



**HAL**  
open science

# Diagnostic accuracy of ShearWave Elastography compared to Transient Elastography for the non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B or C

Nicolas Huet

► **To cite this version:**

Nicolas Huet. Diagnostic accuracy of ShearWave Elastography compared to Transient Elastography for the non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B or C. Human health and pathology. 2015. dumas-01385469

**HAL Id: dumas-01385469**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01385469v1>**

Submitted on 21 Oct 2016

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

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



## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

Année : 2015

**Diagnostic accuracy of Shear Wave Elastography  
compared to Transient Elastography for the non-invasive  
assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B or C**

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

NICOLAS HUET

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE\*

Le : 21/10/2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. Le Professeur FERRETTI Gilbert

M. Le Professeur BRICAULT Ivan, *Directeur de thèse*

M. Le Professeur LEROY Vincent

M. Le Professeur MOREAU-GAUDRY Alexandre

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2014-2015

### ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie

PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation

PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémo - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

## Remerciements

*A mes Maitres et juges,*

*A Monsieur le Professeur FERRETTI, Président du Jury*

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris pendant ces années, ainsi que pour m'avoir accordé votre soutien. Vos compétences sont pour moi source d'admiration et de respect. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

*A Monsieur le Professeur BRICAULT, Directeur de thèse*

Je te remercie pour tes enseignements et ta disponibilité tout au long de mon internat, ainsi que pour m'avoir confié ce travail. Sois assuré de mon profond respect.

*A Monsieur le Professeur LEROY,*

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Votre implication dans cette étude ainsi que vos remarques ont toujours été d'une grande aide pour l'avancement de ce projet. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère considération.

*A Monsieur le Professeur MOREAU-GAUDRY,*

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse. Pour votre gentillesse et la pertinence de vos remarques, je vous prie d'agréer mes remerciements les plus sincères.



*A Mèl,*

Merci pour ton soutien sans faille depuis le début (et merci de me supporter depuis quelques mois...). Tu remplis ma vie de bonheur.

*A mes parents et Emmanuel (alias Bro'),*

Merci pour vos encouragements, votre soutien et pour les valeurs que vous m'avez transmises. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

*Au reste de ma famille,*

Merci pour votre soutien.

*A mes amis d'enfance Bastien et Flo,*

Parce que malgré les années qui passent et l'éloignement, j'ai toujours une pensée pour vous.

*A mes amis de KB, en particulier Anto et Guigui,*

Pour toutes ces bonnes années passées de la P2 à la D4, et parce que c'est toujours un plaisir de se retrouver et d'entendre vos histoires improbables !

*A mes co-internes,*

De radio, pour les bons moments passés dans le service et en dehors.

Des autres services, en particulier Spirou, Jérémy et Cam', pour les bons moments passés en début d'internat

*Aux PSG (Penalty Shooters Grenoblois),*

Pour tous ces bons moments de sport... et les autres !

*Aux radiologues, manip', et secrétaires du service de Radio du CHU,*

Pour l'ambiance toujours conviviale du service, c'est un plaisir de travailler avec vous.

*A mes premiers Maitres en Radiologie,*

Pour m'avoir enseigné les bases de l'échographie à Sallanches, et les bases de la radiologie interventionnelle à Annecy

*A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce projet,* en particulier Maud Medici, pour ta disponibilité et ton aide pour comprendre les analyses statistiques...

## Table des matières

Liste des abréviations.....	12
-----------------------------	----

### Première partie :

Précision diagnostique de nouvelles techniques d'échographie pour

l'évaluation de la fibrose hépatique dans les hépatites B et C.....	13
---	----

I. Introduction.....	14
----------------------	----

II. Matériel et méthodes.....	16
-------------------------------	----

a. Type d'étude.....	16
----------------------	----

b. Critères d'inclusion.....	16
------------------------------	----

c. Critères d'exclusion.....	16
------------------------------	----

d. Méthodes testées.....	16
--------------------------	----

i. Techniques ultrasonographiques.....	17
--	----

1. Elastographie ShearWave.....	17
---------------------------------	----

2. Acoustic Radiation Force Impulse.....	17
--	----

3. Acoustic Structure Quantification.....	17
---	----

4. Logiciel QRS.....	17
----------------------	----

ii. Elastométrie.....	18
-----------------------	----

iii. Fibrotest®.....	18
----------------------	----

iv. Biopsie hépatique.....	18
----------------------------	----

e. Analyse statistique.....	18
-----------------------------	----

III. Résultats.....	19
a. Caractéristiques de la population.....	19
b. Échecs.....	20
c. Performances diagnostiques.....	21
i. F $\geq$ 2, F $\geq$ 3 et F4.....	21
ii. F1 vs F2, F2 vs F3, F3 vs F4.....	25
d. Étude des sous populations.....	26
i. Patients HBV +.....	26
ii. Patients HCV +.....	27
e. Reproductibilité.....	29
IV. Discussion.....	30
V. Conclusion.....	32
VI. Références (première partie).....	33

## Deuxième partie : Article

Diagnostic accuracy of ShearWave Elastography compared to Transient Elastography for the non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B or C.....	37
Résumé.....	38
Abstract.....	39

I. Introduction.....	40
II. Materials and methods.....	41
III. Results.....	43
IV. Discussion.....	47
V. Conclusion.....	50
VI. References (article).....	53
Serment d’Hippocrate.....	56

## **Liste des abréviations**

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse®
ASQ	Acoustic Structure Quantification
AUC	Area Under the ROC Curve
BMI	Body Mass Index
CHB	Chronic hepatitis B
CHC	Chronic hepatitis C
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CLD	Chronic Liver Disease
CPP	Comité de Protection des Personnes
EASL	European Association for the Study of the Liver
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICC	Intra-Class Coefficient
LB	Liver Biopsy
LSM	Liver Stiffness Measurements
QRS	Quantification de la Régularité de la Surface hépatique
RNA	Ribonucleic Acid
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region Of Interest
SWE	ShearWave Elastography
TE	Transient Elastography

## **Première partie**

# **Précision diagnostique de nouvelles techniques d'échographie pour l'évaluation de la fibrose hépatique dans les hépatites B et C**

## I. Introduction

Les hépatopathies chroniques sont un problème de santé publique. En effet, l'inflammation chronique du foie entraîne la formation de fibrose, dont le stade ultime est la cirrhose, responsable d'une importante morbidité et mortalité. Une évaluation précise du degré de fibrose hépatique est déterminante pour son traitement et son suivi à long terme [1]. Pour cela, la biopsie hépatique reste la référence malgré ses nombreuses limites. Cet examen est coûteux [2,3], non dénué de complication [4,5], et ne peut donc pas être reproduit régulièrement pour suivre l'évolution de la fibrose chez les patients. De plus, l'analyse histologique est imparfaite avec une variabilité inter- et intra-observateur élevée et des fluctuations d'échantillonnage inhérentes à sa technique [6]. Compte tenu de ces limites, il semble intéressant de pouvoir disposer de tests non invasifs fiables et reproductibles pour l'évaluation de la fibrose hépatique.

Plusieurs scores biologiques composites ont donc été développés, dont le plus utilisé est le Fibrotest<sup>®</sup>, validé par la Haute Autorité de Santé chez des patients atteints d'une hépatite virale C [3]. L'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan<sup>®</sup>) a ensuite été mise au point, permettant une évaluation de l'élasticité hépatique lors d'une vibration mécanique, et validée par l'European Association for the Study of the Liver (EASL) pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'une hépatite chronique virale C [1]. Le développement d'une sonde « XL » a permis de diminuer le taux d'échec chez les patients obèses [7], mais cette technique reste inutilisable en cas d'ascite. De nouvelles méthodes d'élastographie ont donc été développées. L'élastographie Shearwave (SWE) avec l'appareil Aixplorer<sup>®</sup> (SuperSonic Imaging S.A., Aix-en-Provence, France) présente l'avantage de réaliser en temps réel une cartographie de l'élasticité hépatique, guidée par une échographie en mode B. Quelques études ont déjà montré des résultats très prometteurs



dans l'évaluation de la fibrose hépatique [8-13]. L'élastographie développée par Siemens (Acoustic Radiation Force Impulse® (ARFI)) a montré des résultats globalement similaires à ceux de l'élastométrie impulsionnelle [14-19]. Enfin, des méthodes d'analyse morphologique ont été élaborées : l'analyse automatisée de la capsule hépatique par un logiciel de quantification de la régularité de la surface hépatique (logiciel QRS) semble intéressante pour différencier les stades de fibrose, mais seule une étude préliminaire a été effectuée à ce jour [20]. Une analyse quantitative de l'homogénéité du parenchyme hépatique (ASQ®) a été développée par Toshiba, mais ses performances sont discutées [21,22].

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la performance diagnostique de l'élastographie SWE par rapport à l'élastométrie impulsionnelle pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \leq 1$  vs  $F \geq 2$ ) chez des patients porteur d'une hépatite chronique virale B ou C, la biopsie hépatique étant l'examen de référence.

Les objectifs secondaires étaient de comparer les performances de 5 autres techniques (Fibroscan® avec sonde « XL », Fibrotest®, ARFI, ASQ® et le logiciel QRS) pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \leq 1$  vs  $F \geq 2$ ) ; de comparer les performances de chacune des techniques pour le diagnostic de fibrose sévère ( $F \leq 2$  vs  $F \geq 3$ ) ou de cirrhose ( $F \leq 3$  vs  $F_4$ ) ; de comparer les performances de chacune des techniques dans les sous-populations composées uniquement de malades atteints d'hépatite B, ou d'hépatite C ; de comparer les performances de l'ensemble des méthodes diagnostiques pour l'ensemble des stades de fibrose ( $F_1$  vs  $F_2$ ,  $F_2$  vs  $F_3$ ,  $F_3$  vs  $F_4$ ) ; et enfin d'évaluer la reproductibilité intra-observateur pour chaque méthode d'analyse.

## **II. Matériels et méthodes.**

### **a. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective sur 26 mois, réalisée au CHU de Grenoble de janvier 2012 à janvier 2014. Elle était conforme à la déclaration d'Helsinki, et a été approuvée par le CPP (Sud Est C n°11-CHUG-27) et l'ANSM (n°2011-A01262-39-MS2). Elle a été enregistrée dans Clinical Trials (NCT01537965), et tous les patients ont signé un consentement éclairé avant leur inclusion dans l'étude.

### **b. Critères d'inclusion**

- Adultes (supérieur à 18 ans)
- Ayant une hépatite chronique B ou C prouvée (anticorps anti-HCV avec RNA-HCV positif, ou antigène HBs positif)
- Absence de traitement antiviral ou antifibrotique dans les 6 derniers mois
- Chez qui une biopsie hépatique est envisagée ou a été réalisée dans les 6 derniers mois
- Ayant signé le consentement éclairé

### **c. Critères d'exclusion**

- Anticorps anti-HIV positifs
- Hépatopathie chronique due à une autre étiologie que le HCV ou HBV
- Ingestion d'alcool supérieur à 30g/j chez l'homme, 20g/j chez la femme
- Antécédent de maladie de système
- Traitement immunosuppresseur (corticoïdes ou autres)

### **d. Méthodes testées**

Tous les examens ont été effectués en aveugle du résultat des autres examens.

