

RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI NON-INVASIF DES MALADIES CHRONIQUES DU FOIE

ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

**COORDINATION :
PROFESSEUR VICTOR DE LÉDINGHEN**

SOMMAIRE

EDITORIAL

Pr Victor de Lédighen

► P. 001

GLOSSAIRE

► P. 004

1

CRITÈRES DE QUALITÉ DE LA MESURE DE L'ÉLASTICITÉ HÉPATIQUE

Pr Jérôme Boursier

► P. 006

2

DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE INFECTION CHRONIQUE PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B

Pr Vincent Leroy

► P. 016

3

DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE INFECTION CHRONIQUE PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C

Pr Albert Tran

► P. 036

4

DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE

Pr Jérôme Boursier

► P. 045

5

DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE HYPERFERRITINÉMIE

Pr Edouard Bardou-Jacquet

► P. 065

6

DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE

Dr Christophe Corpechot

► P. 079

7

DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE

Pr Olivier Chazouillères

► P. 094

SOMMAIRE

- | | | |
|----|--|----------|
| 8 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE
Dr Sara Lemoine | ► P. 109 |
| 9 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE HYPERTENSION PORTALE
Pr Dominique Thabut | ► P. 124 |
| 10 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE TUMEUR MALIGNE PRIMITIVE DU FOIE
Pr Nathalie Ganne-Carrié et Pr Pierre Nahon | ► P. 142 |
| 11 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE TUMEUR BÉNIGNE DU FOIE
Dr Jean-Charles Nault | ► P. 167 |
| 12 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE MALADIE VASCULAIRE DU FOIE
Pr Pierre-Emmanuel Rautou | ► P. 178 |
| 13 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE MALADIE GÉNÉTIQUE RARE DU FOIE
Dr Rodolphe Sobesky | ► P. 193 |
| 14 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF DE LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE
Pr Jérôme Dumortier | ► P. 211 |
| | LIENS D'INTÉRÊT | ► P. 230 |

DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF DES MALADIES CHRONIQUES DU FOIE

Coordination

Pr Victor de Lédighen

Présidents

Dr Marc Bourlière, Pr Christophe Bureau

Membres du groupe de travail

Tarik Asselah, Christophe Aubé, Jean-Claude Barbare, Edouard Bardou-Jacquet, Camille Besch, Jean-Frédéric Blanc, Jérôme Boursier, Charlotte Bouzbib, Christophe Bureau, Julien Calderaro, Bertrand Cariou, Christophe Cassinotto, Laurent Castéra, Xavier Causse, Julia Chalaye, Olivier Chazouillères, Stéphane Chevaliez, Audrey Coilly, Filomena Conti, Christophe Corpechot, Thông Dao, Marie Decraecker, Arnaud Del Bello, Jean-Charles Duclos-Vallée, Jérôme Dumortier, David Durantel, Laure Elkrief, François Faitot, Claire Francoz, Nathalie Ganne-Carrié, Boris Guiu, Jérôme Gournay, Olivier Guillaud, Maeva Guillaume, Houda Hamdi-Roze, Bertrand Hanslik, Alexandra Heurgue, Marie-Noëlle Hilleret, Arnaud Hocquelet, Pauline Houssel-Debry, Caroline Jezequel, Adrien Lannes, Guillaume Lassailly, Laurence Lavayssière, Sara Lemoine, Vincent Leroy, Alain Luciani, Lucile Moga, Pierre Nahon, Jean Nana, Jean-Charles Nault, Martine Neau-Cransac, Eric Nguyen-Khac, Frédéric Oberti, Isabelle Ollivier-Hourmand, Raluca Pais, Anita Paisant, Valérie Paradis, Aurélie Plessier, Domitille Poinot, Pascal Potier, Aurélie Poujois, Pierre-Emmanuel Rautou, Agnès Rode, Maxime Ronot, Dominique Roulot, Marika Rudler, Isaac Ruiz, Ephrem Salamé, Olivier Seror, Thomas Serste, Sarah Shili-Masmoudi, Sarra Smati, Rodolphe Sobesky, Philippe Sogni, Michael Soussan, Olivier Sutter, Florence Tanne, Dominique Thabut, Vincent Thibaut, Albert Tran, José Ursic-Bedoya, Valérie Vilgrain, Delphine Weil-Verhoeven, France Woimant.

Organisation, édition, communication

Bénédicte Vauban-Fradique, Nara Stefanelli

Ces recommandations ont pour objet d'aider les médecins et chirurgiens à assumer au mieux le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie en fonction des données de la littérature et des avis des experts. A ce jour, il n'existe pas de telles recommandations internationales. Ces recommandations s'adressent à un public large, et prennent en compte les spécificités françaises dans le domaine, sans tenir compte du remboursement, ou non, des méthodes recommandées.

ORGANISATION GÉNÉRALE ET MÉTHODOLOGIE DES RECOMMANDATIONS

Ces recommandations sont le résultat du travail d'un groupe d'experts réunis par le conseil d'administration de l'AFEF. Chaque expert a rempli une déclaration de liens d'intérêts. L'agenda du groupe a été fixé en amont. Dans un premier temps, avec les coordonnateurs, le comité d'organisation a défini les questions à traiter. C'est ainsi que 129 questions ont été validées. Il a ensuite désigné les experts en charge de chacune d'entre elles.

Chaque recommandation a été gradée par une lettre et un chiffre. La lettre représente le niveau de preuve de la recommandation, selon la classification de la Haute Autorité de Santé (Tableau 1). Le chiffre indique la force de la recommandation : 1, recommandation forte, 2, recommandation prudente.

Tableau 1. Niveau de preuve des recommandations (classification de la Haute Autorité de Santé)

GRADE DES RECOMMANDATIONS	NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE
A Preuve scientifique établie	• Essais comparatifs randomisés de forte puissance • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	• Essais comparatifs randomisés de faible puissance • Etudes comparatives non randomisées bien menées • Etudes de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	• Etudes cas-témoins • Etudes comparatives comportant des biais importants • Etudes rétrospectives • Séries de cas • Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)
D Avis d'experts	• Aucune étude disponible

Les propositions de recommandations ont été présentées et discutées une à une. Le but n'était pas d'aboutir obligatoirement à un avis unique et convergent des experts sur l'ensemble des propositions, mais de dégager les points de concordance et les points de divergence ou d'indécision. Chaque recommandation a alors été évaluée par chacun des experts et soumise à leur cotation individuelle à l'aide d'une échelle allant de 1 (désaccord total) à 9 (accord total). La cotation collective était établie selon une méthodologie GRADE grid. Pour valider une recommandation sur un critère, au moins 50% des experts devaient exprimer une opinion qui allait globalement dans la même direction, tandis que moins de 20% d'entre eux exprimaient une opinion contraire. Pour qu'une recommandation soit forte, au moins 70% des participants devaient avoir une opinion qui allait globalement dans la même direction. En l'absence d'accord fort, les recommandations étaient reformulées et, de nouveau, soumises à cotation dans l'objectif d'aboutir à un consensus.

SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

Le travail de synthèse des experts et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 316 recommandations. Parmi les 316 recommandations formalisées, après deux tours de cotation, un accord fort a été obtenu pour l'ensemble des recommandations.

L'AFEF remercie tous les membres de ces recommandations qui se sont impliqués durant 18 mois, sans compter ni leur temps ni leur énergie. Les 85 rédacteurs de ces recommandations sont d'horizons divers aussi bien dans leur spécialité (hépatologue, radiologue, chirurgien, pathologiste, virologue, biochimiste, chercheur...) que dans leur lieu d'exercice (Centre Hospitalier Universitaire, Centre Hospitalier Général, activité libérale). L'AFEF remercie aussi chaleureusement les deux présidents qui ont su, avec finesse, talent et discernement, guider les rédacteurs vers des recommandations claires et précises.

L'AFEF incite tous les médecins à se conformer à ces recommandations formalisées d'experts pour assurer une qualité des soins dispensés aux patients. Cependant, dans l'application de ces recommandations, chaque praticien doit exercer son jugement, prenant en compte son expertise et les spécificités de son établissement, pour déterminer la méthode d'intervention la mieux adaptée à l'état du patient dont il a la charge.

GLOSSAIRE

A

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFP	Alphafoetoprotéine
ALAT	Alanine aminotransférase
APRI	AST to platelet ratio index
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate aminotransférase
AUROC	Aire sous la courbe ROC

C

CAP	Controlled attenuation parameter
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CBP	Cholangite biliaire primitive
CPK	Créatine phosphokinase
CSP	Cholangite sclérosante primitive

E

EASL	European Association for the Study of the Liver
ELF	Enhanced liver fibrosis

G

GGT	Gamma-glutamyl transférase
-----	----------------------------

H

HbA1C	Hémoglobine glycosylée
HLA	Human leukocyte antigen
HNF	Hyperplasie nodulaire focale
HTP	Hypertension portale

I

INR	International normalized ratio
IRM	Imagerie par résonance magnétique

M

MELD	Model for end stage liver disease
------	-----------------------------------

N

N	Limite supérieure de la normale
NASH	Non-alcoholic steato-hepatitis ou stéatohépatite non alcoolique
NFS	NAFLD fibrosis score

T

TDM	Tomodensitométrie
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt
TP	Taux de prothrombine
TSH	Thyroid-stimulating hormone

V

VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite D
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VO	Varices œsophagiennes

1 | CRITÈRES DE QUALITÉ DE LA MESURE DE L'ÉLASTICITÉ HÉPATIQUE

Coordonnateur : Jérôme Boursier (CHU Angers)

Rédacteur : Marie Decraecker (CHU Bordeaux)

Correspondance : Pr Jérôme Boursier, Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire, Angers.

Email : JeBoursier@chu-angers.fr

Le principe de l'élastographie hépatique repose sur la génération d'une onde de cisaillement dont la vitesse de propagation à travers le foie est directement proportionnelle à l'élasticité hépatique et corrélée à la gravité des maladies chroniques du foie. Comme pour tout examen médical, certaines précautions doivent être prises au préalable et durant la mesure de l'élasticité hépatique afin de s'assurer de la pertinence et de la significativité clinique des résultats obtenus. Par conséquent, les conditions liées au patient (état de jeûne, consommation d'alcool) ; à l'opérateur (expérience) et à la procédure de l'examen (site de mesure, choix de la sonde de FibroScan®, caractéristiques intrinsèques de l'examen) doivent être soigneusement connues et contrôlées afin d'optimiser la mesure de l'élasticité hépatique. Les différentes techniques de mesure de l'élasticité hépatique sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Différentes techniques de mesure de l'élasticité hépatique

TECHNIQUE	MÉTHODE	EXEMPLES	AVANTAGES	INCONVÉNIENTS
VTCE	Elastographie impulsionnelle	FibroScan (Echosens, France)	• Facile d'apprentissage et d'utilisation, au lit du patient • Critères de qualité bien définis • Bonne reproductibilité • Nombreuses études d'évaluation • Bonne performance pour le diagnostic de la fibrose hépatique • Excellente performance pour le diagnostic de cirrhose • Valeur pronostique au cours de la cirrhose	• Appareil spécifique • Taille de la ROI non modifiable • ROI de petite taille
Point SWE	Elastographie par ondes de cisaillement ponctuelles	• ARFI (Siemens Healthcare, Germany) • ElastPQ (Philips Healthcare, Netherlands) • Shear Wave Measurement (Hitachi Aloka Medical, Japan)	• Intégré dans un appareil d'échographie • Possibilité de choisir la localisation de la mesure • Performance identique à celle du FibroScan pour le diagnostic de la fibrose et de la cirrhose	• Unités en m/s seulement sur quelques appareils • Critères de qualité mal définis • ROI de très petite taille • Taille de la ROI non modifiable • Evaluation encore limitée • Peu d'études pronostiques
2D-SWE	L'élastographie par ondes de cisaillement bidimensionnelles	• ShearWave Elastography (SuperSonic Imagine, France) • Virtual Touch IQ (Siemens Healthcare, Germany) • Logiq E9 (GE Healthcare, UK) • Aplio 500 (Toshiba Medical Systems, UK)	• Intégré dans un appareil d'échographie • Taille de la ROI plus importante qu'avec les autres appareils • Taille de la ROI modulable • Mesure en temps réel • Grande échelle de valeurs (2 à 150 kPa) • Performance identique à celle du FibroScan pour le diagnostic de la fibrose et de la cirrhose	• Critères de qualité mal définis • Evaluation encore limitée • Peu d'études pronostiques
Elasto-IRM		• MR Touch (GE Healthcare, UK) • MRE (Philips Healthcare, Netherlands, Siemens Healthcare, Germany)	• Peut être intégrée à une machine d'IRM • Possibilité d'examiner tout le foie • Excellente performance pour le diagnostic de la fibrose et de la cirrhose	• Nécessite une IRM • Coût important • Faible disponibilité • Peu évaluée • Facteurs d'échec : obésité, claustrophobie

ROI : Region of interest (région d'intérêt)

ETAT DE JEÛNE

Plusieurs études ont évalué l'effet de la prise alimentaire sur la variation des mesures d'élasticité hépatique. Les valeurs d'élasticité hépatique sont significativement augmentées en condition post-prandiale pour la moitié des patients (1). Les valeurs sont maximales entre 15 et 60 minutes après la prise de repas (2-5), atteignant jusqu'à 20 à 40% de la valeur de référence (2,3,6,7) ; et se normalisaient en 2 à 3 heures (1,2,5,8). Il existe également une augmentation maximale des valeurs d'élasticité hépatique mesurées avec la technique d'élastographie par onde de cisaillement 2D (2D-SWE) avant la première heure post-prandiale (3,9), mais de moindre intensité, avec une augmentation moyenne de 10 à 20% (3,9,10). Comme pour le FibroScan®, la valeur d'élasticité hépatique mesurée retrouve son taux initial dans les deux heures (9). Lorsqu'elle est mesurée par résonance magnétique, la valeur d'élasticité hépatique augmente de 5 à 20% en période post-prandiale (11-13).

La diminution du flux sanguin hépatique artériel après la prise alimentaire est une réponse physiologique permettant l'augmentation du flux sanguin portal en période post-prandiale. Certains travaux ont mis en évidence une corrélation entre flux sanguin portal et variations des valeurs d'élasticité hépatique (6,11), mais d'autres n'ont pas confirmé ces résultats (3,7,8). Chez les patients atteints d'une maladie chronique du foie, la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® en période post-prandiale immédiate entraîne une surestimation de la fibrose hépatique pour environ un tiers d'entre eux (1,3). En conséquence, les sociétés savantes internationales recommandent d'effectuer une mesure de l'élasticité hépatique après un jeûne d'au moins deux heures (14,15).

Le CAP (Controlled Attenuation Parameter) évalue la stéatose hépatique par quantification de l'atténuation du signal ultrasonore lors de l'examen par FibroScan® (16,17). Les données disponibles sur les variations du CAP en condition post-prandiale demeurent contradictoires. Certains travaux ont montré une diminution significative de ses valeurs (4), tandis que d'autres ont montré une augmentation significative (3) ou une absence de modification (5,18).

CONSOMMATION D'ALCOOL

Les valeurs d'élasticité hépatique diminuent significativement et rapidement après la prise en charge de l'étiologie de l'hépatopathie, et ceci a été en particulier montré dans les hépatites virales chroniques (19,20). Cette diminution précoce est principalement due à la régression de l'inflammation et de la stéatose plutôt qu'à une amélioration immédiate de la fibrose. C'est également le cas pour la maladie du foie liée à l'alcool, pour laquelle des études montrent une diminution des valeurs d'élasticité hépatique d'environ 3 kPa dans le mois suivant le sevrage pour la moitié des patients (21-24). La mesure de l'élasticité hépatique pourrait continuer de s'améliorer jusqu'à 6 mois après la poursuite du sevrage de l'alcool, et jusqu'à 6 kPa (24). Par conséquent, une valeur d'élasticité hépatique doit être interprétée avec prudence dans cette situation afin d'éviter une sous-estimation de la fibrose hépatique (22,24). Une étude récente a montré que les valeurs du CAP diminuent également de façon significative chez 78% des patients qui cessent de consommer de l'alcool (25).

