



**HAL**  
open science

# Evolution des marqueurs non-invasifs de fibrose hépatique après élimination du virus chez les patients VHC + au stade de fibrose sévère

Raphaëlle Riffault

► **To cite this version:**

Raphaëlle Riffault. Evolution des marqueurs non-invasifs de fibrose hépatique après élimination du virus chez les patients VHC + au stade de fibrose sévère. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298347

**HAL Id: hal-03298347**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298347v1>**

Submitted on 18 Oct 2021

**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 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 : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

2019

# Thèse

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Raphaëlle RIFFAULT**

le 30 septembre 2019

**Evolution des marqueurs non-invasifs de fibrose hépatique après élimination du virus chez les patients VHC + au stade de fibrose sévère.**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Bronowicki

Président du jury

Monsieur le Professeur May

Juge

Monsieur le Professeur Rabaud

Juge

Monsieur le Docteur Conroy

Juge



1<sup>er</sup> septembre 2019

**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle :* Dr Julien SCALA-BERTOLA  
*Deuxième cycle :* Pr Marie-Reine LOSSER  
*Troisième cycle :* Pr Laure JOLY  
*SIDES :* Dr Julien BROSEUS  
*Formation à la recherche :* Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Pr Guillaume VOGIN  
*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES :* Pr Mathias POUSSEL  
*International :* Pr Jacques HUBERT  
*Vie Facultaire :* Dr Philippe GUERCI

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique :* Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER –  
Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -  
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -  
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE –  
Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE -  
Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER –  
Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -  
Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE –  
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS –  
Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET -  
Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER –  
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU  
- Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND –  
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON -  
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT –  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER –  
Denis ZMIROU

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ –  
Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS –  
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER –

Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie

CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY -

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIOWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

### **5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –

Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –

Professeure Adeline GERMAIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## **53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2° sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2° sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –

Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2° sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE  
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section : (*Immunologie*)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4° sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

Docteur Philippe GUERCI

**2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section : (*Neurochirurgie*)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3° sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Anthony LOPEZ

**2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Docteur Cyril PERRENOT

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>e</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

### 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-  
PAPADOPOULOS (1996) *Université de  
Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **DEDICACES**

**A mon maître et président de thèse,**

**Monsieur Jean-Pierre Bronowicki,**

**Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, service d'hépatogastro-entérologie.**

Je vous remercie de l'aide que vous m'avez apportée lors de la rédaction de cette thèse.

De façon plus large, merci de l'aide apportée tout au long de mon internat en tant que chef du service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Nancy.

**A mon maître et juge,**

**Monsieur Thierry May,**

**Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, service de maladies infectieuses et tropicales.**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en ayant accepté, au pied levé, de faire partie de mon jury de thèse. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**A mon maître et juge,**

**Monsieur le Professeur Rabaud**

**Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, service de maladies infectieuses et tropicales.**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**A mon maître et juge,**

**Monsieur Guillaume Conroy,**

**Docteur en Hépatogastro-entérologie.**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, ton intérêt pour l'hépatologie et ta sympathie m'ayant conduite à te faire cette proposition.

Je suis fière et j'ai hâte de pouvoir travailler en novembre prochain avec toute l'équipe d'hépatogastro-entérologie du CHR de Metz-Thionville, que tu représentes en ce jour de soutenance.

### **A ceux qui ont comptés dans ma formation,**

Aux **Drs Collet-Fenetrier, Delique, D'Huart, Geist, Kull, Lerebours, Philippe**, pour m'avoir accueillie dans la discipline et en Lorraine.

Aux **Drs Bensenane, Belle, Chevaux, Gizard, Lopez, Nani, Zallot** pour leur aide et leur enseignement au CHU.

Aux **Drs Mougenel, Réville et Zirabe**, les trois mousquetaires de l'HGE des HPM, pour m'avoir fait courageusement débiter en endoscopie.

Au **Dr Delaveuve**, pour m'avoir enseigné les rudiments de la réanimation avec bienveillance.

Au **Pr Samuel** et aux **Drs Coilly, De Martin, Kounis, Pascale et Sobesky** pour m'avoir fait partager avec enthousiasme leurs connaissances en hépatologie, et bien sûr au **Dr Poli**, à qui j'espère ressembler un jour en tant qu'assistante.

Au **Dr Fassler**, pour son incroyable patience, source d'inspiration !

### **A ma famille,**

A **Alexis**, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible.

A mes **parents**, pour leur soutien sans faille.

A mes frères, **Louis** et **Baudouin**, futurs docteurs, je suis fière du chemin que vous avez déjà parcouru.

**A mes collègues et ami(e)s,**

*A mes co-internes de promo, **Célia, Julien**, une dédicace spéciale à **Sarah** de Marseille, dont j'ai eu la chance de partager l'enthousiasme et bonne humeur durant un semestre, à **Sarah Hahn** sur qui j'ai eu la chance de pouvoir compter pour bien débiter cet internat en Lorraine, et bien sûr à **Vaillant**, avec qui j'ai eu la chance de former un duo au leadership incroyable au secteur 2.*

*Aux incroyables « team prout girls», **Lucie, Marie** et **Mathilde V**, toutes les trois à l'humour décapant et sans qui cet internat n'aurait pas eu la même saveur !*

*A mes co-internes d'hépatogastroentérologie, plus vieux et déjà Docteurs, **Anne** pour son accompagnement lors des 1ers pas en hépatogastroentérologie, **Marion, Mathilde Morin, Jean, Wissam, Bastien, Chloé, Guillaume**, pour leur aide précieuse, et aux plus jeunes, **Vincent, Sébastien, Isabela, Pierre-Antoine, Simon, Mathilde S, Margaux, Olivier, Rémy** pour les bons moments partagés sur les bancs des journées de D.E.S.*

*A mes co-internes verdunois, **Anne-Laure, Asma, Clément, Emeline, Isabelle, Hugo, Magali, Lucie, Sahar, Tancrede, Victor**, pour nous avoir fait vivre un semestre d'anthologie à l'ancienne à l'internat du CH Verdun-Saint Mihiel.*

*A mes co-internes de la Réanima-Thionville, **Alexandra, Margaux, Mathilde Oranger** (comme l'arbre), **Martin** pour ce semestre d'été mémorable.*

*A mes co-internes internationaux de Paul Brousse, **Clara, Jowana, Manon** et **Paula** pour cet incroyable semestre au CHB.*

A **Racky**, parce qu'on a tout traversé ensemble, de la P1 à l'ECN et à **Alioune** mon filleul de cœur.

A **Emilie, Mathilde** et **Marie-Ange**, co-externes tourangelles de la 1<sup>ère</sup> heure.

A **Juliette**, car depuis le cours d'initiation musicale de Châteaudun nous vieillissons ensemble !

## SERMENT

«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 sont 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 ».

## Table des matières

1	Introduction.....	20
1.1	La fibrose hépatique.....	21
1.1.1	Physiopathologie.....	21
1.1.2	Histologie.....	24
1.1.3	Scores histologiques de fibrose.....	25
1.1.4	La morphométrie.....	25
1.1.5	La fibrose, un marqueur pronostic essentiel des hépatopathies chroniques.....	26
1.1.6	Progression de la fibrose.....	26
1.1.7	Régression de la fibrose.....	27
1.2	Evaluation de la fibrose.....	29
1.2.1	La biopsie hépatique.....	29
1.2.2	Les marqueurs non invasifs de fibrose.....	30
1.3	L'Hépatite chronique C en 2019 et la place des marqueurs non-invasifs dans la prise en charge.....	46
1.3.1	Epidémiologie actuelle de l'infection par le virus C.....	47
1.3.2	Stratégie de prise en charge.....	48
1.4	Revue de la littérature : évolution des marqueurs non invasifs de fibrose après élimination du virus dans l'hépatite chronique C.....	54
2	Article.....	59
2.1	Titre, auteurs et affiliations.....	59
2.2	Introduction.....	60
2.3	Materials and methods.....	61
2.4	Results.....	63
2.5	Discussion.....	68
2.6	Figures.....	70
3	Conclusion.....	71
4	Bibliographie.....	74

## **Abréviations**

AAD : antiviraux à action directe

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

AFP :  $\alpha$ -foetoprotéine

ALAT : alanine aminotransférases

ANAES : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation en Médecine

APRI : ASAT to platelet ratio index

ARFI : Accoustic Radiation Force Impulse

ARN : acide ribonucléique

ASAT : aspartate aminotransférases

AUDIT : Alcohol Use Disorders Identification Test

AUROC : Area Under the Receiver Operating Characteritic

CAGE : Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener

CBP : Cholangite Biliaire Primitive

CSP : Cholangite Sclérosante Primitive

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CCL4 : tétrachlorure de carbone

CEF : Cellule Etoilée du Foie

CPA : Collagen Proportionate Area

CTGF : Connective Tissue Growth Factor

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EASL : European association for the study of the liver

FS : FibroScan®

FT : FibroTest®

GGT : gamma-glutamyltranspeptidase

HAS : Haute Autorité de Santé

HSH : Homme ayant des relations sexuelles avec des hommes

HTP : hypertension portale

IFN : interféron

IRM : imagerie par résonance magnétique

kPa : kiloPascal

LSN : limite supérieure à la normale

MEC : matrice extra-cellulaire

MELD : model for end-staged liver disease

MMP : métalloprotéase matricielle

METAVIR : Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : phosphatases alcaline

PIIMP : propeptide N-terminal du procollagène de type III

RVS : réponse virale soutenue

ROC : Receiver Operating Characteristic

p-SWE : point shear wave elastography

2D-SWE : 2 dimensional shear wave elastography

TE : Transient Elastography

TIMP : inhibiteur de métalloprotéinase matricielle

TLR : Toll-Like-Receptor

TP : taux de prothrombine

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostic

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VO : varice œsophagienne

## 1 Introduction

L'hépatite C chronique est une cause majeure de maladie chronique du foie. En 2015 il a été estimé que 1% de la population mondiale est infecté. 400 000 décès par jour sont imputables à cette infection responsable du développement d'une cirrhose et de ses complications, ce qui en fait un important problème de santé publique [1]. Avec l'apparition des antiviraux à action directe en 2014 nous sommes passés d'une maladie chronique difficilement guérissable chez un petit nombre de patients, au prix d'effets secondaires majeurs, à une guérison quasiment pour tous. Celle-ci améliore le pronostic des patients en diminuant le risque de complications hépatiques sans toutefois éliminer totalement le risque de carcinome hépato-cellulaire (CHC) chez les patients présentant une fibrose sévère au diagnostic. Parallèlement, des avancées ont été effectuées dans la mesure de la fibrose hépatique, facteur pronostic majeur de toute hépatopathie. Les méthodes non-invasives de mesure de la fibrose ont en effet été développées principalement chez les patients atteints d'hépatite C, permettant de sursoir à la biopsie hépatique, invasive et non dénuée de risque. Ces méthodes non-invasives sont maintenant bien validées et utilisées systématiquement dans l'évaluation de la fibrose en pré-thérapeutique. Conséquence de tout cela, la population guérie de l'hépatite C présentant une fibrose sévère au diagnostic et nécessitant un dépistage semestriel du CHC du fait du risque résiduel est grandissante. Du fait de la facilité de réalisation des tests non-invasifs de fibrose, l'idée de pouvoir les utiliser pour évaluer la fibrose résiduelle après éradication du virus, et, ainsi, mieux sélectionner les patients nécessitant une surveillance au long cours est séduisante. Cependant, actuellement, les données de la littérature disponibles ne permettent pas de recommander l'utilisation de ces méthodes d'évaluation de la fibrose dans ce but.

Dans un premier temps nous introduirons le sujet en rappelant ce qu'est la fibrose hépatique et sa physiopathologie, préambule indispensable à la compréhension des différentes méthodes de mesures de la fibrose hépatique présentées ensuite. Puis nous verrons quelle est la stratégie actuelle de la prise en charge de l'hépatite C et quelle y est la place des marqueurs non-invasifs de fibrose. Ensuite nous exposerons les données actuelles de la littérature quant à l'évolution de ces marqueurs après élimination du virus. Enfin, nous présenterons notre étude sur l'évolution du Fibrotest (FT) et du Fibroscan (FS) après réponse virale soutenue (RVS) chez les patients au stade de fibrose sévère à l'évaluation initiale.

## 1.1 La fibrose hépatique

La fibrose hépatique est un mécanisme ubiquitaire traduisant une réaction de cicatrisation pathologique consécutive à une agression tissulaire prolongée responsable d'une réaction inflammatoire chronique. C'est un mécanisme commun à toutes les hépatopathies chroniques.

Quel que soit l'organe impliqué, la fibrose aboutit progressivement à la destruction de l'architecture tissulaire normale, à l'accumulation de tissu fibreux (matrice extracellulaire [MEC]) et à la destruction du tissu parenchymateux [2].

La fibrose hépatique et son terme évolutif, la cirrhose, font partie des causes majeures de morbidité et de mortalité des principales hépatopathies chroniques [3].

### 1.1.1 Physiopathologie

Les deux principaux contingents du foie sont le parenchyme (les hépatocytes) et le mésenchyme constitué principalement par la MEC [4]. Celle-ci représente chez l'homme moins de 3 % du poids du foie normal. Elle est localisée dans la capsule, dans les espaces portes où elle s'organise en matrice interstitielle et en lame basale autour des vaisseaux et des canaux biliaires. Elle est également présente dans la paroi des veines centro-lobulaires et dans l'espace de Disse où elle ne forme pas une lame basale continue. Cette matrice est constituée d'un assemblage complexe de macromolécules réparties en cinq groupes : les collagènes, les glycoprotéines, l'élastine, les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes.

Les collagènes (types I, III, IV, V, VI) sont les principaux composants de la MEC. Ceux de types I et III représentent 80 % du collagène total et sont les principales protéines structurales de la matrice interstitielle alors que le collagène de type IV est un composant des lames basales. Les glycoprotéines regroupent un grand nombre de molécules dont les plus abondantes dans le foie sont la fibronectine et la laminine. L'élastine est présente au niveau des parois des vaisseaux et au sein de la matrice interstitielle. Les protéoglycanes sont des molécules hydrophiles qui forment un gel occupant les espaces laissés libres par les autres composants matriciels. L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane qui permet l'association des protéoglycanes entre elles.

Le mésenchyme assure donc des fonctions essentielles : il est responsable du squelette architectural du foie et réalise la principale barrière entre le sang et les hépatocytes.

La fibrogenèse est le processus dynamique qui assure la synthèse des différentes molécules constitutives de la MEC. Il s'agit d'un mécanisme physiologique qui vise initialement à limiter l'extension de la réaction inflammatoire et qui est partie intégrante de la cicatrisation. Il est en permanence contrebalancé par le processus de fibrolyse qui est celui qui assure la dégradation de la MEC sous la dépendance de métalloprotéases matricielles (MMP) produites et régulées par les cellules péri-sinusoïdales et les cellules de Kupffer.

Dans le contexte d'une inflammation chronique non jugulée qui accompagne la plupart des hépatopathies chroniques, un déséquilibre entre fibrogenèse et fibrolyse se crée aboutissant à la synthèse en excès de tissu fibreux qui se dépose et mutile l'architecture du lobule hépatique [5]. La MEC s'accumule particulièrement à l'interface entre le courant sanguin et les hépatocytes, et des modifications structurales précoces interviennent dans l'espace de Disse. Ces modifications aboutissent à la « capillarisation » des sinusoides, au cours de laquelle la barrière sinusoidale se densifie, limitant les échanges métaboliques bidirectionnels entre le courant sanguin et les hépatocytes et conduisant au développement de l'hypertension portale.

La fibrogenèse est liée à l'activation de cellules fibrocompétentes hépatiques, dont les principales sont les cellules étoilées du foie (CEF) ou cellules péri-sinusoïdales (anciennement appelées cellules de Ito) [6]. Les CEF sont des cellules mésenchymateuses péri-sinusoïdales localisées dans l'espace de Disse, entre les cellules endothéliales sinusoidales et les hépatocytes. À l'état quiescent, la fonction des CEF est le stockage de la vitamine A dans des gouttelettes lipidiques [6].

Au cours de la fibrogenèse, les CEF subissent un processus d'activation secondaire à leur exposition à des cytokines sécrétées par les hépatocytes, les cellules de Kupffer, les cellules endothéliales ou les lymphocytes. Elles évoluent vers un phénotype myofibroblastique caractérisé par la présence de filaments d'alpha-actine de type musculaire lisse : elles acquièrent un cytosquelette contractile et produisent la majorité des constituants de la MEC [7].

Les mécanismes initiant l'activation des CEF sont multiples. Les médiateurs agissent par voie paracrine mais aussi par contact direct. Ainsi, les modifications du microenvironnement matriciel sont susceptibles d'activer les CEF comme, par exemple, le dépôt d'une isoforme spécifique de la fibronectine cellulaire capable d'induire in vitro la transdifférenciation myofibroblastique [8]. La mise en évidence récente de l'implication des voies de signalisation propres à l'immunité innée dans les CEF, et particulièrement de la voie des toll-like receptors (TLR), a permis un progrès majeur dans la compréhension de la réponse aux agents pathogènes. Ainsi TLR4, le récepteur aux lipopolysaccharides de la paroi bactérienne, est exprimé sur la membrane des CEF [9]. Sa stimulation pourrait avoir un rôle majeur dans l'induction de la fibrogenèse via l'activation du TGF- $\beta$ 1. De

plus, les CEF produisent de nombreuses chémokines amplifiant la réponse immune. Elles interagissent également directement avec les lymphocytes et pourraient moduler le ratio CD4/CD8 déterminant le phénotype pro- ou anti-fibrogénique [10]. Ces cellules possèdent également la capacité de présenter des antigènes et moduler la réponse immunitaire T [11]. Parmi les médiateurs impliqués dans la fibrogenèse, le TGF- $\beta$ 1 occupe un rôle central dans la fibrogenèse hépatique au cours des hépatites virales [12]. Le connective tissue growth factor (CTGF), un médiateur de la fibrogenèse, est également fortement exprimé au cours de l'activation des CEF [13]. Le développement de la fibrose est étroitement lié aux modifications parenchymateuses. Ainsi, l'apoptose hépatocytaire qui accompagne la destruction des hépatocytes est un stimulus important de la réaction inflammatoire et de la fibrogenèse [14].

Parmi les cellules résidentes du foie, les fibroblastes portaux et périvasculaires, ainsi que d'éventuelles cellules souches circulantes, pourraient également contribuer à l'expansion de la MEC lors de la fibrose hépatique [15] [16].

De façon concomitante à cette fibrogenèse excessive se produit une réduction de la fibrolyse. Les myofibroblastes synthétisent aussi des inhibiteurs des métalloprotéases qui assurent cette fibrolyse, spécifiques (TIMP) ou non spécifiques, comme l' $\alpha$ 2-macroglobuline. Ils ont aussi une action inhibitrice directe sur la synthèse des MMP.

La fibrose est donc la conséquence tissulaire d'un mécanisme de fibrogenèse prolongé.

La cirrhose est le stade ultime du développement de la fibrose hépatique et apparaît après 15 à 20 ans d'évolution dans la plupart des cas. Le tissu fibreux occupe alors environ 20 à 40 % de la surface d'un plan de coupe. La cirrhose se caractérise par une disparition complète de l'architecture lobulaire avec la formation de bandes annulaires de tissu fibreux reliant les structures mésenchymateuses portales et centro-lobulaires entre elles et isolant des nodules hépatocytaires [17].

## 1.1.2 Histologie

### 1.1.2.1 *Rappels sur l'histologie normale du foie*

Le foie normal a une structure lobulaire. Le lobule classique est centré par la veine centrolobulaire et les limites du lobule sont définies par les espaces portes. Les hépatocytes sont organisés en travées qui joignent espaces portes et veines centrolobulaires.

Les espaces portes contiennent chacun une artériole et une veinule porte (vaisseaux afférents du foie) ainsi qu'un canal biliaire interlobulaire. Les artérioles et veinules portes sont issues de la ramification de l'artère hépatique et de la veine porte, respectivement.

