhotic patients who underwent abdominal ultrasound examination from November 2012 to March 2014 were prospectively enrolled. We measured LSM-SSI, SSM-SSI, and LSM using Fibroscan (LSM-Fibroscan), and analyzed their relevance for assessing cirrhosis severity and complications.

Results. Failures of measurement were 6.2% for LSM-SSI, 29.2% for SSM-SSI, and 18.4% for LSM-Fibroscan. LSM-SSI exhibited significant differences when comparing the different Child-Pugh classes and cirrhosis clinical status. With an negative predictive value >90%, the LSM-SSI cut-offs for the presence of high-risk EVs, past history of ascites, Child-Pugh B/C, variceal bleeding and clinical decompensation were 12.8, 19, 21.4, 30.5, and 39.4 kPa, respectively. AUROC of SSM-SSI, LSM-SSI, and LSM-Fibroscan were 0.80, 0.77 and 0.73 for the detection of EVs, and 0.78, 0.75, and 0.71 for the detection of high-risk EVs. In multivariate analysis, SSM-SSI was the only independent variable significantly associated with the presence of EVs or high-risk EVs.

Conclusion. LSM-SSI is a relevant diagnostic tool for the assessment of cirrhosis severity and its complications. SSM-SSI shows promising results for the prediction of EVs but is not yet sufficiently robust for widespread use in clinical practice owing to high failure rates.

Keywords:

Non-invasive diagnosis, Elasticity Imaging Techniques, Supersonic Shear Imaging, Ultrasonography, Cirrhosis, Esophageal varices

INTRODUCTION

Liver elastography is one of the most promising techniques to have emerged in the past years in the field of chronic liver diseases. Liver stiffness measurement (LSM) using transient elastography (FibroScan[®]) is a widely accepted method to predict the severity and prognosis of liver disease [1-3]. LSM is efficient for diagnosing cirrhosis and its severity, with values increasing according to the presence of clinical complications such as portal hypertension [4]. In cirrhotic patients, LSM can also be used to predict the presence of clinically significant portal hypertension (CSPH; hepatic venous pressure gradient (HVPG) ≥ 10 mmHg) or severe portal hypertension (HVPG ≥ 12 mmHg) [5-7]. However, it is not considered sufficiently accurate for the prediction or the grading of esophageal varices (EVs) in clinical practice [8].

The ability of a non-invasive approach to predict accurately the presence and size of EVs in cirrhotic patients is of great clinical interest, especially for selecting a target population that would benefit from endoscopic screening programs and/or prophylactic therapy [8-10]. The assessment of portal pressure and varices in patients with liver cirrhosis using spleen stiffness measurement (SSM) has been proposed in recent studies [11-13]. The increase in spleen stiffness is likely due to spleen congestion that leads to increased organ stiffness. Thus, several authors have reported an excellent correlation of SSM using either Fibroscan [11] or Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) [12-13] with the presence of CSPH and EVs, exploring the feasibility of using elastographic techniques as non-invasive diagnostic and prognostic tools in cirrhotic patients.

Recently, a new technology in the field of liver elastography was proposed. Supersonic shear imaging (SSI), also named Shear Wave[™] elastography, is based on an ultrasound device (Aixplorer, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France). Unlike the ARFI or Fibroscan methods in which a single shear wave is emitted temporarily at a single frequency for each measurement, the ultrasound transducer in SSI emits many pulse wave beams at increasing depths, allowing the synchronous evaluation of the velocity of several shear wave fronts over a wide frequency range [14-15]. By

generating a real-time color mapping of the elasticity encoded pixel by pixel in an image superimposed on the standard B-mode, SSI allows quantitative imaging of the tissue elasticity. Preliminary results on this novel method are promising, showing a higher diagnostic accuracy than Fibroscan or ARFI for the non-invasive assessment of liver fibrosis [16-18]. However, no study has ever evaluated the clinical impact of SSI among cirrhotic patients for the non-invasive diagnosis of cirrhosis severity and the detection of EVs.

In the present study, we aimed to assess and compare with other diagnostic tests the diagnostic performances of LSM and SSM using SSI for the non-invasive diagnosis of cirrhosis severity and the prediction of EVs.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Between November 2012 and March 2014, all consecutive patients with cirrhosis referred for liver ultrasound (US) examination at our radiology department were prospectively included. Inclusion criterion was cirrhosis either biopsy-proven or diagnosed on combined physical, biological, radiological, and Fibroscan evidence (LSM>14.0kPa [3,6]). Exclusion criteria were as follows: idiopathic portal vein thrombosis, presence of trans-jugular intra-hepatic porto-cave shunt, cardiac congestive liver, regenerative nodular hyperplasia, hepatocellular carcinoma (HCC) graded as Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B or C.

For each patient, LSM and SSM were performed using SSI (LSM-SSI and SSM-SSI, respectively). LSM with Fibroscan (LSM-Fibroscan) was performed the same day as the SSI examination using the Fibroscan M probe (Echosens, Paris, France). All physicians who performed the LSM examinations were blinded to the results of other non-invasive tests. An ethics committee approved the study design and written informed consent was obtained for all patients.