## **i. Techniques ultrasonographiques**

Pour chaque patient, un des cinq radiologues a réalisé les évaluations de fibrose hépatique à l'aide des appareils d'échographie : il y avait 2 spécialistes en imagerie digestive et 3 internes. Pour toutes ces mesures, le patient était placé en décubitus dorsal, le bras droit en abduction maximale pour dégager l'hypochondre droit et le foie droit.

### **1. Elastographie Shearwave (Aixplorer®)**

Cette technique est décrite dans la partie « article » de cette thèse.

### **2. Acoustic Radiation Force Impulse (Siemens Acuson-S2000®)**

Dix mesures d'élasticité par ARFI à l'aide de l'échographe Siemens Acuson-S2000® étaient ensuite effectuées au sein des lobes hépatiques droit (voie intercostale) et gauche (voie sous-xiphoidienne), puis la médiane pour chaque lobe était recueillie pour l'analyse statistique. Comme pour l'élastographie Shearwave, la région d'intérêt (ROI) était placée à distance de la capsule hépatique et des gros vaisseaux. Un échec était défini par l'impossibilité de recueillir des valeurs malgré de multiples tentatives.

### **3. Acoustic Structure Quantification (Toshiba AplioXG® ou Aplio500®)**

Trois images en mode « données brutes » étaient acquises dans le lobe hépatique droit avec les appareils Toshiba AplioXG® ou Aplio500® puis analysées par un logiciel fourni par le constructeur. Une ROI était placée sur chaque image, à distance des vaisseaux et de la capsule hépatique, permettant de quantifier l'hétérogénéité du parenchyme hépatique. La moyenne des trois valeurs était recueillie.

### **4. Logiciel QRS**

Trois vidéos échographiques de la surface hépatique étaient enregistrées, soit à l'aide d'une sonde superficielle de 15MHz avec l'appareil Aixplorer®, soit avec une sonde superficielle

12MHz avec l'appareil AplioXG®, lors d'une inspiration puis d'une expiration profonde. L'analyse des vidéos étaient ensuite réalisée par 2 des internes à l'aide du logiciel QRS permettant d'obtenir un pourcentage d'irrégularité de la capsule. La moyenne des valeurs obtenues pour les trois vidéos était recueillie pour l'analyse. Un échec était défini par l'impossibilité du logiciel à calculer un pourcentage d'irrégularité.

#### **ii. Elastométrie impulsionnelle (Echosens Fibroscan®)**

Cette technique est décrite dans la partie « article » de cette thèse.

#### **iii. Fibrotest®**

Pour chaque patient, un prélèvement sanguin était effectué avec dosage de l'alpha 2 macroglobuline, l'haptoglobine, l'apolipoprotéine A1, la bilirubine totale, la  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidase (GGT), et l'alanine amino-transférase (ALT) permettant la réalisation d'un Fibrotest®.

#### **iv. Biopsie hépatique**

Cette technique est décrite dans la partie « article » de cette thèse.

#### **e. Analyse statistique**

Les performances diagnostiques de chacun des tests pour les différents stades de fibrose ont été évaluées par les aires sous les courbes ROC (AUC). Le calcul de l'effectif nécessaire a été effectué selon la formule publiée par Blume [23], en considérant que l'AUC pour le Fibroscan® serait de 0.82 (valeur retrouvée dans la cohorte Fibrostar [24]). Compte tenu d'un risque  $\alpha$  de 5%, d'un coefficient de corrélation entre les méthodes estimé à 50%, et en supposant une répartition équilibrée des effectifs entre les groupes F0-1 et F2-4, un effectif de 200 patients était nécessaire pour démontrer l'hypothèse d'une AUC pour SWE de 0.88 (proche de celle rapportée par Ferraioli et al. [25]) avec une précision de 10% estimée par la largeur de l'intervalle de confiance à 95% de la différence des AUC. Compte tenu d'un

nombre de données non exploitables estimé à 10% (retrait de consentement, biopsie inférieure à 15mm, perdus de vue...), le nombre total de patients à inclure a été fixé à 220. Pour l'objectif principal, une comparaison des AUC a été effectuée. Afin de prévenir l'inflation du risque  $\alpha$  lors de la réalisation des tests multiples concernant les objectifs secondaires, les méthodes de Bonferonni ou de Dunn-Sidak ont été utilisées. La comparaison des différents tests a été effectuée par test de Student ou par le test de Wilcoxon (rank-sum) en cas de faible effectif. L'évaluation de la reproductibilité intra-observateur a été effectuée par le calcul du coefficient intra-classe (ICC). Les variables utilisées étaient la moyenne avec leur déviation standard, ou la médiane avec la valeur des premier et troisième quartiles en cas d'effectif faible. Les variables qualitatives ont été exprimées par des nombres et pourcentages. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du programme R (version 3.1.0).

### **III. Résultats**

Les analyses concernant les échecs de l'élastographie par SWE et du Fibroscan<sup>®</sup>, ainsi que celles portant sur le critère de jugement principal, sont décrites dans la 2<sup>ème</sup> partie de cette thèse (« article »).

#### **a. Caractéristiques de la population**

Quatre-vingt-seize patients étaient éligibles. Six patients ont été exclus compte tenu soit d'une biopsie de moins de 15mm (n=1), soit d'une consommation excessive d'alcool (n=1), soit d'une biopsie trop ancienne (réalisée 7 mois avant l'inclusion) (n=1), soit de l'absence de réalisation des examens ultrasonores (n=3). Quatre-vingt-dix patients ont donc été inclus, 30 femmes et 60 hommes, âgés entre 19 et 79 ans (moyenne : 50 ans). Vingt-sept étaient porteur d'une hépatite B et 63 d'une hépatite C. Les patients étaient répartis selon leur stade de fibrose METAVIR : F0 (n=6), F1 (n=46), F2 (n=25), F3 (n=10) et F4 (n=3); soit 42% de

fibrose significative. Tous les patients avaient consulté un hépatologue préconisant la réalisation d'une biopsie hépatique du fait d'une augmentation des transaminases, d'une discordance entre les tests sanguins de fibrose et le Fibroscan<sup>®</sup>, d'une altération de l'état général, ou d'un mauvais suivi de l'hépatopathie. Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1 (cf. deuxième partie « article »). Environ 68% des patients ont eu tous leurs examens le jour de la biopsie. Le délai maximal qu'il y a eu entre la biopsie et les tests ultrasonores était de 5 mois.

### **b. Échecs**

Quarante et un patients n'ont pas eu de mesure d'élasticité par ARFI<sup>®</sup> compte tenu de l'absence de machine disponible au début de l'étude. Il n'y a pas eu d'échec concernant les 49 patients qui ont eu l'examen.

Quarante-deux patients n'ont pas eu d'examen ASQ<sup>®</sup> compte tenu de l'absence d'installation du logiciel ASQ<sup>®</sup> lors d'un changement de machine. Parmi les 46 patients ayant eu l'examen, 2 ont été classés en échec car les données brutes extraites de l'échographe n'étaient pas analysables par le logiciel externe du fournisseur, probablement en raison d'un problème lors de l'enregistrement. Chez ces 2 patients, il n'y avait pas eu de problème lors de l'acquisition initiale des images.

Sur les 90 vidéos échographiques réalisées, 31 ont été effectués à l'aide de l'AplioXG<sup>®</sup>. Parmi elles, 2 n'ont pu être analysées par le logiciel QRS<sup>®</sup> compte tenu d'une impossibilité à détecter la capsule hépatique. Douze autres vidéos sur les 59 réalisées avec l'appareil Aixplorer<sup>®</sup> ont été considérées comme étant de mauvaise qualité, mais ont été conservées pour l'analyse car il existait toujours une portion de capsule analysable.

Il n'y a pas eu d'échec du Fibrotest<sup>®</sup>, mais ceux-ci n'ont pas été réalisés chez 50 patients.

### c. Performances diagnostiques

#### i. F<sub>≥2</sub>, F<sub>≥3</sub> et F4

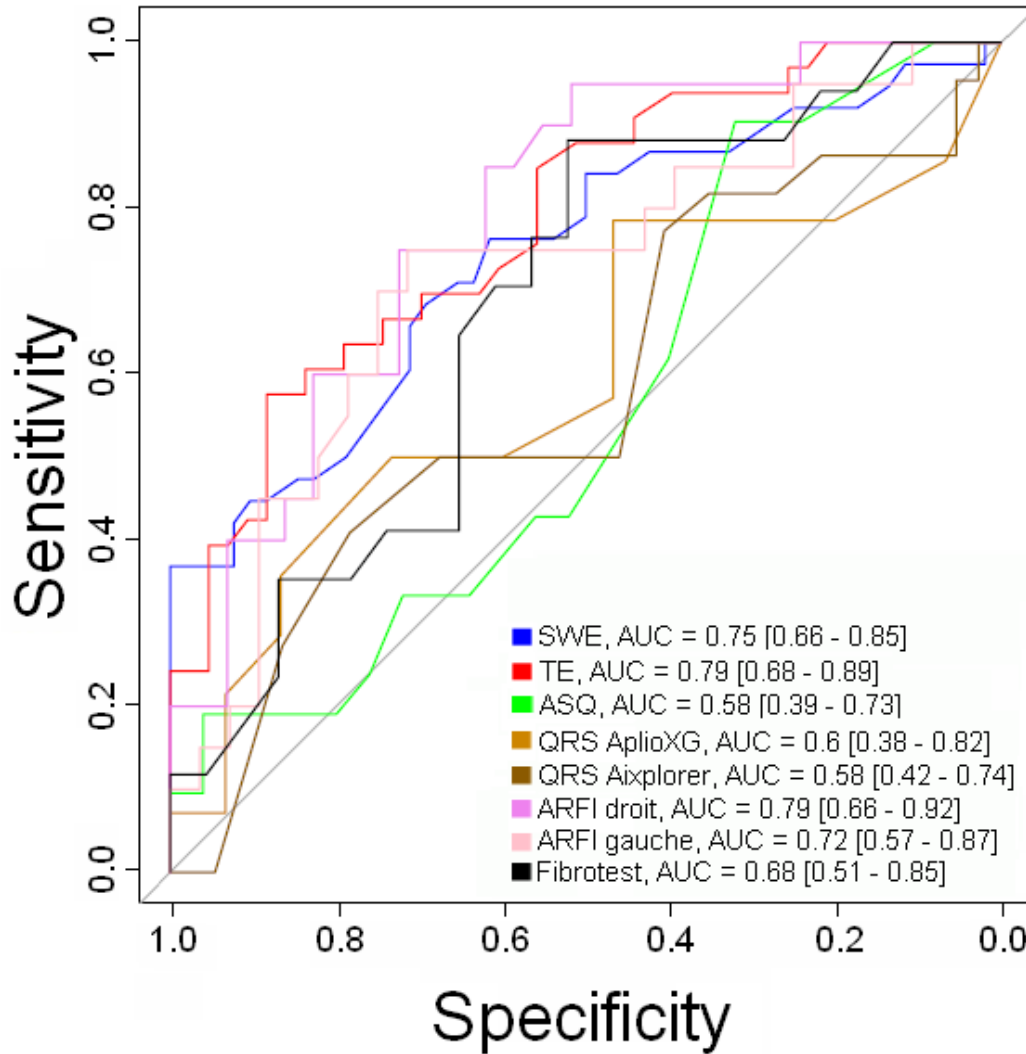
Les valeurs moyennes des mesures de chaque test en fonction des différents stades de fibrose sont résumées dans le tableau 2. Les courbes ROC ainsi que les AUC pour le diagnostic de fibrose significative et de fibrose sévère pour chaque méthode sont visibles en figure 1a et 1b. Aucune comparaison statistiquement pertinente n'a pu être effectuée concernant les méthodes ARFI®, ASQ®, QRS® et Fibrotest® compte tenu de la faiblesse des effectifs.