Le sang sinusoidal provient essentiellement des veinules portes, alors que le sang artériel sert principalement à vasculariser les voies biliaires. Le sang sinusoidal est drainé par les veines hépatiques terminales qui se jettent dans les veines sus-hépatiques puis dans la veine cave inférieure.

### 1.1.2.2 *Histologie de la fibrose hépatique*

Les éléments essentiels dans l'histologie de la fibrose hépatique, quelle que soit la maladie sous-jacente, sont son siège, son extension et l'abondance de tissu fibreux.

On distingue plusieurs lésions élémentaires. La fibrose périportale est le mode de développement initial de la plupart des hépatopathies chroniques inflammatoires (hépatites virales chroniques, hépatite auto-immune). Elle se caractérise par l'élargissement étoilé des espaces portes. La fibrose centro-lobulaire est quant à elle caractéristique des lésions initiales observées dans la NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) ou la maladie alcoolique du foie. Dans ce contexte, on observe systématiquement l'association à une fibrose périsinusoïdale, trame de tissu conjonctif développée contre la paroi sinusoidale et entre les hépatocytes. Les septa fibreux sont des lésions évoluées réalisant des ponts de fibrose réunissant des structures vasculaires, soit espaces portes et veines centrolobulaires, soit espaces portes voisins ou plus rarement veines centrolobulaires voisines. Au stade ultime, les septa fibreux convergent, réalisant une fibrose annulaire délimitant des nodules hépatocytaires. Cet aspect est caractéristique de la cirrhose [17].

En pratique la fibrose est repérée par la coloration trichrome de Masson qui met en évidence les fibres de collagène et par la coloration à la réticuline qui marque les fibres réticuliniques du stroma.

### 1.1.3 Scores histologiques de fibrose

Dès 1968 on classe l'atteinte histologique des hépatites chroniques en trois catégories : hépatite chronique persistante, hépatite chronique active et hépatite lobulaire chronique [18].

Plusieurs systèmes de score ont été développés par la suite pour classer de façon objective et reproductible l'atteinte hépatique visualisée au cours des hépatopathies chroniques.

Un premier score est proposé en 1981 par Knodell et ses collaborateurs : il s'agit du score appelé Histological Activity Index (HAI) [19]. Il classe les biopsies selon quatre catégories d'atteinte : nécrose péri-portale / nécrose intra-lobulaire / inflammation portale / fibrose. La somme des scores de chaque catégorie donne un total de 0 à 22 points évaluant la gravité de l'atteinte hépatique.

Par la suite les principaux scores utilisés sont le score METAVIR (Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis) et le score d'Ishak. Ils intègrent tous les deux l'abondance de tissu fibreux et les modifications architecturales associées. Le score METAVIR est développé en 1996 et comporte cinq stades de fibrose (F0 : foie normal ; F1 : fibrose périportale sans septa ; F2 : fibrose périportale avec quelques septa ; F3 : fibrose septale sans cirrhose ; F4 : cirrhose) [20]. Il quantifie également l'activité de l'hépatite (inflammation et nécrose), qui est représentée par la lettre A et est échelonnée de 0 à 3. Le score d'Ishak développé en 1995 est plus précis et comporte sept stades de fibrose [18].

Une stratification complémentaire des cirrhoses en trois stades histologiques (stades 4a, 4b, 4c) a été proposée plus récemment en fonction de la taille des septas et de celles des nodules (score de Laennec) [21]. Cette stratification est corrélée à la sévérité clinique, à la mesure du gradient de pression porto-sus-hépatique et au pronostic [22].

Toutes ces classifications sont basées sur les modifications de l'architecture hépatique et non sur la quantité de fibrose.

### 1.1.4 La morphométrie

On sait que le foie normal contient environ 5 mg/g de collagène, le foie cirrhotique 30 mg/g [23]. L'analyse d'image numérique assistée par ordinateur aussi appelée morphométrie est une méthode d'évaluation de la fibrose sur biopsie après coloration au Rouge sirius (colore en rouge les fibres de collagène). Elle permet l'évaluation automatisée de la quantité de collagène dans le tissu hépatique (« collagen proportionate area » ou « CPA ») et donne un ratio de fibrose en pourcentage, et ce

quelle que soit l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente. La corrélation entre aire de fibrose et stade de fibrose a montré l'absence de relation linéaire entre ces deux évaluations, la quantité de fibrose n'augmentant significativement qu'à partir du stade de fibrose septale (stade 3, Ishak) [24]. Il a été mis en évidence que le ratio de fibrose était corrélé de façon significative avec le degré d'hypertension portale [25] et avec la survenue d'évènements cliniques péjoratifs [26].

Il semble même que cette technique soit la plus performante des méthodes histologiques pour classier avec précision l'atteinte hépatique et déterminer le pronostic [27]. Cependant son usage n'est pas répandu.

#### 1.1.5 La fibrose, un marqueur pronostic essentiel des hépatopathies.

L'évolution naturelle d'une hépatopathie chronique non traitée est l'aggravation progressive de la fibrose et l'évolution vers la cirrhose et ses complications (hypertension portale, insuffisance hépatocellulaire, carcinome hépato-cellulaire), de sorte que le stade de fibrose est l'élément essentiel du pronostic de toutes les hépatopathies chroniques [3] [28].

Mais l'évaluation de la fibrose à un moment donné ne permet pas de préjuger de son évolutivité à court ou moyen terme car il faut tenir compte de la persistance ou non de l'agent causal et par conséquent de l'état inflammatoire, des capacités de fibrolyse et de remodelage du foie.

Le processus dynamique qu'est la fibrose doit donc être réévalué au cours du temps.

#### 1.1.6 Progression de la fibrose

Il a été démontré que la progression de la cirrhose n'est pas linéaire mais s'accélère avec le temps en cas de persistance de l'exposition à l'agent causal.

De plus, la vitesse de progression de la fibrose est liée à des cofacteurs qui sont différents selon les pathologies considérées.

Les données les mieux étayées concernent l'hépatite C : les facteurs liés à une progression rapide de la fibrose sont un âge supérieur à 40 ans au moment de l'infection, le sexe masculin, et une consommation d'alcool supérieure à 50 g par jour [29]. La coexistence d'altération de l'immunité, telle qu'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou un traitement immunosuppresseur (transplantation) accélère la progression de la fibrose [30].

### 1.1.7 Régression de la fibrose

On a longtemps considéré comme irréversible la cirrhose, comme le stade terminal d'une maladie chronique.

Pourtant la régression de la fibrose a été mise en évidence dès les années 70 et dans des étiologies variées d'hépatopathie chronique. Le premier exemple est celui des patients présentant une hémochromatose chez qui une amélioration histologique était mise en évidence après la mise en route du traitement par saignée [31]. L'amélioration de la fibrose hépatique et de la cirrhose a également été rapportée chez des patients atteints d'hépatite auto-immune après mise en route d'une corticothérapie [32] et chez des patients présentant une cholangite biliaire primitive sous méthotrexate [33] ainsi que dans les hépatopathies virales après contrôle de la virémie pour l'hépatite B [34] et élimination du virus dans l'hépatite C. Des résultats similaires ont été aussi mis en évidence chez des patients présentant une cirrhose biliaire secondaire après drainage de la voie biliaire principale [35].

On a vu précédemment que les cellules étoilées du foie (CEF) activées en myofibroblastes produisant les composants de la matrice extra-cellulaires sont des actrices majeures du processus de fibrogenèse. Des modèles animaux d'induction de la fibrose par ligature de la voie biliaire principale ou injection intra-péritonéale / inhalation de tétrachlorure de carbone (CCL4) ont permis d'étudier les mécanismes de réversibilité de la fibrose. Ainsi il a été mis en évidence que les CEF entrent en apoptose 4 semaines après l'arrêt de l'exposition au stimulus nocif hépatique [36]. On note également une augmentation de l'activité des métalloprotéinases et une diminution de l'expression des inhibiteurs de métalloprotéinases.

On peut extrapoler que la même séquence d'évènements se produit chez l'homme. Il a été en effet montré une diminution de l'expression de l' $\alpha$  smooth muscle actin (qui permet une mesure indirecte du nombre de CEF activées) chez les patients présentant une hépatite B chronique sous traitement antiviral efficace [37].

En 2000, Wanless et al. [38] introduisent un concept nouveau qui consiste à dire que l'architecture hépatique subit un remodelage permanent au cours des hépatopathies chroniques, même aux stades les plus avancés. La balance entre agression et réparation faisant régresser ou progresser les lésions.

Ils décrivent histologiquement des lésions qui suggèrent la progression ou la régression de la fibrose. Les signes en faveur de la régression sont nommés le « complexe de réparation hépatique ». Ils

émettent l'hypothèse que l'aspect de cirrhose septale incomplète parfois visualisée sur les biopsies est en fait un état secondaire à une régression de la cirrhose.

Des questions demeurent, comme : la fibrose hépatique peut-elle totalement régresser ? Des exemples existent dans la littérature, comme dans l'étude menée par Poynard et al. publiée en 2000 sur 1509 individus atteints d'hépatite C chronique : 3 patients avec cirrhose initiale ont une régression complète de la fibrose sur la biopsie de contrôle après obtention d'une réponse virologique soutenue par Interféron et Ribavirine [39].

On considère à l'heure actuelle que certaines lésions de cirrhose évoluant de longue date sont irréversibles, comme les septa fibreux épais et paucicellulaires, à cause du collagène formant des liaisons croisées et de l'accumulation d'élastine [40]. Les lésions vasculaires telles que la capillarisation des sinusoides sont elles aussi considérées comme irréversibles. Cela peut être mis en évidence par immunomarquage de l'antigène CD4, normalement présent dans les capillaires des vaisseaux systémiques et retrouvé de façon anormale dans le foie en cas de développement d'une cirrhose [41]. Par ailleurs, l'aspect de cirrhose ayant totalement régressé pourrait s'expliquer par le biais d'échantillonnage lié à la biopsie hépatique, de larges zones de parenchyme apparaissant normal, espaçant les lésions.

Pour le futur une autre question importante persiste : comment évolue le risque de CHC avec la régression de la cirrhose ?

Pour Wanless et al [38] il semble logique de penser que la régression de la fibrose et l'amélioration de l'architecture hépatique ne peuvent pas inverser les processus cellulaires qui vont conduire à l'apparition du cancer.

## 1.2 Evaluation de la fibrose

L'évaluation de la sévérité de la fibrose (stade) est un élément clé dans la prise en charge des patients atteints d'hépatopathie chronique, aussi bien dans l'évaluation du pronostic ou dans la décision thérapeutique.

### 1.2.1 La biopsie hépatique

La biopsie hépatique, qui permet l'analyse histologique du foie, reste l'examen de référence pour évaluer le stade de la fibrose lorsque l'échantillon prélevé est significatif. Cela sous-entend une biopsie du foie de 25 mm de long ou 20 mm de long et/ou comportant au moins 11 espaces portes interprétables, pour limiter au mieux les biais d'échantillonnage [42]. Le calibre de l'aiguille à biopsie a également son importance pour obtenir un échantillon de taille adéquate : une aiguille de 16 gauges est considérée comme la plus appropriée pour réaliser une biopsie percutanée [43].

La fibrose est alors gradée selon différents scores semi-quantitatifs de fibrose comme nous l'avons vu précédemment.

L'analyse histologique a l'avantage de fournir, dans le même temps, une évaluation précise des lésions nécrotico-inflammatoires (activité) et d'autres lésions potentiellement importantes comme la stéatose, la surcharge en fer, les lésions biliaires. De plus, elle a un indiscutable rôle diagnostique en cas de cirrhose d'origine indéterminée.

Toutefois, la biopsie présente certaines limites :

- Il s'agit d'un geste invasif, nécessitant une entière coopération du patient et entraînant des complications de type douleurs ou malaise vagal dans environ 30 % des cas, des complications plus sévères dans 0,3 % des cas (l'hémorragie intrapéritonéale, la péritonite biliaire, la perforation d'un organe intra-abdominal et le pneumothorax), et enfin un décès dans 0,03 %, presque exclusivement lié aux complications hémorragiques [44] [45]. Le respect des règles recommandées et éditées par l'ANAES en 2002, telle que l'utilisation systématique d'un guidage échographique, permet de diminuer, mais non d'annuler ces complications [46].
- La biopsie représente 1/50000<sup>ème</sup> de la masse hépatique et est soumise à des biais d'échantillonnage liés à la distribution hétérogène de la fibrose au sein du parenchyme hépatique. Regev et al. [47] ont ainsi montré sur une série de 124 patients qui avaient bénéficié de deux biopsies par voie laparoscopique, dans les lobes hépatiques gauche et

droit, qu'il existait dans 33 % des cas, une discordance de 1 point du stade de fibrose selon la classification de Scheuer et, dans 20 % des cas, une discordance de 2 points. Dans cette étude, le pourcentage de faux négatifs de cirrhose était de 14,5 %. Plus récemment, Bedossa et al. [48] en réalisant 10 659 biopsies à partir de 17 échantillons chirurgicaux ont montré un coefficient de variation de 55 % et un taux de discordance de 35 % entre le score de fibrose à la biopsie et à l'analyse du fragment de foie interprétable.

- Il existe également une variabilité inter et intra-observateur. Dans l'étude de Rousselet et al. [49] la concordance inter-observateur de la lecture du score histologique de fibrose était globalement de 0,59 et elle était meilleure si la lecture était réalisée par un observateur expérimenté que par un observateur moins expérimenté (0,6 versus 0,52). La concordance intra-observateur était meilleure, à 0,77. Les facteurs de risque de discordance étaient la petite taille de la biopsie et le niveau d'expérience de l'observateur.
- Le diagnostic serait moins fiable lorsqu'une aiguille de Menghini est utilisée plutôt qu'une aiguille Truocut : 65 % versus 89 %, respectivement [50].
- De plus on sait que la fibrogenèse est un processus dynamique dans le temps et qu'évaluer la fibrose à un instant « t » est insuffisant. Cela introduit la nécessité de répéter les évaluations ce qui est difficilement applicable à la biopsie hépatique.

Il existe également des contraintes à la réalisation de la biopsie hépatique [51] :

- le coût de l'examen ;
- la nécessité d'une hospitalisation d'au moins 6 heures après l'examen, qui doit avoir lieu dans un service proche d'une unité de réanimation ;
- la réalisation du geste par un médecin expérimenté.

### 1.2.2 Les marqueurs non invasifs de fibrose

Les limites de la biopsie hépatique et son caractère invasif ont donc conduit à un important effort de recherche de méthodes alternatives permettant d'estimer les stades histologiques de fibrose.

Cela a abouti au développement de méthodes non-invasives de mesure de la fibrose hépatique.

Les performances de ces méthodes sont évaluées par calcul de l'aire sous la courbe ROC (AUROC) en prenant la biopsie hépatique comme référence. Cependant il faut bien comprendre que la biopsie hépatique est un « gold standard » imparfait et que cela a des conséquences sur les résultats des performances des tests non-invasifs. Ainsi Shruti H. Mehta et al. [52] ont montré qu'au cours du «

meilleur » scénario possible où la précision de la biopsie du foie serait la plus élevée (sensibilité et spécificité de 90 %) avec une prévalence importante d'une maladie de l'ordre de 40 %, l'AUROC calculée serait de 0,90 pour un marqueur parfait (99 % de précision réelle). Avec une sensibilité et une spécificité de la biopsie plus faible, la détermination d'une AUROC > 0,90 ne peut être obtenue même pour un marqueur qui mesurerait parfaitement la maladie. On comprend donc la nécessité de respecter les critères de qualité de la biopsie cités auparavant, notamment la taille de 25 mm, alors que 15 mm est jugé comme suffisant dans de nombreuses études [48].

Il faut également tenir compte du fait que l'AUROC peut varier selon la prévalence de chaque stade de fibrose dans la population étudiée, ce qui correspond au biais de spectre. En effet si les stades extrêmes de fibrose (F0 et F4) sont surreprésentés dans une population, la sensibilité et la spécificité de la méthode diagnostique évaluée seront plus hautes que dans une population où prédominent les stades de fibrose intermédiaire (F1 et F2).

Il existe deux approches dans la mesure non-invasive de la fibrose : une approche « biologique » basée sur la quantification de biomarqueurs sanguins et une approche « physique » basée sur la mesure de l'élasticité hépatique.

#### *1.2.2.1 Les marqueurs sériques*

On distingue les marqueurs directs lorsqu'ils sont issus d'une des molécules impliquées dans la matrice extracellulaire constitutrice de la fibrose et les marqueurs indirects qui ne sont que des reflets de la fibrose visible.

##### Les marqueurs directs

De nombreux marqueurs sanguins directs dérivés de la matrice extracellulaire ont été proposés comme marqueurs de fibrose. Ces derniers reflètent l'activité de fibrogenèse et fibrolyse mais ne sont pas corrélés à la quantité absolue de matrice extracellulaire déposée dans le foie.

Le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP) a été l'un des plus étudiés. Il reflète l'activité de fibrogenèse. Sa concentration sérique augmente en présence de lésions histopathologiques de nécrose et d'inflammation. Sa sensibilité pour le diagnostic de cirrhose varie

entre 58 et 94 % alors que sa spécificité se situe, selon les études et l'étiologie de l'hépatopathie, entre 58 et 95 % [53] [54].

L'acide hyaluronique est un composant des membranes basales et s'accumule précocément dans l'espace péri-sinusoïdal en cas de cirrhose. Pour une valeur seuil de 100 à 110 µg/litre, sa sensibilité pour le diagnostic de cirrhose varie entre 79 et 86% et sa spécificité de 86 à 89 % [53]. Une valeur inférieure à 60 µg/L exclue la présence d'une cirrhose ou d'une fibrose avancée avec une valeur prédictive de 99% et 93% respectivement [55].

La laminine et le collagène de type IV font également partie des composants des membranes basales. Leurs taux sériques sont élevés chez les malades cirrhotiques. Cependant, la sensibilité et la spécificité de ces marqueurs prises individuellement semblent inférieures à celles de l'acide hyaluronique.

Les métalloprotéinases matricielles et leurs inhibiteurs ont également été étudiés comme marqueurs de cirrhose, avec comme rationnel le fait que la balance entre ces deux types d'enzymes pouvait jouer un rôle probablement important dans le dépôt de la matrice extracellulaire [56] [57].

Le YKL-40 est une glycoprotéine qui est un facteur de croissance pour les fibroblastes et les cellules endothéliales. Des études faites chez les patients atteints d'hépatopathies alcooliques montrent une corrélation entre le taux d'YKL-40, le degré de fibrose et l'inflammation [58]. Cependant, une autre étude montre une faible valeur discriminante pour le diagnostic de cirrhose [59].

### Les marqueurs indirects

Parmi les marqueurs sanguins indirects de fibrose hépatique évalués à ce jour, le taux de prothrombine (TP) a été bien étudié. Sa valeur prédictive positive de cirrhose est proche de 86 % pour une valeur seuil de 80 % environ, tant chez les patients présentant une hépatopathie liée à l'alcool que chez les malades atteints d'hépatite chronique virale C [60]. Il a également été suggéré la bonne valeur prédictive positive (99 %) de l'ALAT > N pour la fibrose hépatique (F > 1) au cours des hépatites chroniques virales C [61].

## Les scores de fibrose

Ces différents marqueurs directs et indirects ont été largement étudiés et ce sont avérés insuffisants lorsqu'ils sont utilisés seuls. Par la suite des combinaisons de marqueurs ont été développées pour augmenter leur performance diagnostique. Certains scores sont purement biologiques, combinant des variables telles que les différents éléments du bilan hépatique (ASAT, GGT, PAL...) et des composants de la matrice extra-cellulaire tels que l'acide hyaluronique, des métalloprotéases ou inhibiteurs de métalloprotéases.

D'autres scores associent des valeurs biologiques à des variables cliniques telles que l'âge, le sexe, le BMI comme par exemple le FibroTest®(FT).

Certains de ces scores sont protégés par un brevet. Ceux non brevetés utilisent des modèles publics basés sur des examens biologiques de routine.