EXPÉRIENCE DE L'OPÉRATEUR

Un point important pour la pratique clinique est d'estimer le moment où un opérateur est suffisamment formé pour effectuer les mesures d'élasticité hépatique. Dans une série regroupant 13369 examens de mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan®, une expérience de moins de 500 examens était indépendamment associée à un taux plus élevé d'échec de mesure et de réalisation d'examen non fiables (26). Cependant, deux autres études effectuées chez 2335 patients atteints d'une maladie chronique du foie (27) et 992 patients atteints de stéatopathie métabolique (28) n'ont pas trouvé d'association statistiquement significative entre expérience de l'opérateur et fiabilité de l'examen par FibroScan®. Au-delà de la fiabilité de la mesure, l'expérience de l'opérateur peut également être évaluée par la reproductibilité inter-observateur, entre opérateurs novices et opérateurs expérimentés. Une étude récente a montré une excellente corrélation « novice-expert » pour les résultats de FibroScan® dès les 100

premiers examens (29). En raison de facilité d'utilisation, la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® peut être déléguée au personnel paramédical, comme des infirmières ou des techniciens spécialisés. Préalablement à la mise en œuvre de protocoles de délégation de tâche, afin d'explorer cette option, la formation au FibroScan® a été évaluée chez cinq novices ayant des statuts professionnels différents : un médecin spécialisé en hépatologie, un interne en hépato-gastroentérologie, un étudiant en médecine de troisième année, une infirmière, et un assistant de recherche clinique non médecin (30). On notait chez les « novices » une augmentation progressive du taux de réussite des mesures d'élasticité hépatique, en particulier chez les deux personnels paramédicaux pour lesquels une période d'apprentissage de 50 examens était nécessaire. Par contre, la corrélation « novice-expert » pour les résultats de mesure de dureté hépatique était excellente dès les dix premiers patients, sans courbe d'apprentissage pour les 5 novices. Ces résultats suggèrent que le gain d'expérience permet d'effectuer plus facilement une mesure d'élasticité hépatique, mais que les résultats de dureté hépatique sont pertinents dès les premiers examens. Une étude réalisée chez des patients atteints d'hépatopathie chronique avec ponction-biopsie hépatique a confirmé ces résultats en montrant que les opérateurs avec une expérience modérée (50 à 500 examens préalables) étaient aussi performants que les opérateurs expérimentés pour le diagnostic de cirrhose avec le FibroScan® (AUROC respectives : 0,93 et 0,94), et seulement un peu moins performants pour le diagnostic de fibrose significative (AUROC : 0,89 et 0,91) (31).

Il existe peu de données disponibles sur les modalités de formation à la mesure de l'élasticité hépatique par 2D-SWE ou pSWE. Le taux d'examens non fiables avec la 2D-SWE chez les patients obèses est plus élevé chez les novices que chez les opérateurs expérimentés, mais la différence n'est plus significative chez les patients ayant un poids normal ainsi que chez les patients en surpoids (32). La corrélation inter-observateur pour les résultats d'élasticité hépatique entre opérateurs novices et experts est très bonne pour la 2D-SWE (33) comme pour la pSWE (34,35). Cependant, une étude utilisant la ponction-biopsie hépatique comme référence a suggéré qu'environ 130 examens étaient nécessaires pour l'apprentissage de la mesure de l'élasticité hépatique par pSWE (35).

Au total, environ 100 examens de mesure d'élasticité hépatique sont considérés comme nécessaires avant d'estimer un opérateur totalement autonome à l'utilisation d'un dispositif de mesure de l'élasticité hépatique.

SONDES DE FIBROSCAN®

Les mesures obtenues par sonde M ont un taux d'échec atteignant 8% chez les patients en surpoids et 17% chez les patients obèses (26). Pour optimiser les mesures dans cette population, le fabricant a développé une sonde XL spécifiquement dédiée pour les patients obèses dont la distance peau-capsule hépatique est supérieure à 25 mm. Comparativement à la sonde M, la sonde XL utilise une fréquence inférieure (2,5 contre 3,5 Mhz pour la sonde M), a un diamètre central plus grand (12 contre 9 mm) et mesure plus profondément sous la surface de la peau (3,5 à 7,5 cm contre 2,5 à 6,5 cm avec la sonde M). Le taux d'échec avec la sonde XL est inférieur pour une performance diagnostique similaire à celle de la sonde M (36-38). Les résultats d'élasticité hépatique obtenus avec la sonde M chez les patients avec index de masse corporelle $< 30 \text{ kg/m}^2$ ne sont pas significativement différents de ceux obtenus avec la sonde XL chez les patients obèses (index de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (39). Par conséquent, les recommandations de pratique clinique de l'EASL-ALEH indiquent que la sonde M doit être en priorité utilisée chez les patients dont l'index de masse corporelle est $< 30 \text{ kg/m}^2$, et la sonde XL chez les patients obèses (14) ; avec les mêmes seuils diagnostiques pour les deux sondes (39). Ces résultats ont été confirmés par une autre étude qui a également évalué « l'outil de sélection automatique des sondes » inclus dans les plus récentes versions du logiciel FibroScan® (40). Ce dernier mesure automatiquement la distance entre la peau et la capsule du foie et indique la sonde à utiliser en fonction de la morphologie du patient. Selon les résultats de cette étude, les auteurs ont alors proposé d'utiliser la sonde M en priorité chez les patients ayant un index de masse corporelle $< 32 \text{ kg/m}^2$ et éventuellement de changer pour la sonde XL en fonction de l'indication de « l'outil de sélection automatique des sondes », et d'utiliser la sonde XL chez tous les patients présentant un index de masse corporelle $\geq 32 \text{ kg/m}^2$.

SITE DE MESURE

La mesure de l'élasticité hépatique est effectuée chez un patient allongé en décubitus dorsal, le bras droit maintenu derrière la tête en abduction maximale. L'opérateur doit d'abord choisir le bon site de mesure, correspondant à un espace intercostal en regard du lobe droit du foie. En évaluant quatre sites de mesure différents, il a été suggéré que la reproductibilité inter-observateur pour les résultats de FibroScan® était la plus élevée lorsque la mesure était effectuée au croisement de la ligne axillaire médiane et du premier espace intercostal sous la limite supérieure de la matité hépatique (41). Un autre travail n'a pas montré de différence significative pour la mesure de l'élasticité hépatique parmi les différents sites de mesure évalués (42). Il est en fait important de placer correctement la sonde en regard du foie et d'assurer une mesure dans une partie du foie d'au moins 6 cm exempte des grandes structures vasculaires. Pour ce faire, l'opérateur doit contrôler le signal échographique du FibroScan® en temps réel sur l'écran de l'appareil pour obtenir une signature acoustique typique du foie, caractérisée par un mode TM en couches homogènes et une diminution linéaire du mode A. Après cette étape, l'opérateur doit également s'assurer que l'élastogramme affiché sur l'écran de l'appareil est visible dans toute la fenêtre avec des marges parallèles. Les appareils d'imagerie, y compris les modules d'élastographie, ont l'avantage de permettre la sélection visuelle de la meilleure région d'intérêt au sein du parenchyme hépatique. Cependant, les mesures d'élasticité hépatique obtenues avec la pSWE sont significativement inférieures lorsque la mesure est effectuée dans la partie profonde du lobe droit du foie par rapport à sa partie superficielle, et lorsque la mesure est située au niveau de l'espace intercostal par rapport à l'approche subcostale (43). La 2D-SWE semble moins performante pour le diagnostic de fibrose significative lorsque la mesure est effectuée en regard du lobe gauche du foie (44,45).

CRITÈRES DE FIABILITÉ

L'interprétation correcte de la mesure de l'élasticité hépatique est cruciale pour assurer une prise en charge appropriée des patients. Cependant, plusieurs conditions peuvent majorer l'élasticité hépatique : l'inflammation (46,47), la stéatose (48,49), la cholestase (50) et la pression veineuse centrale (51).

FIBROSCAN® - Un examen avec le FibroScan® était initialement considéré comme valide s'il incluait au moins 10 mesures valides, avec un taux de réussite $\geq 60\%$ et un rapport interquartile/médian (IQR/M) $\leq 30\%$. Cependant, certains travaux ont montré que cette définition « classique » ne conduisait pas à une amélioration significative de la performance du diagnostic non-invasif de fibrose hépatique (52,53). La première étude qui a spécifiquement évalué les caractéristiques intrinsèques du FibroScan® a montré que le rapport IQR/M était un paramètre clé à considérer (54). L'élasticité hépatique a été convertie en stades de fibrose selon les seuils publiés, la discordance a été définie comme une différence d'au moins deux stades avec le résultat de la ponction-biopsie hépatique, et l'analyse multivariée a montré que l'IQR/M était indépendamment associé à la discordance entre le FibroScan® et la ponction-biopsie hépatique. Le taux de discordance était de 15% pour les examens avec le FibroScan® ayant un rapport IQR/M $\geq 0,21$ contre 7% pour ceux ayant un rapport IQR/M $< 0,21$. Ces résultats ont été confirmés par un autre travail où le taux de discordance était de 22% pour les examens avec un IQR/M $\geq 0,17$ contre 7% pour ceux avec IQR/M $< 0,17$ (53). Dans ce dernier travail, ni le nombre de mesures valides ni le taux de réussite n'étaient associés à la discordance entre les résultats du FibroScan® et ceux de la ponction-biopsie hépatique.

L'effet de l'IQR/M sur le taux de discordance observé dans les études de Lucidarme et de Myers n'avait pas d'impact significatif sur la performance diagnostique évaluée par l'AUC (53,54). Dans une autre étude, il a été montré que l'IQR/M interagissait indépendamment avec le niveau d'élasticité hépatique pour prédire la fibrose hépatique, amenant les auteurs à définir trois nouvelles catégories de fiabilité (tableau 2) : « très fiable » (IQR/M $\leq 0,10$), « fiable » ($0,10 < \text{IQR/M} \leq 0,30$, ou IQR/M $> 0,30$ en cas d'élasticité hépatique $< 7,1$ kPa) et « peu fiable » (IQR/M $> 0,30$ avec élasticité hépatique $\geq 7,1$ kPa). Les AUC et le taux de patients bien classés étaient significativement plus faibles en cas d'examen peu fiables comparativement aux deux autres catégories « très fiables » et « fiables ». 9,1% des examens par FibroScan® étaient estimés peu fiables contre 24,3% des examens non fiables avec la définition classique (≥ 10 mesures valides, taux de réussite $\geq 60\%$ et IQR/M $\leq 30\%$). Une étude

de validation indépendante a confirmé que les nouveaux critères de fiabilité augmentaient le nombre de patients avec examen FibroScan® valide sans compromettre la performance diagnostique (55). Dans ce travail incluant 55% de patients cirrhotiques, le taux d'examens fiables selon la définition classique était de 71,6%, contre 83,2% d'examens très fiables à fiables selon les nouveaux critères. Les examens fiables/très fiables selon les nouveaux critères avaient une corrélation similaire avec les stades de fibrose et le gradient de pression veineuse hépatique, et avaient la même précision diagnostique pour la fibrose significative ou la cirrhose comparativement aux anciens critères de fiabilité. Les nouveaux critères de fiabilité du FibroScan® ont été récemment validés dans une cohorte de 938 patients avec stéatopathie métabolique (56).

Tableau 2. Critères de fiabilité pour la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan®

ELASTICITÉ HÉPATIQUE (kPa)	RATIO INTERQUARTILE RANGE/MÉDIANE		
	≤ 0,10	0,11 – 0,30	> 0,30
< 7,1	TRÈS FIABLE	FIABLE	
≥ 7,1			PEU FIABLE

L'ÉLASTOGRAPHIE PAR ONDES DE CISAILLEMENT PONCTUELLES OU pSWE - Les examens par pSWE avec un IQR/M ≥ 0,30 ont un taux de discordance plus élevé avec la ponction-biopsie hépatique et une précision diagnostique plus faible pour la fibrose significative et pour la fibrose avancée/cirrhose (57). La même méthodologie utilisée pour évaluer les critères de fiabilité du FibroScan® a été appliquée à 1094 patients ayant une maladie chronique du foie, permettant ainsi de définir trois catégories de fiabilité pour la pSWE : « très fiable » (IQR/M < 0,15), « fiable » (0,15 ≤ IQR/M < 0,35 ou IQR/M ≥ 0,35 avec un résultat de pSWE < 1,37 m/s), et « peu fiable » (IQR/M ≥ 0,35 avec un résultat pSWE ≥ 1,37 m/s) (58). Les examens « peu fiables » avaient une précision diagnostique très faible pour la fibrose avancée (AUROC : 0,657, taux de patients bien classés : 57,8%) ainsi que pour la cirrhose (AUROC : 0,659, taux de patients bien classés : 50,0%), rendant ces examens inappropriés pour l'évaluation de la fibrose hépatique en pratique clinique. Les examens non fiables représentaient 21,4% de tous les examens et le taux d'examens non fiables augmentait considérablement avec la distance entre peau et capsule hépatique pour atteindre 52,7% chez les patients ayant une distance supérieure à 30 mm. Ces critères de fiabilité pour la pSWE doivent maintenant être validés de manière indépendante.

L'ÉLASTOGRAPHIE PAR ONDES DE CISAILLEMENT BIDIMENSIONNELLES OU 2D-SWE - Un travail récent effectué sur une petite série de 88 patients atteints d'une maladie chronique du foie a étudié l'hypertension portale cliniquement significative définie par le gradient de pression veineuse hépatique ≥ 10 mm Hg comme critère de jugement principal, et a proposé trois catégories de fiabilité pour la 2D-SWE en utilisant le rapport écart-type/moyenne (SD/M) et la profondeur de mesure : « très fiable » (SD/M ≤ 0,10 et profondeur < 5,6 cm),

« fiable » ($SD/M > 0,10$ ou profondeur $\geq 5,6$ cm), « peu fiable » ($SD/M > 0,10$ et profondeur $\geq 5,6$ cm) (59). La précision de la 2D-SWE pour le diagnostic non-invasif de l'hypertension portale cliniquement significative était significativement différente entre les examens très fiables, fiables et peu fiables, avec respectivement 96%, 76% et 44% de patients correctement classés. Une autre étude réalisée chez 142 patients atteints d'hépatopathie alcoolique ou virale C n'a pas pu mettre en évidence de lien entre la fiabilité et le SD/M inférieur à 10% (60). Dans ce travail, les mesures par 2D-SWE avec $SD/M \leq 1,75$ kPa et une région d'intérêt mesurée ≥ 18 mm avaient d'une excellente précision pour le diagnostic de cirrhose (AUROC = 0,99) alors que l'AUROC était seulement de 0,75 pour les examens avec $SD/M > 1,75$ kPa et région d'intérêt mesurée < 18 mm.

LE CAP (CONTROLLED ATTENUATION PARAMETER) - Les examens avec un IQR/M du CAP > 30 dB/m (61) ou > 40 dB/m (62) seraient moins précis pour le diagnostic de stéatose hépatique. L'intérêt de l'utilisation du seuil d'IQR/M du CAP > 40 dB/m comme critère pour identifier les mesures peu fiables de CAP a été confirmé dans une étude incluant des patients atteints de maladie du foie liée à l'alcool (25), mais pas dans un autre travail effectué chez les patients atteints de stéatopathie métabolique (63). D'autres études sont donc nécessaires pour déterminer et valider les critères de fiabilité du CAP.

En conclusion, même si la mesure de l'élasticité hépatique est une mesure relativement facile à faire, son interprétation est essentielle car conditionne le suivi du patient. Mieux vaut ne pas donner de valeur que de donner une valeur erronée. Il faut donc respecter les critères de qualité et de fiabilité de la mesure. Le clinicien en charge de l'interprétation du résultat doit prendre en compte l'ensemble des critères de qualité et de fiabilité de la mesure avant de rendre sa conclusion (Tableau 3).