**Tableau 2.** Valeurs des mesures pour chaque stade de fibrose avec chacune des méthodes

	F0	F1	F2	F3	F4
SWE <sup>®</sup> *, en kPa	6.7 [5.9-7]	6.3 [5.5-7.7]	7.4 [6.8-9]	10.9 [9-14.3]	6.5 [6-10.8]
Fibroscan <sup>®</sup> *, en kPa	5 [4.4-5.5]	6.1 [5.4-8.1]	8.7 [6.4-11.7]	12 [9.3-14.8]	23.9 [20.7-27.4]
ARFI <sup>®</sup> (lobe droit), en m/s	1.2 [1.1-1.3]	1.2 [1.1-1.5]	1.4 [1.3-1.7]	2 [1.8-2.1]	2.7 [2.6-2.9]
ARFI <sup>®</sup> (lobe gauche), en m/s	1.2 [1.1-1.2]	1.5 [1.4-1.7]	1.7 [1.5-1.8]	2.1 [2.1-2.2]	2.5 [2.2-2.7]
ASQ <sup>®</sup>	120 [118.5-121]	112 [108-115]	112 [111-114]	116 [111-116]	121 [121-121]
QRS <sup>®</sup> (AplioXG <sup>®</sup> ), en % d'irrégularité	11.5 [10.8-12.2]	12 [10-15]	11.5 [9.5-16.5]	18 [14.5-20.5]	24 [24-24]
QRS <sup>®</sup> (Aixplorer <sup>®</sup> ), en % d'irrégularité	9.5 [7.5-18.8]	14 [11-19]	13 [8.5-16]	11 [9-15.5]	27 [27-27]
Fibrotest <sup>®</sup>	0.3 [0.3-0.4]	0.5 [0.2-0.7]	0.6 [0.5-0.7]	0.9 [0.8-0.9]	0.8 [0.8-0.8]

Toutes les mesures sont exprimées par leur médiane et [intervalle interquartile]

**Figure 1a.** Courbes ROC des différentes techniques utilisées pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \geq 2$ )

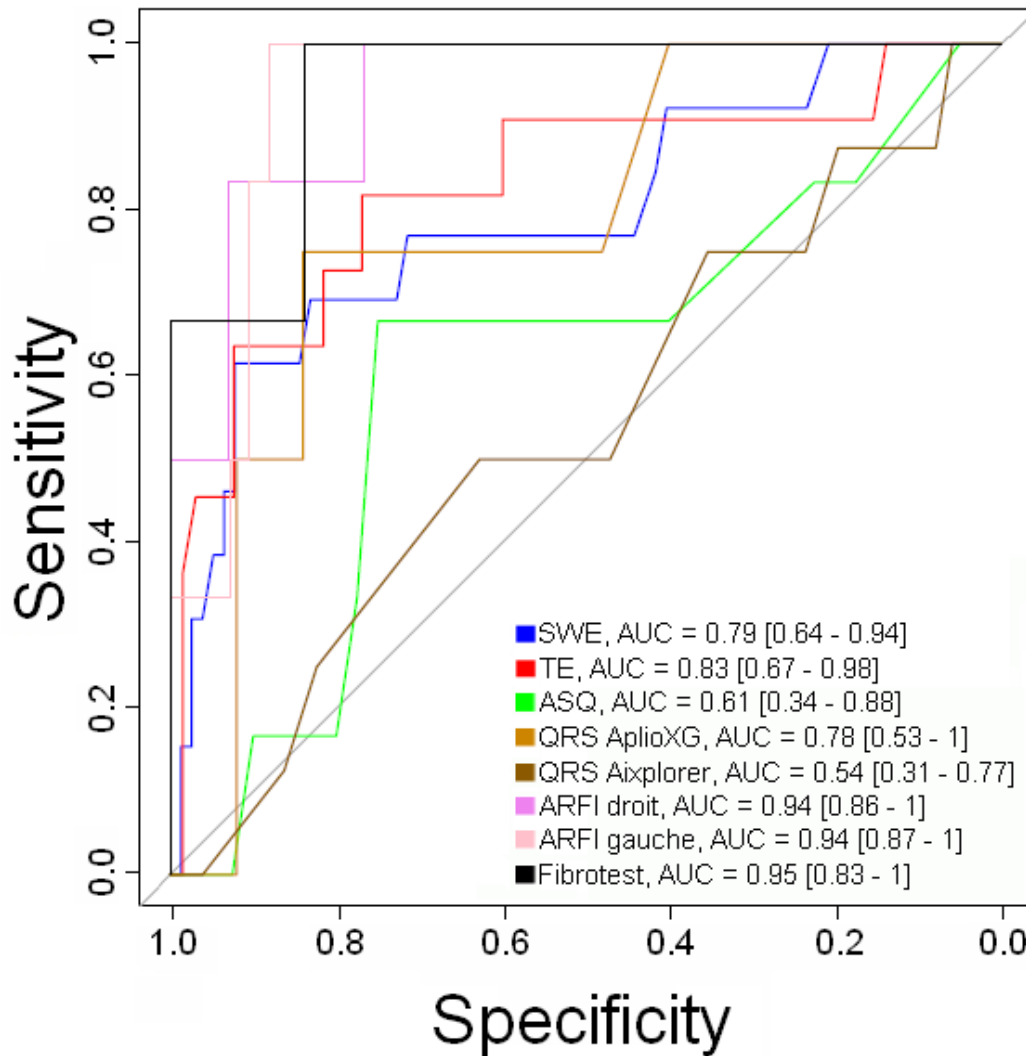


Pour SWE, un seuil de 6.35kPa avait une sensibilité de 85% et une spécificité de 49%, avec 5 faux négatif mais 22 faux positifs.

Pour le Fibroscan®, un seuil de 6.2kPa pour le diagnostic  $F \geq 2$  avait une sensibilité de 85% et une spécificité de 56%.



**Figure 1b.** Courbe ROC des différentes techniques pour le diagnostic de fibrose sévère ( $F \geq 3$ )



Les valeurs seuils pour les diagnostics de fibrose significative et fibrose sévère permettant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour chacune des techniques, évaluées par l'index de Youden, figurent dans les tableaux 3 et 4.

Aucune analyse n'a pu être effectuée concernant le diagnostic de cirrhose compte tenu du faible nombre de patient F4.

**Tableau 3.** Meilleures valeurs seuils selon l'index de Youden pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \geq 2$ ), avec les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) correspondantes

	Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
SWE <sup>®</sup> , en kPa	6.7	0.76	0.62	0.59	0.78
Fibroscan <sup>®</sup> , en kPa	9.85	0.58	0.88	0.79	0.73
ARFI <sup>®</sup> (lobe droit), en m/s	1.37	0.75	0.72	0.65	0.81
ARFI <sup>®</sup> (lobe gauche), en m/s	1.61	0.75	0.71	0.65	0.8
ASQ <sup>®</sup>	110	0.9	0.32	0.53	0.8
QRS <sup>®</sup> (AplioXG <sup>®</sup> ), en %	10.5	0.79	0.47	0.58	0.7
QRS <sup>®</sup> (Aixplorer <sup>®</sup> ), en %	10.5	0.41	0.78	0.53	0.69
Fibrotest <sup>®</sup>	0.45	0.88	0.52	0.58	0.86

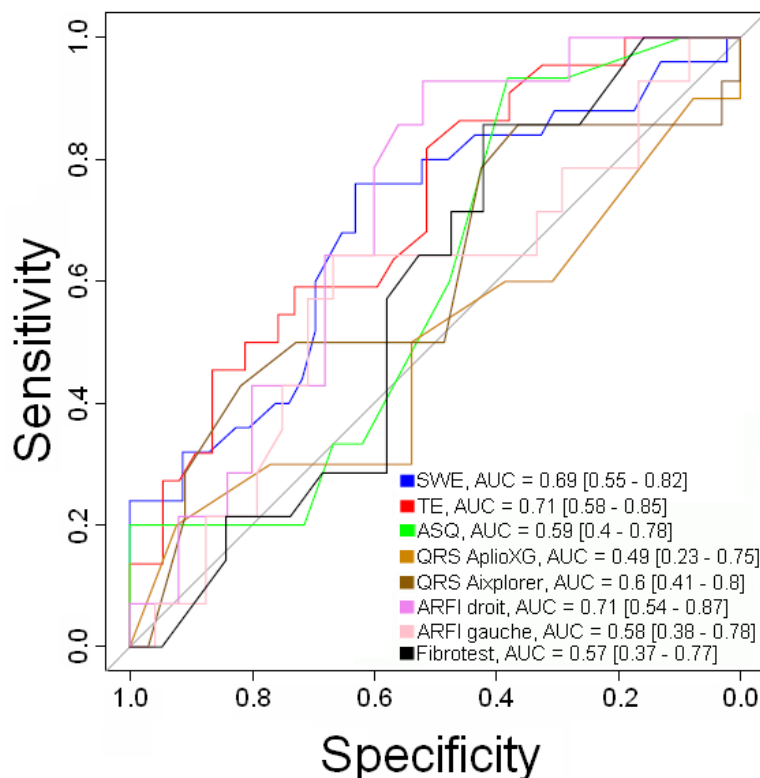
**Tableau 4.** Meilleurs valeurs seuils selon l'index de Youden pour le diagnostic de fibrose sévère ( $F \geq 3$ ), avec les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) correspondantes

	Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
SWE <sup>®</sup> , en kPa	10.2	0.62	0.92	0.57	0.93
Fibroscan <sup>®</sup> , en kPa	9.85	0.82	0.77	0.38	0.96
ARFI <sup>®</sup> (lobe droit), en m/s	1.52	1	0.77	0.38	1
ARFI <sup>®</sup> (lobe gauche), en m/s	1.97	1	0.88	0.55	1
ASQ <sup>®</sup>	115.5	0.67	0.75	0.29	0.94
QRS <sup>®</sup> (AplioXG <sup>®</sup> ), en %	17.5	0.75	0.84	0.43	0.95
QRS <sup>®</sup> (Aixplorer <sup>®</sup> ), en %	11.5	0.5	0.63	0.17	0.89
Fibrotest <sup>®</sup>	0.77	1	0.84	0.33	1