Les avantages de ces scores sont :

- Leur applicabilité très élevée ; 99.49% dans la population générale et de 98.03% pour les patients provenant d'un centre tertiaire pour le FT [62].
- Leur bonne reproductibilité inter-laboratoire un coefficient de corrélation intraclasse supérieur à 0,75 [63].
- Leur accessibilité et leur faible coût pour les tests non brevetés.

Cependant aucun de ces tests n'est spécifique du foie. Leur résultat peut être influencé par la variation de chacun des paramètres composant le score. Ainsi on sait par exemple qu'une augmentation du taux d'acide hyaluronique se produit en post-prandial [64]. Il est évident qu'une hépatite aiguë faussera tout test contenant les transaminases ou qu'une hémolyse rend ininterprétable le résultat d'un FT dont l'haptoglobine est une variable.

Ces combinaisons de marqueurs nécessitent donc toujours une interprétation par un spécialiste du foie en tenant compte du contexte.

#### 1.2.2.1.1 Marqueurs non invasifs sériques dans l'hépatite chronique C

Les tests les plus validés et utilisés sont le FibroTest® et l'Aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI).

Le FibroTest® (propriétaire de la formule ; Biopredictive, Paris, France, sous licence sous le nom de Fibrosure® aux Etats-Unis (LabCorp, Burlington, NC, USA)).

Ce score permet l'étude de la fibrose hépatique à l'aide d'une formule mathématique brevetée combinant 5 marqueurs indirects de fibrose. Le premier marqueur est l'alpha-2 macroglobuline, protéine de l'inflammation synthétisée par les hépatocytes et les cellules stellaires et dont la concentration sérique augmente avec la fibrose ; elle inhibe les protéinases et peut augmenter la fibrose en inhibant le catabolisme des protéines de la matrice extracellulaire. Le second est l'haptoglobine qui est une protéine synthétisée par le foie et qui diminue donc en cas de fibrose. Le troisième est l'apolipoprotéine A1 qui est également synthétisée par le foie et sert à transporter le cholestérol ; en cas de fibrose, sa libération est ralentie par le développement de la matrice extracellulaire. Les 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> éléments sont la bilirubine totale et les GGT qui augmentent tous deux en cas de fibrose. Ces marqueurs sont ajustés à l'âge et au sexe du patient. Le résultat est une valeur numérique pouvant fluctuer entre 0.00 et 1.00. Cette valeur est ensuite reportée à une échelle qui permet de déterminer le stade de fibrose selon la classification METAVIR.

Dans la première étude publiée par Imbert-Bismuth et al. [65] en 2001, l'aire sous la courbe ROC était de 0,83 dans le groupe de calcul et 0,85 dans le groupe de validation pour discriminer une fibrose minimale (F0-F1) d'une fibrose significative ( $F \geq 2$ ). Un score  $< 0,20$  permettait d'exclure une fibrose significative avec une sensibilité de 92 % et une valeur prédictive négative de 87 %. À l'inverse, un score  $> 0,80$  avait une spécificité de 97 % et une valeur prédictive positive de 92 % pour le diagnostic de fibrose extensive. Depuis, plusieurs études indépendantes [66] [12] [67] ont confirmé la valeur diagnostique du FT dans l'hépatite chronique virale C. Dans une méta-analyse réalisée en 2004, Poynard et al. [68] ont montré que la performance diagnostique globale du FibroTest pour différencier le groupe des fibroses minimales à modérées ( $F \leq 2$ ) du groupe des fibroses sévères ( $F \geq 3$ ) évaluée par l'aire sous la courbe ROC était en moyenne de 0,80 (0,73-0,87).

Le FT est une variable linéaire et une estimation du score de fibrose selon la classification METAVIR a été proposée. Des discordances existent toutefois entre les résultats du Fibrotest et ceux de la biopsie hépatique. Dans l'étude de Poynard et al. une discordance d'au moins 2 stades de la fibrose

était observée dans 16 % des cas, mais la biopsie, en cas de discordance, était souvent plus petite et fragmentée. Dans une autre étude, Leroy et al. [12] ont confirmé la bonne performance diagnostique du FT avec une aire sous la courbe de 0,84 dans une série de malades ayant une biopsie hépatique de taille  $\geq 22$  mm. Toutefois, le pourcentage de discordance de 2 points était de 21 % et de 31 % pour les stades intermédiaires de fibrose.

Le FT est donc moins performant pour le diagnostic des stades intermédiaires de fibrose que pour le diagnostic de cirrhose.

Les situations cliniques dans lesquelles les paramètres biologiques du FT peuvent subir des fluctuations ont été identifiées : il s'agit essentiellement de la maladie de Gilbert et/ou de la présence d'une hémolyse, ainsi que de la présence d'un syndrome inflammatoire [69]. Une fluctuation isolée d'une des variables par rapport aux autres est analysée et signalée lors du rendu du résultat, ce qui doit conduire alors à des précautions d'interprétation.

#### L'APRI (AST to Platelet Ratio)

Il s'agit d'un marqueur non breveté dont la formule est la suivante :  $(ASAT * 100 / Ref ASAT) /$  Plaquettes (G/L) [70]. Une méta-analyse réalisée en 2013 regroupant 172 études menées chez des patients porteurs d'une hépatite C chronique retrouve des AUROCs médians pour l'APRI à 0,77 pour détecter une fibrose significative ( $>$  ou  $=$  à F2) et à 0,86 pour le diagnostic de cirrhose [71]. Cela vient confirmer une autre méta-analyse réalisée en 2011 qui a analysé 6259 patients VHC + provenant de 33 études qui retrouvaient des AUROCs médians pour le diagnostic de fibrose significative et cirrhose à 0,77 et 0,83 respectivement [72].

Autres scores développés dans le VHC :

Score	Formule
FORNS index [73]	$7.811 - 3.131 \times \ln(\text{plaquettes}) + 0,781 \times \ln(\text{GGT}) + 3,467 \times \ln(\text{âge}) - 0,014 \times (\text{cholestérol})$
FibroSpectII® (Prometheus Laboratory Inc, San Diego, USA) [74]	Formule brevetée combinant l'alpha-2-macroglobuline, l'acide hyaluronique et TIMP-1
MP3 [56]	$0,5903 \times \log(\text{PIIINP} [\text{ng/ml}]) - 0,1749 \times \log(\text{MMP-1} [\text{ng/ml}])$
Enhanced Liver Fibrosis score® (ELF) (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) [75]	Formule brevetée combinant l'âge, l'acide hyaluronique, MMP3 and TIMP1
Fibrosis Probability index (FPI) [76]	$10,929 + (1,827 \times \ln([\text{ASAT}]) + (0,081 \times \text{âge}) + (0,768 \times \text{antécédent de consommation excessive d'alcool*}) + 0,385 \times \text{HOMA-IR} - (0,047 \times \text{cholestérol})$ *gradée de 0 à 2
Hepascore® (Path West, University of Western Australia) [77]	Formule brevetée combinant la bilirubine, la GGT, l'acide hyaluronique, l'alpha-2-macroglobuline, l'âge et le sexe
Fibrometer® (Echosens, Paris, France) [78]	Formule brevetée combinant le taux de plaquettes, le TP, les ASAT, l'alpha-2-macroglobuline, l'âge et le sexe
Lok index [79]	$-5,56 - 0,0089 \times \text{plaquettes} (10^3/\text{mm}^3) + 1,26 \times \text{ASAT/ALAT ratio} = 5,27 \times \text{INR}$
Göteborg University Cirrhosis Index (GUCI) [80]	$\text{ASAT} \times \text{TP} - \text{INR} \times 100/\text{plaquettes}$
Virahep-C Model [81]	$-5,17 + 0,20 \times \text{race} + 0,07 \times \text{âge (année)} + 1,19 \ln(\text{ASAT} [\text{UI/L}]) - 1,76 \ln(\text{plaquettes} [10^3/\text{mm}^3]) + 1,38 \ln(\text{PAL})$
FibroIndex [82]	$1,738 - 0,064 \times (\text{plaquettes} [10^4/\text{mm}^3]) + 0,005 \times (\text{ASAT} [\text{IU/L}]) + 0,463 \times (\text{gamma globuline} [\text{g/dl}])$
HALT-C model [83]	$-3,66 - 0,00995 \times \text{plaquettes} (10^3/\text{ml}) + 0,008 \times \text{TIMP-1} + 1,42 \times \log(\text{acide hyaluronique})$

PIINP = métalloprotéase matricielle, TIMP1 = inhibiteur de métalloprotéase matricielle

#### 1.2.2.1.2 Marqueurs non invasifs sériques développés dans le VHB

Score	Formule
Hui score [84]	$3,148 + 0,167 \times \text{BMI} + 0,088 \times \text{bilirubine} - 0,151 \times \text{albumine} - 0,019 \times \text{plaquettes}$
Zeng score [85]	$-13,995 + 3,220 \log(\text{alpha-2-macroglobulins}) + 3,096 \log(\text{âge}) + 2,254 \log(\text{GGT}) + 2,437 \log(\text{acide hyaluronique})$

#### 1.2.2.1.3 Marqueurs non invasifs sériques développés dans la co-infection VIH-VHC

Score	Formule
FIB-4 [86]	$\text{Age (année)} \times \text{ASAT} [\text{UI/L}] / (\text{plaquettes} [10^9/\text{L}] \times (\text{ALAT} [\text{UI/L}])^{1/2})$
SHASTA index [87]	$-3,84 + 1,7 (1 \text{ si acide hyaluronique compris entre } 41 \text{ et } 85 \text{ ng/ml, } 0 \text{ dans les autres cas}) + 3,28 (1 \text{ si acide hyaluronique } > 85 \text{ ng/ml, } 0 \text{ dans les autres cas}) + 1,78 (1 \text{ si ASAT } > 60 \text{ IU/L, } 0 \text{ dans les autres cas})$

#### 1.2.2.1.4 Marqueurs non invasifs sériques développés dans la NAFLD

Score	Formule
NAFLD Fibrosis Score (NFS) [88]	$(-1,675 + 0,037 \times \text{âge (année)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{IFG/diabète (oui = 1, non =0)} + 0,99 \times \text{ASAT/ALAT ratio} - 0,013 \times \text{plaquettes (x10}^9/\text{L)} - 0,66 \times \text{albumine [g/dl]}$
BARD score [89]	IMC $\geq 28 = 1$ / ASAT/ALAT ratio $\geq 0,08 = 2$ / diabète = 1 Si score $\geq 2$ , odd ratio pour une fibrose sévère = 17

#### 1.2.2.2 La mesure de l'élasticité hépatique

L'augmentation de dureté hépatique au cours de la cirrhose est connue depuis des siècles et a longtemps été le seul moyen d'en faire le diagnostic par la réalisation d'une palpation hépatique au lit du malade. Par la suite les moyens conventionnels d'imagerie (échographie hépatique, scanner, IRM) ont été des moyens non-invasifs mais très peu sensibles d'en faire le diagnostic par la recherche de signes absolus de cirrhose que sont la présence d'un foie nodulaire ou de voie de dérivation porto-systémique.

Cela a conduit au développement de nouvelles techniques permettant la mesure de la dureté hépatique.

##### 1.2.2.2.1 « Transcient elastography » (TE) ou élastographie impulsionnelle (FibroScan®, Echosens, Paris, France)

Le Fibroscan® (FS) a été le premier outil de mesure de la dureté hépatique développé dès 2003 [90].

Il repose sur l'utilisation de l'élastographie impulsionnelle unidimensionnelle, une technique faisant appel à la fois aux ultrasons (5 MHz) et aux ondes élastiques à basse fréquence (50 Hz). La vitesse de propagation de ces ondes est directement liée à l'élasticité du tissu traversé d'après le module de Young ou module d'élasticité (dont la formule est  $E = \rho v^2$  où  $v$  est la vitesse de l'onde et  $\rho$  la densité du tissu supposé être constant). Plus le tissu est dur, plus la vitesse de propagation des ondes est rapide.

Le FS est réalisé sur un patient en décubitus dorsal avec le bras droit surélevé pour faciliter l'accès au lobe droit hépatique. L'extrémité de la sonde est positionnée du 9<sup>ème</sup> au 11<sup>ème</sup> espace intercostal, au site même de la réalisation des biopsies percutanées. L'opérateur repère une zone libre de grosse structure vasculaire puis presse le bouton de la sonde pour commencer les mesures. La dureté

hépatique est mesurée dans un volume qui correspond à un cylindre de 1 cm de diamètre et 4 cm de long situé entre 25 et 65 mm sous la surface de la peau. Cela correspond à un volume de foie examiné 100 fois plus important que lors d'une biopsie hépatique standard.

Le logiciel détermine pour chaque mesure si elle est valide ou non. En cas de mesure non valide, il n'est pas délivré de valeur par la machine. La procédure est considérée comme un échec si aucune valeur n'est obtenue après 10 mesures. La valeur retenue correspond à la médiane des mesures obtenues.

On considère cette valeur comme valide si les critères suivants sont respectés :

- un minimum de 10 mesures valides ;
- un taux de succès (nombre de mesures valides / nombre total de mesures) supérieur à 60% ;
- et un écart interquartile (ou interquartile range [IQR]) inférieur à 30% de la médiane des mesures [M] ( $IQR/M \leq 0,3$ ) [91].

A noter que pour le fabricant les critères sont plus réduits :

- Au moins 10 mesures doivent être effectuées au même endroit, avec une seule sonde ;
- Ratio IQR / médiane de l'élasticité hépatique (%) doit rester  $\leq 30\%$  lorsque le résultat de l'élasticité finale est supérieur à 7,1 kPa [92].

Les résultats sont exprimés en kilopascals (kPa) et peuvent aller de 1,5 à 75 kPa avec des valeurs normales autour de 5 kPa [93], plus élevé chez les hommes [93] et chez les patients avec un indice de masse corporelle extrême (très élevé ou très bas) [94].

Les avantages de cette technique sont multiples :

- un temps de réalisation court (<5 minutes) ;
- un résultat immédiat ;
- une technique facile à maîtriser après un minimum d'entraînement (environ 100 examens recommandé par l'EASL [95]) et pouvant être réalisé par une infirmière [96] ;
- une excellente reproductibilité intra- et inter-observateur avec un coefficient de corrélation intraclasse de 0,98 [97].

Cependant son applicabilité est plus faible que celle des tests sanguins avec un taux d'échec de 3% et l'obtention de résultats douteux dans environ 16% des cas dans une étude réalisée sur 13369 mesures de FS [98].

La principale raison de l'échec de la mesure est l'obésité. Pour limiter le nombre de résultats ininterprétables il a été développé une nouvelle sonde dite « XL » qui permet une mesure entre 35 et 75 mm de profondeur [99] et une réduction significative du nombre d'échec de mesure [100]. L'EASL recommande d'utiliser cette sonde si le BMI est  $\geq 28 \text{ kg/m}^2$  [95]. La mesure peut être également difficile chez les patients ayant des espaces intercostaux étroits et impossible chez les patients présentant de l'ascite [90].

De plus, du fait que le foie se situe dans la capsule de Glisson qui est extensible mais non élastique, une majoration de l'espace occupé par le foie peut fausser les résultats comme dans la congestion hépatique d'origine cardiaque [101], l'inflammation en cas d'hépatite aiguë [102] ou la cholestase extra-hépatique [103]. Cela entraîne une surestimation des valeurs du FS®.

Des faux positifs sont également possibles en cas de consommation excessive d'alcool [104] ainsi que de prise alimentaire récente [105]. Il est donc recommandé un jeûne d'au moins 3h avant la réalisation des mesures [92].

Il faut aussi souligner que cette technique n'est souvent disponible qu'en centre tertiaire possédant un service d'hépatologie.

En termes de performance, l'élastographie transitoire est une méthode sûre pour le diagnostic de la cirrhose hépatique, que celle-ci soit d'origine virale ou non virale. Elle est meilleure pour affirmer l'absence de cirrhose que pour affirmer sa présence avec une valeur prédictive négative de 96%, alors que la valeur prédictive positive est de 74% [106]. De plus plusieurs méta-analyses ont montré que cette méthode était plus efficace pour faire le diagnostic de cirrhose plutôt que de celui de la présence d'une fibrose significative avec des AUROC à 0,94 et 0,84 respectivement [107].

Des seuils ont été proposés pour le diagnostic de cirrhose allant de 9,7 kPa dans l'hépatite B à 22,7 kPa dans la maladie alcoolique du foie.

#### 1.2.2.2 Autres techniques de mesure de l'élasticité hépatique

##### a) Basées sur l'utilisation de l'échographie

Il s'agit de techniques de force de rayonnement acoustique ou Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) telles que l'élastographie par ondes de cisaillement ponctuelles (pSWE) dont le résultat est exprimé en m/sec et l'élastographie par ondes de cisaillement bidimensionnelles (2DSWE) dont le

résultat est exprimé en kPa. Les techniques d'élastographie ARFI utilisent des impulsions « poussées » concentrées pour déformer le tissu interne et générer ainsi des ondes de cisaillement.

Par rapport au FS ces techniques ont l'avantage de pouvoir être intégrées dans la plupart des appareils d'échographie car elles ne nécessitent pas de sonde spécifique, ce qui les rendent très accessibles. De plus l'opérateur peut cibler la zone d'intérêt.

Des critères de qualité restent à définir afin de pouvoir interpréter les résultats issus de ces techniques. Cependant on a déjà pu montrer que le taux d'échec est plus faible par rapport au FibroScan® pour ces deux techniques [108] [109].

#### b) Basée sur l'IRM

L'élastographie par résonance magnétique utilise une séquence d'imagerie modifiée en contraste de phase pour détecter la propagation des ondes de cisaillement à l'intérieur de l'organe d'intérêt. La technique peut être mise en œuvre sur un système d'IRM classique par l'ajout de logiciels spécifiques. Après un examen standard d'IRM, un transducteur pneumatique ou électromagnétique est placé sur l'abdomen du patient en décubitus dorsal et utilisé pour générer des ondes mécaniques de propagation dans le foie à des fréquences comprises entre 40 et 120 Hz [110]. Le résultat de la mesure de l'élasticité hépatique est donné en kPa. Une méta-analyse regroupant 697 patients a mis en évidence les bonnes performances de cette méthode avec des AUROC à 0,88 pour le diagnostic de fibrose significative ( $\geq$  F2) et 0,92 pour le diagnostic de cirrhose [111], avec des performances égales chez les patients obèses. Le taux d'échec était de 4%.

Cependant l'IRM est peu accessible et très coûteuse.

De plus il reste à déterminer si ses performances diagnostiques sont supérieures à celles du FS et autres techniques basées sur l'échographie.

#### *1.2.2.3 Comparaison des performances TE / marqueurs sériques de fibrose et intérêt de la combinaison des différents tests*

Beaucoup d'études ont comparé les performances de la TE et des marqueurs sériques de fibrose et cela dans de multiples étiologies de maladies chroniques du foie, principalement les hépatites virales, mais aussi la NAFLD et la maladie alcoolique du foie.

Il a été mis en évidence que la TE et les marqueurs sériques sont équivalents pour détecter la présence d'une fibrose significative [112] [113] mais que la TE est plus efficace pour la détection de la cirrhose [114].

Il faut noter que du fait d'une moins bonne applicabilité du FS (80% contre 95% pour les biomarqueurs) les performances pourraient s'avérer identiques dans la pratique [113].

Depuis la première stratégie en 2005 proposant de combiner plusieurs tests non-invasifs de fibrose pour augmenter leur performance diagnostique dans l'hépatite chronique C [112], de nombreux algorithmes ont été proposés. Il a été démontré que ces algorithmes sont plus performants pour le diagnostic de la fibrose significative mais n'augmente pas la précision du diagnostic de cirrhose [113].

Enfin, il a été montré que la combinaison « TE + biomarqueurs sanguins » est plus efficace pour le diagnostic de fibrose significative que la combinaison de deux tests sanguins dans l'hépatite chronique C (plus de biopsies évitées) mais ne l'est pas pour le diagnostic de cirrhose [115]. Plus récemment cela a aussi été constaté pour d'autres maladies chroniques du foie (NAFLD, hépatopathie chronique liée à l'alcool) [116].