Tableau 3. Critères de qualité et de fiabilité de la mesure de l'élasticité hépatique

CRITÈRES DE QUALITÉ
• Opérateur expérimenté (ayant pratiqué au moins 100 examens) • Patient à jeun depuis au moins deux heures • Patient en décubitus dorsal, bras en abduction • 10 mesures minimum
CRITÈRES DE FIABILITÉ
• Transaminases inférieures à 5 fois la limite supérieure de la normale • Pas de cholestase extra-hépatique • Pas d'insuffisance cardiaque droite ou de congestion hépatique • Ratio IQR / médiane selon les recommandations scientifiques

RÉFÉRENCES

1. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2009;29:1500-6.
2. Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology* 2013;58:65-72.
3. Kjaergaard M, Thiele M, Jansen C, Staehr Madsen B, Gortzen J, Strassburg C, et al. High risk of misinterpreting liver and spleen stiffness using 2D shear-wave and transient elastography after a moderate or high calorie meal. *PLoS One* 2017;12:e0173992.
4. Ratchasettakul K, Rattanasiri S, Promson K, Sringam P, Sobhonslidsuk A. The inverse effect of meal intake on controlled attenuation parameter and liver stiffness as assessed by transient elastography. *BMC Gastroenterol* 2017;17:50.
5. Vuppalanchi R, Weber R, Russell S, Gawrieh S, Samala N, Slaven JE, et al. Is Fasting Necessary for Individuals With Nonalcoholic Fatty Liver Disease to Undergo Vibration-Controlled Transient Elastography? *Am J Gastroenterol* 2019;114:995-7.
6. Barone M, Iannone A, Brunetti ND, Sebastiani F, Cecere O, Berardi E, et al. Liver stiffness and portal blood flow modifications induced by a liquid meal consumption: pathogenetic mechanisms and clinical relevance. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:560-6.
7. Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abalde JG, Garcia-Pagan JC, et al. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One* 2013;8:e58742.
8. Alvarez D, Orozco F, Mella JM, Anders M, Antinucci F, Mastai R. Meal ingestion markedly increases liver stiffness suggesting the need for liver stiffness determination in fasting conditions. *Gastroenterol Hepatol* 2015;38:431-5.
9. Gersak MM, Badea R, Lenghel LM, Vasilescu D, Botar-Jid C, Duda SM. Influence of Food Intake on 2-D Shear Wave Elastography Assessment of Liver Stiffness in Healthy Subjects. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:1295-302.
10. Petzold G, Porsche M, Ellenrieder V, Kunsch S, Neesse A. Impact of Food Intake on Liver Stiffness Determined by 2-D Shear Wave Elastography: Prospective Interventional Study in 100 Healthy Patients. *Ultrasound Med Biol* 2019;45:402-10.
11. Jajamovich GH, Dyvorne H, Donnerhack C, Taouli B. Quantitative liver MRI combining phase contrast imaging, elastography, and DWI: assessment of reproducibility and postprandial effect at 3.0 T. *PLoS One* 2014;9:e97355.
12. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Venkatesh SK, Chen J, Manduca A, et al. Dynamic postprandial hepatic stiffness augmentation assessed with MR elastography in patients with chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:64-70.
13. Zhang J, Arena C, Pednekar A, Lambert B, Dees D, Lee VW, et al. Short-Term Repeatability of Magnetic Resonance Elastography at 3.0T: Effects of Motion-Encoding Gradient Direction, Slice Position, and Meal Ingestion. *J Magn Reson Imaging* 2016;43:704-12.
14. European Association for Study of the 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.
15. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med* 2017;38:e16-e47.
16. Sasso M, Beaugrand M, de Lédinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36:1825-35.
17. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66:1022-30.
18. Silva M, Costa Moreira P, Peixoto A, Santos AL, Lopes S, Goncalves R, et al. Effect of Meal Ingestion on Liver Stiffness and Controlled Attenuation Parameter. *GE Port J Gastroenterol* 2019;26:99-104.
19. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:27-38 e24.
20. Facciorusso A, Garcia Perdomo HA, Muscatiello N, Buccino RV, Wong VW, Singh S. Systematic review with meta-analysis: Change in liver stiffness during anti-viral therapy in patients with hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2018;50:787-94.
21. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010;16:966-72.
22. Trabut JB, Thepot V, Nalpas B, Lavielle B, Coscanea S, Corouge M, et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:1407-11.
23. Gelsi E, Dainese R, Truchi R, Marine-Barjoan E, Anty R, Autuori M, et al. Effect of detoxification on liver stiffness assessed by Fibroscan(R) in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:566-70.
24. Gianni E, Forte P, Galli V, Razzolini G, Bardazzi G, Annese V. Prospective Evaluation of Liver Stiffness Using Transient Elastography in Alcoholic Patients Following Abstinence. *Alcohol Alcohol* 2017;52:42-7.

25. Thiele M, Rausch V, Fluhr G, Kjaergaard M, Piecha F, Mueller J, et al. Controlled attenuation parameter and alcoholic hepatic steatosis: Diagnostic accuracy and role of alcohol detoxification. *J Hepatol* 2018;68:1025-32.
26. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828-35.
27. Pang JX, Pradhan F, Zimmer S, Niu S, Crotty P, Tracey J, et al. The feasibility and reliability of transient elastography using Fibroscan(R): a practice audit of 2335 examinations. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:143-9.
28. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018;67:134-44.
29. Perazzo H, Fernandes FF, Soares JC, Fittipaldi J, Cardoso SW, Grinsztejn B, et al. Learning curve and intra/interobserver agreement of transient elastography in chronic hepatitis C patients with or without HIV co-infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40:73-82.
30. Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:693-701.
31. Carrion JA, Puigvehi M, Coll S, Garcia-Retortillo M, Canete N, Fernandez R, et al. Applicability and accuracy improvement of transient elastography using the M and XL probes by experienced operators. *J Viral Hepat* 2015;22:297-306.
32. Gradinaru-Tascau O, Sporea I, Bota S, Jurchis A, Popescu A, Popescu M, et al. Does experience play a role in the ability to perform liver stiffness measurements by means of supersonic shear imaging (SSI)? *Med Ultrason* 2013;15:180-3.
33. Lee ES, Lee JB, Park HR, Yoo J, Choi JI, Lee HW, et al. Shear Wave Liver Elastography with a Propagation Map: Diagnostic Performance and Inter-Observer Correlation for Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:1355-63.
34. Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, Lebigot J, et al. Acoustic Radiation Force Impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;22:1074-84.
35. Fraquelli M, Baccarin A, Casazza G, Conti CB, Giunta M, Massironi S, et al. Liver stiffness measurement reliability and main determinants of point shear-wave elastography in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:356-65.
36. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862-71.
37. de Lédinghen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R). *J Hepatol* 2012;56:833-9.
38. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the Fibroscan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012;2012:199-208.
39. Wong VW, Irls M, Wong GL, Shili S, Chan AW, Merrouche W, et al. Unified interpretation of liver stiffness measurement by M and XL probes in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2019;68:2057-64.
40. Berger A, Shili S, Zuberbuhler F, Hiriart JB, Lannes A, Chermak F, et al. Liver Stiffness Measurement With FibroScan: Use the Right Probe in the Right Conditions! *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00023.
41. Boursier J, Konate A, Gorea G, Reaud S, Quemener E, Oberti F, et al. Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1263-9.
42. Kim SU, Kim JK, Park JY, Ahn SH, Lee JM, Baatarkhuu O, et al. Variability in liver stiffness values from different intercostal spaces. *Liver Int* 2009;29:760-6.
43. Kaminuma C, Tsuchida Y, Matsumoto N, Kurabayashi T, Taketomi-Takahashi A, Endo K. Reliable measurement procedure of virtual touch tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging. *J Ultrasound Med* 2011;30:745-51.
44. Beland MD, Brown SF, Machan JT, Taliano RJ, Promrat K, Cronan JJ. A pilot study estimating liver fibrosis with ultrasound shear-wave elastography: does the cause of liver disease or location of measurement affect performance? *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:W267-73.
45. Samir AE, Dhyani M, Vij A, Bhan AK, Halpern EF, Mendez-Navarro J, et al. Shear-wave elastography for the estimation of liver fibrosis in chronic liver disease: determining accuracy and ideal site for measurement. *Radiology* 2015;274:888-96.
46. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14:360-9.
47. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-4.
48. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015;62:1101-10.
49. Boursier J, de Lédinghen V, Sturm N, Amrani L, Bacq Y, Sandrini J, et al. Precise evaluation of liver histology by computerized morphometry shows that steatosis influences liver stiffness measured by transient elastography in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2014;49:527-37.
50. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Buchler MW, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48:1718-23.

51. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010;52:206-10.
52. Boursier J, Zarski JP, de Lédinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182-91.
53. Myers RP, Crotty P, Pomier-Layrargues G, Ma M, Urbanski SJ, Elkashab M. Prevalence, risk factors and causes of discordance in fibrosis staging by transient elastography and liver biopsy. *Liver Int* 2010;30:1471-80.
54. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of Accuracy of Transient Elastography (Fibroscan) for the Diagnosis of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1083-9.
55. Schwabl P, Bota S, Salz P, Mandorfer M, Payer BA, Ferlitsch A, et al. New reliability criteria for transient elastography increase the number of accurate measurements for screening of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 2015;35:381-90.
56. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, Irlès M, Roux M, Lannes A, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol* 2019;71:389-96.
57. Fang C, Jaffer OS, Yusuf GT, Konstantatou E, Quinlan DJ, Agarwal K, et al. Reducing the Number of Measurements in Liver Point Shear-Wave Elastography: Factors that Influence the Number and Reliability of Measurements in Assessment of Liver Fibrosis in Clinical Practice. *Radiology* 2018;287:844-52.
58. Boursier J, Cassinotto C, Hunault G, Shili S, Lebigot J, Lapuyade B, et al. Criteria to Determine Reliability of Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis With Virtual Touch Quantification. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:164-171 e165.
59. Procopet B, Berzigotti A, Abrales JG, Turon F, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC, et al. Real-time shear-wave elastography: applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2015;62:1068-75.
60. Thiele M, Madsen BS, Procopet B, Hansen JF, Møller LMS, Detlefsen S, et al. Reliability Criteria for Liver Stiffness Measurements with Real-Time 2D Shear Wave Elastography in Different Clinical Scenarios of Chronic Liver Disease. *Ultraschall Med* 2017;38:648-54.
61. Caussy C, Alkharish MH, Nguyen P, Hernandez C, Cepin S, Fortney LE, et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology* 2018;67:1348-59.
62. Wong VW, Petta S, Hiriart JB, Camma C, Wong GL, Marra F, et al. Validity criteria for the diagnosis of fatty liver by M probe-based controlled attenuation parameter. *J Hepatol* 2017;67:577-84.
63. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019;156:1717-30.
64. Popescu A, Bota S, Sporea I, Sirli R, Danila M, Racean S, et al. The influence of food intake on liver stiffness values assessed by acoustic radiation force impulse elastography-preliminary results. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:579-84.
65. Simkin P, Rattansingh A, Liu K, Hudson JM, Atri M, Jang HJ, et al. Reproducibility of 2 Liver 2-Dimensional Shear Wave Elastographic Techniques in the Fasting and Postprandial States. *J Ultrasound Med* 2019;38:1739-45.
66. Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H, et al. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography--establishment of the method for measurement. *Radiology* 2011;258:610-7.

2 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE INFECTION CHRONIQUE PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B

Coordonnateur : Vincent Leroy (APHP, Hôpital Henri Mondor)

Rédacteurs : Stéphane Chevaliez (APHP, Hôpital Henri Mondor), Dominique Roulot (APHP, Hôpital Avicenne), Jean Nana (CHU Grenoble), Tarik Asselah (APHP, Hôpital Beaujon), Xavier Causse (CHR Orléans), David Durantel (CHU Lyon), Vincent Thibaut (CHU Rennes)

Correspondance : Pr Vincent Leroy, Service d'hépatologie, APHP Hôpital Henri Mondor, Créteil.

Email : Vincent.leroy2@aphp.fr

Le diagnostic de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB), la détermination initiale du stade de l'infection ainsi que la surveillance des patients traités ou non traités reposent en grande partie sur des critères clinico-biologiques et d'imagerie. Si l'évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique a longtemps reposé sur l'analyse histologique d'une ponction-biopsie hépatique, des alternatives sont aujourd'hui validées permettant une prise en charge exclusivement non-invasive chez la majorité des patients.

QUESTION 1

QUELLE EST LA PLACE DES NOUVELLES MÉTHODES VIROLOGIQUES DE DÉPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B ?

- 1. Le dépistage sérologique classique d'une infection par le virus de l'hépatite B repose sur la détection simultanée de l'antigène HBs, de l'anticorps anti-HBs et de l'anticorps anti-HBc (A1)**
- 2. Les tests de diagnostic rapide de l'antigène HBs peuvent être utilisés dans les populations éloignées des structures de soins dans le cadre de programmes de prévention et de dépistage (B1)**
- 3. Chez les patients éloignés des structures de soins ou sans abord veineux, le papier buvard (dried blood spot) est une alternative validée pour quantifier l'ADN du virus de l'hépatite B (B1)**

ACCORD FORT

Le diagnostic d'une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) repose sur la recherche des trois marqueurs suivants : antigène HBs, anticorps anti-HBs et anticorps anti-HBc. Le profil obtenu permet de classer le patient comme : « infecté par le virus » (antigène HBs positif), « vacciné contre le virus » (anticorps anti-HBs > 10 mUI/ml et anticorps anti-HBc négatif) ou « ayant été en contact avec le virus » (antigène HBs négatif et anticorps anti-HBc positif). Ce dernier profil correspond généralement à la guérison fonctionnelle. À côté de ces tests classiques, de nouveaux tests tels que la détection de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBs dans le sang total capillaire à l'aide de tests rapides (point-of-care test, POCT) sont désormais disponibles. Le recueil de sang capillaire après ponction digitale sur papier buvard (dried blood spot, DBS) constitue une alternative au prélèvement veineux qui peut s'avérer particulièrement utile dans certaines situations cliniques (éloignement d'un laboratoire de biologie, accès veineux difficile, populations marginalisées).

TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDES

À côté des tests immuno-enzymatiques et microparticulaires basés sur la chimiluminescence et réalisés à partir de sérum ou de plasma, des tests immunologiques sur cartes ou bandelettes permettant la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques sont aujourd'hui disponibles. Des tests non-immunologiques basés sur la détection, voire la quantification, de l'ADN du VHB sont actuellement en développement. Le principal intérêt de ces tests est l'utilisation de matrices biologiques non conventionnelles telles que le sang total capillaire ou le liquide craviculaire, permettant une biologie "délocalisée". Ils peuvent être utilisés directement auprès du patient, c'est-à-dire dans les structures de prévention et de dépistage, les structures associatives, les cellules médico-sociales ou les unités mobiles. Ces tests immunologiques, ou tests de diagnostic rapides (TDR), sont généralement faciles à utiliser. Ils ne nécessitent pas d'équipement spécifique et permettent une détection rapide d'antigènes viraux ou d'anticorps en moins de 20 minutes. Cependant ces tests ont quelques limites. Ils ont une moindre sensibilité par rapport aux immunodosages réalisés sur plasma ou sérum. Ils ont une lecture subjective avec une interprétation

opérateur-dépendant. La stabilité des tests est variable en fonction de facteurs environnementaux (humidité, chaleur). Ils ne sont pas traçables et nécessitent de disposer de collecteurs spécifiques pour déchets d'activité de soins à risque infectieux (1).

Plusieurs tests rapides ou TROD (Tests Rapides d'Orientation Diagnostique) sont disponibles pour la détection de l'antigène HBs. Certains disposent d'un marquage CE et/ou ont été pré-qualifiés par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les performances de ces tests ont été récemment publiées dans une méta-analyse. La spécificité et la sensibilité globales étaient respectivement de 99% et 90%, avec des différences selon les tests rapides (2). Les tests Determine™ HBsAg et VIKIA® HBsAg avaient les meilleures performances. La présence d'une co-infection par le VIH réduisait significativement la sensibilité des tests rapides (72%), alors que la spécificité était conservée (93%). Des résultats faussement négatifs pouvaient être observés pour des titres faibles en antigène HBs ou en ADN du VHB, des virus portant des mutations de l'antigène HBs ou certains génotypes ou sous-types. L'Organisation Mondiale de la Santé recommande l'utilisation de ces tests rapides pour la détection de l'antigène HBs dans certaines situations cliniques (éloignement d'un laboratoire de biologie, populations n'ayant pas accès aux structures de soins classiques). La Haute Autorité de Santé considère que les tests rapides de détection de l'antigène HBs constituent un outil de dépistage supplémentaire vis-à-vis des populations à risque insuffisamment dépistées. En cas de résultat positif, celui doit être confirmé par un test de référence (immunodosage) à partir d'une ponction veineuse réalisée au pli du coude (Haute Autorité de Santé, juillet 2016).