SSI technique

SSI was integrated in a conventional ultrasound device (Aixplorer™, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, France). Elastography was performed with the convex probe routinely used for abdominal US examination. Details of the technique and the examination procedure have been described in previous reports [14-18]. In brief, by using radiation force and ultrafast ultrasound imaging, the SSI technique makes it possible to generate remotely and monitor a transient plane shear wave propagating in vivo in real time. The radial forces that generate the shear wave are focused at increasing depths, causing a shear wave front that propagates throughout the area scanned. Unlike ARFI or Fibroscan where a single shear wave is emitted temporarily at a fixed frequency, the ultrasound transducer emits many pulse wave beams at increasing depths and with a

very wide frequency band ranging from 60 to 600 Hz. The abdominal convex probe generates up to three parallel shear wave fronts. The same emitting probe receives the propagation speed data of the shear waves at high frequency, allowing the data received to be updated in real time, each sequence of the three shear wave fronts lasting about one second. The tissue shear modulus, i.e., its stiffness, can be estimated from the shear wave local velocity. The ultrasound system then generates a real-time color mapping of the elasticity encoded pixel by pixel in an image superimposed on the standard B-mode.

US examination and stiffness measurements

After overnight fasting, patients underwent a complete upper abdomen US examination by one of four experienced abdominal imaging radiologists. The following criteria were recorded and analyzed: left and right liver lobe diameter, large and small splenic axis and portal vein diameter in millimeters, portal vein velocity in cm/s, presence of steatosis (defined as an increased hepatic/renal echogenicity ratio), and presence of ascites. Immediately after, LSM and SSM were performed with the same probe, the patient lying in dorsal decubitus with the arms in maximal abduction, on the right lobe of the liver for LSM and on the inferior pole of the spleen for SSM, through the intercostal spaces. The operator, who was assisted by a real-time B-mode ultrasound image, targeted a zone free of large vascular structures 15mm below the capsule. In both LSM-SSI and SSM-SSI, a color mapping with complete and homogeneous fulfilling was obtained in a patient with apnea. Then, a region of interest of 15mm of diameter was positioned in the center of the color mapping. Five LSM and SSM were performed on each patient. The mean value of the 5 SSI measurements (with their standard deviation) expressed in kiloPascals (kPa) was used as the representative measurement. Measurements were classified as failed when no or little signal was obtained in the SSI box for all acquisitions.

Fibroscan

LSM-Fibroscan was performed by two trained nurses with more than 5000 LSM experience who were blinded to clinical, biological and SSI results. The objective was to obtain a total of 10 valid measurements (defining a successful liver stiffness measurement examination), with the maximum number of attempts set at 20. LSM-Fibroscan was considered as unreliable when IQR/LSM was >0.30 in patients with $LSM \geq 7.1$ kPa [19].

Morphological and biological parameters

The following parameters were determined for all patients at the time of US examination. Clinical parameters included age, gender, body mass index (BMI), history of diabetes and hypertension, past history of ascites or variceal bleeding, presence of ascites and hepatocellular carcinoma. These parameters were used to classify patients according to their clinical status: compensated cirrhosis, compensated cirrhosis with past history of decompensation, and decompensated cirrhosis. Decompensated cirrhosis was defined as the presence of clinically significant ascites, variceal bleeding, jaundice, or hepatic encephalopathy. Biological parameters included platelet count (Plt), prothrombin time (PT), total bilirubin levels, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), albumin, hyaluronic acid levels, and renal function. These parameters were then used to calculate the FIB-4 score [20], the aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio index (AST/ALT) [21], the aspartate-to-platelet ratio index (APRI) [22], and the platelet count/spleen diameter ratio (Plt/Spleen diameter) [23]. The liver stiffness*spleen diameter/platelet count ratio score (LSPS) was calculated as previously described by Kim and colleagues as: $LSM\text{-Fibroscan} \times \text{spleen diameter}/\text{platelet ratio}$ (LSPS-Fibroscan) [24]. LSPS was also calculated according to the same formula but using LSM-SSI instead of LSM-Fibroscan (LSPS-SSI). Child-Pugh score and model for end-stage liver disease (MELD) score were calculated according to the published formulae [25,26].

Upper endoscopic examination

For statistical analysis, we retrospectively included endoscopic examinations performed within 3 months of SSI examinations for patients with EVs and within 6 months for patients without EVs (n=305 patients). Endoscopic examinations were performed by experienced operators in the endoscopy unit of our hospital, which performs more than 2000 upper endoscopies per year. Varices were graded as follows: grade 0, absence of EVs, grade I, varices were flattened by insufflation; grade II, non-confluent varices protruding in the lumen despite insufflation; grade III, confluent varices were not flattened by insufflation. The presence of red signs was recorded. According to the Baveno V criteria, EVs with high risk of rupture (high-risk EVs) were defined as (i) grade II or III EVs, or (ii) grade I EVs with red signs or Child-Pugh class C [27].