#### *1.2.2.4 Indications actuelles de l'utilisation de tests non-invasifs de fibrose*

Pour rappel, en France, les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique inscrites à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) sont l'élastographie impulsionnelle ultrasonore et à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) : Fibrotest®, Fibromètre® et Hépascore®.

##### 1.2.2.4.1 Evaluer la gravité de la maladie et ainsi guider la prise en charge

###### *a) Hépatites virales*

###### ➤ **Hépatite chronique C**

Les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) datent de 2008, et valident l'utilisation du Fibrotest®, du Fibromètre®, de l'Hepascore® et du Fibroscan® pour l'évaluation de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidités [117].

Tout patient VHC+ doit bénéficier d'une évaluation non invasive de la fibrose au diagnostic avant la mise en route du traitement antiviral. Cela conditionne le dépistage du carcinome hépato-cellulaire

par échographie semestrielle en cas de fibrose sévère, même après éradication du virus. En l'absence de fibrose et de comorbidités hépatiques il n'y a pas de suivi spécifique à mettre en place après vérification de l'éradication par obtention d'une réponse virologique soutenue (ARN négatif à 12 semaines).

Les méthodes non-invasives de fibrose n'interviennent plus dans la décision d'introduire un traitement antiviral puisque celui-ci est maintenant universel.

Les méthodes non-invasives ne sont pas indiquées dans le suivi des patients avec fibrose sévère après réponse virale soutenue pour déterminer quel patient doit bénéficier du dépistage du CHC du fait du haut risque de faux positifs [95].

### ➤ **Hépatite chronique B**

Dans son rapport de 2014 d'évaluation des méthodes non invasives pour la mesure de la fibrose dans l'hépatite chronique B non traitée, la HAS recommande l'utilisation du FS pour le diagnostic d'une cirrhose (F4), si celle-ci n'est pas évidente, en vue de mettre en place une prise en charge adaptée et sous réserve de définition de seuils diagnostiques [118]. Différentes recommandations internationales fondées sur les avis d'expert intègrent le FS dans l'évaluation initiale de l'hépatite B non traitée. L'EASL recommande l'utilisation du FS pour exclure une fibrose significative ou une cirrhose chez les patients porteurs inactifs (AgHbe négatif, faible répllication virale [ $<2000$  IU/ml]) et un taux d'ALAT normal. Il n'est pas recommandé de réaliser de FS si il existe une cytolysse sur les ALAT supérieure à 10 fois la normale [95].

### *b) NAFLD*

L'EASL affirme par une recommandation de grade A1 que les tests non-invasifs biologiques de fibrose (NFS et FIB4) ou le FS peuvent être utilisés pour dépister les patients à haut risque de fibrose parmi ceux porteurs d'une NAFLD. Il s'agit des patients avec syndrome métabolique et diabète de type 2. Ces tests peuvent affirmer l'absence de fibrose sévère ou cirrhose. La biopsie peut s'avérer utile en cas de résultats douteux et plus particulièrement pour faire entrer les patients dans des essais thérapeutiques.

Un suivi par les tests non-invasifs de fibrose pour dépister l'apparition d'une NAFLD est proposé tous les 3 ans chez les patients porteurs d'une NAFLD.

*c) Hépatopathie chronique liée à l'alcool*

Les tests non-invasifs peuvent être utilisés pour éliminer la présence d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose chez les patients présentant une maladie alcoolique du foie. Il faut garder à l'esprit qu'il peut y avoir une surestimation des valeurs du fibroscan chez les patients consommant activement de l'alcool. Des seuils ont été proposés à 9,5 kPa et 12,5 kPa pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose respectivement [119].

*d) Maladie cholestatique*

Aucun test non-invasif biologique ne semble pouvoir être utilisé dans la cholangite biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP) du fait des faibles effectifs analysés. Le FS semble plus prometteur et peut être envisagé comme moyen de diagnostic de la fibrose sévère ou de la cirrhose dans la CBP et la CSP [120] [121]. Il n'y a pas de recommandation quant au rythme de répétition des mesures.

*e) Maladie hépatique auto-immune*

Les données sont faibles pour cette population et aucune recommandation n'a été énoncée quant aux rôles des marqueurs non-invasifs de fibrose chez les patients porteurs d'une hépatite auto-immune. Des valeurs de FS très élevées ont été rapportées chez les patients avec hépatite auto-immune [122], attribuées à l'inflammation importante en période de poussée au vu de la régression rapide des valeurs après mise en place d'un traitement entraînant une bonne réponse.

1.2.2.4.2 Monitorer la progression de la maladie hépatique

*a) Hypertension portale*

Plusieurs études ont cherché à mettre en évidence une corrélation entre les valeurs d'élastométrie impulsionnelle et la présence d'une hypertension portale. Cette dernière est définie par un gradient de pression porto-systémique supérieur à 5 mmHg lors de sa mesure par voie transjugulaire. Par définition, les patients n'ayant pas d'hypertension portale n'ont pas de varice œsophagienne (VO).

Une méta-analyse réalisée en 2012 [123] a corrélé les résultats de 18 études portant sur 3644 patients. Dans cette méta-analyse, la performance du FS pour détecter l'hypertension portale (HTP) significative (gradient porto-systémique > 10 mmHg, seuil d'apparition des VO) est excellente avec

une AUROC à 0,93 avec une sensibilité de 90% pour un seuil de 13,6 kPa et une spécificité de 90% avec un seuil à 21 kPa. Cela permet une bonne stratification binaire des patients en termes d'absence ou présence d'une HTP. Cependant il faut nuancer ce propos : la corrélation entre valeur du FS et HTP devient moins effective à partir de 12 mmHg [124]. Le rationnel physiopathologique à cette constatation est qu'avec la progression de la fibrose l'HTP devient de moins en moins dépendante de l'augmentation de la résistance intra-hépatique au flux portal.

En pratique, pour le dépistage des varices œsophagiennes, la conférence de BAVENO VI de 2015 recommande l'utilisation du FS. En effet les patients porteurs d'une hépatopathie chronique avancée compensée avec une valeur d'élastométrie inférieure à 20 kPa et des plaquettes > 150 G/L ne nécessitent pas la réalisation d'une endoscopie de dépistage car le risque de VO est très faible. Il est recommandé de réitérer la mesure de ces deux critères annuellement et de réaliser une gastroscopie en cas de FS > 20 kPa et/ou de plaquettes < 150 G/L [125].

#### *b) Carcinome hépato-cellulaire (CHC)*

Plusieurs études transversales ont démontré que les patients développant un carcinome hépatocellulaire ont des valeurs d'élastométrie significativement plus élevées par rapport aux patients n'en développant pas [126] [127].

Il s'agissait d'un constat à un instant « t », et le lien entre progression ou régression de la cirrhose et le risque de CHC devait être étudié.

Une étude prospective réalisée en 2009 au Japon sur 866 patients atteints d'hépatite chronique C avec un suivi de 3 ans a montré qu'avec l'âge, le sexe masculin et la présence d'une cirrhose évidente, le résultat du Fibroscan est un facteur de risque indépendant de CHC. Plus la valeur de l'élastométrie hépatique était élevée plus l'incidence cumulée de CHC augmentait [128].

A l'heure actuelle des données supplémentaires sont nécessaires pour intégrer le FS dans la stratégie de dépistage du CHC.

#### *c) Déterminer le pronostic*

Il existe de plus en plus d'éléments en faveur d'une valeur pronostique des tests non-invasifs dans les maladies hépatiques chroniques. Plusieurs études ont montré que l'élastographie impulsionnelle permet de prédire le risque de décompensation et la mortalité, avec des performances supérieures à celle de la biopsie hépatique [129]. Le FS a une bonne valeur prédictive négative pour exclure la survenue de complications hépatiques : en effet, une valeur inférieure à 20 kPa est de bon pronostic. Cependant, il possède une faible valeur prédictive positive [130]. Des marqueurs biologiques comme le FT [131], l'APRI et le FIB-4 [132] peuvent aussi avoir une valeur pronostique. Cela a été

principalement étudié chez des patients atteints d'hépatite chronique virale mais aussi dans la CSP où il a été montré qu'une progression des valeurs d'élastométrie supérieure à 1,5 kPa/an était corrélée à l'apparition d'évènements (décompensation de la cirrhose, hospitalisation, mortalité) [121].

### 1.3 L'Hépatite chronique C en 2019 et la place des marqueurs non-invasifs dans la prise en charge

En préambule, rappelons simplement qu'il s'agit d'un virus à ARN, découvert en 1989 [133], strictement humain, possédant 6 génotypes et dont la transmission est parentérale et verticale. L'infection est asymptomatique dans 80% des cas. La personne infectée peut présenter des symptômes tels que : asthénie, nausée, vomissement, hépatalgie, état pseudo-grippal ou ictère. Dans 70 à 85% de cas se développe une infection chronique [134] [135]. Une cirrhose se développe dans 15 à 20% des cas après 20 ans d'évolution et dans 40% des cas après 30 ans d'évolution en l'absence de traitement [136]. Une fois la cirrhose présente, le risque de développer un CHC est estimé à 3-5%/an et le risque de décompensation est de 3-6%/an. Après un premier épisode de décompensation le risque de décès dans l'année est de 15 à 20% [137].

Le diagnostic est posé en présence d'anticorps anti-VHC dans le sang ou le sérum par méthode immuno-enzymatique en première intention. Si les anticorps sont positifs, un deuxième prélèvement doit être réalisé. La recherche des anticorps est réitérée sur ce prélèvement et associée à la détection quantitative ou qualitative de l'ARN du virus par biologie moléculaire dans le sang ou le sérum [138]. Il est recommandé d'utiliser une méthode avec une limite de détection  $\leq 15$  IU/ml [139]. En alternative à la sérologie, les TROD (test rapide d'orientation diagnostique) peuvent être utilisés. Lorsqu'un TROD est positif, une sérologie de contrôle sur un prélèvement veineux doit être réalisée. En cas d'anticorps anti-VHC positifs, la recherche quantitative de l'ARN du VHC pourra être faite sur ce même prélèvement.

L'hépatite chronique C est défini par la présence persistante d'ARN VHC dans le sang durant au moins 6 mois.

A l'heure actuelle certaines sociétés savantes, notamment l'AFEF, recommande le dépistage universel de l'hépatite C (réalisation d'une sérologie au moins une fois dans la vie de chaque individu) afin de pouvoir tenir les objectifs d'élimination du virus, fixé à 2025 en France (2030 dans le monde).

### 1.3.1 Epidémiologie actuelle de l'infection par le virus C

Dans le Global Hepatitis Report 2017 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) il est estimé à environ 71 millions (intervalle de confiance de 95% : 62.5–79.4) le nombre de personnes infectées de façon chronique par le virus dans le monde. La prévalence est très variable selon les différentes régions du monde. Elle est particulièrement élevée en Asie centrale et en Europe de l'Est, avec une prévalence supérieure à 3% dans ces régions. Les cinq pays où l'on compte le plus de personnes infectées par le virus sont : Chine (9.8 million), Pakistan (7.1 million), Inde (6.2 million), Egypte (5.6 million) et Russie (4.7 million) [140].

Parmi la population d'usagers de drogue par voie intra-veineuse la prévalence de l'hépatite C est estimée à 52,3% (42,4-62,1 avec un intervalle de confiance à 95%) en 2011, d'après les données de 77 pays différents. Dans les trois pays ayant le plus de consommateurs de drogues par voie intra-veineuse que sont la Chine, la Russie et les USA, la séroprévalence est estimée à 67%, 72,5% et 73,4% respectivement [141].

En France la prévalence est en baisse. En 2016, le volet virologique « Barotest » du Baromètre santé 2016 a permis d'estimer, dans la population générale adulte (18-75 ans) vivant en France métropolitaine, la prévalence de l'ARN VHC à 0,30% (IC 95% : 0,13-0,70) ce qui correspondrait à 133 466 personnes (IC95% : 56 880-312 616) ayant une hépatite C chronique. Parmi ces personnes, 80,6% (IC95% : 44,2-95,6) connaîtraient leur statut virologique [142]. Une autre étude réalisée en 2014 en France estime que 74000 personnes ignorent leur infection par le virus de l'hépatite C [143].

Chez les usagers de drogues fréquentant les structures de prise en charge et de réduction des risques, l'enquête ANRS-Coquelicot 2011 a permis d'estimer la prévalence des anticorps anti-VHC à 44% [IC 95 % : 39 - 48]. La prévalence de l'hépatite C chronique a été estimée à 30% [IC95% : 26-33] chez les usagers ayant injecté au moins une fois au cours de la vie et à 35% [IC 95% : 30-41] chez ceux ayant injecté au cours du dernier mois [144].

Chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) fréquentant des lieux de convivialité gay, la prévalence de l'hépatite C chronique a été estimée à 0,7% [IC95% : 0,3-1,5], à partir de l'enquête Prévagay 2015 réalisée dans 5 grandes villes françaises (Paris, Lille, Lyon, Strasbourg, Marseille). Chez les HSH séropositifs pour le VIH, la prévalence estimée était de 3,0% [1,5-5,8] [145].

## 1.3.2 Stratégie de prise en charge

### 1.3.2.1 *Evaluation initiale du patient atteint d'hépatite C chronique*

L'interrogatoire doit s'attarder à obtenir les éléments suivants :

- Consommation d'alcool par utilisation d'un questionnaire (AUDIT, CAGE, DSM-V) ;
- Comorbidités : diabète, surpoids ou obésité, syndrome métabolique, insuffisance rénale ;
- Co-infection par le VIH et/ou le VHB ;
- Prises médicamenteuses (prescription médicale et automédication).

Le bilan biologique initial comporte : charge virale du VHC, antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc, sérologie VIH, numération formule sanguine, plaquettes, ASAT, ALAT, GGT, bilirubine, débit de filtration glomérulaire et béta-HCG pour les femmes en âge de procréer. Il n'est pas nécessaire de réaliser un génotypage du VHC car les traitements actuellement utilisés sont pangénotypiques.

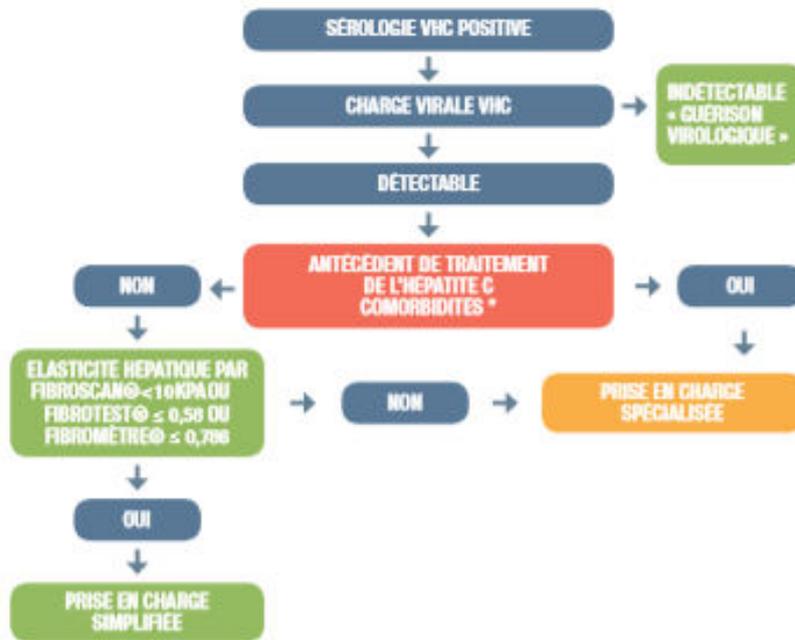
La sévérité de la maladie doit être évaluée systématiquement par l'utilisation d'une mesure non-invasive de fibrose : soit par mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®, soit par Fibrotest® ou Fibromètre®.

Le diagnostic de maladie hépatique sévère est écarté si les valeurs sont inférieures aux seuils suivants : FibroScan® < 10 kPa **ou** Fibrotest® ≤ 0,58 **ou** Fibromètre® ≤ 0,786 selon les recommandations AFEF pour l'élimination de l'hépatite C en France publiée en mars 2018.

A noter que l'OMS recommande l'utilisation des scores APRI ou FIB-4 pour déterminer le stade de fibrose lorsque le FS n'est pas accessible [146].

Toujours dans le but d'obtenir l'élimination du virus, il existe maintenant un « parcours simplifié » ou tout médecin peut prescrire le traitement antiviral et un « parcours spécialisé » où le patient est adressé à un hépatologue dans certaines conditions.

## ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE



Recommandation AFEF pour l'élimination de l'hépatite C en France (mars 2018).

\* Co-infection VHB VIH, insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min), comorbidités (consommation d'alcool à risque, diabète, obésité) mal contrôlées

A l'étranger, notamment en Australie, l'expérience de prescription du traitement antiviral par tous les médecins a montré une augmentation significative du nombre de patients traités [147].

### 1.3.2.2 Les principes du traitement en 2019

#### 1.3.2.2.1 L'accès universel au traitement

Il est actuellement recommandé par toutes les sociétés savantes de traiter l'ensemble des personnes chez lesquelles a été diagnostiquée une hépatite C quel que soit le stade de fibrose. Une exception est faite chez les femmes enceintes car aucun traitement antiviral C ne peut être administré dans cette population à l'heure actuelle. Chez les enfants, l'OMS recommande un traitement à partir de 12 ans. Avant cette date il est recommandé de s'abstenir de traiter [146].

#### 1.3.2.2.2 L'utilisation des antiviraux à action directe

L'ARN viral simple brin code pour trois protéines structurales (core, E1, E2), ainsi que pour sept protéines non structurales impliquées dans différentes étapes du cycle du VHC. Les nouveaux anti-VHC ciblent des étapes spécifiques du cycle viral [148]. Il s'agit d'antiviraux à action directe (AAD). Ces molécules diffèrent par leur activité vis-à-vis des différents génotypes viraux et par leur barrière à l'établissement de résistances. Leur prescription en combinaison vise à exploiter leurs effets synergiques.

Il n'y a actuellement plus aucune indication à l'utilisation de l'interféron pégylé (IFN).

Les AAD sont commercialisés en France depuis 2014. Malgré leur grande efficacité leur prescription fut initialement restreinte aux patients présentant une fibrose sévère (F3-F4) ou présentant des manifestations extra-hépatiques en raison de leur coût très élevé, négocié entre les laboratoires et les autorités de santé (environ 40 000 euros par an et par patient en France). Leur remboursement a été élargi aux stades F2 en 2016 puis pour tous en 2017.

Les différentes molécules sont :

- Les **inhibiteurs de la protéase NS3A-4A** (« -previr ») : la protéase NS3-4A est essentielle à la réplication virale. La liaison de ses inhibiteurs au site catalytique empêche la libération des protéines non structurales fonctionnelles.
- Les **inhibiteurs de NS5A** («-asvir ») qui agissent sur deux fronts : en bloquant la réplication et en inhibant l'assemblage des particules virales. Ils permettent ainsi une rapide décroissance de la réplication virale dès les premiers jours de traitement.
- Les **inhibiteurs de l'ARN-polymérase ARN-dépendante NS5B** («-buvir ») :
  - Les analogues nucléos(t)idiques agissent après activation intracellulaire comme des substrats inhibiteurs, conduisant à un arrêt de la synthèse de la chaîne d'ARN viral.
  - Les inhibiteurs non nucléosidiques se fixent sur l'un des quatre sites allostériques de la polymérase et modifient la conformation enzymatique.

#### 1.3.2.2.3 Un traitement pangénotypique très efficace

Il est actuellement recommandé d'utiliser des molécules pangénotypiques en première intention. Pour qu'un traitement soit qualifié de pangénotypique, la réponse virale soutenue (RSV) doit être supérieure à 85% sur les 6 principaux génotypes.

Deux options sont disponibles quel que soit le génotype du VHC :

- Sofosbuvir (inhibiteur de NS5B) + Velpatasvir (inhibiteur de NS5A) à raison d'un comprimé/jour pendant 12 semaines ;
- Glecaprevir (inhibiteur de protéase) + Pibrentasvir (inhibiteur de NS5A) à raison de 3 comprimés/jour en une prise pendant 8 à 16 semaines.