PAPIER BUVARD (DRIED BLOOD SPOT)

Le papier buvard ou DBS (Dried Blood Spot) est un support attractif pour le dépistage à large échelle dans les pays à faibles ressources ne disposant pas de laboratoire de biologie. Les échantillons de sang sont recueillis en plaçant quelques gouttes de sang, après pique transcutanée en général sur les bords latéraux de la pulpe des doigts [éventuellement au talon (partie médiale ou latérale) chez les nourrissons et les jeunes enfants], au moyen d'une lancette stérile, sur un papier filtre absorbant qui est ensuite placé à température ambiante à l'air libre pendant au moins 3 heures permettant de conserver le sang sous forme desséché.

Les prélèvements sur papier filtre peuvent être réalisés par des professionnels de santé ou non ayant bénéficié d'une formation limitée, voire par l'individu lui-même dans le cas d'un auto-prélèvement. Le principal inconvénient du papier buvard est une moindre sensibilité par rapport aux matrices conventionnelles, des résultats obtenus à partir de volumes plus faibles (généralement 50 µl de sang total versus 150 à 1000 µl de sérum ou plasma), une efficacité variable d'extraction des analytes à partir du papier filtre, une éventuelle dégradation des analytes à doser lors de conditions climatiques extrêmes et la nécessité de redéfinir les seuils d'interprétation en particulier pour les analyses sérologiques.

L'Organisation Mondiale de la Santé recommande l'utilisation du papier buvard pour la détection de l'antigène HBs et la quantification de l'ADN du VHB dans certaines situations cliniques telles que la difficulté d'accéder à un laboratoire de biologie ou les sujets ayant une précarité veineuse. La sensibilité et la spécificité des tests utilisés pour la détection de l'antigène HBs sont variables selon les études. Une méta-analyse de 19 études a montré une spécificité et une sensibilité globales respectivement de 100% et 93% (3). Les performances des différentes plates-formes de biologie moléculaire pour la quantification de l'ADN du VHB à partir de sang total déposé sur papier buvard sont également satisfaisantes.

QUESTION 2

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES LORS DU BILAN INITIAL D'UNE INFECTION CHRONIQUE PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B ? BILAN VIROLOGIQUE.

- 1. Le bilan virologique initial d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B doit comporter l'antigène HBe, l'anticorps anti-HBe et l'ADN du virus de l'hépatite B (A1)**
- 2. Le génotypage du virus de l'hépatite B n'a pas d'intérêt et ne doit pas être effectué en dehors de programmes de recherche (B1)**
- 3. Le dosage quantitatif de l'antigène HBs est utile pour définir le stade de la maladie et ajuster les modalités de surveillance (B1)**
- 4. Des sérologies VIH, virus de l'hépatite C et virus de l'hépatite D doivent systématiquement être effectuées pour éliminer une co-infection virale (A1)**

ACCORD FORT

TESTS VIROLOGIQUES CONVENTIONNELS

La persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois signe le portage chronique du virus et justifie de manière systématique la réalisation d'analyses virologiques complémentaires associant l'antigène HBe, l'anticorps anti-HBe ainsi que la charge virale du VHB (ADN du VHB). Ces marqueurs, associés au bilan hépatique clinique et biologique, fournissent les éléments indispensables pour déterminer le stade de l'infection qui conditionne l'indication du traitement antiviral. L'EASL a récemment proposé une modification de la nomenclature, les stades d'immunotolérance et de portage inactif étant respectivement renommés infection virale B antigène HBe positif ou négatif (Tableau 1).

Tableau 1. Phases de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB)

	ANTIGÈNE HBe	ANTIGÈNE HBs	ADN DU VHB	ALAT	FIBROSE
INFECTION ANTIGÈNE HBe POSITIF « Immunotolérance »	Positif	Elevé	Elevé > 8 logUI/ml	Normales	Absente ou minime
HÉPATITE ANTIGÈNE HBe POSITIF	Positif	Elevé	Elevé	Elevées	Progression rapide
INFECTION ANTIGÈNE HBe NÉGATIF « Portage inactif »	Négatif	< 1000 UI/ml	< 2000 UI/ml	Normales	Absente ou minime
HÉPATITE ANTIGÈNE HBe NÉGATIF	Négatif	> 1000 UI/ml	> 2000 UI/ml	Variables	Variable

La détection de l'antigène HBs doit entraîner de manière systématique la recherche d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite delta (VHD) pour identifier une éventuelle co-infection B/D. Celle-ci concernerait 0,98% de la population mondiale, soit environ 70 millions de patients (4). L'hépatite virale chronique D est la plus sévère des hépatites virales chroniques, responsable d'une évolution plus rapide vers la cirrhose avec un risque accru de décompensation et de carcinome hépatocellulaire. Il est donc fondamental d'en faire le diagnostic et d'évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique. La recherche d'une co-infection VIH ou VHC doit également être effectuée de manière systématique.

ANTIGÈNE HBS QUANTITATIF

La quantification de l'antigène HBs fournit un élément supplémentaire d'aide à la classification. L'antigène HBs représente l'enveloppe virale. Il est présent dans trois protéines différentes (L, M et S) qui ont en commun un domaine protéique de base portant l'épitope majeur reconnu par les anticorps utilisés dans les tests de dosage. L'antigène HBs, sous ses différentes formes, est produit en large excès dans la circulation sanguine et constitue spontanément des particules sous-virales ne contenant ni la protéine de capsid, ni l'ADN viral qui excèdent d'un facteur 100 à 10000 les virus/virions complets et infectieux (particules de Dane). L'antigène HBs est un produit de transcription soit de l'ADNccc, soit de l'ADN viral intégré. Les dosages actuels sont très sensibles et détectent toutes ces formes virales/subvirales qui contiennent en proportion différentes les trois types de protéines HBs (L, M et S).

Depuis une dizaine d'années, des tests automatisés sont disponibles pour quantifier de façon standardisée la protéine HBs. Le résultat est rendu en UI/ml (Unités internationales) ou en log10 UI/ml. La limite de quantification est de l'ordre de 0,05 UI/ml, mais certains fabricants proposent désormais des tests ayant des sensibilités 10 fois supérieures, soit environ 0,005 UI/ml ou 5 mUI/ml. La quantification de l'antigène HBs ne reflète pas fidèlement l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc intra-hépatocytaire, en particulier car certains transcrits peuvent être issus de l'ADN viral intégré. Ainsi, la corrélation de l'antigène HBs avec la charge virale, l'ADNccc, et l'ADN intra-hépatique

semble correcte (respectivement $r=0,69$, $r=0,71$ et $r=0,76$) chez les patients antigène HBe positif mais elle n'existe pas ($r \leq 0,28$) chez les patients antigène HBe négatif (5). Les taux les plus élevés sont trouvés au stade d'infection chronique antigène HBe positif (en général > 104 UI/ml) et les plus faibles au stade de l'infection chronique antigène HBe négatif (en général < 103 UI/ml), sans qu'il soit possible de définir un seuil individuel exact de classification. En dépit de la grande hétérogénéité des situations individuelles, l'antigène HBs quantitatif est une aide à la classification des patients antigène HBe négatif. Ainsi, une charge virale < 2000 UI/ml associée à un antigène HBs < 1000 UI/ml identifient un « porteur inactif » avec une valeur prédictive positive de 88% pour les patients infectés par un virus de génotype D (6). Ces seuils ont été confirmés à large échelle (cohorte REVEAL) pour les génotypes B et C avec une valeur prédictive positive de 83%, ce qui rend inutile la détermination du génotype pour interpréter les résultats (7).

QUESTION 3

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES LORS DU BILAN INITIAL D'UNE INFECTION CHRONIQUE PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B ? BILAN HÉPATIQUE.

- 1. Le bilan initial d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B doit inclure les éléments suivants : numération plaquettaire, ALAT, ASAT, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine, taux de prothrombine, créatinine, alphafoetoprotéine et échographie abdominale (A1)**
- 2. La fibrose hépatique doit être systématiquement évaluée, en première intention de manière non-invasive (B1)**
- 3. La mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® peut être utilisée en prenant des seuils spécifiques. Une valeur inférieure à 6 kPa permet d'exclure une fibrose significative et une valeur supérieure à 9 kPa (ALAT normales) ou 12 kPa (ALAT élevées) permet de suspecter fortement une hépatopathie chronique avancée (B1)**
- 4. Les marqueurs sanguins (Fibrotest®, Fibromètre®) peuvent être utilisés mais leurs résultats doivent être interprétés en tenant compte du risque accru de sous-estimation de la fibrose (B2)**
- 5. Les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ne doivent pas être utilisées en cas d'élévation du taux des transaminases supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale (B1)**

ACCORD FORT

Le bilan hépatique initial d'une infection chronique par le VHB doit être confronté au bilan virologique afin de déterminer le stade de l'infection, d'estimer le degré d'inflammation et de fibrose hépatique, et de rechercher un carcinome hépatocellulaire.

TESTS BIOCHIMIQUES

La détermination de l'activité de l'ALAT est essentielle puisqu'il s'agit d'un paramètre permettant de définir le stade de l'infection. Sa stricte normalité est exigée pour retenir le diagnostic d'infection virale B sans hépatite. A l'inverse, les recommandations internationales indiquent qu'une élévation de l'ALAT $> 2N$ (2 fois la limite supérieure de la normale) constitue une indication de traitement car la probabilité d'une activité histologique au moins modérée (A2) est très élevée. Les problèmes rencontrés en clinique sont le caractère fluctuant de l'ALAT et la difficulté de définition de sa normalité. L'AASLD recommande d'utiliser les seuils de normalité de 35 UI/l chez les hommes et 25 UI/l chez les femmes, seuils basés sur des résultats comparant des patients atteints d'hépatopathie chronique à des sujets sains (8). De plus, les valeurs obtenues peuvent varier de 10 à 20%, selon que la technique utilisée est celle de référence utilisant le phosphate de pyridoxal ou non. En pratique, la limite supérieure de la normale fournie par le laboratoire est le plus souvent utilisée, mais les limites de ce dosage doivent être connues. Parmi les autres tests devant figurer sur le bilan initial, l'alphoetoprotéine doit être mentionnée. Sa sensibilité est faible pour le diagnostic de carcinome hépatocellulaire. En revanche, une valeur supérieure à 20 mg/l permet d'identifier des patients à haut risque, en particulier en l'absence de normalisation sous traitement antiviral (9).

MÉTHODES NON-INVASIVES DE DIAGNOSTIC DE LA FIBROSE HÉPATIQUE

De très nombreuses études ont évalué la performance diagnostique de la mesure de l'élasticité hépatique et des marqueurs sanguins de fibrose au cours de l'infection chronique par le VHB. Celle-ci est globalement similaire à celle observée dans l'hépatite C. Néanmoins, certaines spécificités peuvent rendre délicate l'interprétation des résultats. Des études morphométriques ont montré que les aires de fibrose étaient, à stade de fibrose égal selon METAVIR, significativement plus basses dans l'hépatite B que dans l'hépatite C, ce qui peut conduire à une sous-estimation de la fibrose (10). De plus, les lésions de stéatohépatite, qui peuvent influencer l'élasticité hépatique, sont moins fréquentes dans l'hépatite B que dans l'hépatite C. Une cytolyse hépatique importante peut majorer les résultats, cet effet pouvant durer 3 à 6 mois après sa correction.

La mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® a été la technique la plus étudiée dans l'hépatite chronique virale B. Ses performances diagnostiques sont généralement similaires à celles observées dans les autres hépatopathies chroniques. En revanche, les seuils optimaux sont variables selon les études, mais sont globalement plus bas que ceux validés dans l'hépatite C. Les recommandations de l'EASL-ALEH suggèrent d'utiliser un seuil de 6 kPa pour affirmer l'absence de fibrose significative, avec une valeur prédictive négative proche de 90% (11). A l'inverse, un seuil supérieur à 9 kPa si les ALAT sont normales et 12 kPa si les ALAT sont élevées permet de suspecter fortement une fibrose au moins avancée. Les valeurs comprises entre ces deux seuils correspondent à la « zone grise ». La mesure de l'élasticité hépatique ne peut pas être interprétée si les ASAT ou les ALAT sont supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale. Les techniques de mesure de l'élasticité hépatique « shear wave » ont également été étudiées, avec une performance et des seuils comparables à ceux de la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® (12).

Les marqueurs sanguins ont également été évalués. Dans une étude française, une valeur de Fibrotest® $< 0,28$ était associée à un très faible risque d'évènement hépatique à long terme, ce qui en fait un outil très précieux pour le diagnostic d'infection virale antigène HBe négatif (13). Une étude récente portant sur le Fibrotest®, le Fibromètre® et l'Hepascore a montré que les seuils optimaux étaient constamment plus bas dans l'hépatite B que dans l'hépatite C (14). L'utilisation des seuils validés dans l'hépatite C entraînait une diminution de la sensibilité de l'ordre de 10%. Peu d'études ont évalué la combinaison d'un marqueur sanguin avec la mesure de l'élasticité hépatique.

QUESTION 4

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR SUIVRE UN PATIENT NON TRAITÉ ?

- 1. Chez les patients suivis pour infection chronique par le virus de l'hépatite B non traitée, l'ALAT et l'ADN du virus de l'hépatite B doivent être contrôlés tous les 3 mois la première année puis ensuite tous les 6 mois (A1)**
- 2. Un contrôle plus espacé (6 à 12 mois) peut être envisagé dans le cas particulier des patients ayant une infection virale B antigène HBe négatif et un antigène HBs quantitatif inférieur à 1000 UI/ml (C2)**
- 3. Un contrôle de l'antigène HBs quantitatif tous les 3 ans (si supérieur à 1000 UI/ml) ou tous les ans (si inférieur à 1000 UI/ml) peut être proposé pour préciser la probabilité de perte spontanée de l'antigène HBs (guérison fonctionnelle) (C1)**
- 4. Chez les patients antigène HBe positif non traités, l'antigène HBe et l'anticorps anti-HBe doivent être contrôlés tous les 6 mois (B1)**
- 5. Il est recommandé de contrôler les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique tous les 3 ans chez les patients qui ont une infection antigène HBe négatif et tous les ans dans les autres cas (C1)**

ACCORD FORT

Les patients non traités correspondent essentiellement à ceux atteints d'infection virale B antigène HBe positif (ou immunotolérants) et antigène HBe négatif (ou porteurs inactifs) et à ceux atteints d'hépatite B minime. L'histoire naturelle de l'hépatite B est fluctuante et la détermination du stade de l'infection est souvent difficile à l'issue du bilan initial, ce qui justifie une surveillance longitudinale étroite en particulier la première année. De plus, le passage d'un stade à un autre de l'infection, qui peut modifier l'attitude thérapeutique, est un événement fréquent. Chez les patients avec infection antigène HBe positif, une perte de l'immunotolérance est observée dans 38% des cas après un suivi médian de 3 ans (15). En revanche, il n'existe pas de progression de la fibrose déterminée histologiquement chez les patients qui conservent le même statut.

Chez les patients avec infection antigène HBe négatif, le risque principal est la survenue d'une réactivation, qui est essentiellement lié à une erreur initiale de classification. Ce risque a été estimé à 22% à 5 ans chez des patients

qui ont des critères stricts de « portage inactif » ($\text{ALAT} < \text{N}$ et $\text{ADN du VHB} < 2000 \text{ UI/ml}$) (16). Une étude indienne a montré que chez les patients antigène HBe négatif avec des ALAT constamment normales, l'incidence de l'élévation de l'ALAT était de 4% par an, et que 90% de ces patients pouvaient être détectés par une surveillance biochimique trimestrielle (17). Les données de la cohorte REVEAL indiquent que 20% des patients qui ont initialement les critères de « portage inactif » ont une élévation de l'ADN du VHB $> 2000 \text{ UI/ml}$, avec ou sans élévation de l'ALAT, après une surveillance trimestrielle pendant 18 mois (7). La spécificité du diagnostic de « portage inactif » est meilleure en ajoutant le critère antigène HBs $< 1000 \text{ UI/ml}$ (91% versus 81%). Le risque de complication à long terme est similaire selon que le diagnostic ait été porté sur un point initial comprenant l'antigène HBs ou après le suivi de 18 mois, ce qui montre l'intérêt pronostique de ce marqueur. De plus, des taux d'antigène HBs inférieurs à 100 UI/ml sont également prédictifs d'une perte de l'antigène HBs chez les « porteurs inactifs » dument identifiés (18). A l'inverse, les patients ayant une hépatite B minime sont plus à risque de développer une réactivation, estimée à 63% à 5 ans pour les patients ayant un ADN du VHB compris entre 2000 et 20000 UI/ml. Une étude asiatique récente suggère que les patients ayant une hépatite minime non traités ont un taux de complications plus élevé que ceux ayant une atteinte plus sévère traitée par analogues (19). Une surveillance plus stricte est ainsi nécessaire chez ces patients pour identifier précocement ceux atteignant les critères de traitement.