Statistical analysis

Inter- and intra-observer agreements for LSM-SSI and SSM-SSI were assessed using intra-class correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman analysis on 25 subjects no longer included in the study population. Categorical data were expressed as numbers (percentages) and compared using the Khi-2 test or Fisher's exact test, as appropriate. Quantitative data were expressed as mean \pm standard deviation or median \pm interquartile range according to data distribution, and compared using either two-sample t-tests or Wilcoxon rank-sum tests. The influence of clinical and biological parameters on LSM and SSM failures with SSI was analyzed using logistic regressions. Nonparametric Kruskal-Wallis rank-sum tests with the multiple comparison Z test were performed to compare non-invasive diagnostic tests amongst the different Child-Pugh classes (A, B, or C) and amongst the different clinical statuses (compensated cirrhosis, compensated cirrhosis with past history of decompensation, or decompensated cirrhosis). Correlations between non-invasive tests and Child-Pugh or MELD scores were assessed using the Pearson's correlation coefficient. Comparison of the different non-invasive tests between patients with and without EVs and patients with and without high-risk EVs were performed using the Wilcoxon rank-sum test. Receiver

operating characteristics curves were built for non-invasive tests related to the presence of EVs or high-risk EVs. Areas under the receiver operating characteristics curves (AUC) and their 95% confidence intervals (CI) were calculated in both, the entire study population and amongst patients with compensated cirrhosis only, and were compared using the paired method of Zhou and colleagues [28]. Non-invasive tests related to the presence of EVs or high-risk EVs were then included in a stepwise forward multivariate analysis. Finally, the usefulness of SSI was assessed by determining optimal cut-off values in order to predict the absence of complications of cirrhosis with a negative predictive value (NPV) of more than 90%. All statistical analysis was performed using NCSS 9 (NCSS software, Kaysville, Utah), except agreement analysis (Microsoft Excel). Results were considered significant at a p-value of less than 0.05.

RESULTS

Patients

A total of 401 patients were enrolled. Their characteristics at the time of SSI examination are summarized in Table 1. Cirrhosis was biopsy-proven in 176 patients (43.9%) or diagnosed on results of combined physical, biological, radiological and Fibroscan findings in the other 225 patients (56.1%). Etiologies of cirrhosis were: chronic hepatitis C (n=146, 36.4%), chronic hepatitis B (n=18, 4.5%), mixed viral hepatitis (n=23, 5.7%), alcohol-related cirrhosis (n=121, 30.2%), non-alcoholic steatohepatitis (n=63, 15.7%) and other chronic liver diseases (n=30, 7.5%).

Child-Pugh class was A in 294 patients (73.3%; A5=236, A6=58), B in 80 patients (20%; B7=44, B8=19, B9=17) and C in 27 patients (6.7%; C10=9, C11=13, C12=4, C13=1). The prevalence of decompensated cirrhosis was 18% (72/401 patients). Clinical decompensation was as follows: ascites (n= 24), jaundice (n=10), ascites and jaundice (n=14), hepatic encephalopathy ± ascites or jaundice (n=12), recent history of variceal bleeding ± other complications (n=12). Eighty-six patients (21.4%) had HCC diagnosed on biopsy or radiological features (all BCLC stage A; mean diameter=29.4mm±17). Among the 305 patients with upper endoscopic examination, 114 patients had no EVs (37.3%), 57 patients had low-risk EVs (18.7%) and 134 patients had high-risk EVs (43.9%).

Agreement of LSM and SSM using SSI

In a preliminary study, agreements regarding the repeatability of LSM-SSI and SSM-SSI were excellent with intra-class correlation coefficients of 0.95 and 0.96 for the intra-observer agreement and 0.94 and 0.87 for the inter-observer agreement, respectively (supplemental materials).

Failure of measurements

LSM-SSI, LSM-Fibroscan and SSM-SSI ranged from 4.8 to 66.4 kPa, 3.3 to 75 kPa, and 11.8 to

68.1 kPa, respectively. LSM-SSI, LSM-Fibroscan and SSM-SSI failures occurred in 6.2% of cases (25 of 401), 18.4% of cases (74 of 401) and 29.2% of cases (117 of 401), respectively. SSM-SSI failures occurred more frequently than LSM-Fibroscan or LSM-SSI failures ($p < 0.00001$), while LSM-Fibroscan failures occurred more frequently than LSM-SSI failures ($p < 0.00001$).

Variables associated with LSM-SSI and SSM-SSI failures are shown in Supplementary Table 1. Most of these variables were related to the presence of overweight and metabolic syndrome (BMI, intercostal wall thickness, US liver steatosis, hypertension, and cholesterol levels). The percentages of LSM-SSI and SSM-SSI failures in normalweight ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), overweight ($25 \leq BMI < 30 \text{ kg/m}^2$), and obese patients ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) were 0.6% (1/158) and 18.4% (29/158), 4.6% (6/131) and 25.2% (33/131), 16.1% (19/112) and 49.1% (55/112), respectively. SSM-SSI failures were also more frequent in the absence of splenomegaly: 49.3% (74 of 150 patients with large splenic axis $< 12 \text{ cm}$) vs 17.1% (43 of 251 patients with large splenic axis $\geq 12 \text{ cm}$) ($p < 0.00001$).

Relationships between non-invasive diagnostic tests and severity of cirrhosis

Comparisons of non-invasive tests according to Child-Pugh classes and clinical status are shown in Table 2. LSM-SSI and LSPS-SSI demonstrated significant differences when comparing all pairs of either Child-Pugh subclasses or clinical status subgroups.

As shown in Supplementary Table 2, all non-invasive tests demonstrated a significant correlation with Child-Pugh score and MELD score. In particular and apart from PT, bilirubin and albumin levels, which are components of the Child-Pugh score, LSM-SSI, LSPS-SSI, LSPS-Fibroscan, and hyaluronic acid had Pearson's coefficients greater than 0.40 and 0.30 when correlating with Child-Pugh score and MELD score, respectively.