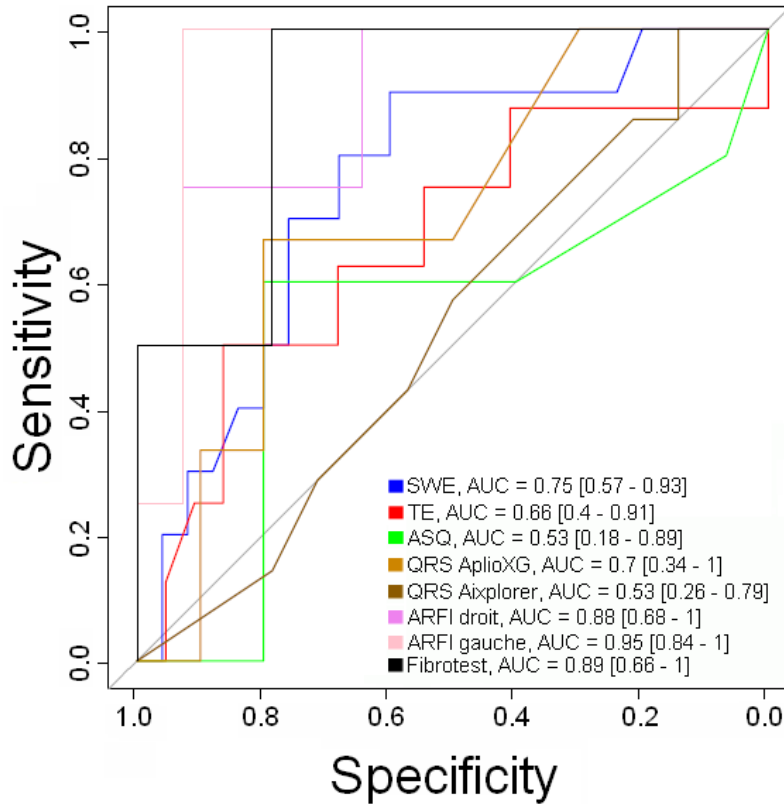
## ii. F1 vs F2, F2 vs F3 et F3 vs F4

Pour le diagnostic de fibrose minime (F1) par rapport à celui de fibrose modérée (F2), les AUC de l'ensemble des techniques étaient basses. Les meilleures étaient celles de SWE, Fibroscan® et ARFI au sein du lobe droit, respectivement de 0.69 [IC 95% : 0.55-0.82], 0.71 [IC 95% : 0.58-0.85] et 0.71 [IC 95% : 0.54-0.87]. Pour le diagnostic de fibrose modérée (F2) par rapport à celui de fibrose sévère (F3), les AUC sont meilleures notamment pour l'ARFI dans le lobe droit, l'ARFI dans le lobe gauche, et le Fibrotest®, respectivement de 0.88 [IC 95% : 0.68-1], 0.95 [IC 95% : 0.84-1], et 0.89 [IC 95% : 0.66-1]. Pour le Fibroscan®, l'AUC reste basse à 0.66 [IC 95% : 0.4-0.91]. Les courbes ROC pour F1 vs F2 et F2 vs F3 sont visibles en figure 2a et 2b, avec les AUC pour chacune des méthodes. Il n'y avait pas assez de patients F4 pour permettre une comparaison F3 vs F4.

**Figure 2a.** Courbes ROC des différentes techniques utilisées pour le diagnostic de fibrose minime (F1) par rapport à celui de fibrose modérée (F2)



**Figure 2b.** Courbes ROC des différentes techniques utilisées pour le diagnostic de fibrose modérée (F2) par rapport à celui de fibrose sévère (F3)

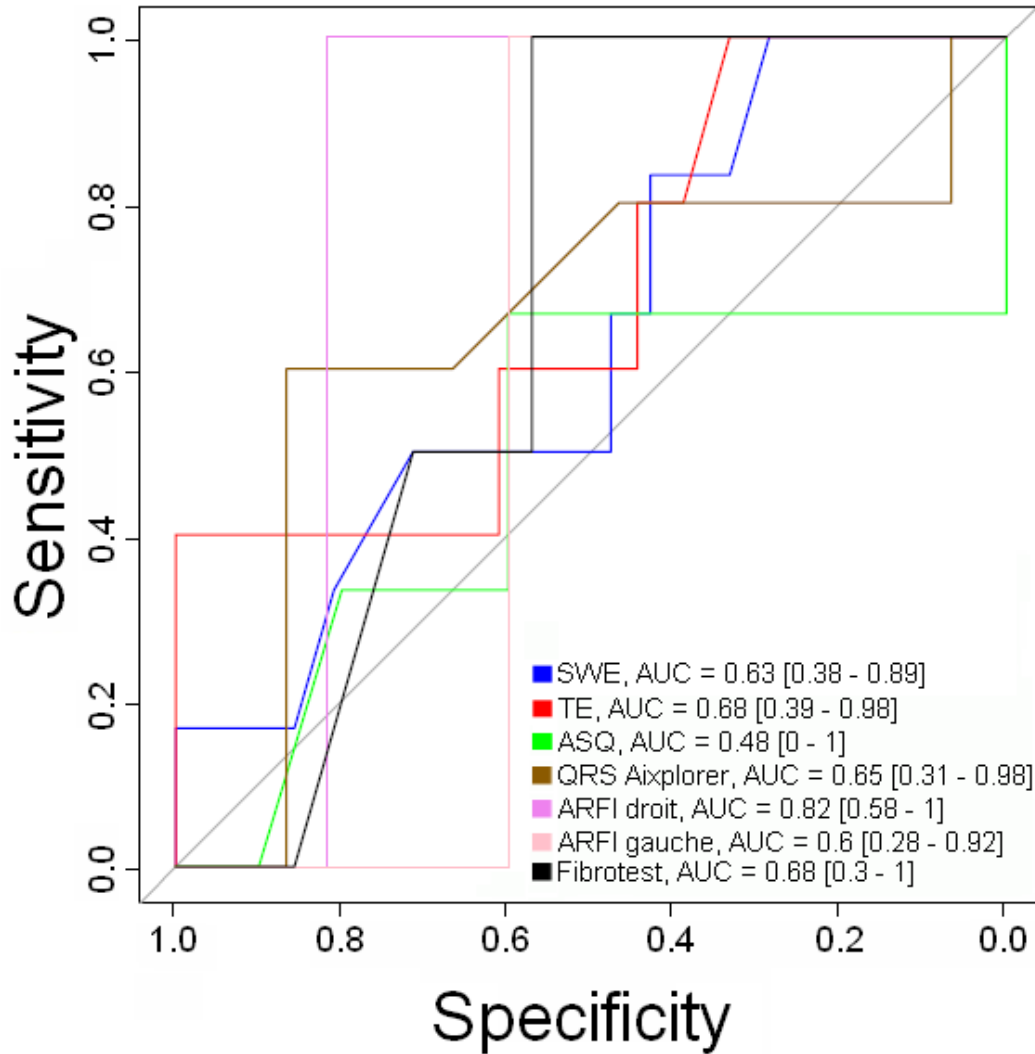


#### d. Etude des sous-populations

##### i. Patients HBV+

Parmi les 27 patients porteur d'une hépatite B, seulement 6 avaient une fibrose significative. Les performances diagnostiques des différents tests pour la fibrose significative évaluées par l'AUC étaient basses, sauf pour l'ARFI au sein du lobe droit : 0.82 [IC 95% : 0.58-1]. Les courbes ROC ainsi que le calcul de toutes les AUC est visible en figure 3. Aucune analyse n'a pu être effectuée pour le diagnostic de fibrose sévère ou de cirrhose (seulement 2 patients F $\geq$ 3).

**Figure 3.** Courbes ROC des différentes techniques utilisées pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \geq 2$ ) chez les patients porteur d'une hépatite B chronique



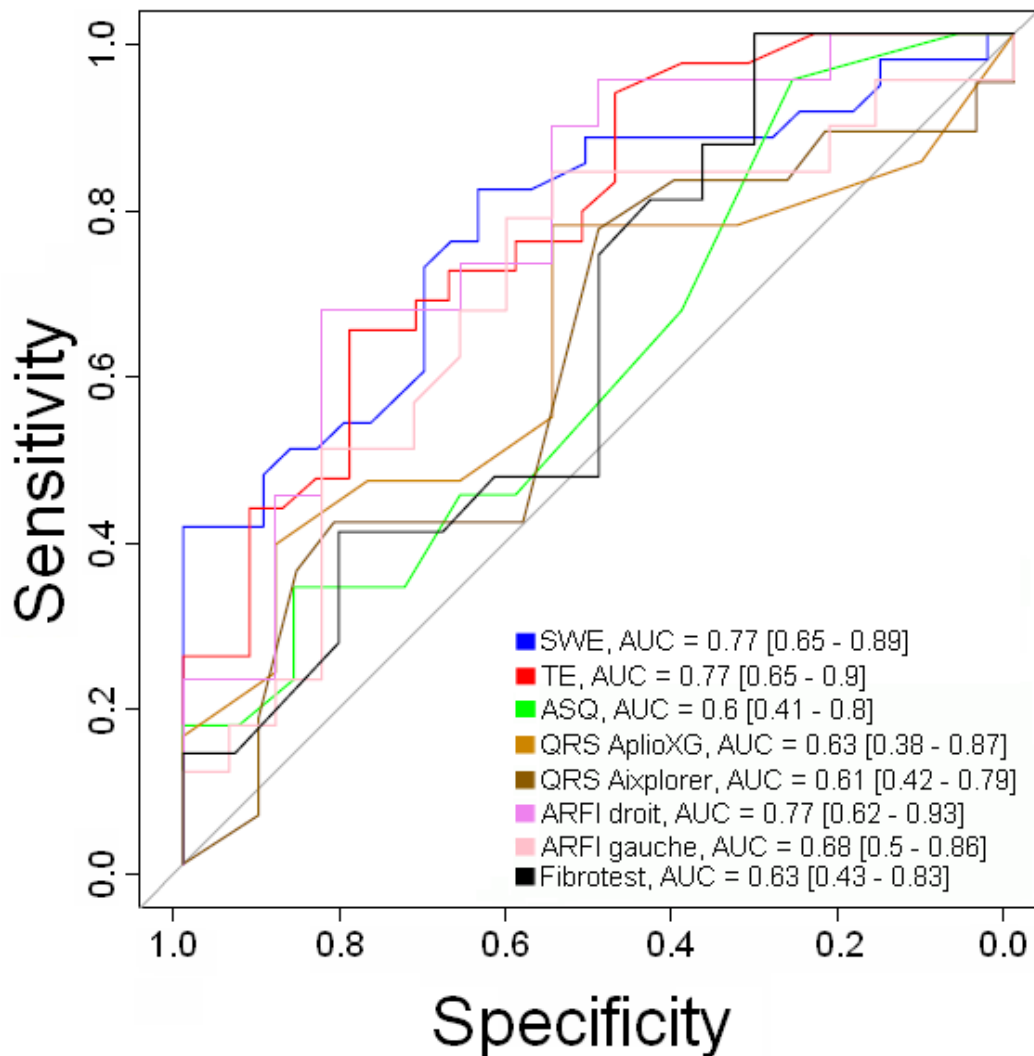
### ii. Patients HCV+

Parmi les 63 patients porteurs d'une hépatite C, 28 avaient une fibrose significative. Les AUC pour le diagnostic de fibrose significative par SWE et Fibroscan® étaient de 0.77 [IC 95% : 0.65-0.89] et 0.77 [0.65-0.9] sans différence significative ( $p=0.93$ ). L'AUC de l'ARFI au sein du lobe droit était également bonne, évaluée à 0.77 [IC 95% : 0.62-0.93].