Très peu de données sont disponibles sur l'intérêt des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique dans la surveillance des patients non traités. Dans une étude récente de 407 patients ayant une infection antigène HBe négatif ou une hépatite B minime il n'existait pas d'évolution significative de l'élasticité hépatique après un suivi de 6 ans (20). Au total, 16 patients ont atteint les critères de traitement mais n'ont pas été détectés sur l'évolution de la mesure de l'élasticité hépatique, qui est probablement moins sensible que les marqueurs biologiques dans une population à faible risque de progression. Par analogie à d'autres hépatopathies où l'évolution de l'élasticité hépatique est pronostique, et compte-tenu de la possibilité de comorbidités, d'une faible adhésion au programme de surveillance, ou encore de l'hésitation résiduelle sur les indications de traitement chez certains patients, il paraît légitime de proposer une surveillance non-invasive de la fibrose hépatique.

QUESTION 5

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR SUIVRE UN PATIENT TRAITÉ PAR ANALOGUES ?

- 1. L'ALAT et l'ADN du virus de l'hépatite B doivent être contrôlés tous les 3 mois jusqu'à négativation de l'ADN du virus de l'hépatite B, puis ensuite tous les 6 mois (A1)**
- 2. L'obtention d'une stricte négativation de l'ADN du virus de l'hépatite B est l'objectif à atteindre (A1)**
- 3. Une surveillance de l'antigène HBs quantitatif tous les 3 ans lorsqu'il est supérieur à 1000 UI/ml, et tous les ans lorsqu'il est inférieur à 1000 UI/ml, est utile pour prédire les chances de perte de l'antigène HBs (B2)**
- 4. L'obtention d'un antigène HBs inférieur à 100 UI/ml est de bon pronostic et peut faire discuter une interruption du traitement en l'absence d'hépatopathie chronique avancée (B2)**
- 5. En cas de perte de l'antigène HBs, un dosage semestriel de l'anticorps anti-HBs est recommandé, mais son apparition n'est pas indispensable pour interrompre le traitement après un an de consolidation (C1)**
- 6. Une surveillance par les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique tous les 1 à 3 ans est utile chez les patients qui ont une comorbidité hépatique (D1)**
- 7. Une surveillance de la mesure de l'élasticité hépatique doit être effectuée tous les ans chez les patients qui ont une hépatopathie chronique avancée pour le dépistage de l'hypertension portale (A1)**

ACCORD FORT

L'appréciation de l'efficacité thérapeutique des analogues (entecavir ou tenofovir) repose essentiellement sur le suivi de la charge virale avec comme objectif l'obtention d'un ADN du VHB indétectable par une technique de PCR sensible. La viro-suppression entraîne un bénéfice clinique majeur associant une amélioration de la fibrose hépatique et une réduction des complications hépatiques. Récemment, Papatheodoridis et al (21) ont

montré, à partir d'une série de 1953 patients traités, que la survie à 8 ans était similaire à celle de la population générale. Une stricte négativation de l'ADN du VHB doit toutefois être exigée, car la persistance d'une faible répllication virale (entre 0 et 2000 UI/ml) est associée à un risque plus élevé de développement d'un carcinome hépatocellulaire, en particulier chez les patients cirrhotiques (22). La surveillance régulière de ce marqueur est donc indispensable, en particulier pour identifier les défauts d'observance et les très rares situations d'échec virologique nécessitant un renforcement thérapeutique. Chez les patients antigène HBe positif, la disparition de ce marqueur et l'apparition d'anticorps anti-HBe (environ 8% par an) signent également l'efficacité thérapeutique et peuvent faire envisager un arrêt du traitement, au moins en l'absence de fibrose (23). Dans de rares cas (environ 1% par an), une perte de l'antigène HBs peut être observée, signant la guérison fonctionnelle qui est associée à un excellent pronostic (22). Le suivi de l'antigène HBs quantitatif est utile pour prédire cet événement. Dans une méta-analyse de 34 études (42588 patients), la concentration initiale d'antigène HBs était plus basse chez ceux ayant perdu l'antigène HBs au cours du suivi par rapport aux patients sans guérison fonctionnelle (2,7 versus 3,9 log UI/ml) (24). Une concentration inférieure à 100 UI/ml est de très bon pronostic. Une revue systématique a montré que l'arrêt du traitement par analogue dans cette situation était associé à un faible risque de rechute virologique (9 à 17%) et à une probabilité élevée de perte de l'antigène HBs (31 à 97%) (25). En cas de négativation de l'antigène HBs, la probabilité de réapparition est faible et non influencée par la présence de l'anticorps anti-HBs, dont l'apparition peut être retardée (26).

La fibrose régresse chez la plupart des patients traités, mais sa signification est débattue. L'intérêt de la surveillance non-invasive de la fibrose n'est pas documenté. Elle peut être utile en cas de comorbidité non contrôlée, ainsi que chez les patients cirrhotiques dans le cadre du dépistage de l'hypertension portale (27).

QUESTION 6

LA PRÉSENCE D'UNE CO-INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C, LE VIRUS DE L'HÉPATITE D OU LE VIH MODIFIE-T-ELLE L'UTILISATION DES MÉTHODES NON-INVASIVES ?

- 1. Le diagnostic de « portage inactif » du virus de l'hépatite B ne peut pas être retenu en cas de co-infection virale C ou D (A1)**
- 2. La présence d'une co-infection par le VIH ne modifie pas l'utilisation des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique (B1)**
- 3. Les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ne sont pas validées en cas d'hépatite delta (B2)**

ACCORD FORT

Le VHD est un virus « défectif », satellite du VHB. La réplication de son génome et la formation de ses ribonucléoprotéines sont indépendantes de celle du VHB, mais l'entrée et la sortie des virions matures ainsi que leur infectiosité dépendent de la présence des protéines de surface du VHB.

TESTS VIROLOGIQUES

Tout sujet porteur de l'antigène HBs doit faire l'objet d'un dépistage d'une infection par le VHD, au moins une fois au cours de son suivi. Ce dépistage doit être renouvelé de façon périodique chez les patients à risque (toxicomanie, multipartenariat sexuel). Par ailleurs, dans le suivi d'un patient infecté par le VHB, il faut suspecter une surinfection par le VHD en cas de cytolysse inexpliquée, de baisse de la charge virale VHB en l'absence de traitement, ou de facteurs de risque récents.

Le dépistage repose sur la recherche d'anticorps totaux anti-VHD dans le sérum, par des techniques de type ELISA. En cas de sérologie positive, il faut rechercher une réplication virale par une mesure de la charge virale VHD plasmatique, par RT-PCR quantitative. Cette analyse a longtemps été réservée à quelques laboratoires utilisant des techniques « maison » non standardisées et de qualité variable (28). Les principales difficultés étaient liées à la structure secondaire très rigide du génome viral, et à la prise en compte de la diversité génétique du virus. Un standard international de quantification est maintenant disponible et permet un rendu standardisé des résultats en UI/ml (29). Des techniques commerciales de RT-PCR quantitative avec des bonnes performances commencent à être distribuées. En pratique, on recense encore de grandes disparités entre les différents laboratoires et il est souhaitable que les patients soient suivis dans des laboratoires utilisant une technique de quantification de l'ARN viral validée par des contrôles de qualité internationaux, et si possible dans le même laboratoire.

En cas d'impossibilité d'avoir recours à une PCR quantitative, une évaluation qualitative de la réplication virale (PCR positive ou négative) est utile. On peut également rechercher la présence des IgM anti-VHD spécifiques qui persistent généralement en cas d'infection chronique répliquative. Cette persistance n'est cependant pas constante, notamment chez les patients africains. Les IgM anti-VHD auraient un intérêt pronostique en tant que marqueur d'activité de l'hépatite chronique Delta, mais cette recherche est hors nomenclature et n'est plus remboursée par la sécurité sociale.

Dans un contexte d'hépatite aiguë, où la sérologie VHD peut être encore négative, il est légitime de demander d'emblée une détection du génome viral par RT-PCR. L'antigène VHD est un marqueur précoce d'une infection delta aiguë, mais sa fugacité rend sa recherche par test ELISA peu utile en pratique clinique. Huit génotypes du VHD ont été identifiés (VHD-1 à VHD-8) (30). Le génotype VHD-1 est ubiquitaire et largement majoritaire. Les génotypes VHD-5, -6, -7, et -8 ont été décrits chez des patients originaires d'Afrique subsaharienne. Le génotypage du VHD ne se fait actuellement pas en pratique courante.

La quantification de l'ARN du VHD est indispensable au suivi d'un patient sous traitement. Sa négativation à 6 mois de traitement est un bon facteur prédictif de réponse (31). Le dosage de l'antigène HBs est également utile puisqu'un taux < 1000 UI/ml à 6 mois de traitement permet d'identifier les patients répondeurs (32). La combinaison à 6 mois d'une baisse de l'antigène HBs de 0,1 log et de l'ARN du VHD quantitatif de 0,6 log serait le meilleur facteur prédictif de réponse au traitement (33). Chez un patient infecté par le VHD, il faut régulièrement surveiller l'ADN du VHB qui risque d'augmenter parallèlement à la diminution de l'ARN du VHD. En l'absence de recommandations officielles, il paraît raisonnable de surveiller tous les 3 mois le taux de l'ALAT, l'ARN du VHD, l'ADN du VHB et l'antigène HBs.

MÉTHODES NON-INVASIVES DE DIAGNOSTIC DE LA FIBROSE HÉPATIQUE

Peu d'études ont été publiées concernant l'utilisation de marqueurs non-invasifs dans l'hépatite chronique virale D. Une seule étude a évalué des marqueurs ou scores biologiques utilisés pour évaluer la fibrose au cours d'autres hépatopathies virales ou métaboliques. Huit marqueurs ont été évalués (ratio AST/ALT, APRI, FIB-4 et SHASTA index, NAFLD Fibrosis Score, BARD et ELF®, PIIINP) chez 100 patients infectés par le VHD ayant eu une ponction-biopsie hépatique (34). Parmi ces tests, seul le score ELF® (European Liver Fibrosis) permettait d'identifier une hépatopathie chronique avancée avec une sensibilité de 93% et une valeur prédictive positive de 81%, mais ce test utilise des marqueurs de matrice extra-cellulaire coûteux. Les auteurs ont donc développé un nouveau score non-invasif «Delta Fibrosis Score» associant 4 facteurs dont trois connus comme étant associés à une hépatopathie chronique avancée: l'âge et un taux élevé de GGT, une hypoalbuminémie et une diminution du taux de cholinestérase sérique marqueur d'insuffisance hépatique utilisé en Allemagne mais plus en France. Le Delta Fibrosis Score est le premier et seul score validé sur une seule cohorte de patients coinfectés B/D. L'étude de Calle Serrano a établi chez 75 patients coinfectés B/D ayant un suivi médian de 5 ans, un score prédictif de survenue de complications hépatiques (35). Ce score Baseline Event Anticipation associe des marqueurs cliniques et biologiques (âge, sexe, lieu de naissance, bilirubine, plaquettes et INR) et permet de classer les patients en 3 groupes en fonction de leur niveau de risque : faible, moyen et élevé. Ce score a été validé dans 2 cohortes indépendantes mais uniquement chez des patients caucasiens. Il n'existe actuellement aucune méthode physique d'évaluation de la fibrose hépatique validée au cours de l'hépatite chronique D. La ponction-biopsie hépatique reste donc le « gold standard » pour cette évaluation.

QUESTION 7

QUELLES MÉTHODES NON-INVASIVES PERMETTENT D'IDENTIFIER LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B QUI NÉCESSITENT UN DÉPISTAGE DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ?

- 1. Il est recommandé de dépister le carcinome hépatocellulaire chez tous les patients atteints d'hépatite B ayant une hépatopathie chronique avancée (A1)**
- 2. Une diminution des valeurs des marqueurs non-invasifs de fibrose hépatique sous traitement ne doit pas faire interrompre le dépistage (B1)**
- 3. En l'absence d'hépatopathie chronique avancée, il est recommandé de dépister périodiquement un carcinome hépatocellulaire chez un patient infecté par le virus de l'hépatite B à risque intermédiaire ou élevé, soit :**
 - Avec antécédent familial de carcinome hépatocellulaire de premier degré (B1)**

• En l'absence d'antécédent familial de carcinome hépatocellulaire, si le score Page-B* est supérieur ou égal 10, que le patient soit traité (B1) ou non traité (C1), soit en pratique :

- Homme à partir de 40 ans (à partir de 30 ans si le taux de plaquettes est inférieur à 100 G/l)

- Femmes à partir de 70 ans (à partir de 60 ans si le taux de plaquettes est inférieur à 100 G/l)

4. Pour le dépistage périodique du carcinome hépatocellulaire, il est recommandé une échographie abdominale avec Doppler (B1) et un dosage sérique d'alphafoetoprotéine (B2)

5. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être réalisé tous les 6 mois chez les sujets à risque (A1)

ACCORD FORT

***SCORE PAGE-B (PLAQUETTES, AGE, GENRE) :**

Age évalué par CATEGORIES

- 16 à 29 ans : 0 point
- 30 à 39 ans : 2 points
- 40 à 49 ans : 4 points
- 50 à 59 ans : 6 points
- 60 à 69 ans : 8 points
- ≥ 70 ans : 10 points

Sexe

- Homme : 6 points
- Femme : 0 point

Plaquettes évaluées par CATEGORIES

- ≥ 200 G/l : 0 point
- 100 à 199 G/l : 1 point
- <100 G/l : 2 points

UN SCORE TOTAL ≤ 9 EST ASSOCIÉ À UN RISQUE DE CHC QUASI NUL À 5 ANS, UN SCORE ENTRE 10 ET 17 EST ASSOCIÉ À UN RISQUE INTERMÉDIAIRE (INCIDENCE DE CHC DE 3% À 5 ANS) ET UN SCORE ≥18 EST ASSOCIÉ À UN RISQUE ÉLEVÉ DE CHC (17% À 5 ANS).

La cirrhose est le principal facteur de risque de carcinome hépatocellulaire. Le dépistage échographique semestriel est recommandé par l'ensemble des sociétés savantes internationales. Compte-tenu de la difficulté de discriminer précisément la fibrose avancée F3 de la cirrhose, l'extension du dépistage à cette population de patients est généralement admise, de même que pour les patients ayant un antécédent familial de carcinome hépatocellulaire. En revanche, l'identification des patients ayant une fibrose minime à modérée nécessitant un dépistage est beaucoup plus complexe. De nombreux modèles pronostiques essentiellement conçus dans des populations asiatiques ont été proposés. Parmi eux, le score PAGE-B paraît particulièrement adapté à la pratique clinique. Il a été validé dans des populations asiatiques et caucasiennes, chez des patients traités et non traités. Chez les patients non traités éligibles à la surveillance, la question de l'absence du traitement doit se poser (sauf en cas de cirrhose inactive). Dans une étude récente menée chez 32150 patients un tiers était considéré à risque faible (36). L'incidence cumulée à 5 ans était dans ce groupe de 0,6%, soit une valeur prédictive négative de 99,5%. Une étude récente a montré qu'une valeur d'élasticité hépatique inférieure à 12 kPa après 5 ans de traitement était associée à un risque moindre de carcinome hépatocellulaire. Néanmoins, la réduction paraît trop faible pour interrompre la surveillance (37).

QUESTION 8

QUELLE EST LA PLACE DES NOUVEAUX MARQUEURS VIROLOGIQUES ?