Le traitement par Sofosbuvir + Velpatasvir pendant 12 semaines permet d'obtenir une RVS > 95% quel que soit le génotype et la fibrose hépatique [149] [150].

Le traitement par Glecaprevir + Pibrentasvir pendant 8 à 12 semaines (selon la sévérité de la maladie hépatique) permet d'obtenir une RVS > 95% quel que soit le génotype [151] sauf, chez les patients en échec d'un traitement par IFN + Ribavirine, infectés par un VHC de génotype 3, chez lesquels 16 semaines sont nécessaires pour atteindre l'objectif de RVS > 95% [152]. Dans les essais thérapeutiques du traitement de l'hépatite C par Glecaprevir + Pibrentasvir, la durée du traitement était de 12 semaines lorsque l'élasticité hépatique par Fibroscan® était  $\geq 12,5$ kPa ou lorsque le Fibrotest® était  $\geq 0,75$  avec APRI  $\geq 2$ . Dans les autres cas, la durée de traitement était de 8 semaines.

#### Cas particuliers :

- En cas de cirrhose non compensée ( $\geq$  CHILD B7) les inhibiteurs de protéases sont contre-indiqués. Il est recommandé d'utiliser l'association Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirine pendant 12 semaines.
- Chez les patients inscrits sur liste de transplantation hépatique, il est recommandé de différer le traitement après la greffe si le MELD est  $\geq 18$ .
- En cas d'insuffisance rénale stade IV ou V ou en cas de dialyse, il est recommandé d'utiliser l'association Glecaprevir + Pibrentasvir. Le Sofosbuvir s'élimine en effet principalement par voie rénale.
- Chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral à action directe de première génération, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :
  - En l'absence de cirrhose ou en cas de cirrhose compensée : Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines.
  - En présence d'une cirrhose décompensée : Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 24 semaines.

Le but du traitement n'est plus seulement la guérison du patient mais l'éradication du virus. L'objectif de l'OMS est l'élimination du virus en 2030. L'élimination est définie comme une

diminution de 90 % des nouvelles infections, associée à une réduction de la mortalité liée au VHC de 65 % [133].

#### 1.3.2.2.3 La réponse virologique soutenue et ses conséquences.

La guérison virologique est acquise par l'obtention d'une réponse virologique soutenue, définie par une charge virale négative à 12 semaines de l'arrêt du traitement (« RVS S12 ») ou bien à 24 semaines de l'arrêt du traitement (« RVS S24 »).

Biologiquement, la guérison entraîne la plupart du temps une amélioration voire une normalisation du bilan hépatique.

Histologiquement, on constate souvent une régression de la fibrose hépatique, variable selon les études, notamment selon les différentes définitions de la régression de la fibrose. Dans l'étude de Poynard et al. réalisée sur 1509 patients VHC positifs, 69% des patients présentant une fibrose significative ( $\geq$  F2) avant traitement sont classés F0-F1 à 2 ans de la RVS obtenue par la combinaison Interferon + Ribavirine, et seulement 10% progressent [39]. Dans l'étude de Mallet et al publiée en 2008, la régression de la fibrose définie par une baisse de la valeur du score METAVR de 4 à 2 ou moins, est constatée chez 19% des patients à 1 an et demi de la RVS [153]. Il a également été montré qu'à plus long terme, la fibrose peut continuer de régresser [154].

Du point de vue du pronostic, il a été démontré que le risque de CHC chez les patients en RVS est moindre par rapport à ceux non guéris virologiquement, mais persiste : 8,8% d'incidence cumulée à 5 ans contre 20% respectivement dans l'étude prospective menée sur la cohorte CIRVIR chez des patients avec cirrhose compensée prouvée par une biopsie. Si l'on prend les patients en RVS et sans syndrome métabolique, l'incidence tombe à 3% [155]. Dans la population de patients en RVS, les facteurs significativement associés au risque de développer un CHC étaient : un taux de prothrombine inférieur à 80%, des plaquettes inférieures à 100 G/L, des GGT supérieures à la normale, des ASAT supérieures à la normale et la présence d'un syndrome métabolique (défini par l'indice de masse corporelle  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> et/ou diabète et/ou dyslipidémie).

Dans l'étude réalisée par Mallet et al., parmi les patients chez qui ont obtenu une RVS, il est rapporté une incidence de CHC de 9% pour un suivi moyen de 39,8 mois (3 patients sur 35). Ces 3 patients avaient une cirrhose persistante sur la biopsie de suivi et présentaient des signes de cirrhose avancée (taux de plaquettes bas et foie dysmorphique à l'imagerie) [153].

Dans l'étude de la cohorte CIRVIR , la guérison virologique diminue également le risque de décompensation de la cirrhose, d'évènements cardio-vasculaires et le risque infectieux [155]. Des études plus récentes ne prenant en compte que des patients ayant été traités par AAD montrent des résultats similaires [156].

Enfin, il a été prouvé qu'obtenir une RVS réduit la mortalité d'origine hépatique et la mortalité toute cause ; que la guérison ait été obtenue sous traitement à base d'IFN [157] ou sous antiviraux à action directe [158].

#### 1.3.2.2.4 Suivi après traitement

En l'absence de fibrose sévère ou de comorbidités hépatiques aucun suivi n'est requis.

En cas de fibrose sévère à l'évaluation initiale, un dépistage semestriel du CHC doit être réalisé, justifié par la persistance d'un surrisque. La durée de ce dépistage n'est actuellement pas déterminée.

Il n'est pas recommandé de réaliser des mesures non-invasives de fibrose après traitement. En effet on ne sait pas interpréter les résultats obtenus à l'heure actuelle.

## 1.4 Revue de la littérature : évolution des marqueurs non invasifs de fibrose après élimination du virus dans l'hépatite chronique C.

Le but premier du développement des tests non invasifs de fibrose était d'en évaluer le niveau de sévérité. Cela fut un succès avec le développement de marqueurs efficaces, faciles d'utilisation, peu coûteux pour certains, permettant de répandre leur utilisation. Leur maniement en pratique courante depuis une dizaine d'années a rendu possible un diagnostic plus précoce de la fibrose, avant même l'apparition de signes cliniques. Notre compréhension de l'enchaînement des évènements cliniques chez ces patients porteurs d'une hépatopathie chronique en a été modifiée.

On a en effet mis en évidence que la fibrose avancée et les stades très précoces de cirrhose étaient responsables d'une certaine morbidité. Par exemple, des CHC ont été diagnostiqués chez des patients pré-cirrhotiques porteurs d'une NAFLD [159]. Autre exemple, la présence d'une hypertension portale est possible dès le stade de fibrose avancée [160].

Le concept d'« hépatopathie chronique avancée compensée » est né et les tests non-invasifs permettent son dépistage.

Les marqueurs non-invasifs ont été utilisés au-delà de leur but initial. En effet ils sont devenus des indicateurs pronostics, des outils de stratification du risque comme dans la stratégie de dépistage des varices œsophagiennes. Ils peuvent également être utilisés afin de poser l'indication d'un traitement, comme dans l'hépatite B.

Dans le même temps, le paradigme de l'irréversibilité de la cirrhose a définitivement été abandonné. La découverte de la possibilité d'une régression de la fibrose hépatique a créé un besoin de réévaluation que seuls les tests non-invasifs sont à même de pourvoir, par leur reproductibilité.

Une indication émergente de l'utilisation des marqueurs invasifs se développe actuellement dans ce contexte : celle de pouvoir mesurer la régression de la fibrose hépatique. La recherche dans ce domaine a pu se développer récemment avec le développement des antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C permettant d'obtenir une RVS quasi-systématique.

Nous avons vu précédemment qu'après RVS le pronostic des patients s'améliore avec un moindre risque de décompensation hépatique et une diminution, mais non disparition, de l'incidence du CHC. De cela découle la recommandation actuelle de surveiller les patients classés fibrose sévère ( $\geq$  F3) à l'évaluation non-invasive en pré-thérapeutique par une échographie semestrielle.

Cependant nous ne savons pas à l'heure actuelle comment correctement identifier les patients qui vont présenter des complications malgré l'éradication virale et, ainsi, mieux cibler le dépistage.

Le rôle potentiel des marqueurs non-invasifs pourrait être celui d'aider à l'identification de ces patients et ainsi, permettre d'alléger de façon sûre la surveillance d'une partie de cette population grandissante.

Que savons-nous de l'évolution après RVS des marqueurs non-invasifs de fibrose dans la littérature ?

La première chose qui transparaît est l'amélioration significative des marqueurs non-invasifs de fibrose après RVS.

En 2009 Ogawa et al. [161] retrouvent une diminution significative du FS par rapport à la baseline chez les répondeurs de -16.2% à la fin du traitement, -32.2% à 24 semaines et -43.5% à 96 semaines comparé aux non-répondeurs (-7.2% à la fin du traitement, -2.1% à 24 semaines et +17.3% à 96 semaines).

Pour les marqueurs biologiques, dès 2002 Poynard et al. rapportent une diminution significative du « liver fibrosis index », plus tard nommé FibroTest®, chez les patients présentant une réponse virale soutenue sous IFN [162]. Il s'agissait de 17 patients, présentant une hépatite C chronique sans cirrhose prouvée par une biopsie : le FT passait de  $0,33 \pm 0,06$  à la baseline à  $0,18 \pm 0,06$  à la 72<sup>ème</sup> semaine (pour les 82 non-répondeurs :  $0,41 \pm 0,03$  à la baseline contre  $0,44 \pm 0,03$  à la 72<sup>ème</sup> semaine). Ces résultats sont confirmés en 2003 par une nouvelle étude réalisée sur un plus grand effectif : 184 patients avec RVS sous IFN + Ribavirine avaient une baisse significative de la valeur du FT après traitement comparé à la baseline ( $0,39 \pm 0,02$  vs  $0,28 \pm 0,02$  à la 72<sup>ème</sup> semaine) par rapport aux 126 non répondeurs ( $0,59 \pm 0,03$  à la baseline,  $0,55 \pm 0,02$ , à la 72<sup>ème</sup> semaine) [163].

Si cette baisse est initialement mise en évidence tout stade de fibrose initial confondu, elle est également confirmée chez les patients présentant une fibrose avancée au diagnostic voire une cirrhose. En effet, Hezode et al. [164] rapportent dans une étude prospective multicentrique réalisée sur 91 patients présentant une fibrose avancée (avec comme seuil retenu une valeur de FS > 7 kPa) une diminution significative des valeurs du FS à 12 et 24 semaines de traitement uniquement chez les patients avec RVS.

Qu'en est-il des autres marqueurs biologiques de fibrose ? Robert J Fontana et al. ont étudié en 2009 l'évolution de 4 marqueurs directs de fibrose après traitement antiviral par IFN et Ribavirine dans une population de 456 patients présentant une cirrhose ou une fibrose avancée (score d'Ishak  $\geq 3$ ) [174]. Il s'agissait d'YKL-40, TIMP-1, PIIINP, et de l'acide hyaluronique, dosés à 24, 48 et 72 semaines après la fin du traitement. Il est montré dans cette étude que ces 4 marqueurs diminuent de façon significative à la semaine 72 chez les patients répondeurs par rapport aux non répondeurs.

En 2010 Martinez et al. rapportent une diminution significative du ELF score, APRI et FIB-4 après traitement par IFN + Ribavirine chez les patients présentant une réponse virale soutenue par rapport aux non répondeurs. L'évaluation était faite de façon précoce à 24 semaines et l'effectif était de 161 patients [165].

Ces premiers résultats peuvent être considérés comme cohérents avec la régression de la fibrose hépatique, même à un stade avancé, constaté au niveau histologique après RVS.

On voit cependant que l'évaluation des marqueurs non-invasifs après traitement est très précoce dans ces études. Se pose la question de l'influence de la diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire sous IFN sur l'interprétation de ces résultats, notamment au niveau des valeurs du Fibroscan.

D'ailleurs Ogawa et al. [161] montrent bien que chez les non répondeurs, il existe aussi une diminution significative du FS chez les patients présentant une « réponse biologique » définie comme des ALAT constamment < 30 UI/L évaluée de façon mensuelle. Ceci est un argument pour dire que la baisse du FS à court terme après traitement est surtout due à la réduction de l'activité nécrotico-inflammatoire et non à la régression de la fibrose. Vergniol et al. confirment également en 2009 une baisse significative des valeurs du FS après traitement par IFN et Ribavirine, quel que soit la réponse virologique, par rapport aux patients ne recevant aucun traitement [166].

Les conclusions de Sobesky et al. [167] en 1999 vont à l'encontre du fait que les résultats du FS soient considérés comme ininterprétables en raison de la régression concomitante de l'inflammation. En effet, ils avaient comparé la progression de la fibrose hépatique par réalisation de biopsies successives avant et après traitement par IFN. Les patients traités, qu'ils soient répondeurs ou non, présentaient une régression significative de la fibrose évaluée selon METAVIR par rapport aux patients non traités.

Il semble donc difficile de savoir si la baisse initiale des valeurs du FS est due à une régression de l'inflammation ou réellement à une régression de la fibrose. Dans ce contexte, effectuer une mesure du FS trop précocement après la fin du traitement semble avoir peu de sens.

En 2013 Poynard et al. [168] étudient l'évolution du FT sur le long terme après traitement par IFN + Ribavirine. Il est considéré qu'une baisse du FT de 0,2 points correspond à une régression de la fibrose d'un stade METAVIR. Le suivi moyen était de 6,3 ans. A 10 ans, parmi les 415 patients présentant une fibrose avancée au diagnostic (considérée comme  $\geq$  F2), sur les 108 patients en RVS 49% voient leur fibrose régresser, contre seulement 23% chez les non répondeurs ( $p < 0,001$ ). On peut noter qu'ici la définition d'une fibrose sévère diffère de celle habituellement retenue, c'est-à-dire

une fibrose  $\geq$  F3. De plus il est montré un résultat surprenant : 45% des patients présentant initialement une fibrose  $\geq$  F2 non traités ont également une régression de la fibrose à 10 ans ( $p=0,39$  vs RVS).

On voit donc que les marqueurs non-invasifs peuvent s'améliorer après RVS et cela sur le long terme, mais cette baisse correspond-elle à une régression réelle de la fibrose ?

Dans ces différentes études les résultats obtenus à l'aide des marqueurs non-invasifs sont rarement couplés à ceux de biopsies hépatiques.

Pour les marqueurs biologiques, on peut citer celle de Poynard et al. en 2003 [163] dans laquelle les patients bénéficiaient d'une biopsie à la baseline et à la 72<sup>ème</sup> semaine avec évaluation de la fibrose selon METAVIR. Il est mis en évidence une concordance entre les variations du FT et le stade de fibrose. A la baseline, 32 patients ont une cirrhose. A 2 ans, chez les 15 patients toujours F4 on ne note pas de modification significative du FT ( $0.67\pm 0.05$  vs.  $0.64\pm 0.05$ ). Pour 17 patients, il y a une amélioration d'au moins un stade constatée à la biopsie des 2 ans. Ces patients ont une amélioration significative du FT qui passe de 0.68 à 0.44 pour une amélioration de 3 stades de fibrose, de 0.60 à 0.47 pour une amélioration de 2 stades de fibrose et de 0.61 à 0.56 pour une amélioration d'un stade de fibrose. Chez les 11 patients progressant au cours du suivi avec une cirrhose à la biopsie des 2 ans, il existe une augmentation non significative de la valeur du FibroTest.

Pour le FS il existe une seule étude comparant l'évolution histologique de façon concomitante et s'intéressant à la performance du test après RVS. Il s'agit de celle réalisée par D'Ambrosio et al. en 2013. 33 patients atteints d'hépatite chronique C compliquée de cirrhose compensée bénéficiaient d'une biopsie couplée à la mesure de l'élasticité hépatique en pré-traitement et 61 mois en moyenne après RVS. Le seuil retenu pour définir la présence d'une cirrhose était de 12 kPa. Le FS était inférieur à ce seuil chez 5 patients (38%) classés F4 par la biopsie en post-RVS, et chez 19 patients (98%) classés F3 histologiquement. La sensibilité du FS à détecter une cirrhose en post-RVS était donc faible, de 61% (spécificité : 95%).

On comprend qu'à l'aune des connaissances actuelles il est impossible de recommander l'usage des tests non-invasifs de fibrose dans le suivi des patients.

Des questions persistent : comment apporter la preuve qu'une amélioration des résultats des test non-invasifs correspond à une réelle amélioration de la fibrose ? Quelles seraient les valeurs seuils à retenir pour chaque test permettant de définir une régression de la fibrose ? De même, quels seraient les seuils permettant de prédire un risque faible de complication hépatique en post-RVS ?

Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour apporter des réponses à ces questions et peut-être pouvoir trouver une place aux tests non-invasifs dans le suivi au long cours des patients guéris de l'hépatite C, voir des patients porteurs d'hépatopathie chronique toute cause confondue.

## 2 Article

### 2.1 Titre, auteurs et affiliations

# Dissociated evolution over time of non-invasive liver fibrosis markers after sustained virological response in HCV positive patients with severe fibrosis or cirrhosis

Raphaëlle Riffault<sup>1</sup>, Mouni Bensenane-Oussalah<sup>1</sup>, Véronique Venard<sup>2</sup>, Abderrahim Oussalah<sup>3</sup>, Jean-Pierre Bronowicki<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'Hépatogastroentérologie, Université de Lorraine, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

<sup>2</sup> Laboratoire de virologie, Université de Lorraine, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

<sup>3</sup> Laboratoire de biochimie, Université de Lorraine, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy

## 2.2 Introduction

In the era of direct-acting antiviral (DAA) treatment, hepatitis C virus (HCV) cure has become the norm. Despite this, it is still recommended to continue surveillance of hepatocellular carcinoma (HCC) by ultrasound every 6 months after sustained virological response (SVR) in all patients with advanced fibrosis or cirrhosis at baseline [169]. However, regression of fibrosis may occur after SVR, even in cirrhotic patients [39] [153] [154]. Regression of fibrosis is associated with a decreased risk of complications [155] [156] [157] [158]. Differentiate patients with significant fibrosis after SVR from those with fibrosis regression may be helpful for targeting surveillance only to the population which remains at high risk of complications despite viral eradication. This requires a regular reassessment of fibrosis. Liver biopsy (LB), the gold-standard for the assessment of liver fibrosis, is an invasive and risky procedure [44] [45] that can misclassify liver fibrosis due to sampling error [47] [48]. A major advantage of non-invasive tests, compared to liver biopsy, is that they can be easily repeated overtime. Thus, they could be used to monitor response to treatment and to evaluate fibrosis regression. FibroTest® (FT), a serum biomarker, and liver stiffness (LS) measured by transient elastography (TE), are two well validated non-invasive tests for fibrosis assessment in chronic hepatitis C before treatment [169] [14] [68] [107] [106] [95]. Both are considered as prognostic factors [129] [130] [131]. Several studies have shown a rapid regression of LS values [161] [164] and fibrosis biomarkers after SVR [163] [167] [162]. However, the changing levels of ALT and inflammation of successfully treated HCV patients can confound results of TE or biomarkers. Indeed, the major component of the significant decrease observed in LS and biomarkers values is not just reversal of fibrosis but also reduction in liver injury, edema and inflammation. In one study that has examined reversal of cirrhosis in cirrhotic patients with pre- and post-treatment liver biopsies and LS after SVR, 24 % were classified METAVIR F1 or F2, 33% METAVIR F3 and 42% METAVIR F4. TE had a sensitivity of 61%, which makes TE a poor tool to be utilized clinically as evidence of cirrhosis regression [170]. In a prospective French cohort, which assess the evolution over time of FT after treatment, SVR was associated with slow regression of fibrosis 10 years later and with only 5% decrease in cirrhosis cases [168]. The use of non-invasive test after SVR is currently not recommended. Nevertheless, in routine practice, their measurement is often carried out, without being able to draw a conclusion on the results obtained. Many questions remain unanswered: is there a more reliable non-invasive marker than another? What would be the threshold for defining a low risk of liver complications? Should several markers be combined? The aim of this study was to report the concomitant evolution of LS and FT after SVR in patients with severe fibrosis or cirrhosis at diagnosis and treated with DAA.