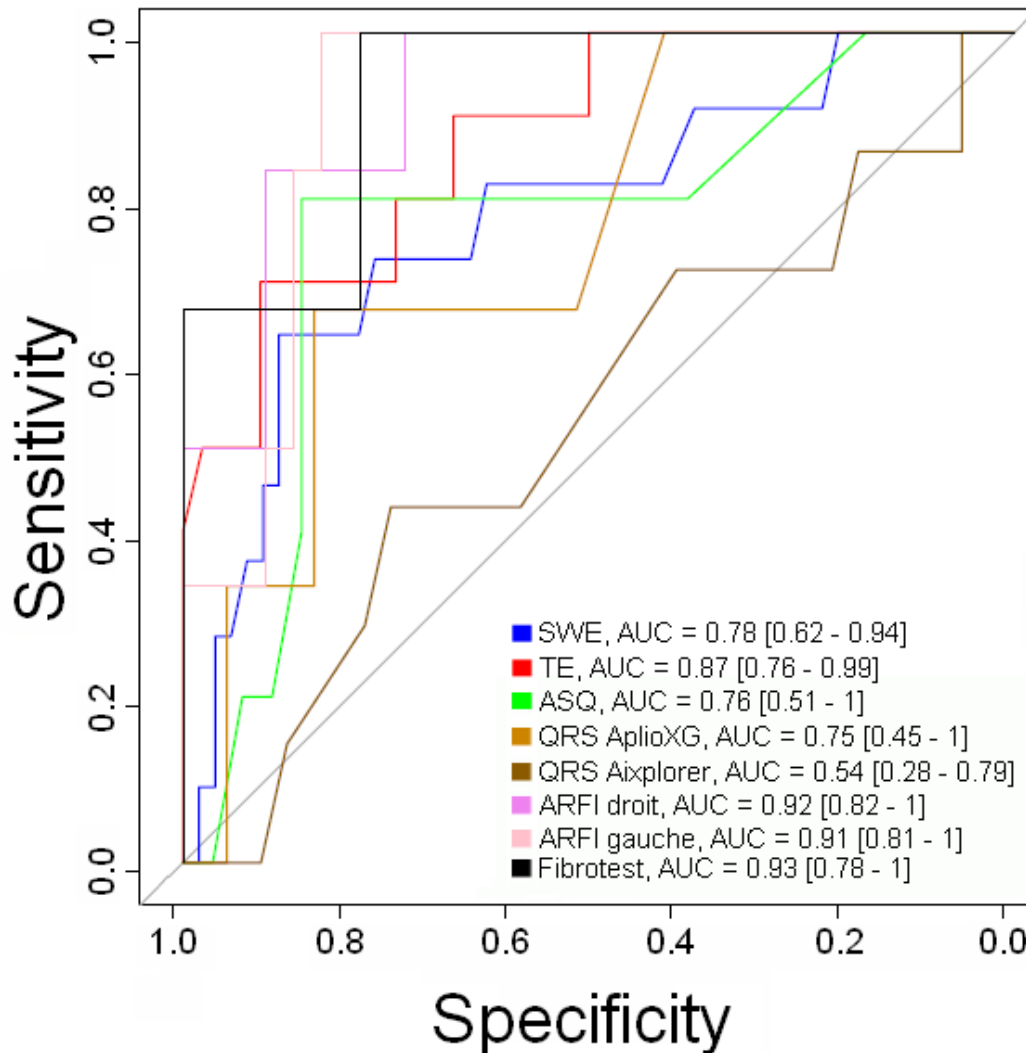
Pour le diagnostic de fibrose sévère, les performances diagnostiques étaient globalement meilleures, avec des AUC à 0.78 [IC 95% : 0.62-0.94] pour SWE et 0.87 [IC 95% : 0.76-0.99]

pour le Fibroscan®. Elles étaient encore meilleures pour l'ARFI au sein du lobe droit et du lobe gauche ainsi que pour le Fibrotest®, calculées respectivement à 0.92 [IC 95% : 0.82-1], 0.91 [IC95% : 0.81-1] et 0.93 [IC 95% : 0.78-1]. Les courbes ROC ainsi que les AUC pour les diagnostics de fibrose significative et fibrose sévère sont affichées en figure 4a et 4b. Aucune analyse n'a pu être effectuée pour le diagnostic de cirrhose compte tenu du faible effectif.

**Figure 4a.** Courbes ROC des différentes techniques utilisées pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \geq 2$ ) chez les patients porteur d'une hépatite C chronique



**Figure 4b.** Courbes ROC des différentes techniques utilisées pour le diagnostic de fibrose significative sévère ( $F \geq 3$ ) chez les patients porteur d'une hépatite C chronique



#### e. Reproductibilité

La reproductibilité intra-observateur de SWE était bonne, avec un ICC à 0.75 [IC 95% : 0.67-0.82], contrairement aux autres méthodes d'analyse : le logiciel QRS avait une reproductibilité moyenne avec les 2 appareils d'échographie : ICC à 0.65 [IC 95% : 0.46-0.8] avec l'AplioXG® et 0.69 [IC 95% : 0.57-0.79] ; l'ARFI au sein des lobes droit et gauche, et l'ASQ® avaient des reproductibilité faibles, avec des ICC respectivement à 0.57 [IC 95% :

0.46-0.68], 0.37 [IC 95% : 0.27-0.51], et 0.45 [IC 95% : 0.27-0.62]. La reproductibilité intraobservateur du Fibroscan® n'a pas pu être analysée compte tenu du recueil initial uniquement de la valeur médiane des mesures valides.

#### **IV. Discussion**

Les commentaires concernant les échecs et les performances diagnostiques de SWE et du Fibroscan® sont en 2<sup>ème</sup> partie (« article »).

Les performances diagnostiques de l'ARFI dans les lobes droit et gauche étaient assez bonnes dans notre étude, particulièrement pour le diagnostic de fibrose sévère. Ces constatations sont en accord avec la méta-analyse de Friedrich-Rust et al. [17], bien que ces dernières étaient un peu meilleures dans la méta-analyse (AUC de 0.87 vs 0.79 dans le foie droit). Contrairement à ce qui était retrouvé dans cette méta-analyse, les performances de l'ARFI étaient semblables chez les patients porteurs d'une hépatite C (AUC 0.77 dans le foie droit) et d'une hépatite B (AUC 0.82 dans le foie droit). Les excellentes performances de l'ARFI pour le diagnostic de fibrose sévère (AUC 0.94) sont à interpréter avec prudence compte tenu de la faiblesse de l'effectif (seulement 6 patients ayant eu l'analyse par ARFI avaient une fibrose sévère). Le principal défaut de cette technique, retrouvé dans cette étude, était sa faible reproductibilité intra-observateur (ICC de 0.57 pour le foie droit et 0.37 pour le foie gauche), alors que toutes les mesures ont été effectuées le même jour, dans une même zone du foie à droite comme à gauche. La reproductibilité rapportée de cette méthode était bonne dans l'étude de Bota et al. (ICC intraobservateur de 0.90 et interobservateur de 0.81) [26]. Cependant, la population de cette étude n'était pas comparable à la nôtre (91 patients porteurs d'hépatopathie toutes étiologies confondues, dont 59 cirrhotiques), et les opérateurs étaient tous plus expérimentés (plus de 100



examens ARFI pour chacun d'eux). Il semble donc qu'une bonne reproductibilité puisse être atteinte avec une meilleure expérience.

Aucun échec n'a été rapporté par ARFI, mais cela est probablement lié au fait que l'appareil ne mentionne que la valeur d'élasticité en un point, sans affichage d'autres données pouvant permettre une critique sur la mesure effectuée. La plupart des études proposent le calcul du taux de succès ( $\geq 60\%$ ) et de l'intervalle interquartile rapporté à l'élasticité ( $\leq 30\%$ ), bien que l'utilisation de ces données ne soit pas une recommandation du fabricant contrairement au Fibroscan®. L'étude de Bota et al. [27] semble cependant avoir validé l'utilisation de ces critères de fiabilité.

Les performances de l'ASQ® étaient mauvaises, que ce soit pour le diagnostic de fibrose significative (AUC 0.56) ou celui de fibrose sévère (AUC 0.61). Ces constatations sont en accord avec l'étude de Kramer et al. [22] qui retrouvait une AUC à 0.44 pour le diagnostic de fibrose significative. Dans l'étude de Ricci et al. [28], les performances diagnostiques de l'ASQ® étaient meilleures, mais toujours significativement moins bonne que celle du Fibroscan®. Cette méthode semble donc pour l'instant trop imprécise et ne peut être utilisée en l'état pour l'évaluation de la fibrose hépatique.

Deux échecs ont été rapportés par ASQ®, mais étaient plus probablement en rapport avec des problèmes informatiques liés à la récupération des données brutes depuis l'appareil d'échographie que de réels problèmes de mesure. Aucun critère d'échec fiable n'a été rapporté dans la littérature.

Les performances du logiciel QRS étaient nettement moins bonnes que celles rapportées précédemment (AUC 0.80 pour le diagnostic de fibrose significative) [20]. Cela était probablement dû au fait que les acquisitions vidéos étaient effectuées sur les appareils AplioXG® et Aixplorer® alors que le logiciel a été développé pour l'Aplio500®. Le logiciel

analysant les données déjà traitées par la machine et non les données brutes, ses performances sont modifiées lorsque le traitement d'image est différent, donc lors du changement de machine.

Douze vidéos échographiques de la capsule hépatique réalisées avec l'appareil Aixplorer® étaient de mauvaise qualité, mais n'ont pas été classées en échec et peuvent également expliquer en partie les mauvaises performances de cette technique dans notre étude. En effet, sur chaque acquisition vidéo, il y avait une zone de capsule analysable, mais celle-ci était parfois très petite et n'était peut-être pas un bon reflet de l'irrégularité globale de la surface hépatique. Il s'agissait donc plus d'un échec lors de l'acquisition des vidéos que d'un échec lors de l'analyse de celles-ci. Il semble important qu'une taille minimale de surface hépatique analysée par le logiciel soit définie.

Les performances diagnostiques du Fibrotest® étaient moins bonnes que dans la littérature, avec une AUC de 0.66 pour  $F \geq 2$  contre 0.85 dans l'étude d'Imbert-Bismut et al (incluant uniquement des patients porteur d'une hépatite virale C) [29] et 0.84 dans la méta-analyse de Salkic et al (incluant uniquement des patients porteurs d'une hépatite B) [30].

Les commentaires concernant les limites de cette étude sont en 2<sup>ème</sup> partie (« article »).

## **V. Conclusion**

Aucune différence significative n'a été montrée entre SWE et Fibroscan® pour le diagnostic de fibrose significative. La précision diagnostique des autres techniques d'évaluation de la fibrose hépatique a été évaluée mais leur comparaison n'était pas statistiquement pertinente compte tenu du faible effectif. Une étude à plus grande échelle semble indispensable pour effectuer ces comparaisons ainsi que pour définir une stratégie

d'utilisation de ces nouvelles techniques ultrasonores en association avec le Fibroscan® et les tests biologiques.