Detection of EVs and high-risk EVs

Among compensated cirrhotic patients, LSM-SSI, LSPS-SSI, LSM-Fibroscan, LSPS-Fibroscan,

SSM-SSI, hyaluronic acid levels, FIB-4 and Plt/Spleen diameter ratio were significantly higher in patients with EVs and high-risk EVs than in those without EVs or without high-risk EVs, respectively (Table 3). AUC of the tests significantly related to EVs or high-risk EVs in both the whole population of our study and patients presenting with compensated cirrhosis are described in Table 4.

Among compensated cirrhotic patients, SSM-SSI, LSM-SSI, LSM-Fibroscan, LSPS-SSI and LSPS-Fibroscan showed better AUC for predicting EVs than hyaluronic acid levels, FIB-4, or Plt/Spleen diameter ratio (P-values<0.01). Furthermore, SSM-SSI, LSPS-Fibroscan and LSPS-SSI demonstrated better AUC for predicting high-risk EVs than hyaluronic acid levels, FIB-4 or Plt/Spleen diameter ratio (P-values<0.01). However, no significant differences were observed between AUC of SSM-SSI, LSM-SSI, LSM-Fibroscan, LSPS-SSI and LSPS-Fibroscan for predicting EVs or high-risk EVs.

When using multiple regression, SSM-SSI was the only independent variable significantly associated with the presence of EVs or high-risk EVs: $R^2=0.29$ for a total $R^2=0.36$ and $R^2=0.26$ for a total $R^2=0.32$.

Diagnostic accuracy of LSM and SSM using SSI in clinical practice

With an NPV of more than 90%, the cut-off of LSM-SSI in the study population was 14.6 kPa for the presence of HCC (AUC of 0.62), 19 kPa for a past history of ascites (AUC of 0.81), 21.4 kPa for Child-Pugh B or C cirrhosis (AUC of 0.78), 30.5 kPa for a past or recent history of variceal bleeding (AUC of 0.76), 37.7 kPa for ascites on US examination (AUC of 0.78) and 39.4 kPa for clinical decompensation (AUC of 0.85) (Table 5). Among compensated cirrhotic patients, the cut-off with an NPV of more than 90% of SSM-SSI, LSM-SSI and LSM-Fibroscan for the presence of high-risk EVs was 25.6 kPa (AUC of 0.75), 12.8 kPa (AUC of 0.70), and 12.5 kPa (AUC of 0.72), respectively. In view of these NPV, the usefulness of LSM-SSI in clinical practice is represented in Figure 3.

DISCUSSION

This study performed in a large cohort of cirrhotic patients is the first to assess the performance of SSI as a non-invasive method for the diagnosis of cirrhosis severity. LSM-SSI exhibited significant differences when comparing the different Child-Pugh classes and cirrhosis clinical stages. It demonstrated a significant correlation with Child-Pugh score and MELD score, and significant differences were observed when comparing patients with or without EVs and patients with or without high-risk EVs. We also proposed the cut-off values for cirrhosis complications, with an NPV of more than 90%. Thus, more than 90% of patients with LSM-SSI values below 20 kPa did not have a past history of ascites and were not Child-Pugh classes B or C, those below 30.5 kPa did not experience variceal bleeding, and those below around 38/39 kPa did not have ascites at US examination or clinical decompensation. Obviously, the clinical value of SSI technology and other elastography methods is not to diagnose the presence of ascites or clinical decompensation as these symptoms are clinically evident. However, there's an urgent need for new diagnostic methods to simply assess the severity of cirrhosis more accurately than the clinical and biological scores. In clinical practice, such diagnostic methods as SSI should be of major relevance and have many implications for the staging, the prognosis and the follow-up of cirrhotic patients.

Our results show that SSI is as useful as Fibroscan for the non-invasive assessment of cirrhosis and complications. A major advantage of SSI is that it can be performed with an ultrasound device and therefore during a conventional US and Doppler liver examination. This advantage is very relevant in the context of cirrhosis as liver US examination is mandatory during cirrhosis, firstly during episodes of decompensation and secondly every 6 months for the screening of HCC in all cirrhotic patients. Further studies assessing the value of LSM-SSI as an additional diagnostic tool for longitudinal follow-up of patients with cirrhosis would be of great clinical interest. This technical advantage also means that SSI is technically more feasible than Fibroscan in cirrhotic patients. Unlike the latter, it is applicable in patients with ascites and is more readily usable in patients with

HCC, since the region of interest where liver stiffness is measured can be chosen. Thus, our findings should open the way for further studies and improvements in the management of cirrhotic patients. In fact, the potential clinical applications are such that we recommend the systematic implementation of LSM for each liver US examination performed with an SSI device in cirrhotic patients.

Our findings on the accuracy of SSM for the diagnosis of CSPH or the prediction of EVs were less striking than the results of some previous studies that assessed the accuracy of SSM obtained with Fibroscan or ARFI [11-13]. However, our data confirm the conclusions of a recent meta-analysis which showed that the accuracy of SSM is currently limited for its widespread clinical use in the prediction of EVs [29]. The SSI technique is indeed not yet ready for SSM as evidenced by the nearly 30% of failures of measurements, despite the expertise of the operators. In our experience, the assessment of SSM with SSI requires high-quality US B-mode images, a thin parietal wall, an adequately thick spleen parenchyma and the absence of movement. However, the quality of imaging of the spleen during US examination is traditionally not as good as for the liver, owing to the thinness and the superior position of the splenic parenchyma, even in many cirrhotic patients, and to the presence of movements due to the proximity of the left cardiac ventricle. Accordingly, the assessment of spleen stiffness calls for more robust techniques than those normally used to assess liver stiffness. However, given the very promising results obtained in previous studies [11-13,30] and the results of our study in which SSM-SSI was the only variable significantly related to the presence of EVs and high-risk EVs in multiple regression, further research and development of diagnostic methods dedicated to the exploration of spleen stiffness should be undertaken.