1. Les nouveaux marqueurs virologiques du virus de l'hépatite B (AgHBcr et ARN du VHB) ne sont pas recommandés en dehors de programmes de recherche (A1)

ACCORD FORT

L'AGHBcr : LES ANTIGÈNES DÉRIVÉS DU GÈNE CODANT LA CAPSIDE (TABLEAU 2)

Le gène codant l'antigène HBe et la capsid est unique et, selon le codon départ (ATG) utilisé, donnera soit l'antigène HBe de 17kDa, sécrété dans la circulation, soit la protéine HBe s'associant en capsid de 21,5kDa. Il est rapporté également la production d'une protéine intermédiaire de 22kDa dont l'existence n'est pas formellement démontrée. Ces trois protéines partagent toutes une large partie de leur séquence primaire en acides aminés. Le dosage proposé par la firme Fujirebio se base sur la quantification, après dénaturation, de la fraction commune à ces 3 protéines. Selon les spécifications du fabricant, ce test est calibré par rapport à un standard antigène HBe et possède un seuil inférieur de quantification de 3 log U/ml. Du fait que ce test dose l'antigène HBe, son intérêt chez les patients antigène HBe positif doit être précisément établi car cette protéine produite en quantité proportionnelle à la charge virale contribue en grande partie à la valeur mesurée par le test. La contribution des autres protéines (HBe et putativement la protéine de p22) en regard de l'antigène HBe reste à démontrer. Force est de constater que de nombreuses publications ont rapporté des résultats intégrant des valeurs en dessous du seuil de quantification, produisant ainsi des données erronées qui n'auraient pas dû être exploitées. Par ailleurs, il n'existe que peu de travaux sur la spécificité du test et des résultats faussement positifs peuvent être générés, en particulier dans les valeurs basses. Toute valeur inférieure à 103 U/ml doit être considérée comme négative. Contrairement à l'antigène HBs, et en particulier chez les patients antigène HBe négatif, cette protéine ne serait pas produite à partir de l'ADN viral intégré et reflèterait donc de façon

plus fiable l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc. De même, l'antigène HBc n'est pas produit en excès comme peut l'être l'antigène HBs. Le taux mesuré chez les patients antigène HBe négatif représenterait ainsi principalement les capsides circulantes, enveloppées ou non, générées à partir des transcrits de l'ADNccc.

Plusieurs études ont montrées une bonne corrélation entre le taux d'AgHBcr, l'ADN intracellulaire et l'ADNccc (38). Ces corrélations étaient meilleures que celles avec l'antigène HBs quel que soit le statut d'antigène HBe. Le taux d'AgHBcr est dépendant du stade de l'infection. Dans les phases antigène HBe positif, les valeurs sont les plus élevées, mais ce marqueur est le plus souvent à des valeurs inférieures à 3 log U/ml chez les « porteurs inactifs » sans réplication virale détectable. Des valeurs intermédiaires sont observées dans le contexte des hépatites antigène HBe négatif, et l'AgHBcr peut donc être utilisé comme marqueur prédictif d'hépatite en l'absence d'antigène HBe. Sous traitement par analogues antiviraux la décroissance de l'AgHBcr est assez bien corrélée à celle de l'ADNccc intra-hépatique. De fait, une étude récente ayant appliqué les critères stricts d'utilisation du test AgHBcr et des mesures intrahépatiques d'activités virales (ARNpg et ADNccc) confirme que l'AgHBcr est bien corrélé à la quantité d'ADNccc et à son activité transcriptionnelle (39). De nombreuses études sont actuellement en cours pour confirmer ou affiner des seuils décisionnels dans l'histoire naturelle de l'infection ou le monitoring des traitements.

ARN DU VHB (TABLEAU 2)

Le cycle de réplication du VHB possède l'originalité, pour un virus à ADN, d'intégrer une phase impliquant un acide ribonucléique (ARN). C'est en effet à partir de l'ADNccc qu'est généré l'ARN prégénomique (ARNpg) qui sera ensuite encapsidé avant d'être rétrotranscrit en ADN partiellement double brin. Cet ARNpg sert également de transcrit pour la protéine de capsid et la polymérase virale. Les autres transcrits principaux sont ceux codant les différents antigène HBs (ARN préS1 de 2,4kb et ARN préS2/S de 2,1kb), la protéine X (0,7kb) et l'antigène HBe (ARN précore d'environ 3,2kb). En parallèle de ces ARNm indispensables à la genèse de nouveaux virions, une quinzaine d'ARN épissés ont été également caractérisés mais leurs rôles sont imparfaitement élucidés. L'un d'entre eux produit néanmoins la protéine HBSP (10,4 kDa) dont l'expression est intimement liée à l'histoire naturelle de l'infection.

La présence d'ARN du VHB dans le sang a été évoquée dès 1996 mais de nombreux travaux récents ont établi un intérêt clinique à son dosage au décours de l'histoire naturelle ou de la prise en charge thérapeutique (40). Des particules virales constituées d'ARNpg encapsidé et enveloppées circulent en quantité importante chez les patients infectés par le VHB.

Sur le plan méthodologique, la détection d'ARN au sein d'une grande quantité d'ADN du même virus est techniquement compliquée. Ceci est dû aux techniques de biologie moléculaire employées; il est difficile de s'affranchir de la très grande quantité d'ADN viral qui interfère nécessairement avec la détection d'ARN. C'est pour cette raison majeure que l'analyse de la littérature doit être faite avec beaucoup de rigueur, certaines techniques employées jusqu'à récemment n'avaient pas une spécificité suffisante pour l'ARN et les signaux mesurés ont pu être fortement impactés par la détection concomitante d'ADN viral. Plusieurs stratagèmes techniques rendent les techniques récentes beaucoup plus fiables même si à ce jour, il n'existe pas de standard qui permettrait de comparer les différentes techniques utilisées. Par ailleurs, toutes les techniques publiées ne garantissent pas nécessairement la quantification sélective de l'ARNpg et il est probablement plus rigoureux de parler de «détection d'ARN viral circulant», plutôt que d'ARNpg, à moins que la technique mise en place soit effectivement sélective de cet ARN. Plusieurs industriels du réactif de laboratoire travaillent sur des méthodes automatisées et nous verrons dans les prochaines années une standardisation des méthodes comme pour celles dosant l'ADN viral (41).

Les données récentes collectées au moyen de techniques éprouvées indiquent que la quantité d'ARN viral circulant représente 1 à 10% de la charge virale du VHB. Ainsi, le niveau d'ARN est plus élevé chez les patients antigène HBe positif à forte charge virale que chez les patients antigène HBe négatif. Chez les patients non traités, le niveau d'ARN viral est dépendant du statut HBe et des mutations précore, du génotype viral et du niveau de transaminases. Si la corrélation entre l'ARN et l'ADN viral est établie, elle ne se vérifie pas avec l'antigène HBs quantitatif. Les travaux les plus récents indiquent également une bonne corrélation de l'ARN circulant avec les intermédiaires de réplication intra-hépatiques mais moindre avec l'ADNccc. Ces données tendent à indiquer que l'ARN serait un bon reflet de l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc, mais elles devront être confirmées sur d'autres études.

En conclusion, l'arsenal diagnostique dans l'hépatite B s'est sensiblement étoffé ces dernières années et des résultats complémentaires doivent être accumulés pour définir précisément l'intérêt de chaque marqueur dans la prise en charge des patients. Un des objectifs à atteindre est certainement la caractérisation d'un marqueur ou d'une combinaison de marqueurs qui identifieraient avec justesse les patients n'ayant pas besoin de recourir à un traitement, ceux ayant le moins de risque d'évoluer sous traitement et enfin ceux chez qui le traitement peut être interrompu sans risque (Tableau 1). Aucun des marqueurs présentés ne répond parfaitement à ce cahier des charges mais leur association oriente néanmoins vers des profils cliniques distincts dont les besoins sont différents. Même si cela reste une évidence, des niveaux faibles de ces marqueurs traduisent toujours un meilleur pronostic.

Tableau 2. Marqueurs virologiques récents

MARQUEURS	INTÉRÊT POTENTIEL PRINCIPAL	APPLICATION À VALIDER
ANTIGÈNE HBs QUANTITATIF	• Classification des patients antigène HBe négatif • Valeur < 1000 ou 100 UI/ml prédictive d'un portage inactif • Algorithme d'arrêt des traitements par interféron pégylé (en association avec l'ADN) • Sensibilité accrue : dépistage et suivi plus performants	• Seuil décisionnel de l'arrêt des traitements par analogues
AgHBcr	• Appréciation de l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc (sans interférence de l'ADN viral potentiellement intégré)	• Classification des patients antigène HBe négatif (hépatite/infection) • Lien avec l'atteinte histologique : prédiction du carcinome hépatocellulaire • Seuil décisionnel de l'arrêt des traitements par analogues
ARN-VHB	• Appréciation de l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc (sans interférence de l'ADN viral potentiellement intégré)	• Lien avec l'atteinte histologique : prédiction du carcinome hépatocellulaire • Marqueur prédictif de l'efficacité thérapeutique • Indicateur du risque de rechute après arrêt du traitement

QUESTION 9

AU COURS DU DIAGNOSTIC ET DU SUIVI D'UNE INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B, QUAND EST RECOMMANDÉE LA RÉALISATION D'UNE PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE ?

- 1. Une ponction-biopsie hépatique est recommandée en cas de discordance entre le contexte clinico-biologique et les marqueurs non-invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique, uniquement lorsque son résultat influence la prise en charge (indication de traitement, dépistage du carcinome hépatocellulaire) (D1)**
- 2. Une ponction-biopsie hépatique est recommandée en cas de suspicion de comorbidité hépatique et en cas de co-infection par le virus de l'hépatite D, uniquement lorsque son résultat influence la prise en charge (D1)**

ACCORD FORT

Le caractère dynamique, complexe et fluctuant, de l'histoire naturelle de l'hépatite B ainsi que le caractère imparfait des méthodes évaluant la sévérité de l'atteinte hépatique peuvent rendre difficile la classification en stades en pratique clinique. Pour tous les patients situés en « zone grise », la ponction-biopsie hépatique peut fournir des éléments supplémentaires utiles, en termes de définition de l'activité, de la fibrose et de lésions associées liées aux comorbidités. Néanmoins, il faut garder en tête les imperfections de cet examen, et réfléchir en amont de sa réalisation aux conséquences pratiques du résultat. La question la plus fréquente est celle de l'indication du traitement antiviral, qui se pose essentiellement chez les patients avec hépatite B antigène HBe négatif. Les données récentes suggérant le bénéfice du traitement antiviral à ce stade devraient conduire à l'élargissement des indications de traitement et à une réduction de l'intérêt de la ponction-biopsie hépatique dans ce cas. A l'inverse, chez les patients atteints de co-infection delta, l'absence de validation des tests non-invasifs et les modalités de traitement rendent le plus souvent nécessaire la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique en dehors des situations cliniquement évidentes (ARN du VHD non détectable et/ou cirrhose décompensée).

RÉFÉRENCES

- Chevaliez S, Pawlotsky JM. New virological tools for screening, diagnosis and monitoring of hepatitis B and C in resource-limited settings. *J Hepatol* 2018;69:916-26.
- Amini A, Varsaneux O, Kelly H, Tang W, Chen W, Boeras DI, et al. Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis B surface antigen: a systematic review of the literature and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17(Suppl 1):698.
- Lange B, Roberts T, Cohn J, Greenman J, Camp J, Ishizaki A, et al. Diagnostic accuracy of detection and quantification of HBV-DNA and HCV-RNA using dried blood spot (DBS) samples - a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17(Suppl 1):693.
- Chen HY, Shen DT, Ji DZ, Han PC, Zhang WM, Ma JF, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2019;68:512-21.
- Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010;51:1933-44.
- Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010;139:483-90.
- Liu J, Yang H, Lee MH, Jen CL, Batra-Utermann R, Lu SN, et al. Serum Levels of Hepatitis B Surface Antigen and DNA Can Predict Inactive Carriers With Low Risk of Disease Progression. *Hepatology* 2016;64:381-9.
- Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012;55:447-54.
- Kim GA, Seock CH, Park JW, An J, Lee KS, Yang JE, et al. Reappraisal of serum alpha-fetoprotein as a surveillance test for hepatocellular carcinoma during entecavir treatment. *Liver Int* 2015;35:232-9.
- Sturm N, Marlu A, Arvers P, Zarski JP, Leroy V. Comparative assessment of liver fibrosis by computerized morphometry in naive patients with chronic hepatitis B and C. *Liver Int* 2013;33:428-38.
- EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
- Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:260-72.
- Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, Foucher J, Thibault V, Munteanu M, et al. Staging chronic hepatitis B into seven categories, defining inactive carriers and assessing treatment impact using a fibrosis biomarker (FibroTest®) and elastography (FibroScan®). *J Hepatol* 2014;61:994-1003.
- Leroy V, Sturm N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret MN, et al. Prospective evaluation of FibroTest®, FibroMeter®, and HepaScore® for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:28-34.
- Andreani T, Serfaty L, Mohand D, Dernaika S, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Chronic hepatitis B virus carriers in the immunotolerant phase of infection: histologic findings and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:636-41.
- Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196-202.
- Kumar M, Sarin SK, Hissar S, Pande C, Sakhuja P, Sharma BC, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008;134:1376-84.
- Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology* 2013;57:441-50.
- Choi GH, Kim GA, Choi J, Han S, Lim YS. High risk of clinical events in untreated HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with high viral load and no significant ALT elevation. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:215-26.
- Graf C, Mondorf A, Knop V, Peiffer KH, Dietz J, Friess J, et al. Evaluation of Point Shear Wave Elastography Using Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Longitudinal Fibrosis Assessment in Patients with HBeAg-Negative HBV Infection. *J Clin Med* 2019;8:2101.
- Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos G, Yurdaydin C, van Boemmel F, Buti M, et al. Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population. *J Hepatol* 2018;68:1129-36.
- Yip TC, Wong GL, Chan HL, Tse YK, Lam KL, Lui GC, et al. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2019;70:361-70.
- Kim MA, Kim SU, Sinn DH, Jang JW, Lim YS, Ahn SH, et al. Discontinuation of nucleos(t)ide analogues is not associated with a higher risk of HBsAg seroreversion after antiviral-induced HBsAg seroclearance: a nationwide multicentre study. *Gut* 2020 (in press).
- Yeo YH, Ho HJ, Yang H, Tseng TC, Hosaka T, Trinh HN, et al. Factors Associated With Rates of HBsAg Seroclearance in Adults With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2019;156:635-46 e9.
- Liu J, Li T, Zhang L, Xu A. The Role of Hepatitis B Surface Antigen in Nucleos(t)ide Analogues Cessation Among Asian Patients With Chronic Hepatitis B: A

- Systematic Review. *Hepatology* 2019;70:1045-55.
26. Yip TC, Wong GL, Wong VW, Tse YK, Lui GC, Lam KL, et al. Durability of hepatitis B surface antigen seroclearance in untreated and nucleos(t)ide analogue-treated patients. *J Hepatol* 2018;68:63-72.
 27. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, et al. Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. *Gastroenterology* 2019;156:997-1009 e5.
 28. Le Gal F, Brichler S, Sahli R, Chevret S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology* 2016;64:1483-94.
 29. Le Gal F, Dziri S, Gerber A, Alloui C, Ben Abdesselam Z, Roulot D, et al. Performance Characteristics of a New Consensus Commercial Kit for Hepatitis D Virus RNA Viral Load Quantification. *J Clin Microbiol* 2017;55:431-41.
 30. Le Gal FL, Brichler S, Drugan T, Alloui C, Roulot D, Pawlotsky JM, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology* 2017;66:1826-41.
 31. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology* 2006;44:728-35.
 32. Niro GA, Smedile A, Fontana R, Olivero A, Ciancio A, Valvano MR, et al. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:620-8.
 33. Keskin O, Wedemeyer H, Tuzun A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2342-49 e1-2.
 34. Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, Budde E, Westphal M, Lichtinghagen R, et al. Non-invasive fibrosis score for hepatitis delta. *Liver Int* 2017;37:196-204.
 35. Calle Serrano B, Grosshennig A, Homs M, Heidrich B, Erhardt A, Deterding K, et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat* 2014;21:e154-63.
 36. Yip TC, Wong GL, Wong VW, Tse YK, Liang LY, Hui VW, et al. Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020;72:847-54.
 37. Papatheodoridis GV, Sympsa V, Dalekos GN, Yurdaydin C, Van Boemmel F, Buti M, et al. Hepatocellular carcinoma prediction beyond year 5 of oral therapy in a large cohort of Caucasian patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2020;72:1088-96.
 38. Chen EQ, Wang ML, Tao YC, Wu DB, Liao J, He M, et al. Serum HBcrAg is better than HBV RNA and HBsAg in reflecting intrahepatic covalently closed circular DNA. *J Viral Hepat* 2019;26:586-95.
 39. Testoni B, Lebosse F, Scholtes C, Berby F, Miaglia C, Subic M, et al. Serum hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) correlates with covalently closed circular DNA transcriptional activity in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2019;70:615-25.
 40. van Bommel F, Bartens A, Mysickova A, Hofmann J, Kruger DH, Berg T, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as an early predictor of hepatitis B envelope antigen seroconversion during treatment with polymerase inhibitors. *Hepatology* 2015;61:66-76.
 41. Butler EK, Gersch J, McNamara A, Luk KC, Holzmayer V, de Medina M, et al. Hepatitis B Virus Serum DNA and RNA Levels in Nucleos(t)ide Analog-Treated or Untreated Patients During Chronic and Acute Infection. *Hepatology* 2018;68:2106-17.