## **VI. Références (première partie)**

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55:245-264
2. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;133(9):665—75
3. HAS. Méthodes d'évaluation de la fibrose au cours des hépatopathies chroniques: recommandations professionnelles 2006
4. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey. *Hepatology* 2000 ; 32: 477–481
5. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S152-60
6. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003 dec;38(6):1449-57
7. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012 Jan;55(1):199-208
8. Bavu E, Gennisson J-L, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol* 2011 sep;37(9):1361-73

9. 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 dec;56(6):2125-33
10. Sporea I, Bota S, Jurchis A, Sirli R, Grădinaru-Tascău O, Popescu A, et al. Acoustic Radiation Force Impulse and Supersonic Shear Imaging Versus Transient Elastography for Liver Fibrosis Assessment. *Ultrasound in Med Biol* 2013;39(11):1933-41
11. Zeng J, Liu G-J, Huang Z-P, Zheng J, Wu T, Zheng R-Q, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography for the non-invasive staging of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Eur Radiol* 2014 jul ;24:2572-81
12. Poynard T, Munteanu M, Luckina E, Perazzo H, Ngo Y, Royer L, et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: Applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J Hepatol* 2013 may;58(5):928-35
13. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart J-B, 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 sep;61(3):550-7
14. Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, Jamoletti C, Elia S, Mattiello M, et al. Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol.* 2012 Apr;47(4):461-9
15. Ebinuma H, Saito H, Komuta M, Ojio K, Wakabayashi K, Usui S, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan(®). *J Gastroenterol.* 2011 Oct;46(10):1238-48

16. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*. 2009 Aug;252(2):595–604
17. 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*. 2012 Feb;19(2):e212–9
18. Kircheis G, Sagir A, Vogt C, Vom Dahl S, Kubitz R, Häussinger D. Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging for determination of liver stiffness using transient elastography as a reference. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(10):1077
19. 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*. 2011 Jan;32 Suppl 1:S46–52
20. Huet N, Denis I, Martino A, Gallix B, Sturm N, Leroy V, et al. Ultrasonographic assessment of liver fibrosis with computer-assisted analysis of liver surface irregularities. *Diagn Interv Imaging*. (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2015.02.010>
21. Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, Shiraki K, Takase K, Yamaguchi T, et al. B-Mode Ultrasound With Algorithm Based on Statistical Analysis of Signals: Evaluation of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *American Journal of Roentgenology*. 2009 Oct;193(4):1037–43
22. Krämer C, Jaspers N, Nierhoff D, Kuhr K, Bowe A, Goeser T, et al. Acoustic structure quantification ultrasound software proves imprecise in assessing liver fibrosis or cirrhosis in parenchymal liver diseases. *Ultrasound Med Biol*. 2014 Dec;40(12):2811–8
23. Blume JD. Bounding Sample Size Projections for the Area Under a ROC Curve. *J Stat Plan Inference*. 2009 mars 1;139(1):711-21

24. Boursier J, Zarski J-P, de Ledinghen V, Rousselet M-C, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1182–91
25. 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 dec;56(6):2125–33
26. 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*. 2012 Jul;38(7):1103–8
27. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Dănilă M, Sendroiu M. Factors that influence the correlation of acoustic radiation force impulse (ARFI), elastography with liver fibrosis. *Med Ultrason*. 2011 Jun;13(2):135–40
28. Ricci P, Marigliano C, Cantisani V, Porfiri A, Marcantonio A, Lodise P, et al. Ultrasound evaluation of liver fibrosis: preliminary experience with acoustic structure quantification (ASQ) software. *Radiol Med*. 2013 Sep;118(6):995–1010
29. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001 Apr 7;357(9262):1069–75
30. Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jun;109(6):796–809

## **Deuxième partie**

**Diagnostic accuracy of ShearWave Elastography compared  
to Transient Elastography for the non-invasive assessment  
of liver fibrosis in chronic hepatitis B or C**

## Résumé.

*Objectif.* Évaluer la précision diagnostique de l'élastographie Shearwave (SWE) par rapport au Fibroscan® (FS) pour le diagnostic de fibrose significative (score METAVIR  $F \geq 2$ ) chez des patients porteurs d'une hépatite B ou C, avec la biopsie hépatique comme référence.

*Matériels et méthodes.* Cette étude prospective monocentrique s'est déroulée entre janvier 2012 et janvier 2014. Tous les patients ont eu 10 mesures d'élasticité hépatique avec le FS (sonde M), 3 mesures SWE avec l'échographe Aixplorer® au sein du foie droit, puis une biopsie hépatique. Le stade de fibrose était évalué par le score METAVIR.

*Résultats.* 90 patients porteurs d'une hépatite chronique B ou C ont été inclus. Il y avait 6 patients F0, 46 F1, 25 F2, 10 F3 et 3 F4. Pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \geq 2$ ) et de fibrose sévère ( $F \geq 3$ ), les aires sous les courbes ROC étaient respectivement de : 0.79 [intervalle de confiance à 95% (IC 95%) : 0.68-0.90] pour SWE et 0.76 [IC 95% : 0.65-0.87] pour le FS ( $p=0.81$ ), et 0.68 [IC 95% : 0.73-1] pour SWE et 0.79 [IC 95% : 0.59-1] pour le FS ( $p=0.07$ ). Le taux d'échec était similaire avec les 2 méthodes (16% pour le FS, 12% pour SWE,  $p=0.67$ ). Deux facteurs étaient significativement liés aux échecs avec les 2 techniques : une épaisseur sous-cutanée élevée et un âge avancé.

*Conclusion.* SWE n'a pas montré de différence par rapport au FS pour le diagnostic de fibrose significative, et leur applicabilité était comparable. Cependant, SWE a l'avantage d'être simple d'utilisation et peut-être utilisé en routine en cabinet de radiologie.



## **Abstract.**

*Purpose.* To assess the diagnostic accuracy of ShearWave Elastography (SWE) for significant fibrosis (METAVIR score  $F \geq 2$ ) in chronic hepatitis B or C, and to compare its performance with Transient Elastography (TE), using liver biopsy (LB) as the reference.

*Materials and methods.* This single-center prospective study took place from January 2012 to January 2014. For each patient, 10 TE measurements were performed using Fibroscan<sup>®</sup> (M probe) and 3 SWE measurements using the ultrasound system Aixplorer<sup>®</sup> in the right liver, followed by LB (fibrosis was staged using the METAVIR scoring system).

*Results.* 90 patients with chronic hepatitis B or C were included. There were 6 patients F0, 46 F1, 25 F2, 10 F3 and 3 F4. For the diagnosis of significant fibrosis ( $F \geq 2$ ) and severe fibrosis ( $F \geq 3$ ), areas under the ROC curves were respectively: 0.79 [95% confidence interval (95% CI): 0.68-0.90] for SWE and 0.76 [95% CI: 0.65-0.87] for TE ( $p=0.68$ ), and 0.88 [95% CI: 0.73-1] for SWE and 0.79 [95% CI: 0.59-1] for TE ( $p=0.07$ ). The failure rate was similar with both methods (16% with TE, 12% with SWE;  $p=0.67$ ). Higher subcutaneous thickness and older age were significantly associated with failure for both methods.

*Conclusion.* SWE showed no difference with TE for the diagnosis of significant fibrosis, and their overall applicability were similar. Thus, SWE have the added advantage of being easy to use in daily radiology practice.

## **I. Introduction.**

Assessment of liver fibrosis is essential for management of chronic viral hepatitis B or C [1]. Despite its many limitations (sampling bias, inter- and intra-observer variability) [2], liver biopsy is still considered the reference. Furthermore, this test is invasive, expensive [3] and associated with minor or serious complications in 1-13% [4], even death in 0.03% [5]. Several non-invasive diagnostic tools have been developed to assess the stage of liver fibrosis. Among the numerous biologic tools [6,7], which consists in a combination of biological markers, Fibrotest<sup>®</sup> have been validated in hepatitis C [8] and may be used to evaluate activity and stage of liver fibrosis. Subsequently, transient elastography (TE) using FibroScan<sup>®</sup> (Echosens, Paris, France) became the non-invasive test of reference [9]. This method assesses liver stiffness by analyzing mechanical waves induced by vibration. It has been validated by the European Association for the Study of the Liver (EASL) for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C [1], but it has a particularly high failure rate in obese patients [10] and cannot be used in ascites patients. Several elastographic methods were then developed and are now available on most of the latest generation of ultrasound devices. The most recent is the ShearWave Elastography (SWE) (SuperSonic Imaging S.A., Aix-en-Provence, France) which has the advantage of displaying a real-time color-coded map of liver stiffness superimposed on a B-mode image. Only a few studies have been published regarding its performances in the assessment of liver fibrosis but results are promising [11-18].

The goal of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of SWE for the diagnosis of significant fibrosis in chronic hepatitis B or C, by comparing it to TE, and with liver biopsy as the reference.

## II. Materials and methods.

This prospective study over 24 months was performed at the Grenoble University Hospital, from January 2012 to January 2014. Patients were all adults, and the diagnosis of chronic hepatitis C or B was established by the presence of HCV antibody and HCV-RNA or HBs antigen. They all had consulted a hepatologist who indicated a liver biopsy due to elevated liver enzymes, a lack of monitoring of the liver disease, a deterioration of physical condition, or a mismatch between blood tests and Fibroscan. Patients were excluded when they met one of the following criteria: antiviral or antifibrotic treatment within the last six months, HIV co-infection, chronic liver disease related to other causes than HCV or HBV, chronic alcohol intake greater than 30g a day for men and 20g a day for women, history of severe systemic disease or immunosuppressive therapy. Patients in whom the size of liver biopsy was less than 15mm were also excluded. Patients who had a liver biopsy within six months prior to their inclusion could also be included but only underwent non-invasive tests: analysis of previous liver biopsy was considered sufficient.

SWE was performed using the ultrasound system Aixplorer® with a convex broadband probe (SC6-1). This device generates an acoustic radiation force by focused ultrasound beams at increasing depths, inducing shear waves in the liver. The shear wave speed is then captured in an area of interest (SWE box) by the same transducer at a very high frame rate, allowing displaying the received data in real-time. Tissue elasticity is calculated with the formula  $E=3\rho c^2$  (where  $E$  is tissue elasticity in kPa,  $\rho$  is tissue density in  $\text{kg/m}^3$ , and  $c$  is shear wave speed in m/s), and displayed in the SWE box by means of a color-coded map superimposed onto a B-mode image in real time. Patients were in a supine position with the right arm in maximal abduction. Measurements were performed by one of five radiologists (two abdominal imaging experts and three residents) on the right lobe of the liver, through

intercostal spaces. The SWE box was placed guided by real-time B-mode ultrasound image, at least 2 cm deeper than the Glisson's capsule and in an area free of large vessels. Patients were asked to breath slowly during acquisition. A circular region of interest (ROI) with a diameter of 1cm was placed in a homogeneous area of the SWE box and the mean value of liver elasticity and standard deviation in the ROI was recorded. All patients underwent three liver stiffness measurements (LSM) and the median value was used for statistical analysis. A failure was defined by a heterogeneous or incomplete filling of the ROI.