Another important issue is to compare the diagnostic performances of LSM-SSI with other non-invasive diagnostic tests. In our large cohort of cirrhotic patients with various etiologies, the diagnostic accuracy of LSM-SSI for assessing cirrhosis severity or predicting EVs was at least as good as that of other non-invasive tests such as FIB-4, APRI, AST/ALT, and Plt/Spleen diameter ratio. Moreover, the diagnostic accuracy of combined scores using liver stiffness (LSPS either with

Fibroscan or SSI) was not superior to LSM-SSI alone. This finding is relevant as simple diagnostic methods are required that do not involve calculations or other combinations of criteria. Furthermore, the range of LSM-SSI values and cut-offs for diagnosing fibrosis and assessing cirrhosis severity is quite close to those of Fibroscan although in general a little lower [18], which is convenient for its wide dissemination among hepatologists already familiar with the range of Fibroscan values. Finally, hyaluronic acid levels are of diagnostic pertinence for assessing cirrhosis severity. Although hyaluronic acid is recognized as a relevant marker of liver fibrosis, its usefulness for assessing liver function in cirrhotic patients should be analyzed in further studies.

Our study has several limitations. First, it was a single-center study. As SSI is quite a novel technique, our results need external validation. Second, the patients were managed in a tertiary center specialized in liver investigation. Therefore, the prevalence of high-stage cirrhosis and EVs was higher than in the general population of cirrhotic patients. Third, no correlation between LSM and SSM using SSI and portal venous pressure assessed with HVPG was performed. Finally, given the importance of assessing cirrhosis severity and portal hypertension in patients with liver nodules, we decided to include patients with HCC that was potentially surgically resectable. Our study cohort was therefore somewhat heterogeneous because it comprised cirrhotic patients of mixed etiologies who potentially had small HCC. However, this limitation did not affect our main goal, which was to assess the accuracy of SSI in a cohort of cirrhotic patients best reflecting patient populations managed by clinicians and hepatologists in clinical practice.

In conclusion, our results show that SSI is of great clinical value in the management of cirrhotic patients. LSM-SSI is a valuable diagnostic tool that provides good diagnostic accuracy for assessing cirrhosis severity, regardless of the etiology. It is performed during a conventional liver US examination, thereby providing relevant additional information to morphological and Doppler liver findings. This advantage is crucial in patients with cirrhosis as US examination is mandatory every 6 months for the screening of liver nodules, thus providing more accurate longitudinal follow-up. However, SSI has technical limitations for performing reliable SSM, with a failure rate of SSM around 30%. At present, it is too early to recommend SSM-SSI as a new tool for the non-invasive diagnosis of portal hypertension or EVs. Further studies are needed in order to develop more robust techniques for investigating spleen stiffness.

REFERENCES

1. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970-9.
2. de Lédinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:979-88.
3. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, et al. The evolution of non-invasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014; doi: 10.1002/hep.27069.
4. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403–408.
5. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:102-111.
6. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourrauds PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261-1268.
7. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290-1297.
8. Castéra L, Pinzani M, Bosch J. Noninvasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012;56:696-703.
9. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-9.
10. Castera L, Garcia-Tsao G. When the spleen gets tough, the varices get going. *Gastroenterology* 2013;144:19-22.

11. Collecchia A, Montrone L, Scaioli E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:646-654.
12. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology* 2013;144:92-101.
13. Ye XP, Ran HT, Cheng J, Zhu YF, Zhang DZ, Zhang P, et al. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012 ;31 :1245-53.
14. Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51:396-409.
15. 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;35:219-29.
16. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C : a pilot study. *Hepatology* 2012;56:2125-2133.
17. Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology* 2013;269:910-8.
18. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic shear imaging with ARFI and Fibroscan. *J Hepatol* 2014; pii: S0168-8278(14)00307-9. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.044.
19. Boursier J, Zarski JP, de Lédinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Le Bail B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182-91.
20. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple non-invasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317–1325.
21. Williams ALB, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734-739.

22. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
23. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52:1200-1205.
24. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1382-1390.
25. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.
26. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
27. De Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010 ;53:762–768.
28. Zhou X, Obuchowski N, McClish D. *Statistical methods in diagnostic medicine*. 1st ed. New York: John Wiley & Sons, 2002.
29. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwakar JA. Accuracy of spleen stiffness measurement in detection of esophageal varices in patients with chronic liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ;12 :935-945.
30. Collecchia A, Colli A, Casazza G, Mandolesi D, Schiumerini R, Reggiani LB, et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis : a prospective study. *J Hepatol* 2014 ;60 :1158-1164.