3 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE INFECTION CHRONIQUE PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C

Coordonnateurs : Albert Tran (CHU Nice) & Victor de Lédighen (CHU Bordeaux)

Rédacteurs : Sarah Shili-Masmoudi (CHU Bordeaux), Stéphane Chevalliez (APHP, Hôpital Henri Mondor), Alain Luciani (APHP, Hôpital Henri Mondor), Isaac Ruiz (APHP, Hôpital Henri Mondor)

Correspondance. Pr Albert Tran, Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire, Nice.

Email : albert.tran@unice.fr

L'hépatite chronique virale C est une infection virale avec à la fois une atteinte hépatique et des atteintes extra-hépatiques. L'objectif principal du traitement est la guérison virologique c'est à dire l'obtention d'une réponse virologique soutenue (ARN du virus de l'hépatite C (VHC) indétectable 12 semaines après la fin du traitement). La «guérison» virologique est généralement associée à une amélioration clinique et une lente régression des lésions hépatiques chez les patients sans cirrhose (1). Cependant, chez les patients avec cirrhose, même si le risque de survenue d'une décompensation de la maladie hépatique (insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale) disparaît, le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire ne disparaît pas complètement (2). La prise en charge globale des patients doit être poursuivie notamment en ce qui concerne les comorbidités hépatiques (consommation d'alcool, syndrome métabolique).

QUESTION 1

QUELLE EST LA PLACE DES MÉTHODES VIROLOGIQUES RAPIDES DE DÉPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C ? QUELLE MÉTHODE ? PAR QUEL PROFESSIONNEL ?

- 1. Le dépistage combiné du VHB, du VHC et du VIH est recommandé (C1)**
- 2. Le dépistage doit être effectué par tous les acteurs de santé (C1)**
- 3. En cas de test de dépistage positif, il est recommandé d'effectuer une quantification de la charge virale (A1)**
- 4. Toutes les méthodes sérologiques et virologiques rapides (TROD, Xpert® HCV viral load Fingerstick, Genedrive® HCV ID Kit) peuvent être utilisées en fonction du contexte (C1)**

ACCORD FORT

L'efficacité quasi constante et la très bonne tolérance des agents anti-viraux directs impliquent un renforcement du dépistage afin qu'un maximum de personnes puissent bénéficier de ces traitements. À ce jour, en France, il reste environ 70 000 personnes infectées par le VHC qui n'ont pas encore été dépistées (3). Le dépistage ciblé du VHC chez les personnes qui ont un ou plusieurs facteurs de risque est recommandé en France depuis de nombreuses années. Il doit être poursuivi. Cependant, cette stratégie n'a pas suffi pour dépister l'ensemble des sujets infectés, notamment du fait de l'absence de facteur de risque de contamination identifié à l'interrogatoire dans 20 à 30% des cas.

En complément du dépistage ciblé sur les facteurs de risque, le rapport Dhumeaux 2014 recommandait que soit mis en place un dépistage systématique du VHC (associé à celui du VHB et du VIH) chez les hommes de 18 à 60 ans, au moins une fois dans leur vie, et chez les femmes, lors du premier trimestre d'une grossesse. Avec l'évolution récente des traitements et le fait que chaque personne infectée par le VHC puisse être traitée, le rapport Dhumeaux 2016 (5) recommande d'élargir la proposition de dépistage systématique à tous les adultes quel que soit leur sexe. Cette recommandation repose sur une analyse récente qui, en tenant compte de l'efficacité et la tolérance des traitements actuels, et en considérant la possibilité de traiter quel que soit le stade de fibrose, a montré que le dépistage des adultes en population générale était plus efficace que le dépistage des hommes uniquement, et qu'il était coût-efficace (6). En effet, le ratio coût-efficacité d'une stratégie de dépistage est fortement lié au stade de la maladie au moment de l'initiation du traitement. Ainsi, le dépistage des adultes en population générale apparaît particulièrement coût-efficace si le traitement anti-VHC est débuté à un stade précoce de l'infection, et il ne l'est plus si le traitement est débuté à un stade de fibrose modérée ($\geq$ F2). Cette efficacité serait en outre supérieure en prenant en compte la réduction consécutive du risque de transmission du VHC à d'autres personnes. Ces constatations accréditent très fortement les propositions récentes de nos autorités de santé permettant un traitement universel de l'infection à VHC quel que soit le stade de fibrose.

Tenant compte de ces résultats et constats, il est recommandé que le dépistage de l'infection par le VHC soit réalisé chez l'ensemble des adultes n'ayant jamais été dépistés. Les effets de cette modalité nouvelle devront être évalués.

Ce dépistage universel pourrait être assuré par les médecins généralistes et les structures intervenant dans les actions de dépistage de premier recours : centres d'examen de santé, centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD), centres de planning familial, centres d'accueil de migrants, centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues (CAARUD), voire services d'urgence. Ce dépistage universel devrait être préparé et accompagné par des campagnes d'information des médecins et du grand public (réseaux sociaux, presse écrite, télévision, radio), avec le concours de « Santé publique France » (5).

La proposition d'un dépistage associant VHC, VHB et VIH est un élément important pour le développement de la politique de dépistage en France pour trois raisons :

- les infections à VHC, VHB et VIH ont des similitudes épidémiologiques
- le développement des techniques permet de proposer l'utilisation de tests rapides d'orientation diagnostique combinés (tri-TROD) (1,7,8)
- le dépistage combiné permet de faciliter l'organisation du dépistage à destination des populations à risque, éloignées des structures de soins et notamment en milieu médico-social et associatif.

Le dépistage biologique de l'hépatite C est fondé sur la détection des anticorps totaux du VHC à l'aide d'un test immuno-enzymatique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) de 3^{ème} génération à partir de sérum ou de plasma (méthode de référence) ou de sang total capillaire déposé sur papier filtre (DBS, dried blood spot). Les anticorps anti-VHC peuvent être également détectés à l'aide de tests rapides (TROD, Test Rapide d'Orientation Diagnostique) à partir de sang total capillaire après ponction digitale ou de liquide craviculaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres). Les tests rapides permettent une biologie délocalisée ("hors les murs") en particulier à destination des populations vulnérables insuffisamment dépistées (usagers de drogues, travailleurs du sexe, personnes incarcérées, migrants). Ces tests rapides ont un intérêt majeur en milieu médico-social et associatif où ils peuvent être réalisés par différents intervenants (médecins, infirmiers, éducateurs ou bénévoles). Un résultat positif doit être systématiquement contrôlé à l'aide d'un test immuno-enzymatique ELISA de 3^{ème} génération à partir de sérum ou de plasma, ou éventuellement de sang total capillaire déposé sur papier filtre. Si les anticorps totaux anti-VHC sont détectés, la présence d'ARN viral doit être systématiquement et automatiquement recherchée sur le même échantillon ("reflex testing") à l'aide d'un test moléculaire qualitatif ou quantitatif avec une limite de détection de 15 UI/ml permettant d'affirmer le caractère actif de l'infection. Néanmoins, un test qualitatif moins sensible avec un seuil de détection à 1000 UI/ml (3 Log UI/ml) peut être également utilisé. En effet, la grande majorité (> 99,8%) des patients a un niveau de réplication virale supérieur à 1000 UI/ml. Bien que moins sensibles que les tests de détection de l'ARN du VHC, les tests sérologiques de détection et de quantification de l'antigène de capsid (Architect HCV Ag Assay) peuvent être utilisés si les tests moléculaires ne sont pas disponibles. La seule limitation est de disposer de l'automate Architect (Abbott Diagnostics) sur lequel est réalisé le test.

Dans les populations exposées à un risque accru d'infection, un dépistage fondé sur la détection de l'ARN viral pourrait avoir un rôle bénéfique dans un but d'élimination du VHC, et ce d'autant que des tests moléculaires utilisables "hors les murs" sont désormais disponibles. Le test développé par Cepheid (Xpert® HCV viral Load Fingerstick) permet, à partir d'un prélèvement de sang capillaire (100 µl), d'obtenir la charge virale (ARN du VHC) en moins de 60 minutes. Le test Genedrive® HCV ID Kit est un test qualitatif réalisé à partir de 30 µl de sérum ou de plasma et permettant un rendu de résultats en 90 minutes.

QUESTION 2

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES LORS DU BILAN INITIAL D'UNE HÉPATITE CHRONIQUE VIRALE C ? BILAN VIROLOGIQUE.

- 1. La détermination du génotype du VHC n'est pas indispensable avant initiation d'un traitement (C1)**
- 2. La quantification de la charge virale du VHC est indispensable avant initiation d'un traitement (A1)**

ACCORD FORT

La détermination du génotype du VHC (et de ses sous-types) n'est plus indispensable avant initiation d'un traitement avec l'avènement des traitements pangénotypiques. La quantification de l'ARN du VHC est indiquée chez les patients avant l'initiation traitement. Cette quantification doit être effectuée par un test sensible et le résultat doit être exprimé en UI/ml.

QUESTION 3

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES LORS DU BILAN INITIAL D'UNE HÉPATITE CHRONIQUE VIRALE C ? BILAN HÉPATIQUE.

- 1. Le bilan initial doit rechercher toutes les autres causes de maladies chroniques du foie (A1)**
- 2. Le bilan initial doit évaluer la sévérité de la maladie hépatique (A1)**
- 3. Les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique recommandées lors de l'évaluation initiale d'une hépatite chronique C sont (A1)**
 - Marqueurs sanguins : Fibrotest[®], Fibromètre[®]**
 - Méthode physique : mesure de l'élasticité hépatique**

ACCORD FORT

RECHERCHE D'UNE AUTRE CAUSE DE MALADIE HÉPATIQUE

Les autres causes de maladies chroniques du foie ou les facteurs aggravant l'histoire naturelle de l'hépatite C doivent être recherchés. Chez tous les patients, une sérologie du VHB et du VIH doit être effectuée. La consommation d'alcool doit être évaluée et une prise en charge adaptée doit être mise en place en cas de consommation à risque. Les comorbidités (diabète, surpoids ou obésité, dyslipidémie, auto immunité, maladie métabolique) doivent être évaluées et prises en charge.

Une information complète sur les médicaments pris par le patient doit être obtenue, que ce soit pour les médicaments prescrits par un médecin mais aussi pour les médicaments pris en automédication. En cas de comorbidité sévère nécessitant un traitement spécifique, un avis spécialisé doit être demandé.

EVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ HÉPATIQUE DE L'HÉPATITE C

EVALUATION DE LA FIBROSE HÉPATIQUE

L'évaluation pré-thérapeutique de la maladie hépatique est essentielle car elle conditionne le pronostic du patient et modifie sa prise en charge. Le bilan initial doit rechercher toutes les autres causes de maladies chroniques du foie (alcool, usages de drogues ou traitement de substitution, surpoids, obésité, syndrome métabolique, co-infection VHB ou VIH, hémochromatose, hépatite auto-immune, maladies cholestatiques chroniques...).

L'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique doit être systématique pour diagnostiquer une cirrhose. Les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique qui peuvent être utilisées sont :

- La mesure de l'élasticité hépatique
- Les marqueurs sanguins : FibroTest® et Fibromètre®

Même si la cirrhose est cliniquement évidente, les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ont un intérêt pronostique (9,10).

Le dépistage des varices œsophagiennes est à effectuer selon les recommandations internationales de Baveno VI (cf chapitre sur l'hypertension portale) (11). Le dépistage du carcinome hépatocellulaire est à effectuer selon les recommandations AFEF (cf chapitre sur le carcinome hépatocellulaire).

FACTEURS D'AGGRAVATION DE LA FIBROSE HÉPATIQUE

Les facteurs d'aggravation de la fibrose hépatique sont nombreux. Ils doivent être évalués lors de la prise en charge d'un patient : âge, sexe masculin, consommation d'alcool et/ou de tabac et/ou de cannabis, syndrome métabolique (surpoids ou obésité, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie), co-infection avec le VIH (non contrôlée) ou le VHB. Lors de la prise en charge d'un patient, il faut systématiquement évaluer la consommation d'alcool (12). Pour cela, les questionnaires adaptés au diagnostic du mésusage peuvent être utilisés (AUDIT, CAGE, DSM-V). La consommation excessive d'alcool est définie selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé : plus de 21 verres par semaine chez l'homme et plus de 14 verres par semaine chez la femme ou plus de 6 verres en une seule occasion. Les patients alcoolodépendants doivent être adressés en consultation d'addictologie. En cas de syndrome métabolique, il faut définir et proposer un parcours de soins complémentaire (consultation diététique, de diabétologie, de cardiologie...).

QUESTION 4

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES LORS DU SUIVI D'UN PATIENT TRAITÉ ?

1. Une charge virale du VHC doit être réalisée 12 semaines après l'arrêt du traitement (A1)

ACCORD FORT

Le médecin doit évaluer la capacité du patient à bien suivre le traitement. Il peut aussi s'appuyer sur le personnel soignant de la structure avec laquelle il travaille (CSAPA, CAARUD, maison de santé) pour accompagner le patient. Une évaluation complète des traitements pris par le patient doit être faite, aussi précisément que possible (sans oublier l'automédication, la naturopathie, la consommation de pamplemousse, d'orange sanguine, ou de millepertuis). Pour évaluer les risques potentiels d'interactions médicamenteuses, la consultation du site www.hep-druginteractions.org ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart sont recommandées. La prescription du traitement peut être faite d'emblée pour la durée complète du traitement. Il n'est pas nécessaire que le patient soit revu systématiquement par le médecin prescripteur durant le traitement. Les consultations de suivi pendant le traitement sont optionnelles et peuvent être effectuées par du personnel non médical. Elles visent à évaluer la tolérance, l'observance et les interactions médicamenteuses.

Pendant le traitement, aucun suivi virologique n'est nécessaire. Une charge virale du VHC doit être réalisée 12 semaines après l'arrêt du traitement. Si la charge virale du VHC est indétectable, le patient est considéré comme en réponse virologique soutenue, c'est-à-dire guéri virologiquement. Les patients doivent être informés de la persistance des anticorps anti-VHC après guérison virologique. Pendant le traitement, aucun bilan hépatique n'est nécessaire.

QUESTION 5

COMMENT SURVEILLER UN PATIENT GUÉRI DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE C ?

1. Chez les patients qui ont des comportements à risque de réinfection, une détermination régulière de la charge virale du VHC est recommandée (A1)

2. Les marqueurs sanguins de diagnostic de la fibrose hépatique et la mesure de l'élasticité hépatique ne sont pas recommandés lors du suivi d'un patient traité non cirrhotique (C2)

3. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être poursuivi chez les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® ≥ 10 kPa ou Fibrotest® $> 0,58$ ou Fibromètre® $> 0,78$ avant initiation du traitement (A1)

4. Le suivi de l'hypertension portale dépend de la situation pré-thérapeutique et doit être adapté au cas par cas (D1)

5. Après réponse virologique soutenue, les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® < 10 kPa ou Fibrotest® $\leq 0,58$ ou Fibromètre® $\leq 0,78$ avant initiation du traitement et sans comorbidité hépatique (consommation d'alcool, syndrome métabolique, co-infection VHB) ne nécessitent plus de surveillance particulière (D1)

ACCORD FORT

La persistance de comportements à risque (usagers de drogues actifs, comportements sexuels à risque) expose au risque de réinfection avec une incidence annuelle estimée entre 1 et 2% (13). Chez ces patients, une recherche régulière de la charge virale du VHC doit être proposée.

Les patients ayant des comorbidités hépatiques (consommation d'alcool, syndrome métabolique) doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier, et une éducation pour la santé adaptée doit leur être proposée.

Le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée est écarté si les valeurs sont inférieures aux seuils suivants (11): mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® < 10 kPa ou Fibrotest® $\leq 0,58$ ou Fibromètre® $\leq 0,78$.