TE measurements were performed using FibroScan® with an M probe. This device incorporates an ultrasound transducer mounted on the axis of a vibrator. The vibrator produces a low frequency vibration which induces a shear wave propagating through the skin to the liver, and its velocity is measured by the ultrasound transducer. Ten TE measurements were performed by one of three experimented hepatologists. Patients were in a supine position with the right arm in maximal abduction and all LSM were obtained through a right intercostal space in a liver portion of at least 6 cm thick and free of large vessels. The median value of valid measurements was considered representative of the liver elasticity. A failure was defined by the impossibility to obtain 10 valid measurements.

Finally, a percutaneous liver biopsy was performed under ultrasound guidance through a right intercostal space by one of the hepatologists. Histological analysis was performed by a single pathologist expert. Results were given according to the METAVIR scoring system with 5 stages of fibrosis graded from F0 to F4 (F0: no fibrosis; F1: portal fibrosis without septa; F2: portal fibrosis with a few septa; F3: septa and bridging fibrosis with architectural distortion but without cirrhosis; F4: cirrhosis).

Each exam was performed blindly to the results of other exams.

The study protocol was approved by our institutional review board and by the French drug surveillance authority (ANSM) under the authorization 2011-A01262-39-MS2. It conformed to the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki and was registered in Clinical Trials (NCT01537965). All patients gave an informed written consent before inclusion.

Statistical analysis was performed in per-protocol. Diagnostic accuracy of SWE and TE were evaluated for significant fibrosis (F0-1 vs F2-4), severe fibrosis (F0-2 vs F3-4) and cirrhosis (F0-3 vs F4) by the AUC and 95% confidence interval. Comparison of AUC with both methods was performed. Optimal cut-offs values for each stage of fibrosis with both methods were calculated according to the points of the ROC curve with the highest Youden's index. The sensibility, specificity, negative and positive predictive values were calculated for these values. Variables are described by their mean and standard deviation or by their median, first and third quartile if the effective is too small. The qualitative variables are expressed as numbers and percentages. Average comparison tests are performed by two-sample t-test or Wilcoxon rank sum test if the effective is too low. The significance level used for all statistical tests was 5%. Statistical analysis was performed by using R software (version 3.1.0).

### **III. Results.**

Ninety patients were included, 30 women and 60 male, aged from 19 to 79 years (mean 50 years). Twenty-seven had hepatitis B and 63 had hepatitis C. Patients were divided according to their stage of fibrosis scored as METAVIR F0 (n=6), F1 (n=46), F2 (n=25), F3 (n=10) and F4 (n=3); 42% of patients had significant fibrosis. The main characteristics of the population are described in table 1. 68% of patients have had all examinations including liver biopsy the same day. The maximum period between biopsy and other tests was 5 months.

**Table 1.** Population characteristics

Patients, n	90
Age (years), mean(SD ; range)	50 (13 ; 19-79)
Male, n (%)	60 (67)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD ; range)	24.6 (3.4 ; 18.1-34.4)
Waist circumference (cm), mean (SD ; range)	88.3 (12.1 ; 60-112)
Viral hepatitis, n (%)	
- B	27 (30)
- C	63 (70)
Liver biopsy before inclusion, n (%)	
- Yes	4 (4)
- No	86 (96)
Fibrosis score (METAVIR), n (%)	
- F0	6 (7)
- F1	46 (51)
- F2	25 (28)
- F3	10 (11)
- F4	3 (3)

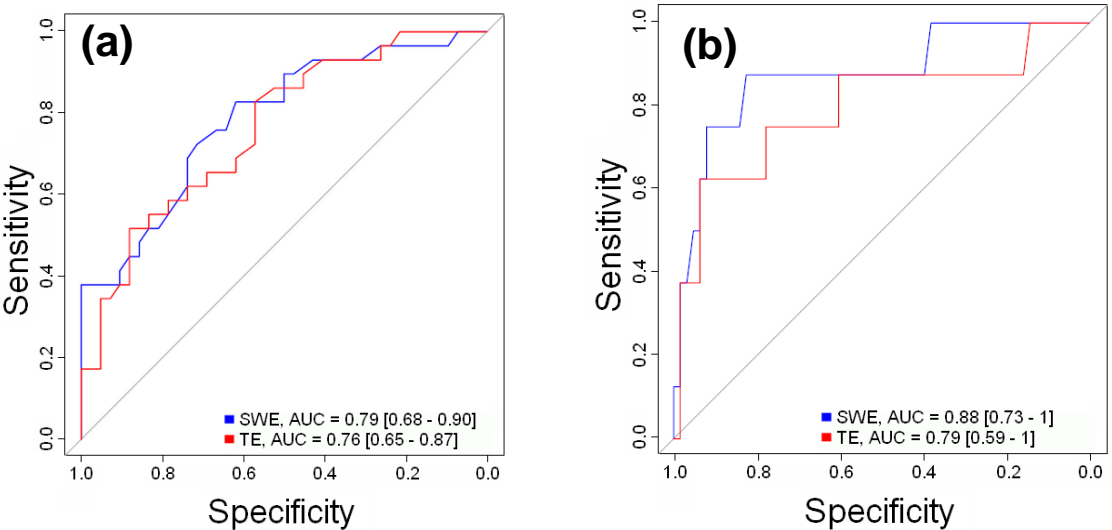
Fourteen patients for whom there were less than 10 valid measurements with TE were considered failures and were not included in the analysis. Eleven LSM with SWE were considered unreliable and therefore were not included in the analysis. Failure rate was similar with both methods (12% for SWE and 16% for TE,  $p=0.67$ ) and there were 5 common failures. A high subcutaneous thickness was significantly related to failures with both

methods (20 vs 16mm,  $p=0.0003$  for SWE and 21 vs 16mm,  $p=0.005$  for TE). Two others factors were also associated with failure of LSM with SWE: an older age (60 vs 51 years,  $p=0.005$  for SWE and a higher body mass index (BMI) (26.9 vs 24.2 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.02$ ). This latter factor tended to be associated with failure of TE too, but without significant difference (27.5 vs 24.2 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.08$ ).

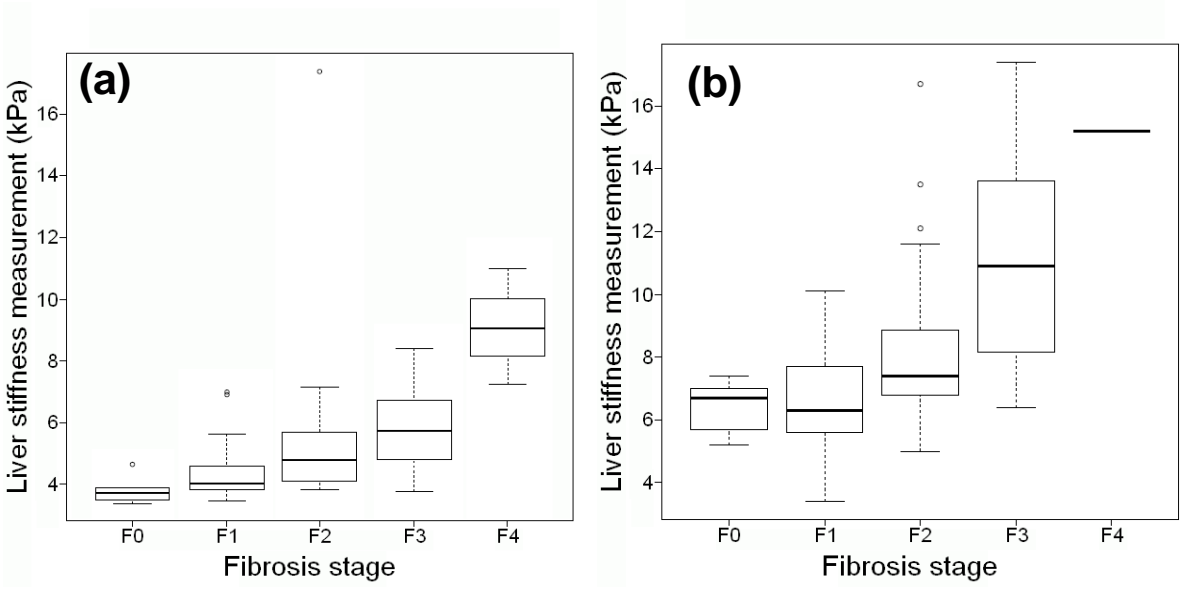
ROC curves for the diagnosis of significant fibrosis and severe fibrosis are shown on figure 1. AUC for the diagnosis of significant fibrosis ( $F\geq 2$ ) by SWE was 0.79 [95% CI: 0.68-0.90], which was comparable ( $p=0.68$ ) to that of TE (AUC of 0.76 [95% CI: 0.65-0.87]). No significant difference ( $p=0.07$ ) in AUC were observed between SWE (0.88 [95% CI: 0.73-1]) and TE (0.79 [95% CI: 0.59-1]) for the diagnosis of severe fibrosis ( $F\geq 3$ ). The distribution of LSM with SWE and TE according to METAVIR stage is shown on figure 2. Optimal cut-offs values for the assessment of significant fibrosis or severe fibrosis according to the highest Youden's index are shown in table 2.

Analysis performed on the 90 patients including subjective failures of SWE, showed slightly worse performances for SWE: AUC of 0.75 [95% CI: 0.64-0.85] vs 0.79 for the diagnosis of significant fibrosis, and 0.79 [95% CI: 0.64-0.94] vs 0.88 for the diagnosis of severe fibrosis. Other subgroup analysis were performed: AUC for the diagnosis of significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C were 0.82 [95% CI: 0.70-0.94] for SWE and 0.74 [95% CI: 0.61-0.88] for TE without any difference ( $p=0.27$ ). In patients with chronic hepatitis B, AUC were 0.64 [95% CI: 0.38-0.89] for SWE and 0.70 [95% CI: 0.42-0.99] for TE without significant difference either ( $p=0.7$ ). A comparison of AUC between SWE and TE for diagnosis of severe fibrosis or cirrhosis could not be performed given the low number of patients.

**Figure 1.** ROC curves for the diagnosis of significant fibrosis ( $F \geq 2$ ) (a) and severe fibrosis ( $F \geq 3$ ) (b) with SWE and TE



**Figure 2.** Box plots of TE (a) and SWE (b) values according to METAVIR fibrosis stage





**Table 2.** Performance characteristics of SWE for staging liver fibrosis with METAVIR score as the reference standard

	F0-1 vs F2-3-4	F0-1-2 vs F3-4
Cut-off value, kPa	6.70	8.50
Sensitivity, %	81	78
Specificity, %	60	83
Positive predictive value, %	58	37
Negative predictive value, %	82	97

#### IV. Discussion.

SWE showed no difference in the diagnosis of significant fibrosis compared to TE. These results are not as good as some previous studies (AUC for  $F \geq 2$  of 0.79 vs 0.92 in Ferraioli et al. [12], and 0.95 in Bavu et al.[11]), but are better than that in Poynard et al. (AUC for  $F \geq 2$  of 0.66) [15]. This may be explained by different populations in those studies: Bavu et al. [11] and Ferraioli et al. [12] were composed solely of patients with HCV, while Poynard et al. [15] was much more heterogeneous (chronic liver disease with various etiologies). These findings suggest a large variability of LSM depending on etiologies of chronic liver disease. Another difference between populations was that most of the patients included in our study were F1 or F2 (79%), while these fibrosis stages, except for F0-F1, are the most difficult to differentiate [13]. Other possible explanations are the different reference in Bavu et al. (liver biopsy or biological markers) [11] and Poynard et al. (Fibrotest) [15], and the older age in our study than that in Ferraioli et al. (50.4 vs 44.8 years) [12], while it is known to be correlated with a higher failure rate [13,15,16,19]. The diagnosis accuracy, reference and

studied population of all published studies assessing SWE in liver fibrosis are shown in table 3.