## 2.3 Materials and methods

### Patients

All consecutive HCV positive patients with advanced fibrosis before the start of DAA and with SVR after DAA treatment, seen at the University Hospital of Nancy, between January 2014 and January 2018 were included in this retrospective analysis. Patients were identified from the DAA register of our hospital pharmacy. The start of treatment corresponded to the date of the first delivery of the DAA by the pharmacy.

In order to compare the evolution of the markers after SVR, we selected patients whose pre-therapeutic fibrosis assessment were concordant by FT and LS and followed by the same couple of markers over time. All patients had at least one TE and FT evaluation before and after DAA treatment. These patients were naïve of treatment or experienced failure after interferon +/- ribavirine +/- DAA. Patients with HBV or HIV co-infection and other chronic liver diseases, including liver transplantation before the period of follow-up, non-reliable or missing FT or LS, or less than a 6-month interval between fibrosis estimates were excluded.

Clinical and biological data were collected retrospectively from the patient's medical chart. The data collection has been completed until March 1, 2019.

### Non-invasive markers of liver fibrosis

Measurement of liver stiffness by transient elastography (FibroScan®, Echosens, Paris, France) was carried out by trained operators. Measurements were performed by M or XL probe as currently recommended [95]. The result was expressed in kilopascals (kPa) and was considered valid if the following criteria were met : a minimum of 10 valid measures, a success rate (number of valid measures / total number of measures) greater than 60% and an interquartile range (IQR) inferior to 30% of the median of the measures (M) ( $IQR/M \leq 0,3$ ). As previously published [91], the threshold values for no significant fibrosis, significant fibrosis, advanced fibrosis and cirrhosis were : < 7.1 kPa, 7.1-9.4 kPa, 9.5-12.4 kPa and  $\geq 12.5$  kPa, respectively. FibroTest® (Biopredictive, Paris, France) was measured the same day as TE. The threshold values for no significant fibrosis, significant fibrosis, advanced fibrosis and cirrhosis were < 0.49, 0.49 - 0.58, 0.59 - 0.74 and  $\geq 0.75$ , respectively.

Patients were included in the analysis if fibrosis evaluation before treatment showed TE  $\geq 9.5$  kPa and FS  $\geq 0.59$ .

**Statistic analysis**

Continuous variables were expressed as the median and IQR. Categorical variables are depicted as absolute numbers and percentages. Data were analyzed using two-tailed paired t-tests, Mann-Whitney Wilcoxon signed-rank tests, Fisher's exact test and linear regression. A p-value below 0.05 was considered statistically significant.

## 2.4 Results

### Patients characteristics

Among the 750 HCV+ patients treated by AAD, 293 had at least one non-invasive liver fibrosis marker compatible with advanced fibrosis and 143 had a concordant evaluation by TE and FT. Among the later, 82 had at least one liver fibrosis reassessment after SVR by TE and FT at the same time (**figure 1**). The characteristics of the study population (n=82) are shown in **Table 1**. The median age was of  $62.5 \pm 14$  years. The majority of patients were men (60%), 11% had diabetes mellitus and 19.5% had excessive alcohol consumption. Patients were infected by genotype 1 in 63% of cases and were treatment experienced in 71 % of cases.

**Table 1.** Baseline characteristics of the study population

Characteristics	Patients (n=82)
Age (year)	62.5 ± 14
Sexe	
Male (%)	49 (60)
Female (%)	33 (40)
Diabetes mellitus (%)	9 (11)
Excessive alcohol consumption (%)	16 (19.5)
Genotype	
1 (%)	52 (63)
2 (%)	5 (6)
3 (%)	12 (15)
4 (%)	3 (4)
5 (%)	1 (1)
Unknown (%)	9 (11)
Treatment naive	24 (29)
Prior treatment	58 (71)
Peginterferon + ribavirin	34
Peginterferon + ribavirin + protease inhibitor	14
Peginterferon + ribavirin + NS5a inhibitor	5
Peginterferon + ribavirin + NS5b inhibitor	5
Direct acting antiviral	
Sofosbuvir + simeprevir (%)	10 (12)
Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirin (%)	31 (38)
Sofosbuvir + ledipasvir +/- ribavirin (%)	29 (35)
Sofosbuvir + velpatasvir (%)	1 (1)
Sofosbuvir + ribavirin (%)	7 (9)
Elbasvir + grazoprevir (%)	2 (2)
Dasabuvir + ombitasvir / paritaprevir /ritonavir (%)	2 (2)

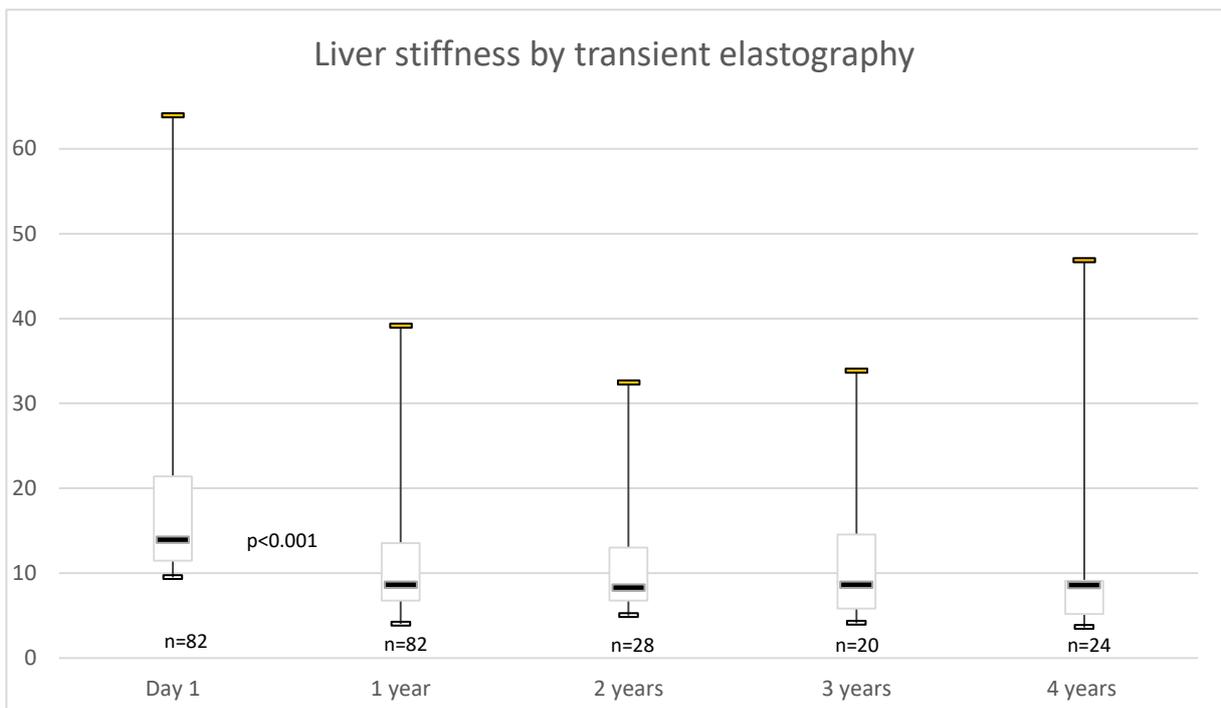
Pre-therapeutic liver fibrosis evaluations are summarized in **Table 2**. Evaluation was performed 4.6 months prior to initiation of treatment. The median value of the pre-treatment LS was  $13.9 \pm 9.9$  kPa. The median value of FT was  $0.79 \pm 0.18$ . The proportion of patients classified as cirrhotic was of 61% by TE, 67 % by FT and 46% by the 2 methods.

**Table 2.** Assessment of fibrosis prior DAA treatment.

	Patients (n=82)
<b>Transient elastography (TE)</b>	
Median value (kPa)	$13.9 \pm 9.9$
Advanced fibrosis (9.5 – 12.4 kPa) n (%)	32 (39)
Cirrhosis ( $\geq 12.5$ kPa) n (%)	50 (61)
<b>FibroTest® (FT)</b>	
Median value	$0.79 \pm 0.18$
Advanced fibrosis (0,59 – 0,74) (%)	27 (33)
Cirrhosis ( $\geq 0,75$ ) n (%)	55 (67)
<b>FT/TE concordance</b>	
Advanced fibrosis/advanced fibrosis n (%)	15 (18)
Advanced fibrosis /cirrhosis n (%)	12 (15)
Cirrhosis /advanced fibrosis n (%)	17 (21)
Cirrhosis /cirrhosis (%)	38 (46)

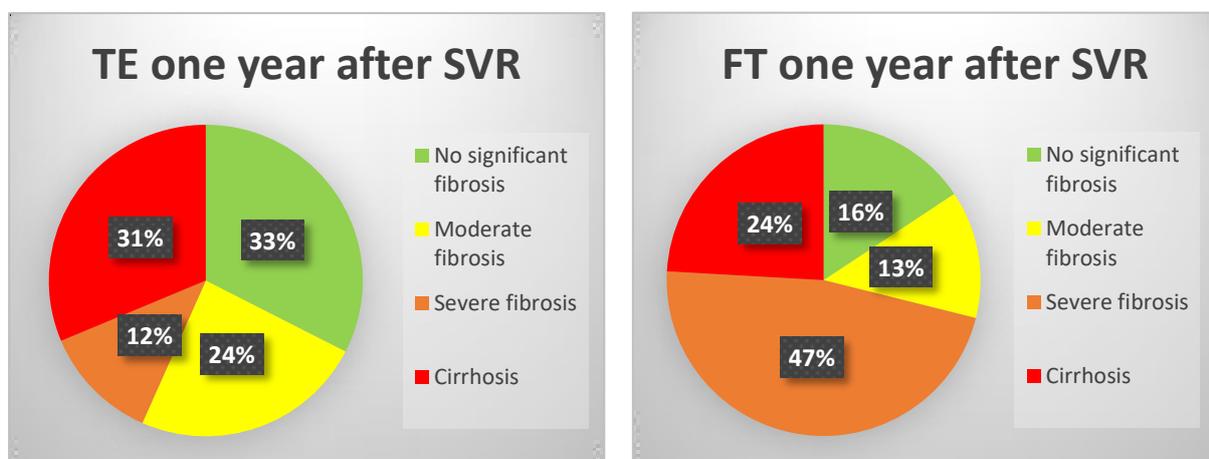
### Evaluation of the residual fibrosis after SVR

The average follow-up time was 43.3 months [14-58]. All patients were evaluated at 12 +/- 3 months, 23.5% (n=28) at 24 +/- 3 months, 17% (n=20) at 36 +/- 3 months and 20% (n=24) at 48 +/- 3 months. TE and FT variations over time after SVR are shown in **figure 2**. The mean value of TE decreased significantly from  $13.9 \pm 9.9$  kPa at baseline to  $8.6 \pm 6.8$  kPa one year after SVR ( $p < 0.001$ ), with a plateau beyond the first year. This finding equals a TE regression of 38% after SVR. The mean value of FT decreased from  $0.79 \pm 0.17$  at baseline to  $0.64 \pm 0.17$  at one year after SVR ( $p < 0.001$ ), with a plateau beyond the first year. This finding equals a FT regression of 19% after SVR



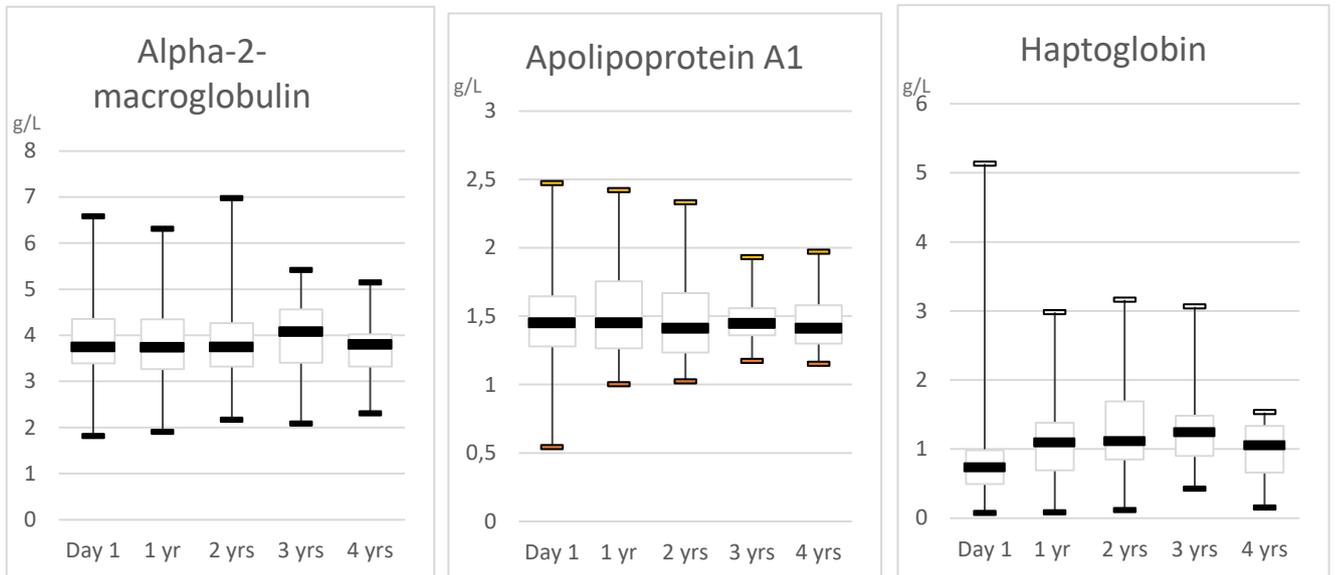
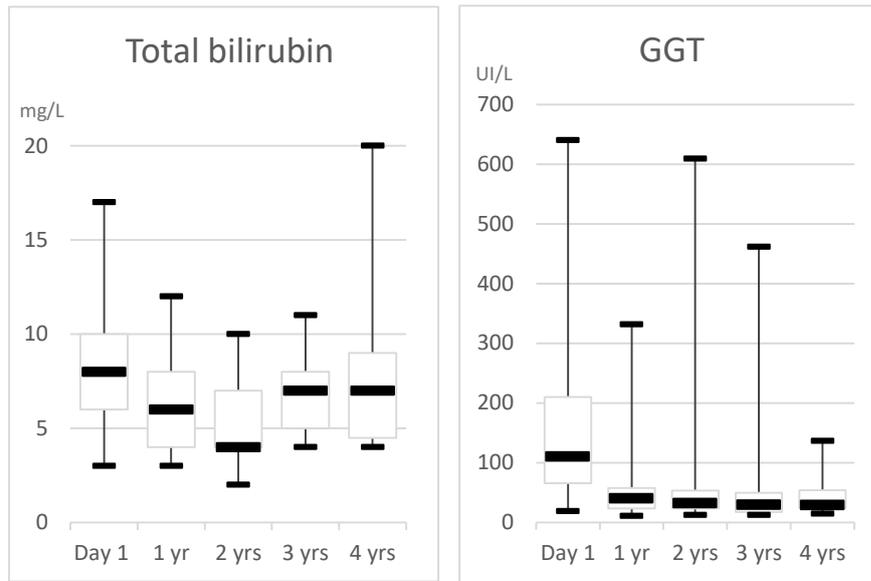
**Figure 2.** Evolution of liver stiffness by transient elastography and fibrotest over time after SVR

One year after SVR, significant differences of fibrosis classification by TE and FT were observed. Indeed, only 43% of patients were still classified as severe fibrosis by TE ( $\geq 9.5$  kPa) compared to 71 % by FT ( $\geq 0.59$ ) ( $p=0.0003$ ). Moreover, 33 % of patients were classified as having no significant fibrosis by TE ( $<7.1$  kPa) compared to 16% by FT ( $<0.49$ ) (**figure 3**). The 2 markers were concordant for absence of significant fibrosis in 5 cases (6%), for moderate fibrosis in 3 cases (4%), for severe fibrosis or cirrhosis in 26 cases (32%). Among the 27 patients classified as having no significant fibrosis by TE ( $LS < 7.1$  kPa), 18 (67%) were classified as having severe fibrosis or cirrhosis by FT ( $\geq 0.59$ ). On the other hand, among the 59 patients classified as having severe fibrosis or cirrhosis by FT, 18 (30.5 %) were classified as having no significant fibrosis by TE.



**Figure 3.** Fibrosis classification according transient elastography (TE) and FibroTest® (FT) one year after SVR.

The lower rate of fibrosis regression after SVR observed with Fibrotest® may be explained by the stability of alpha-2-macroglobuline and apolipoprotein A1 over time. Indeed, the mean value of alpha-2-macroglobuline was stable:  $3.75 \pm 0.97$  g/L at the baseline and  $3.74 \pm 4.35$  g/L,  $3.75 \pm 0.94$  g/L,  $4.08 \pm 1.16$  g/L,  $3.8 \pm 0,7$  g/L at 1, 2, 3 and 4 years after SVR respectively. The same was observed for apolipoprotein A1:  $1.45 \pm 0.37$  g/L at the baseline,  $1.45 \pm 0.49$  g/L,  $1.41 \pm 0.44$  g/L,  $1.45 \pm 0.20$  g/L and  $1.41 \pm 0.28$  g/L at 1,2,3 and 4 years after SVR. On the other hand, a significant decrease of GGT, total bilirubin and an increase of haptoglobin over time were observed (**figure 4**).