TABLES

Table 1: Baseline characteristics of patients at SSI examination

	Study population (n=401)	range
Gender: male	291 (72.6)	
Age (y)	60 ±11.6	18- 86
BMI (kg/m ²)	27.1 ±5.3	16- 48.4
Diabetes	128 (31.8)	
Hypertension	171 (42.5)	
AST (UI/l)	95.6 ±150	12- 1977
ALT (UI/l)	82.7 ±102.7	9- 996
GGT (UI/l)	206 ±248	16-1709
Total bilirubin (µmol/l)	27.4 ±33.6	5- 382
Platelet count (x10 ⁹ /L)	129 ±70	7.3- 688
Prothrombin Time (%)	84 ±19.6	23-126
Alkaline Phosphatase (IU/L)	128.3 ±74.3	26- 649
Albumin (g/l)	38.2 ±6.3	18.3- 60
Creatinin (µmol/L)	74.8 ±45.7	29- 718
Hyaluronic acid (µg/L)	255 ± 228	20-700
LSM-FibroScan (kPa)	27.3 ±20.5	3.3- 75
Hepatocellular carcinoma	86 (21.4)	
Child-Pugh class		
A	294 (73.3)	
B	80 (20)	
C	27 (6.7)	
MELD	6.41 ±2.3	1.98- 14.53
US examination findings		
liver left lobe (cm)	9.6 ±2.8	4- 21
liver right lobe (cm)	14.4 ±3	7- 30
Portal vein diameter (mm)	12 ±2.9	6- 24
Portal vein velocity (cm/sec)	15.4 ±6.2	-19- 36
Steatosis	106 (26.4)	
Large splenic axis (mm)	132 ±28	69- 250
Small splenic axis (mm)	56 ±15	22- 104
Ascites	55 (13.7)	
LSM-SSI (kPa)	21.7 ±12	4.8- 66.4
SSM-SSI (kPa)	33.1 ±9.7	11.8- 68.1

Results are expressed as number (percentages) for categorical variables and mean ± standard deviation or median ± interquartile range for quantitative variables as appropriate.

BMI, body mass index; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma glutamyltransferase; LSM, liver stiffness measurement; MELD, model for end-stage liver disease; US, ultrasonographic; SSM, spleen stiffness measurement.

Table 2: Comparison of non-invasive diagnostic tests according to Child-Pugh classes and clinical status

	Child A (n=294)	Child B (n=80)	Child C (n=27)	p-values	Compensated cirrhosis (n=265)	Compensated with previous decompensation (n=64)	Decompensated cirrhosis (n=72)	p-values
LSM-SSI (kPa)	16.2 ±14	24.9 ±20.4	40.8 ±11.1	<0.00001 <0.00001 0.0004	15.2 ±12.2	25.2 ±12.1	35.9 ±17.7	<0.00001 <0.00001 <0.00001
SSM-SSI (kPa)	30.6 ±14.2	36 ±13.5	37.8 ±7.6	0.002 0.0004 0.1	28.5 ±12.6	37.3 ±10.4	37.7 ±11.8	<0.00001 <0.00001 0.62
LSM- Fibroscan (kPa)	16.9 ±20.4	27.7 ±30.9	41.8 ±27.5	0.00003 0.0004 0.12	15.9 ±17.2	29.9 ±31.5	39.3 ±27.7	0.00001 <0.00001 0.1
Hyaluronic acid (µg/L)	113 ±223	374 ±529	700 ±402	<0.00001 <0.00001 0.02	107 ±220	222 ±390	435 ±532	0.002 <0.00001 0.01
FIB-4	3.84 ±3.9	6.91 ±7.1	9.54 ±11	<0.00001 <0.00001 0.05	3.89 ±4.3	4.8 ±4.6	8.24 ±9.5	0.07 <0.00001 0.002
AST/ALT	1.06 ±0.62	1.49 ±0.75	1.85 ±1.22	<0.00001 <0.00001 0.01	1.02 ±0.61	1.36 ±0.61	1.62 ±0.94	0.00003 <0.00001 0.003
APRI	1.18 ±1.64	1.85 ±2.75	2.66 ±5.6	0.0006 0.0003 0.05	1.24 ±1.82	1.33 ±1.44	2.28 ±3.36	0.77 0.0002 0.005
Plt/Spleen diameter ratio	1022 ±911	648 ±527	524 ±667	0.00001 0.0003 0.35	1022 ±931	700 ±657	620 ±586	0.0003 <0.00001 0.29
LSPS- Fibroscan	1.78 ±3.26	5.28 ±6.14	9.47 ±14.1	<0.00001 0.00006 0.08	1.6 ±2.88	4.38 ±7.25	7.77 ±7.37	<0.00001 <0.00001 0.07
LSPS-SSI	1.73 ±2.89	4.31 ±4.14	6.36 ±8.46	<0.00001 <0.00001 0.04	1.44 ±2.63	3.62 ±3.33	5.21 ±6.01	<0.00001 <0.00001 0.003

Data are medians (\pm interquartile range). Comparison of values between the different subgroups was performed using non-parametric Kruskal-Wallis Z test. The p-values refer to the comparison between the first and second subgroups (i.e. for example between Child-Pugh A and B); between the first and third subgroups (i.e. between Child-Pugh A and C); and between the second and third subgroups (i.e. between Child-Pugh B and C), respectively.

Abbreviations: LSM, liver stiffness measurement; SSI, supersonic shear imaging; kPa, kiloPascals; SSM, spleen stiffness measurement; AST/ALT, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio index; APRI, AST/platelet ratio index; Plt, Platelet count; LSPS, liver stiffness*spleen diameter/platelet count ratio score.