**Table 3.** Diagnostic accuracies of SWE reported in the english litterature for the diagnosis of significant fibrosis ( $F \geq 2$ ), according to the studied population and the reference standard used.

Study	AUC for $F \geq 2$	Studied population	Reference
Bavu et al. (2011) [11]	0.95	CHC	Liver biopsy (36%), combination of FIB-4, FORNS and APRI (67%)
Ferraioli et al. (2012) [12]	0.92	CHC	Liver biopsy
Poynard et al. (2013) [15]	0.66	CLD of various etiologies	Fibrotest
Leung et al. (2013) [17]	0.88	CHB	Liver biopsy
Sporea et al. (2013) [13]	0.86	Healthy people, CLD of various etiologies	Transient elastography
Yoon et al. (2014) [18]	0.85	CLD of various etiologies, liver transplant, scheduled hepatectomy, liver donor	Liver biopsy
Zeng et al. (2014) [14]	0.91	CHB	Liver biopsy
Cassinotto et al. (2014) [16]	0.88	CLD of various etiologies	Liver biopsy
Our study (2015)	0.79	CHB, CHC	Liver biopsy

CHC : chronic hepatitis C ; CHB : chronic hepatitis B ; CLD : chronic liver disease

Failure rate with SWE was much higher than that in Ferraioli et al. (12% vs 2.5%) [12], but lower than that in Sporea et al. (28.7%) [13]. However, criteria of failure usually used in studies are subjective [12] or, by analogy with TE, related to the success rate and interquartile range [13], but no study assessed the reliability of these criteria. Diagnostic accuracy was higher when failures of SWE were excluded (AUC of 0.79 vs 0.75), reflecting the need to find objective failure criteria. Pellot-Barakat et al. found two objective criteria significantly associated with reproducible measurements, which are the temporal variability of the SWE box during a clip and the percentage of non-filled pixels of the SWE box [20]. But obtaining these data requires an analysis of every images with a specific program and therefore is not currently available for daily practice. Furthermore, the relevance of those criteria has not been evaluated for the assessment of liver fibrosis. Our study did not assess the applicability of SWE and TE for patients with ascites given the need for a percutaneous liver biopsy. However, one study suggests that SWE is better than TE for these patients [15]. Similarly to several previous studies [13,15,16,19], higher BMI and older age were significantly associated with failures of SWE and seem to be a limitation of this technique. A higher BMI tended to be associated with failed TE measurements even though the difference did not reach statistical significance. The failure rate would probably have been lower with TE if we had used the XL probe for patients with high BMI.

Our study has limitations. First, we used histological analysis of liver biopsy as the gold standard, while it is known that this method is not a perfect reference with up to 25% errors in METAVIR staging for 25mm biopsies, and 35% errors for 15mm biopsies [2].

Second, 5 operators performed SWE examinations and three of them had low experience with this imaging method: the 3 residents who performed SWE examinations had been trained with 2-3 supervised examinations while Ferraioli et al.[12] suggests that at least 50

SWE examinations are necessary to obtain good reproducibility. Similarly, the study of Poynard et al. [15] showed different failure rates between experienced operators (>100 examinations) and novices (50-100 examinations). The inter-observer variability was not evaluated in order not to complicate the protocol and because each patients could not undergo several US exams before the liver biopsy for organizational reasons.

Finally, we included only patients with chronic hepatitis B or C because TE and SWE work better on these people, but it prevents us from extrapolating our results in the general population. Furthermore, the number of patients included was lower than expected and may have prevented us from showing any difference between the two methods. However, we would have needed to include a very large number of patients to show a significant difference between the two methods, which is difficult to achieve when the liver biopsy is the reference standard.

## **V. Conclusion.**

SWE showed no difference with TE for the diagnosis of significant fibrosis in a mixed population of chronic hepatitis C and chronic hepatitis B. Nevertheless, although the operators of SWE were inexperienced, they obtained quite good results, meaning that SWE is easy to use and could be performed in any radiology practice as a screening test for chronic hepatitis B or C. The overall applicability was similar with both methods. Given the different diagnostic accuracies of SWE reported in the literature, larger studies are needed to define reliable and reproducible failure criteria usable in daily practice.

**Acknowledgements.**

The authors would like to thank the *Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS)* for its financial participation in this study.

**Disclosure of interest.**

The authors declare that they have no conflict of interest concerning this article.

THESE SOUTENUE PAR : **Nicolas HUET**

TITRE :

**Diagnostic accuracy of ShearWave Elastography compared to Transient  
Elastography for the non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic  
hepatitis B or C**

**Conclusion.**

SWE showed no difference with TE for the diagnosis of significant fibrosis in a mixed population of chronic hepatitis C and chronic hepatitis B. Nevertheless, although the operators of SWE were inexperienced, they obtained quite good results, meaning that SWE is easy to use and could be performed in any radiology practice as a screening test for chronic hepatitis B or C. The overall applicability was similar with both methods. Given the different diagnostic accuracies of SWE reported in the literature, larger studies are needed to define reliable and reproducible failure criteria usable in daily practice.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 17/09/2018

LE DOYEN



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR G. FERRETTI  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE  
DE GRENOBLE  
POLE IMAGERIE  
Clinique Universitaire de Radiologie et Imagerie Médicale  
Responsable Medical : Professeur Gilbert FERRETTI  
RPPS 10003870309

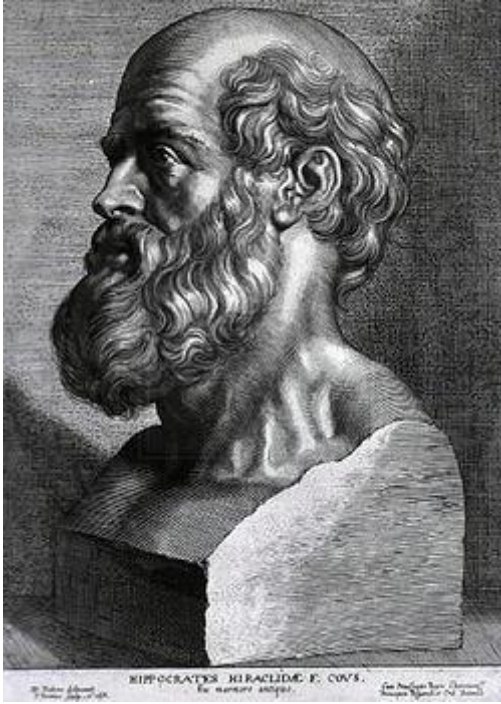
## References (article).

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55:245-264
2. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003 dec;38(6):1449-57
3. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C: A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;133(9):665-75
4. Van der Poorten D, Kwok A, Lam T, Ridley L, Jones DB, Ngu MC, et al. Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital. *Intern Med J* 2006 nov;36(11):692-9
5. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S152-60
6. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46(5):775-82
7. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study. *Lancet* 2001;357(9262):1069-75
8. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Botta-Fridlund D, Renou C, Tran A, et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. *Am J Gastroenterol* 2006 mar;101(3):547-55

9. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis : a meta-analysis. *Gastroenterol* 2008;134(4):960-74
10. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007 jul;56(7):968-73
11. Bavu E, Gennisson J-L, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol* 2011 sep;37(9):1361-73
12. 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 dec;56(6):2125-33
13. Sporea I, Bota S, Jurchis A, Sirli R, Grădinaru-Tascău O, Popescu A, et al. Acoustic Radiation Force Impulse and Supersonic Shear Imaging Versus Transient Elastography for Liver Fibrosis Assessment. *Ultrasound in Med Biol* 2013;39(11):1933-41
14. Zeng J, Liu G-J, Huang Z-P, Zheng J, Wu T, Zheng R-Q, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography for the non-invasive staging of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Eur Radiol* 2014 jul ;24:2572-81
15. Poynard T, Munteanu M, Luckina E, Perazzo H, Ngo Y, Royer L, et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: Applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J Hepatol* 2013 may;58(5):928-35



16. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart J-B, 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 sep;61(3):550-7
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 Dec 1;269(3):910–8
18. Yoon JH, Lee JM, Woo HS, Yu MH, Joo I, Lee ES, et al. Staging of Hepatic Fibrosis: Comparison of Magnetic Resonance Elastography and Shear Wave Elastography in the Same Individuals. *Korean Journal of Radiology*. 2013;14(2):202.
19. Sirli R, Bota S, Sporea I, Jurchis A, Popescu A, Gradinaru-Tascău O, et al. Liver stiffness measurements by means of supersonic shear imaging in patients without known liver pathology. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Aug;39(8):1362–
20. Pellot-Barakat C, Lefort M, Chami L, Labit M, Frouin F, Lucidarme O. Automatic assessment of shear wave elastography quality and measurement reliability in the liver. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Apr;41(4):936–43



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Abstract.**

*Purpose.* To assess the diagnostic accuracy of ShearWave Elastography (SWE) for significant fibrosis (METAVIR score  $F \geq 2$ ) in chronic hepatitis B or C, and to compare its performance with Transient Elastography (TE), using liver biopsy (LB) as the reference.

*Materials and methods.* This single-center prospective study took place from January 2012 to January 2014. For each patient, 10 TE measurements were performed using Fibroscan<sup>®</sup> (M probe) and 3 SWE measurements using the ultrasound system Aixplorer<sup>®</sup> in the right liver, followed by LB (fibrosis was staged using the METAVIR scoring system).

*Results.* 90 patients with chronic hepatitis B or C were included. There were 6 patients F0, 46 F1, 25 F2, 10 F3 and 3 F4. For the diagnosis of significant fibrosis ( $F \geq 2$ ) and severe fibrosis ( $F \geq 3$ ), areas under the ROC curves were respectively: 0.79 [95% confidence interval (95% CI): 0.68-0.90] for SWE and 0.76 [95% CI: 0.65-0.87] for TE ( $p=0.68$ ), and 0.88 [95% CI: 0.73-1] for SWE and 0.79 [95% CI: 0.59-1] for TE ( $p=0.07$ ). The failure rate was similar with both methods (16% with TE, 12% with SWE;  $p=0.67$ ). Higher subcutaneous thickness and older age were significantly associated with failure for both methods.

*Conclusion.* SWE showed no difference with TE for the diagnosis of significant fibrosis, and their overall applicability were similar. Thus, SWE have the added advantage of being easy to use in daily radiology practice.