**Figure 4.** Longitudinal variation of each component of fibrotest®

## 2.5 Discussion

To our knowledge this is the first study looking at the correlation between the evolution of TE and FT after SVR in HCV+ patients with severe fibrosis. The evolution of these two markers of liver fibrosis after viral elimination has already been the subject of several publications which show that the mean values of TE and FT decrease significantly after SVR when studied separately [161] [163] [164]. This is confirmed in our study with a 38% regression of the TE mean value and a 19% regression of the FS mean value after SVR with a plateau beyond 1 year of follow up. However, we clearly show a dissociate evolution of TE and FT after SVR when patients were categorized by severity of fibrosis. Thus, the proportion of severe fibrosis decreased from 100 % to 43 % with TE and from 100 % to 71% with FT one year after SVR. Moreover, 33 % of patients were classified as having no significant fibrosis by TE (<7.1 kPa) compared to 16% by FT (<0.49). After SVR, the 2 markers remain concordant only in 42% of cases. Like in other studies, we confirm the rapid and dramatic decrease of LS in patient with SVR [164]. The changing levels of ALT and inflammation of successfully treated HCV patients can confound results of TE. Indeed, the major component of the significant decrease observed in LS and biomarkers values is not just reversal of fibrosis but also reduction in liver injury, edema and inflammation. TE improvements are overstated when compared to histologic staging. D'Ambrosio et al. has examined reversal of cirrhosis in 33 cirrhotic patients with pre- and post-treatment liver biopsies and LS after SVR. Among them 24 % were classified METAVIR F1 or F2 and 75% had still severe fibrosis (33% METAVIR F3 and 42% METAVIR F4). In this study, the sensitivity of TE was only of 61%, which makes TE a poor tool to be utilized clinically as evidence of cirrhosis regression [170]. More recently, 15 HCV+ patients with advanced fibrosis or cirrhosis treated by DAA underwent liver biopsy before and after SVR. Among them 13 had improved liver stiffness (to <9.5 kPa) but the post-SVR liver biopsies of only 4 patients showed F1-F2 while 11 patients showed F3-F4. On the other hand, morphometry of the first 11 biopsied patients revealed that 10 patients had an average 46% decrease in collagen content. The clinical and the prognostic significance of the decrease in collagen remain unclear [171]. We confirm the slow decrease of FT over time observed by Poynard et al [168]. The absence of decrease of alpha-2-macroglobuline and apolipoprotein A1 may explain this slow decrease and the lower proportion of patients who moved from significant fibrosis to absence of advanced fibrosis. Therefore, we can reasonably think that one of the two measurement methods is unfit to assess fibrosis after SVR. We hypothesize that FT allows for a more reliable assessment of post-treatment fibrosis. The arguments we can put forward are first those of literature. One example is the study by Poynard et al in 2003 [163]. Patients benefited from a LB before antiviral treatment and at the 72nd week of discontinuation of treatment with fibrosis evaluation according to METAVIR. There is evidence of a match between variations in FT and fibrosis

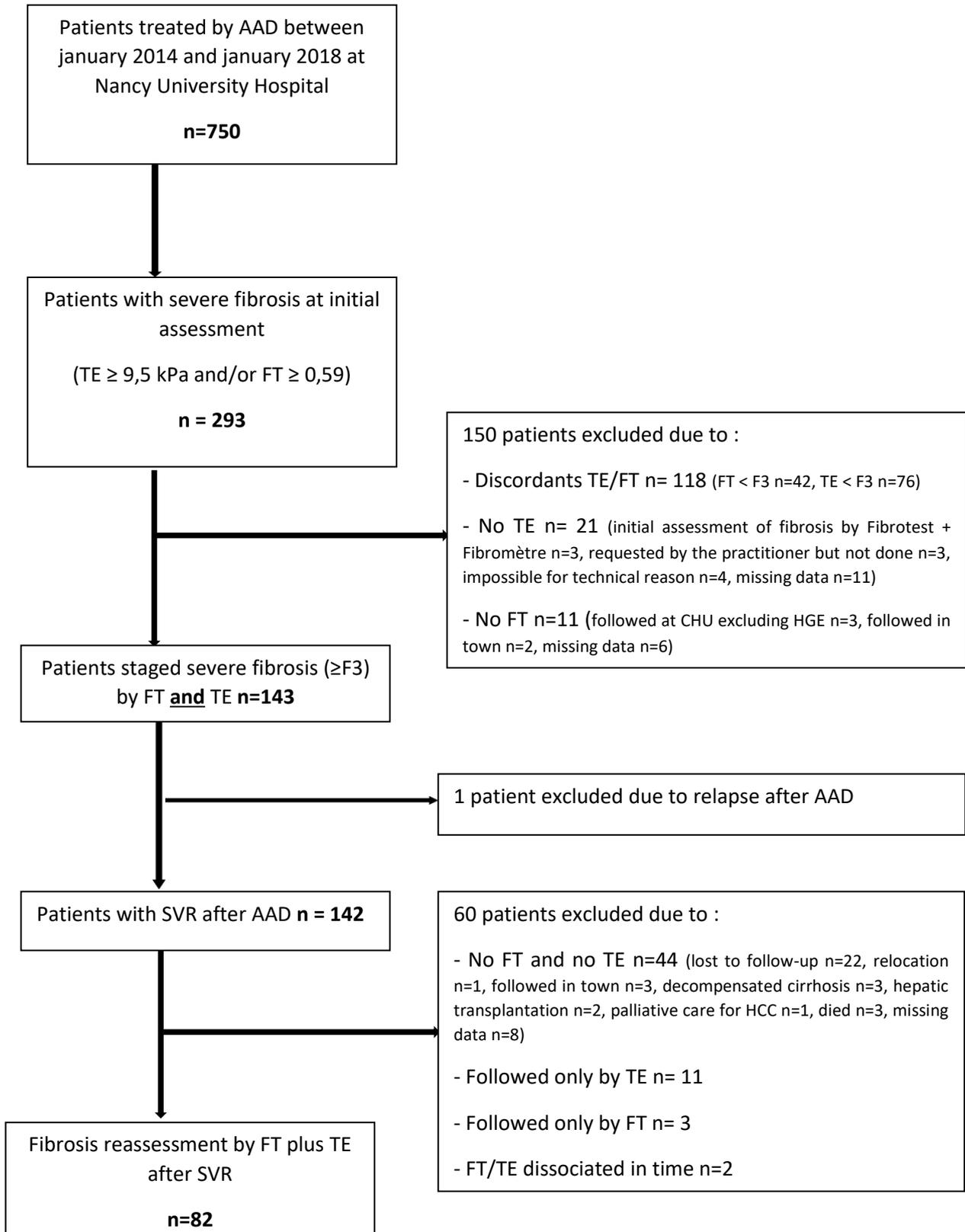
stage. Among patients with SVR 32 patients have cirrhosis at the baseline. After 2 years, 15 patients are still F4, in these patients there is no significant change in the FT (0.67-0.05 vs. 0.64-0.05). For 17 patients, there is an improvement of at least one stage found at the 2-year LB. These patients have a significant improvement in FT from 0.68 to 0.44 for an improvement of 3 stages of fibrosis, from 0.60 to 0.47 for an improvement of 2 stages of fibrosis and from 0.61 to 0.56 for an improvement of one stage of fibrosis. In the 11 patients progressing during follow-up with cirrhosis at the 2-year LB, there was a non-significant increase in the value of FT. The other arguments that we can make are taken from our study. Among 33 patients classified as severe fibrosis by FT and not by TE after SVR, one patient clearly has hemolysis (collapsed haptoglobin) distorting the FT. Among the remaining 32 patients, 38 % (12 patients) have obvious signs of cirrhosis : 6 patients with portal hypertension portal (thrombopenia, esophageal varices), 3 with a liver dysmorphism on MRI and 3 patients with severe fibrosis at LB performed for HCC assessment. Among these latter, FT classified them as persistent severe fibrosis (2 in F4 and 1 in F3) while TE classified all three F2.

There are limitations to our study. This is a retrospective, monocentric study with small number of people. Moreover, these results were not compared to the histological evaluation of fibrosis by liver biopsy which remains the gold-standard.

In conclusion, our study provides further evidence that evaluation of fibrosis after SVR by non-invasive methods cannot currently be recommended and therefore used to stratify the risk of liver complications in this population. However FT seems to be more reliable for assessing residual fibrosis after SVR. Studies on larger numbers and a comparison to histology are needed to draw strong conclusions. For the TE, an adaptation of thresholds defining the presence of severe fibrosis, lowered compared to those used in viremic patients, could be a lead. Other techniques for measuring liver, ultrasound (ARFI, pSWE) or MRI, have not yet been studied after SVR. Finally, it may be thought that an approach combining two non-invasive measures would improve the accuracy of diagnosis of severity of post-SVR fibrosis.

## 2.6 Figures

**Figure 1.** Flow chart



### 3 Conclusion

Les marqueurs non-invasifs de fibrose sont validés dans l'évaluation initiale de la sévérité de nombreuses hépatopathies, particulièrement les hépatites virales et notamment l'hépatite C, permettant à l'heure actuelle de se passer de biopsie hépatique dans de nombreuses situations.

La fibrose est un processus dynamique, en perpétuel équilibre entre fibrogenèse et fibrolyse. L'évaluation à un instant « t » est certes importante pour définir la présence d'une cirrhose et ainsi dépister ses complications mais ne reflète pas ce processus dynamique.

Dans l'hépatite C, on sait à présent que la fibrose peut régresser après élimination du virus, devenue la norme sous antiviraux à action directe, et que cela est corrélée à une diminution des complications hépatiques, de la mortalité hépatique et de la mortalité toute cause confondue. On constate cependant un risque résiduel de CHC motivant la réalisation d'un dépistage semestriel par échographie pour les patients présentant une fibrose sévère au diagnostic.

Les marqueurs non-invasifs de fibrose sont, par nature, facilement réitérables dans le temps. Ainsi, mesurer la régression de la fibrose par des mesures répétées est théoriquement possible, dans le but de classer les patients en termes de risque résiduel de complications hépatiques. L'intérêt est également économique, en permettant de déterminer quel patient nécessite un dépistage du CHC.

Cependant à l'heure actuelle, si l'on prend l'exemple de l'hépatite C, aucun marqueur non-invasif n'est recommandé après élimination du virus pour l'évaluation de la fibrose.

Leur évolution, prise individuellement, est connue après réponse virale soutenue : il a été mis en évidence dans plusieurs travaux une baisse significative des marqueurs non-invasifs chez les patients répondeurs par rapport aux patients non-répondeurs. On ne sait pas à l'heure actuelle interpréter cette baisse et si elle est corrélée à une réelle régression histologique de la fibrose.

De rares études ont comparé l'évolution des marqueurs non-invasifs à celle de l'évaluation histologique, sur de faibles effectifs, mettant en évidence des résultats concordants mais avec une sensibilité faible pour déterminer la présence d'une cirrhose résiduelle.

Dans notre étude nous avons étudié de façon rétrospective l'évolution combinée de deux types différents de marqueurs non-invasifs, l'un biologique, le FibroTest® et l'autre utilisant la mesure de l'élasticité hépatique, le FibroScan® après élimination du virus de l'hépatite C dans une population sélectionnée de patients présentant une fibrose sévère au diagnostic. Il s'agit de la première étude s'intéressant à ce sujet.

Dans notre étude les valeurs du FT et du FS diminuent de façon significative après réponse virale soutenue, ce qui est cohérent avec les données actuelles de la littérature.

A 1an, 43% des patients sont classés en fibrose sévère par le FS contre 71 % par le FT ( $p = 0,003$ ).

Notre étude permet d'affirmer, chez les patients ayant une fibrose sévère au diagnostic, qu'après RVS l'évaluation de la fibrose résiduelle par ces deux méthodes de mesures est discordante. Il y a significativement plus de patients restants classés fibrose sévère par le FT que par le FS.

Notre étude, sous un autre angle, apporte une preuve supplémentaire au fait que les tests non-invasifs de fibrose ne sont pas utilisables en l'état en post-RVS.

Cette étude comporte des limites : son caractère rétrospectif et monocentrique, son faible effectif au vu de données manquantes importantes et bien sûr l'absence de comparaison avec l'histologie.

Cependant elle a pour intérêt de relancer le débat : quels marqueurs pourraient alors être utilisés pour surveiller une hépatopathie dont le facteur causal est éradiqué ou du moins contrôlé ? Avec quels seuils ?

Ces questions ne se posent pas que dans le spectre de l'hépatite chronique C, dont l'éradication du virus est récemment devenue un objectif de l'OMS au vu des récents progrès sur le plan thérapeutiques. En effet elle se pose pour les hépatopathies toutes causes confondues, diagnostiquées maintenant plus précocement, toujours grâce aux marqueurs non-invasifs, au stade infraclinique d'hépatopathie chronique avancée compensée. D'autant que comme nous l'avons vu, ce stade précédant l'apparition de signes patents de cirrhose n'est pas dénué de morbidités.

Il est certain que les marqueurs non-invasifs semblent être des candidats idéaux.

Nous émettons ici l'hypothèse que le FT pourrait être un bon candidat, en cohérence avec les résultats déjà parus dans la littérature.

Nous avons pu voir qu'en cas de discordance de l'évaluation de la fibrose, classée fibrose sévère résiduelle par le FT et absence fibrose sévère par le FS que certains patients montraient des signes patents de cirrhose (thrombopénie, foie dysmorphique à l'imagerie, baisse du TP). Dans notre étude c'est le cas d'environ 40% des malades ainsi classés de façon discordante.

Nous pensons en effet, au vu des résultats de notre étude, que lorsque le FT classe un patient en fibrose sévère persistante après RVS, il convient de ne pas baisser la garde du dépistage du CHC, même si le FS s'est quant à lui effondré pour se normaliser.

En effet dans notre cohorte, trois patients ont présenté un CHC en post-RVS soit un risque résiduel de 3,7 %. Tout trois étaient classés en fibrose sévère résiduelle par le FibroTest® (deux patients F4 et un patient F3) et non par le FibroScan® (3 patients classés F2).

Cette vigilance est déjà en place avec le dépistage semestriel du CHC par échographie chez les patients présentant une fibrose sévère au diagnostic d'hépatite C, même après RVS. Ce dépistage est peu ciblé et à un coût. Rendre le diagnostic de fibrose résiduelle plus précis et plus fiable pourrait permettre d'affiner ce dépistage.

Reste à établir quels seuils en post RVS permettraient de définir un risque négligeable de complications hépatiques et ainsi permettre de se soustraire à une surveillance spécifique. Pour cela des études supplémentaires sont nécessaires. Une comparaison avec l'anatomopathologie pourrait alors être indispensable, réalisée lors d'une étude prospective.

Quelles sont les pistes pour l'avenir ?

Une première idée serait de combiner plusieurs marqueurs pour augmenter la performance diagnostique des tests non-invasifs en post-RVS.

Concernant le FibroScan®, pouvant être influencé par l'inflammation présente initialement, des seuils abaissés en post-RVS pourraient être une piste. Dans notre études les trois patients ayant présenté un CHC et qui étaient classés absence de fibrose sévère par le FibroScan® avaient tout de même une valeur non normalisée, à F2.

D'autres techniques sont en cours de développement pour évaluer la fibrose de façon non invasive, notamment d'autres techniques d'imagerie comme l'ARFI ou l'IRM hépatique. Elles n'ont pas encore été testées pour évaluer la fibrose résiduelle et pourraient être également des pistes pour l'avenir.

## 4 Bibliographie

- 1 Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;**2**:161–76. doi:10.1016/S2468-1253(16)30181-9
- 2 Bedossa P, Paradis V. Liver extracellular matrix in health and disease. *J Pathol* 2003;**200**:504–15. doi:10.1002/path.1397
- 3 Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, *et al.* Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**:2886–95. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.07057.x
- 4 Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. *Semin Liver Dis* 1990;**10**:1–10. doi:10.1055/s-2008-1040452
- 5 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;**25**:195–206. doi:10.1016/j.bpg.2011.02.005
- 6 Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008;**88**:125–72. doi:10.1152/physrev.00013.2007
- 7 Friedman SL, Roll FJ. Isolation and culture of hepatic lipocytes, Kupffer cells, and sinusoidal endothelial cells by density gradient centrifugation with Stractan. *Anal Biochem* 1987;**161**:207–18.
- 8 George J, Wang SS, Sevcsik AM, *et al.* Transforming growth factor-beta initiates wound repair in rat liver through induction of the EIIIA-fibronectin splice isoform. *Am J Pathol* 2000;**156**:115–24.
- 9 Paik Y-H, Schwabe RF, Bataller R, *et al.* Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003;**37**:1043–55. doi:10.1053/jhep.2003.50182
- 10 Safadi R, Ohta M, Alvarez CE, *et al.* Immune stimulation of hepatic fibrogenesis by CD8 cells and attenuation by transgenic interleukin-10 from hepatocytes. *Gastroenterology* 2004;**127**:870–82.
- 11 Winau F, Hegasy G, Weiskirchen R, *et al.* Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T cell responses. *Immunity* 2007;**26**:117–29. doi:10.1016/j.immuni.2006.11.011
- 12 Leroy V, Hilleret M-N, Sturm N, *et al.* Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;**46**:775–82. doi:10.1016/j.jhep.2006.12.013
- 13 Paradis V, Dargere D, Vidaud M, *et al.* Expression of connective tissue growth factor in experimental rat and human liver fibrosis. *Hepatology* 1999;**30**:968–76. doi:10.1002/hep.510300425
- 14 Canbay A, Friedman S, Gores GJ. Apoptosis: the nexus of liver injury and fibrosis. *Hepatology* 2004;**39**:273–8. doi:10.1002/hep.20051

- 15 Beaussier M, Wendum D, Schiffer E, *et al.* Prominent contribution of portal mesenchymal cells to liver fibrosis in ischemic and obstructive cholestatic injuries. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* 2007;**87**:292–303. doi:10.1038/labinvest.3700513
- 16 Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, *et al.* Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis. *J Hepatol* 2006;**45**:429–38. doi:10.1016/j.jhep.2006.04.014
- 17 Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, *et al.* The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. *Bull World Health Organ* 1977;**55**:521–40.
- 18 Ishak K, Baptista A, Bianchi L, *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;**22**:696–9.
- 19 Knodell RG, Ishak KG, Black WC, *et al.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology Baltim Md* 1981;**1**:431–5.
- 20 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology Baltim Md* 1996;**24**:289–93. doi:10.1002/hep.510240201
- 21 Kutami R, Girgrah N, Wanless I. The Laennec grading system for assessment of hepatic fibrosis: validation by correlation with wedged hepatic vein pressure and clinical features. *Hepatology* 2000.
- 22 Kim SU, Oh HJ, Wanless IR, *et al.* The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2012;**57**:556–63. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.029
- 23 Rojkind M, Ponce-Noyola P. The extracellular matrix of the liver. *Coll Relat Res* 1982;**2**:151–75.
- 24 Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, *et al.* An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006;**55**:569–78. doi:10.1136/gut.2005.084475
- 25 Calvaruso V, Burroughs AK, Standish R, *et al.* Computer-assisted image analysis of liver collagen: relationship to Ishak scoring and hepatic venous pressure gradient. *Hepatology Baltim Md* 2009;**49**:1236–44. doi:10.1002/hep.22745
- 26 Manousou P, Burroughs AK, Tsochatzis E, *et al.* Digital image analysis of collagen assessment of progression of fibrosis in recurrent HCV after liver transplantation. *J Hepatol* 2013;**58**:962–8. doi:10.1016/j.jhep.2012.12.016
- 27 Tsochatzis E, Bruno S, Isgro G, *et al.* Collagen proportionate area is superior to other histological methods for sub-classifying cirrhosis and determining prognosis. *J Hepatol* 2014;**60**:948–54. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.023
- 28 Yano M, Kumada H, Kage M, *et al.* The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology Baltim Md* 1996;**23**:1334–40. doi:10.1002/hep.510230607
- 29 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet Lond Engl* 1997;**349**:825–32.

- 30 Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;**30**:1054–8. doi:10.1002/hep.510300409
- 31 Powell LW, Kerr JF. Reversal of “cirrhosis” in idiopathic haemochromatosis following long-term intensive venesection therapy. *Australas Ann Med* 1970;**19**:54–7.
- 32 Wanless IR. Use of corticosteroid therapy in autoimmune hepatitis resulting in the resolution of cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2001;**32**:371–2.
- 33 Kaplan MM, DeLellis RA, Wolfe HJ. Sustained biochemical and histologic remission of primary biliary cirrhosis in response to medical treatment. *Ann Intern Med* 1997;**126**:682–8. doi:10.7326/0003-4819-126-9-199705010-00002
- 34 Marcellin P, Gane E, Buti M, *et al.* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet Lond Engl* 2013;**381**:468–75. doi:10.1016/S0140-6736(12)61425-1
- 35 Hammel P, Couvelard A, O’Toole D, *et al.* Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001;**344**:418–23. doi:10.1056/NEJM200102083440604
- 36 Iredale JP, Benyon RC, Pickering J, *et al.* Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998;**102**:538–49. doi:10.1172/JCI1018
- 37 Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, *et al.* Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatology* 2001;**35**:749–55.
- 38 Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;**124**:1599–607. doi:10.1043/0003-9985(2000)124<1599:ROHC>2.0.CO;2
- 39 Poynard T, McHutchison J, Davis GL, *et al.* Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;**32**:1131–7. doi:10.1053/jhep.2000.19347
- 40 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015;**64**:830–41. doi:10.1136/gutjnl-2014-306842
- 41 Hytioglou P, Theise ND. Regression of human cirrhosis: an update, 18 years after the pioneering article by Wanless *et al.* *Virchows Arch Int J Pathol* 2018;**473**:15–22. doi:10.1007/s00428-018-2340-2
- 42 Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, *et al.* Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatology* 2003;**39**:239–44.
- 43 Brunetti E, Silini E, Pistorio A, *et al.* Coarse vs. fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatology* 2004;**40**:501–6. doi:10.1016/j.jhep.2003.11.008

- 44 Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology* 2000;**32**:477–81. doi:10.1053/jhep.2000.16602
- 45 Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, *et al.* Liver biopsy. *Hepatology* 2009;**49**:1017–44. doi:10.1002/hep.22742
- 46 Association française pour l'étude du foie,. Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique. 2001.
- 47 Regev A, Berho M, Jeffers LJ, *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**:2614–8. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x
- 48 Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;**38**:1449–57. doi:10.1016/j.hep.2003.09.022
- 49 Rousselet M-C, Michalak S, Dupré F, *et al.* Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005;**41**:257–64. doi:10.1002/hep.20535
- 50 Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:1160–74. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30110.x
- 51 Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C, *et al.* Investigation of liver fibrosis in clinical practice. *Hepatology Res Off J Jpn Soc Hepatol* 2005;**32**:1–8. doi:10.1016/j.hepres.2005.03.001
- 52 Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, *et al.* Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatology* 2009;**50**:36–41. doi:10.1016/j.jhep.2008.07.039
- 53 Guécho J, Poupon RE, Giral P, *et al.* Relationship between procollagen III aminoterminal propeptide and hyaluronan serum levels and histological fibrosis in primary biliary cirrhosis and chronic viral hepatitis C. *J Hepatology* 1994;**20**:388–93.
- 54 Oberti F, Valsesia E, Pilette C, *et al.* Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;**113**:1609–16. doi:10.1053/gast.1997.v113.pm9352863
- 55 McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, *et al.* Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatology* 2000;**15**:945–51.
- 56 Leroy V, Monier F, Bottari S, *et al.* Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:271–9.
- 57 Walsh KM, Timms P, Campbell S, *et al.* Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases -1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis. *Dig Dis Sci* 1999;**44**:624–30.
- 58 Johansen JS, Møller S, Price PA, *et al.* Plasma YKL-40: a new potential marker of fibrosis in patients with alcoholic cirrhosis? *Scand J Gastroenterol* 1997;**32**:582–90.