Table 3: Comparison of non-invasive diagnostic tests according to presence or not of EVs and high-risk EVs in compensated cirrhotic patients (n=237)

	No EVs (n=103)	EVs (n=134)	p-values	No EVs or low- risk EVs (n=153)	High-risk EVs (n=84)	p-values
LSM-SSI (kPa)	14.4 ±9.1	21.5 ±15.1	<0.00001	15.9 ±11.6	21.5 ±14.5	<0.00001
SSM-SSI (kPa)	25.9 ±10.6	36.9 ±11.5	<0.00001	28.5 ±13	37.9 ±10	<0.00001
LSM-Fibroscan (kPa)	13.7 ±14.7	26.3 ±22.2	<0.00001	16 ±17.3	26.6 ±26.2	<0.00001
Hyaluronic acid (µg/L)	97 ±185	188 ±328	0.002	107 ±221	229 ±382	0.0003
FIB-4	3.22 ±4.04	4.97 ±4.62	0.001	3.63 ±4.21	5.17 ±4.97	0.003
AST/ALT	1.05 ±0.68	1.2 ±0.68	0.06	1.03 ±0.66	1.27 ±0.72	0.0008
APRI	1 ±1.74	1.62 ±1.62	0.004	1.24 ±1.89	1.53 ±1.54	0.18
Plt/Spleen diameter ratio	1161 ±988	650 ±753	<0.00001	1113 ±928	703 ±588	<0.00001
LSPS-Fibroscan	1.24 ±1.85	3.56 ±4.23	<0.00001	1.7 ±2.44	4.48 ±4.53	<0.00001
LSPS-SSI	1.17 ±1.69	3.1 ±3.1	<0.00001	1.5 ±2.32	3.5 ±2.8	<0.00001

Data are medians ± interquartile range.

Abbreviations: LSM, liver stiffness measurement; SSI, supersonic shear imaging; kPa, kiloPascals; SSM, spleen stiffness measurement; AST/ALT, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio index; APRI, AST/platelet ratio index; Plt, Platelet count; LSPS, liver stiffness*spleen diameter/platelet count ratio score.

Table 4: Diagnostic performances expressed as AUC values (95%CI) of non-invasive diagnostic tests for the prediction of EVs and high-risk EVs in study population (n=305) and in compensated cirrhotic patients only (n=237).

	<i>Presence of EVs</i>		<i>Presence of "High-risk" EVs</i>	
	<i>Study population</i>	<i>Compensated cirrhosis</i>	<i>Study population</i>	<i>Compensated cirrhosis</i>
<i>LSM-SSI</i>	0.77 (0.71-0.82)	0.74 (0.67-0.80)	0.75 (0.68-0.80)	0.70 (0.62-0.76)
<i>SSM-SSI</i>	0.80 (0.73-0.86)	0.79 (0.71-0.85)	0.78 (0.71-0.83)	0.75 (0.67-0.82)
<i>LSM-Fibroscan</i>	0.73 (0.65-0.78)	0.74 (0.66-0.80)	0.71 (0.64-0.77)	0.72 (0.64-0.78)
<i>Hyaluronic acid</i>	0.67 (0.60-0.73)	0.63 (0.54-0.70)	0.68 (0.61-0.74)	0.65 (0.56-0.72)
<i>FIB-4</i>	0.65 (0.58-0.71)	0.63 (0.55-0.70)	0.65 (0.58-0.71)	0.62 (0.54-0.70)
<i>Plt/Spleen diameter ratio</i>	0.68 (0.62-0.74)	0.70 (0.62-0.76)	0.68 (0.62-0.74)	0.71 (0.63- 0.77)
<i>LSPS-Fibroscan</i>	0.74 (0.67-0.80)	0.75 (0.68-0.82)	0.74 (0.67-0.80)	0.76 (0.68-0.82)
<i>LSPS-SSI</i>	0.75 (0.68-0.81)	0.75 (0.67-0.81)	0.75 (0.68-0.80)	0.74 (0.66- 0.80)

Abbreviations: AUC, area under receiver operating characteristic curve; 95% C.I., 95% confidence interval; EVs, esophageal varices; LSM, liver stiffness measurement; SSI, supersonic shear imaging; SSM, spleen stiffness measurement; Plt, platelet count; LSPS, liver stiffness*spleen diameter/platelet count ratio score.

Table 5: Diagnostic accuracy of LSM-SSI and SSM-SSI for cut-off values with NPV of more than 90%

	Cut offs	AUC	Se	Sp	PPV	NPV	+ LR	- LR
<i>Study population</i>								
No hepatocellular carcinoma	LSM-SSI ≤ 14.6 kPa	0.62	84%	38%	27%	90%	1.35	0.42
No past history of ascites	LSM-SSI ≤ 19 kPa	0.81	65%	85%	55%	90%	4.33	0.41
No Child-Pugh B or C	LSM-SSI ≤ 21.4 kPa	0.78	77%	68%	44%	90%	2.37	0.34
No variceal bleeding	LSM-SSI ≤ 30.5 kPa	0.76	52%	82%	36%	90%	2.87	0.59
No US ascites	LSM-SSI ≤ 37.7 kPa	0.78	46%	90%	31%	95%	4.71	0.6
No clinical decompensation	LSM-SSI ≤ 39.4 kPa	0.85	46%	97%	73%	90%	13	0.56
<i>Compensated cirrhotic patients only</i>								
No high-risk EVs	LSM-SSI ≤ 12.8 kPa	0.70	92%	36%	44%	90%	1.44	0.22
	SSM-SSI ≤ 25.6 kPa	0.75	94%	36%	50%	90%	1.47	0.17

Abbreviations: AUC, area under receiver operating characteristic curve; Se, sensitivity; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; +LR, positive likelihood ratio; -LR, negative likelihood ratio; LSM-SSI, liver stiffness measurement using Supersonic Shear Imaging; US, ultrasound; EVs, esophageal varices.

Figure 1: Flow chart of the studied patients

Figure 2: Box plots showing distribution of liver stiffness measurements (LSM) using supersonic shear imaging (SSI) according to Child-Pugh classes (A) and clinical status of cirrhosis (B) (0=compensated cirrhosis; 1=compensated cirrhosis with past history of decompensation; 2=decompensated cirrhosis)

Figure 3: Usefulness of LSM with SSI in clinical practice (cut-off values with NPV of more than 90%)

Supplementary Table 1: Variables associated with LSM-SSI and SSM-SSI failures.

Variables	LSM-SSI		SSM-SSI	
	Odds Ratios	95% CI	Odds Ratios	95% CI
<i>BMI</i>	1.22	1.13-1.32	1.17	1.11-1.23
<i>Right intercostal wall thickness</i>	1.21	1.13-1.30		
<i>Left intercostal wall thickness</i>			1.24	1.17-1.31
<i>Albumin</i>	0.92	0.87-0.98	1.04	1.002-1.08
<i>Male gender</i>	0.38	0.17-0.87	0.52	0.33-0.85
<i>Splenic large axis</i>			0.96	0.95-0.97
<i>Splenic small axis</i>			0.94	0.92-0.96
<i>US liver steatosis</i>			2.46	1.76-3.42
<i>Hypertension</i>			2.59	1.61-4.17
<i>Prothrombin time</i>			1.02	1.01-1.03
<i>LSM-SSI failure</i>			4.42	1.92-10.18
<i>SSM-SSI failure</i>	4.42	1.92-10.18		
<i>MELD score</i>			0.87	0.78-0.97
<i>Cholesterol levels</i>			1.32	1.10-1.57

Only significant results of the binomial logistic regression were reported.

Abbreviations: LSM, liver stiffness measurement; SSI, supersonic shear imaging; SSM, spleen stiffness measurement; CI, confidence intervals; BMI, Body mass index; MELD, model for end-stage liver disease.

Supplementary Table 2: Correlation of different parameters with Child-Pugh and MELD scores

Variables	Child-Pugh score (ranging from A5 to C15)		MELD score	
	Correlation coefficient	95% CI	Correlation coefficient	95% CI
<i>Non-invasive diagnostic tests</i>				
<i>LSM-SSI</i>	0.53	0.46-0.60	0.32	0.23-0.41
<i>SSM-SSI</i>	0.24	0.14-0.36	0.17	0.05-0.27
<i>LSM-Fibroscan</i>	0.36	0.26-0.45	0.28	0.17-0.37
<i>Hyaluronic acid</i>	0.51	0.43-0.58	0.36	0.26-0.44
<i>FIB-4</i>	0.31	0.22-0.40	0.22	0.12-0.32
<i>AST/ALT</i>	0.33	0.23-0.41	0.20	0.10-0.29
<i>APRI</i>	0.15	0.05-0.25	0.11	0.006-0.20
<i>Plt/Spleen diameter</i>	-0.27	-0.17- -0.36	-0.31	-0.22- -0.40
<i>LSPS-Fibroscan</i>	0.42	0.32-0.50	0.31	0.21-0.41
<i>LSPS-SSI</i>	0.48	0.39-0.55	0.34	0.25-0.43
<i>Other variables</i>				
<i>Right liver lobe diameter</i>	-0.23	-0.12- -0.32	-0.15	-0.04- -0.25
<i>Portal vein velocity</i>	-0.18	-0.8- -0.28	-0.08	0.02- -0.18
<i>Splenic large axis</i>	0.24	0.15-0.33	0.34	0.25-0.43
<i>Splenic small axis</i>	0.27	0.17-0.36	0.32	0.23-0.40
<i>Plt</i>	-0.23	-0.13- -0.32	-0.22	-0.13- -0.32
<i>Prothrombin time</i>	-0.68	-0.62- -0.73	-0.67	-0.61- -0.72
<i>Albumin levels</i>	-0.67	-0.61- -0.72	-0.37	-0.28- -0.45
<i>Alkaline phosphatase</i>	0.33	0.25-0.52	0.24	0.14-0.33
<i>Bilirubin levels</i>	0.58	0.51-0.64	0.50	0.42-0.57
<i>Creatinin levels</i>	0.03	-0.07- 0.13	0.49	0.41-0.56

Abbreviations: MELD, model for end-stage liver disease; CI, confidence intervals; LSM, liver stiffness measurement; SSI, supersonic shear imaging; SSM, spleen stiffness measurement; AST/ALT, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio index; APRI, AST-to-Platelet ratio index; Plt, Platelet count; LSPS, liver stiffness*spleen diameter/platelet count ratio score; ns, non-significant.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