- 59 Tran A, Benzaken S, Saint-Paul MC, *et al.* Chondrex (YKL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;**12**:989–93.
- 60 Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C, *et al.* Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;**14**:1133–41.
- 61 Pradat P, Alberti A, Poynard T, *et al.* Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatol Baltim Md* 2002;**36**:973–7. doi:10.1053/jhep.2002.35530
- 62 Poynard T, Munteanu M, Deckmyn O, *et al.* Applicability and precautions of use of liver injury biomarker FibroTest. A reappraisal at 7 years of age. *BMC Gastroenterol* 2011;**11**:39. doi:10.1186/1471-230X-11-39
- 63 Calès P, Veillon P, Konaté A, *et al.* Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008;**41**:10–8. doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.08.009
- 64 Fraser JRE, Gibson PR. Mechanisms by which food intake elevates circulating levels of hyaluronan in humans. *J Intern Med* 2005;**258**:460–6. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01564.x
- 65 Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, *et al.* Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet Lond Engl* 2001;**357**:1069–75. doi:10.1016/S0140-6736(00)04258-6
- 66 Halfon P, Bourliere M, Deydier R, *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;**101**:547–55. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00411.x
- 67 Rossi E, Adams L, Prins A, *et al.* Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2003;**49**:450–4.
- 68 Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, *et al.* Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;**3**:8. doi:10.1186/1476-5926-3-8
- 69 Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, *et al.* A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hepatol* 2002;**1**:3.
- 70 Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md* 2003;**38**:518–26. doi:10.1053/jhep.2003.50346
- 71 Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;**158**:807–20. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00005
- 72 Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, *et al.* Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatol Baltim Md* 2011;**53**:726–36. doi:10.1002/hep.24105

- 73 Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatol Baltim Md* 2002;**36**:986–92. doi:10.1053/jhep.2002.36128
- 74 Patel K, Gordon SC, Jacobson I, *et al.* Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;**41**:935–42. doi:10.1016/j.jhep.2004.08.008
- 75 Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, *et al.* Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;**127**:1704–13.
- 76 Sud A, Hui JM, Farrell GC, *et al.* Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatol Baltim Md* 2004;**39**:1239–47. doi:10.1002/hep.20207
- 77 Adams LA, Bulsara M, Rossi E, *et al.* Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;**51**:1867–73. doi:10.1373/clinchem.2005.048389
- 78 Calès P, Oberti F, Michalak S, *et al.* A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatol Baltim Md* 2005;**42**:1373–81. doi:10.1002/hep.20935
- 79 Lok ASF, Ghany MG, Goodman ZD, *et al.* Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatol Baltim Md* 2005;**42**:282–92. doi:10.1002/hep.20772
- 80 Islam S, Antonsson L, Westin J, *et al.* Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* 2005;**40**:867–72. doi:10.1080/00365520510015674
- 81 Fontana RJ, Kleiner DE, Bilonick R, *et al.* Modeling hepatic fibrosis in African American and Caucasian American patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Baltim Md* 2006;**44**:925–35. doi:10.1002/hep.21335
- 82 Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, *et al.* FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md* 2007;**45**:297–306. doi:10.1002/hep.21520
- 83 Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, *et al.* Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *Hepatol Baltim Md* 2008;**47**:789–98. doi:10.1002/hep.22099
- 84 Hui AY, Chan HL-Y, Wong VW-S, *et al.* Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005;**100**:616–23. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41289.x
- 85 Zeng M-D, Lu L-G, Mao Y-M, *et al.* Prediction of significant fibrosis in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B by a noninvasive model. *Hepatol Baltim Md* 2005;**42**:1437–45. doi:10.1002/hep.20960
- 86 Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, *et al.* FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatol Baltim Md* 2007;**46**:32–6. doi:10.1002/hep.21669

- 87 Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, *et al.* Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: The SHASTA index. *J Hepatol* 2005;**43**:78–84. doi:10.1016/j.jhep.2005.02.025
- 88 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatol Baltim Md* 2007;**45**:846–54. doi:10.1002/hep.21496
- 89 Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, *et al.* Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;**57**:1441–7. doi:10.1136/gut.2007.146019
- 90 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;**29**:1705–13.
- 91 Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;**48**:835–47. doi:10.1016/j.jhep.2008.02.008
- 92 FibroScan® Recommendations | FR.  
<https://www.echosens.com/fr/fibroscan/recommandations> (accessed 11 Jul 2019).
- 93 Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, *et al.* Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;**48**:606–13. doi:10.1016/j.jhep.2007.11.020
- 94 Das K, Sarkar R, Ahmed SM, *et al.* “Normal” liver stiffness measure (LSM) values are higher in both lean and obese individuals: a population-based study from a developing country. *Hepatol Baltim Md* 2012;**55**:584–93. doi:10.1002/hep.24694
- 95 European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;**63**:237–64. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006
- 96 Boursier J, Konate A, Guilluy M, *et al.* Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;**20**:693–701. doi:10.1097/MEG.0b013e3282f51992
- 97 Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, *et al.* Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;**56**:968–73. doi:10.1136/gut.2006.111302
- 98 Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, *et al.* Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatol Baltim Md* 2010;**51**:828–35. doi:10.1002/hep.23425
- 99 Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, *et al.* Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol* 2010;**20**:2390–6. doi:10.1007/s00330-010-1820-9
- 100 Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, *et al.* Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatol Baltim Md* 2012;**55**:199–208. doi:10.1002/hep.24624

- 101 Millonig G, Friedrich S, Adolf S, *et al.* Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010;**52**:206–10. doi:10.1016/j.jhep.2009.11.018
- 102 Arena U, Vizzutti F, Corti G, *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatol Baltim Md* 2008;**47**:380–4. doi:10.1002/hep.22007
- 103 Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, *et al.* Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatol Baltim Md* 2008;**48**:1718–23. doi:10.1002/hep.22577
- 104 Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D, *et al.* Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol* 2013;**19**:516–22. doi:10.3748/wjg.v19.i4.516
- 105 Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C, *et al.* Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatol Baltim Md* 2013;**58**:65–72. doi:10.1002/hep.26343
- 106 Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, *et al.* Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatol Baltim Md* 2006;**44**:1511–7. doi:10.1002/hep.21420
- 107 Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;**134**:960–74. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.034
- 108 Bota S, Herkner H, Sporea I, *et al.* Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2013;**33**:1138–47. doi:10.1111/liv.12240
- 109 Poynard T, Munteanu M, Luckina E, *et al.* Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J Hepatol* 2013;**58**:928–35. doi:10.1016/j.jhep.2012.12.021
- 110 Talwalkar JA, Yin M, Fidler JL, *et al.* Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: Emerging clinical applications. *Hepatology* 2008;**47**:332–42. doi:10.1002/hep.21972
- 111 Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, *et al.* Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2015;**13**:440-451.e6. doi:10.1016/j.cgh.2014.09.046
- 112 Castéra L, Vergniol J, Foucher J, *et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;**128**:343–50. doi:10.1053/j.gastro.2004.11.018
- 113 Zarski J-P, Sturm N, Guechot J, *et al.* Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol* 2012;**56**:55–62. doi:10.1016/j.jhep.2011.05.024
- 114 Degos F, Perez P, Roche B, *et al.* Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;**53**:1013–21. doi:10.1016/j.jhep.2010.05.035

- 115 Castéra L, Sebastiani G, Le Bail B, *et al.* Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;**52**:191–8. doi:10.1016/j.jhep.2009.11.008
- 116 Ducancelle A, Leroy V, Vergniol J, *et al.* A Single Test Combining Blood Markers and Elastography is More Accurate Than Other Fibrosis Tests in the Main Causes of Chronic Liver Diseases. *J Clin Gastroenterol* 2017;**51**:639–49. doi:10.1097/MCG.0000000000000788
- 117 Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C.pdf. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf) (accessed 11 Jul 2019).
- 118 Haute Autorité de Santé. Evaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique. 2014;:136.
- 119 Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, *et al.* Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;**1**:CD010542. doi:10.1002/14651858.CD010542.pub2
- 120 Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, *et al.* Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;**56**:198–208. doi:10.1002/hep.25599
- 121 Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, *et al.* Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;**146**:970–9; quiz e15-16. doi:10.1053/j.gastro.2013.12.030
- 122 Romanque P, Stickel F, Dufour J-F. Disproportionally high results of transient elastography in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2008;**28**:1177–8. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01743.x
- 123 Shi K-Q, Fan Y-C, Pan Z-Z, *et al.* Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2013;**33**:62–71. doi:10.1111/liv.12003
- 124 Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, *et al.* Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;**45**:1290–7. doi:10.1002/hep.21665
- 125 de Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;**63**:743–52. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022
- 126 Kuo Y-H, Lu S-N, Hung C-H, *et al.* Liver stiffness measurement in the risk assessment of hepatocellular carcinoma for patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2010;**4**:700–6. doi:10.1007/s12072-010-9223-1
- 127 Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, *et al.* Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. *J Clin Gastroenterol* 2008;**42**:839–43.
- 128 Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, *et al.* Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;**49**:1954–61. doi:10.1002/hep.22870

- 129 Macías J, Camacho A, Von Wichmann MA, *et al.* Liver stiffness measurement versus liver biopsy to predict survival and decompensations of cirrhosis among HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS Lond Engl* 2013;**27**:2541–9. doi:10.1097/QAD.0b013e32836381f3
- 130 Pang JXQ, Zimmer S, Niu S, *et al.* Liver stiffness by transient elastography predicts liver-related complications and mortality in patients with chronic liver disease. *PLoS One* 2014;**9**:e95776. doi:10.1371/journal.pone.0095776
- 131 Ngo Y, Munteanu M, Messous D, *et al.* A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2006;**52**:1887–96. doi:10.1373/clinchem.2006.070961
- 132 Nunes D, Fleming C, Offner G, *et al.* Noninvasive markers of liver fibrosis are highly predictive of liver-related death in a cohort of HCV-infected individuals with and without HIV infection. *Am J Gastroenterol* 2010;**105**:1346–53. doi:10.1038/ajg.2009.746
- 133 Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;**244**:359–62. doi:10.1126/science.2523562
- 134 Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, *et al.* The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology Baltim Md* 2014;**59**:109–20. doi:10.1002/hep.26639
- 135 Wang CC, Krantz E, Klarquist J, *et al.* Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis* 2007;**196**:1474–82. doi:10.1086/522608
- 136 Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, *et al.* Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology Baltim Md* 2008;**48**:418–31. doi:10.1002/hep.22375
- 137 Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatology* 2014;**61**:S58–68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012
- 138 Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Haute Aut. Santé. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1050355/fr/strategies-de-depistage-biologique-des-hepatites-virales-b-et-c) (accessed 15 Jul 2019).
- 139 EASL Recommendations: Treatment of Hepatitis C (2018). EASL- Home Hepatology. Eur. Assoc. Study Liver. <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/> (accessed 15 Jul 2019).
- 140 Pradat P, Virlogeux V, Trépo E. Epidemiology and Elimination of HCV-Related Liver Disease. *Viruses* 2018;**10**. doi:10.3390/v10100545
- 141 Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, *et al.* Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet Lond Engl* 2011;**378**:571–83. doi:10.1016/S0140-6736(11)61097-0
- 142 Prévalence de l'hépatite C. /maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c/articles/prevalence-de-l-hepatite-c (accessed 16 Jul 2019).

- 143 Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, *et al.* The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. *PLoS One* 2015;**10**:e0126920. doi:10.1371/journal.pone.0126920
- 144 Jauffret2013BEH\_Coquelicot2.pdf. [http://www.pierre-nicole.com/wp-content/uploads/2014/07/Jauffret2013BEH\\_Coquelicot2.pdf](http://www.pierre-nicole.com/wp-content/uploads/2014/07/Jauffret2013BEH_Coquelicot2.pdf) (accessed 16 Jul 2019).
- 145 for the ANRS-Prevagay group, Vaux S, Chevaliez S, *et al.* Prevalence of hepatitis C infection, screening and associated factors among men who have sex with men attending gay venues: a cross-sectional survey (PREVAGAY), France, 2015. *BMC Infect Dis* 2019;**19**. doi:10.1186/s12879-019-3945-z
- 146 World Health Organization, Global Hepatitis Programme. *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection.* 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531733/> (accessed 17 Jul 2019).
- 147 The Kirby Institute. Monitoring hepatitis C treatment uptake in Australia (Issue 8). <https://kirby.unsw.edu.au/report/monitoring-hepatitis-c-treatment-uptake-australia-issue-8-december-2017>
- 148 Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol* 2013;**11**:482–96. doi:10.1038/nrmicro3046
- 149 Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection | NEJM. [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1512610?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1512610?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov) (accessed 17 Jul 2019).
- 150 Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26575258> (accessed 17 Jul 2019).
- 151 Puoti M, Foster GR, Wang S, *et al.* High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1–6 patients without cirrhosis. *J Hepatol* 2018;**69**:293–300. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.007
- 152 Wyles D, Poordad F, Wang S, *et al.* Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial: Viral Hepatitis. *Hepatology* 2018;**67**:514–23. doi:10.1002/hep.29541
- 153 Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, *et al.* Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008;**149**:399–403. doi:10.7326/0003-4819-149-6-200809160-00006
- 154 Marcellin P, Boyer N, Gervais A, *et al.* Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997;**127**:875–81. doi:10.7326/0003-4819-127-10-199711150-00003
- 155 Nahon P, Bourcier V, Layese R, *et al.* Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology* 2017;**152**:142-156.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.09.009

- 156 Lleo A, Aglitti A, Aghemo A, *et al.* Predictors of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients treated with direct acting antivirals. *Dig Liver Dis* 2019;**51**:310–7. doi:10.1016/j.dld.2018.10.014
- 157 Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, *et al.* A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2011;**9**:509-516.e1. doi:10.1016/j.cgh.2011.03.004
- 158 Carrat F, Fontaine H, Dorival C, *et al.* Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl* 2019;**393**:1453–64. doi:10.1016/S0140-6736(18)32111-1
- 159 Rinella ME, Sanyal AJ. NAFLD in 2014: Genetics, diagnostics and therapeutic advances in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;**12**:65–6. doi:10.1038/nrgastro.2014.232
- 160 van Leeuwen DJ, Howe SC, Scheuer PJ, *et al.* Portal hypertension in chronic hepatitis: relationship to morphological changes. *Gut* 1990;**31**:339–43. doi:10.1136/gut.31.3.339
- 161 Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, *et al.* The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res* 2009;**83**:127–34. doi:10.1016/j.antiviral.2009.04.002
- 162 Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, *et al.* Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002;**9**:128–33.
- 163 Poynard T, McHutchison J, Manns M, *et al.* Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatol Baltim Md* 2003;**38**:481–92. doi:10.1053/jhep.2003.50319
- 164 Hézode C, Castéra L, Roudot-Thoraval F, *et al.* Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;**34**:656–63. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04765.x
- 165 Martinez SM, Fernández-Varo G, González P, *et al.* Assessment of liver fibrosis before and after antiviral therapy by different serum marker panels in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;**33**:138–48. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04500.x
- 166 Vergniol J, Foucher J, Castéra L, *et al.* Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat* 2009;**16**:132–40. doi:10.1111/j.1365-2893.2008.01055.x
- 167 Sobesky R, Mathurin P, Charlotte F, *et al.* Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. The Multivirc Group. *Gastroenterology* 1999;**116**:378–86. doi:10.1016/s0016-5085(99)70135-6
- 168 Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, *et al.* Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;**59**:675–83. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.015
- 169 Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, *et al.* Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet Lond Engl* 2001;**357**:1069–75. doi:10.1016/S0140-6736(00)04258-6

- 170 D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, *et al.* The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol* 2013;**59**:251–6. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.013
- 171 Pan JJ, Bao F, Du E, *et al.* Morphometry Confirms Fibrosis Regression From Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C. *Hepatol Commun* 2018;**2**:1320–30. doi:10.1002/hep4.1228

VU

NANCY, le **03 septembre 2019**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **05 septembre 2019**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10857**

NANCY, le **06 septembre 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RESUME DE LA THESE

**INTRODUCTION ET OBJECTIF :** Les marqueurs non-invasifs sont validés et recommandés dans l'évaluation de la fibrose avant mise en route du traitement antiviral dans l'hépatite chronique C. A contrario, aucune méthode n'est validée pour quantifier la régression de la fibrose après réponse virale soutenue (RVS), dont on pressent pourtant l'importance en termes de pronostic et l'implication potentielle dans le dépistage du carcinome hépato-cellulaire. Le but de notre étude était d'observer l'évolution concomitante de deux marqueurs non-invasifs de fibrose, FibroScan®(FS) et FibroTest® (FT), après RVS.

**METHODES :** 82 patients présentant une hépatite chronique C au stade de fibrose sévère à l'évaluation pré-thérapeutique et bénéficiant d'une réévaluation de la fibrose par FS et FT après RVS ont été inclus rétrospectivement entre janvier 2014 et janvier 2018. L'évolution combinée des deux marqueurs non-invasifs de fibrose a été étudiée par réalisation d'un test exact de Fisher. La comparaison des valeurs de chaque test avant et après RVS a été réalisée par le test des rangs signés de Wilcoxon.

**RESULTATS :** Les patients étaient principalement des hommes (59,8%) d'un âge médian de 62,5 ans, infectés par le génotype 1 (63%) en échec d'un précédent traitement antiviral (70,7%). En pré-thérapeutique, la valeur médiane de FS était de  $13,9 \pm 9,9$  kPa et celle du FT à  $0,79 \pm 0,18$ . 100% des patients avaient une réévaluation de la fibrose à 1 an (n=82), 23.5% (n=28) à 24 +/- 3 mois, 17% (n=20) à 36 +/- 3 mois et 20% (n=24) à 48 +/- 3 mois. A 1 an de la RVS, il est observé une régression de 38% de la valeur médiane du FS ( $8,6 \pm 6,8$  kPa,  $p < 0,001$ ) et de 19% de la valeur médiane du FT ( $0,64 \pm 0,17$ ,  $p < 0,001$ ) puis les deux marqueurs observaient un plateau. A 1 an, la proportion de patients restant classés fibrose sévère après RVS était plus importante lorsque l'évaluation était réalisée par FT plutôt que par FS : 71% vs 43% respectivement ( $p = 0,003$ ).

**CONCLUSION :** Après RVS, l'évolution concomitante du FS et du FT est dissociée chez les patients présentant une fibrose sévère à l'évaluation initiale, preuve supplémentaire que les tests non-invasifs de fibrose ne sont pas fiables pour évaluer la sévérité de la fibrose dans ce contexte.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Evolution of non-invasive markers of liver fibrosis in HCV + patients with sustained virological response initially classified as severe fibrosis at pre-therapeutic assessment.

---

**MOTS-CLES :** Réponse virale soutenue ; virus de l'hépatite C ; FibroScan® ; FibroTest® ; régression de la fibrose

---

**INTITULE ET ADRESSE :**

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---