Après réponse virologique soutenue, les patients avec d'hépatopathie chronique avancée doivent bénéficier de la poursuite du dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire même si le risque de carcinome hépatocellulaire diminue par rapport aux patients sans réponse virologique soutenue (14). La durée de ce dépistage n'est pas définie, certaines études montrant la persistance d'un risque de carcinome hépatocellulaire plusieurs années après la réponse virologique soutenue. Des varices œsophagiennes préexistantes au traitement doivent aussi être surveillées, selon les recommandations actuelles.

En l'absence de d'hépatopathie chronique avancée, les patients ayant des comorbidités hépatiques (co-infection VHB, consommation d'alcool, syndrome métabolique) doivent continuer à bénéficier d'un suivi régulier, et une éducation pour la santé adaptée doit leur être proposée.

QUESTION 6

AU COURS DU DIAGNOSTIC ET DU SUIVI D'UNE HÉPATITE CHRONIQUE VIRALE C, QUAND EST RECOMMANDÉE LA RÉALISATION D'UNE PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE ?

1. La ponction-biopsie hépatique n'est recommandée qu'en cas de résultats des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ininterprétables et lorsque le résultat de la ponction-biopsie hépatique pourrait influencer la surveillance ultérieure du patient (D1)

ACCORD FORT

Chez des patients avec hépatite chronique virale C, le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée est un enjeu clinique crucial. La performance des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique pour le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée est excellente. Cependant des risques de faux positifs sont possibles notamment en cas de co-infection VIH-VHC liés à la thrombopénie due au VIH, à l'hyperbilirubinémie induite par les traitements anti-rétroviraux ou l'élévation de la gamma glutamyltransférase. Les patients infectés par le VHC avec Hépatopathie chronique avancée doivent bénéficier d'un dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire et d'un suivi de l'hypertension portale.

En cas de discordance entre les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique, le panel d'experts de l'AFEF recommande que le résultat interprétable le plus sévère soit pris en compte pour le suivi des patients (AFEF 2017) (15).

RÉFÉRENCES

1. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. <http://bitly/1HZvjzJ>. 2014.
2. Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, Ait Ahmed M, Allam S, Marcellin P, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology* 2015;62:737-50.
3. Brouard C, Le Strat Y, Larsen C, Jauffret-Roustide M, Lot F, Pillonel J. The undiagnosed chronically-infected HCV population in France. Implications for expanded testing recommendations in 2014. *PLoS One* 2015;10:e0126920.
4. Bottero J, Brouard C, Roudot-Thoraval F, Deuffic-Burban S, Hofliger P, Abergel A, et al. French guidelines for hepatitis B and C screening: a combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses namely HBV, HCV and HIV. *Liver Int* 2016;36:1442-9.
5. Dhumeaux D. Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2016. Sous l'égide de l'ANRS et CNS et avec le concours de l'AFEF. Paris : Éditions EDK/EDP Sciences; 2016.
6. Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol* 2018;69:785-92.
7. Assurance-Maladie. Antiviraux à action directe dans le traitement de l'hépatite C. Points de Repère. 2016;44. <http://urlz.fr/3Rw5>.
8. Officiel J. Arrêté du 1er août 2016 fixant les conditions de réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et 2) et de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) en milieu médico-social ou associatif <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/8/1/AFSP1622318A/jo/texte>. 2016.
9. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014;60:65-76.
10. Vergniol J, Foucher J, Terrebbonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970-9, 9 e1-3.
11. 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.
12. Russell M, Pauly MP, Moore CD, Chia C, Dorrell J, Cunanan RJ, et al. The impact of lifetime alcohol use on hepatitis C treatment outcomes in privately insured members of an integrated health care plan. *Hepatology* 2012;56:1223-30.
13. Grebely J, Pham ST, Matthews GV, Petoumenos K, Bull RA, Yeung B, et al. Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* 2012;55:1058-69.
14. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158:329-37.
15. AFEF. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. Mars 2017. <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/RecommandationsAFEFMars2017.pdf>. 2017.

4 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE

Coordonnateur : Jérôme Boursier (CHU Angers)

Rédacteurs : Maeva Guillaume (Toulouse), Adrien Lannes (CHU Angers), Raluca Pais (APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière), Sarra Smatti (CHU Nantes), Bertrand Cariou (CHU Nantes)

Correspondance : Pr Jérôme Boursier, Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire, Angers.

Email : JeBoursier@chu-angers.fr

La stéatopathie métabolique (NAFLD en anglais pour non-alcoholic fatty liver disease) touche 25% de la population générale et est devenue la première cause de maladie chronique du foie (1). La stéatopathie métabolique est définie par la présence d'une stéatose hépatique, en dehors de tout contexte de consommation excessive d'alcool, de traitement stéatogène, et d'autre cause de maladie chronique hépatique (2,3). La majeure partie des patients avec une stéatopathie métabolique ont une stéatose hépatique isolée, bénigne (4). La stéatohépatite non-alcoolique (NASH en anglais pour non-alcoholic steatohepatitis), définie par la présence d'une stéatose hépatique avec inflammation lobulaire et ballonnisation des hépatocytes, correspond à la forme agressive de la maladie qui favorise l'accumulation de fibrose dans le parenchyme hépatique pouvant ainsi évoluer jusqu'au stade de cirrhose et ses complications. En pratique clinique, un challenge pour les médecins est d'identifier, parmi la très grande population de patients avec stéatopathie métabolique, le petit sous-groupe qui développe une hépatopathie chronique avancée et qui nécessite donc une prise en charge hépatique spécialisée. Par ailleurs, la stéatopathie métabolique est l'expression hépatique du syndrome métabolique et les accidents cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez ces patients. Une évaluation « métabolique » globale est donc souhaitable chez les patients avec stéatopathie métabolique pour diminuer la morbidité et la mortalité.

QUESTION 1

COMMENT ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC DE STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

- 1. La stéatopathie métabolique doit être évoquée devant la mise en évidence d'une stéatose hépatique, d'une anomalie des enzymes hépatiques, ou d'une hyperferritinémie dans un contexte de terrain métabolique (B1)**
- 2. La stéatopathie métabolique est un diagnostic d'élimination après exclusion des autres causes de stéatose. La stéatopathie métabolique peut coexister avec d'autres hépatopathies chroniques et agir comme cofacteur qui augmente le risque d'atteinte hépatique (B1)**
- 3. La présence d'une cholestase, d'une cytolysse supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale, d'une hyperferritinémie supérieure à 1000 µg/l, d'un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45%, et l'absence de terrain métabolique doivent faire rechercher d'autres pathologies que la stéatopathie métabolique (B1)**

ACCORD FORT

La stéatopathie métabolique est la cause la plus fréquente de perturbation du bilan hépatique (5). La méthode de référence pour le diagnostic de stéatopathie métabolique et l'évaluation de sa sévérité (NASH, fibrose, cirrhose) est l'examen histologique d'une ponction-biopsie hépatique (2,3). Néanmoins, en raison du caractère invasif de cette procédure et de la prévalence élevée de la maladie, la ponction-biopsie hépatique ne peut pas être utilisée en première ligne pour le dépistage ou le diagnostic. Le plus souvent, le diagnostic de stéatopathie métabolique repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, après exclusion des autres causes de maladie chronique du foie (2,3). Dans la grande majorité des cas, les motifs de découverte de la stéatopathie métabolique sont la présence d'une stéatose hépatique à l'imagerie (échographie, scanner, IRM), une cytolysse chronique, une hyperferritinémie, et ce dans un contexte dysmétabolique et d'insulino-résistance :

- La stéatose hépatique est le plus souvent découverte de façon fortuite à l'imagerie. Le diagnostic de stéatopathie métabolique impose au préalable d'éliminer les autres causes de stéatose (Tableau 1).
- La cytolysse hépatique est le plus souvent modérée $< 5N$ et prédominante sur les ALAT. L'inversion du rapport ASAT/ALAT qui devient > 1 fait suspecter l'évolution vers une cirrhose. Il est important de savoir qu'un taux normal de transaminases peut coexister avec des formes sévères de stéatopathie métabolique (6). La présence d'une cytolysse impose d'éliminer les autres causes d'hépatopathies chroniques.

- L'hyperferritinémie est le plus souvent inférieure à 1000 µg/l avec un coefficient de saturation de la transferrine < 45% (7). Les causes d'hyperferritinémie secondaires doivent être éliminées (alcoolisme chronique, syndrome inflammatoire, hyperthyroïdie, cancers et hémopathies, hémolyse, myolyse).
- La stéatopathie métabolique évolue dans un contexte métabolique et d'insulino-résistance. L'accumulation des critères du syndrome métabolique (Tableau 2) ainsi que le degré d'insulino-résistance sont associés à une augmentation de la prévalence de la stéatopathie métabolique et de sa sévérité (NASH, fibrose) (8,9).

Tableau 1. Causes secondaires de stéatose

MÉDICAMENTS	
- Corticostéroïdes - Tamoxifène - Inhibiteurs calciques - Amiodarone	- Estrogènes - Tétracyclines - Anti-rétroviraux anti-VIH
NUTRITIONNELLES/CHIRURGICALES	
- Bypass Jéjuno-iléal - Nutrition parentérale totale	- Jeûne prolongé - Malnutrition protéique
MALADIES GÉNÉTIQUES OU MÉTABOLIQUES	
- Maladie de Wilson - Hypo-bétalipoprotéïnémie - Syndromes lipodystrophiques	- Maladie de Weber-Christian - Maladie de Wolman - Maladie de dépôt des esters de cholestérol
TOXINES INDUSTRIELLES	

Du fait de sa prévalence élevée, la stéatopathie métabolique peut coexister avec d'autres maladies chroniques du foie. Dans ce cas, elle peut agir comme cofacteur aggravant qui favorise l'évolution vers une forme sévère d'hépatopathie chronique (10-12). La stéatopathie métabolique est trouvée chez 30 à 75% des patients consultant pour une cirrhose d'origine indéterminée (cryptogénique). Les critères histologiques de la stéatopathie métabolique (stéatose, ballonnisation des hépatocytes) sont souvent absents au stade de cirrhose. Dans cette situation, le diagnostic repose souvent sur l'exposition présente ou passée aux facteurs de risques métaboliques (13,14).

QUESTION 2

QUELLES SONT LES LÉSIONS HÉPATIQUES À ÉVALUER AU COURS DE LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

1. Il est recommandé d'évaluer le degré de fibrose hépatique pour connaître le pronostic des patients avec stéatopathie métabolique (A1)

ACCORD FORT

De nombreuses lésions histologiques sont décrites dans la stéatopathie métabolique : stéatose, inflammation lobulaire, inflammation portale, ballonnisation hépatocytaire, fibrose, corps de Mallory, méga-mitochondries, noyaux glycogéniques, lipo-granulomes (15). La NASH est définie par la présence d'une stéatose avec inflammation lobulaire et ballonnisation des hépatocytes. Dans la classification du NASH CRN (Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network), la fibrose hépatique est décrite en cinq stades : F0 (absente), F1 (péri-sinusoïdale ou portale/péri-portale), F2 (péri-sinusoïdale et portale/péri-portale), F3 (septa fibreux) et F4 (cirrhose) (15). La fibrose hépatique avancée est définie par un stade de fibrose F3/4. Une méta-analyse ayant inclus des études avec biopsies répétées a montré que la présence d'une NASH était associée à une progression plus rapide de la fibrose hépatique (8). Des études longitudinales pronostiques ont cependant montré que la fibrose était la seule lésion hépatique indépendamment associée au pronostic des patients avec stéatopathie métabolique (décès, complications hépatiques) (16). Selon les résultats d'une méta-analyse récente, le pronostic des patients avec stéatopathie métabolique s'altère à partir du stade de fibrose F2, et s'aggrave très significativement à partir du stade F3 (16).

La conférence de consensus européenne Baveno VI a récemment proposé des critères non-invasifs pour le dépistage des varices à risque hémorragique : élasticité hépatique mesurée par FibroScan® ≥ 20 kPa et/ou plaquettes ≤ 150 G/l (17). Des travaux ont suggéré que ces critères sont aussi performants dans la stéatopathie métabolique que dans les autres causes d'hépatopathies chroniques (18,19).

QUESTION 3

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR ÉVALUER LA FIBROSE HÉPATIQUE AU COURS DE LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

1. Le bilan de stéatopathie métabolique doit comprendre une évaluation non-invasive de la fibrose hépatique par un marqueur sanguin et/ou une mesure de l'élasticité hépatique (A1)

- 2. Le résultat d'une méthode non-invasive de diagnostic de la fibrose bas (NAFLD Fibrosis Score inférieur à -1,455 ou FIB-4 inférieur à 1,30 ou élasticité hépatique inférieure à 7,9 kPa) permet à lui seul d'affirmer l'absence d'hépatopathie chronique avancée (A1)**
- 3. Le résultat d'une méthode non-invasive de diagnostic de la fibrose élevé (NAFLD Fibrosis Score supérieur à 0,676 ou FIB-4 supérieur à 2,67 ou élasticité hépatique supérieure à 9,6 kPa) est insuffisant à lui seul pour affirmer la présence d'une hépatopathie chronique avancée. Ce résultat doit être confirmé par une autre méthode : élasticité hépatique si marqueur sanguin initial, et inversement. En cas de concordance entre les deux méthodes, la ponction-biopsie hépatique n'est pas indispensable (B2)**
- 4. Les marqueurs sanguins spécialisés (Fibrotest®, Fibromètre®, Enhanced Liver Fibrosis ELF®) sont plus performants que les marqueurs sanguins simples (FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, eLIFT, score de Forns) (B2)**
- 5. La mesure de l'élasticité hépatique incluse dans les appareils d'échographie standard est aussi performante que celle du FibroScan® dans la stéatopathie métabolique (B2)**
- 6. La mesure de l'élasticité hépatique par résonance magnétique pourrait être utile (B2)**

ACCORD FORT

Il existe deux grandes familles de méthodes non-invasives pour le diagnostic de la fibrose hépatique : les marqueurs sanguins qui combinent des paramètres sanguins dans des algorithmes mathématiques plus ou moins complexes, et les appareils de mesure de l'élasticité hépatique qui calculent la dureté du foie à partir de la vitesse d'une onde élastique générée par une sonde appliquée sur la peau.

MARQUEURS SANGUINS DE FIBROSE

Marqueurs sanguins simples

Les marqueurs sanguins simples ont l'avantage d'utiliser des paramètres cliniques (âge, sexe, indice de masse corporelle...) et des marqueurs biologiques (transaminases, plaquettes, albumine...) faciles à obtenir en routine. Le coût est faible et le calcul est accessible grâce à des sites Internet ou des applications smartphones gratuites. Les deux tests simples les plus validés dans la stéatopathie métabolique sont le NAFLD Fibrosis Score (variables : âge, indice de masse corporelle, hyperglycémie/diabète, ASAT, ALAT, plaquettes, albumine) et le FIB-4

(variables : âge, ASAT, ALAT, plaquettes) (20). Le NAFLD Fibrosis Score et le FIB-4 s'interprètent avec deux seuils diagnostiques : un seuil inférieur (NAFLD Fibrosis Score $< -1,455$, FIB-4 $< 1,30$) pour exclure le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée, et un seuil supérieur pour l'affirmer (NAFLD Fibrosis Score $> 0,676$, FIB-4 $> 2,67$). Entre les deux seuils, il existe une « zone grise » dans laquelle le diagnostic reste indéterminé. Une méta-analyse récente a montré que le seuil diagnostique inférieur du NAFLD Fibrosis Score et du FIB-4 permettait d'exclure le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée avec une valeur prédictive négative $> 90\%$ et une sensibilité aux environs de 80% (21). La valeur prédictive positive du seuil supérieur des deux marqueurs n'était en revanche que de 66% . Le NAFLD Fibrosis Score et le FIB-4 sont donc des solutions simples pour exclure une hépatopathie chronique avancée, ce qui concerne la grande majorité des patients avec stéatopathie métabolique. Par contre, ils sont insuffisants à eux seuls pour affirmer ce diagnostic. De plus, environ 30% de patients se situent dans la zone grise des tests avec un diagnostic indéterminé.

Marqueurs sanguins spécialisés

Les marqueurs sanguins spécialisés utilisent des marqueurs directs de fibrose issus de la meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de fibrogenèse et fibrolyse au cours des hépatopathies chroniques. Ces marqueurs directs (acide hyaluronique, $\alpha 2$ -macroglobuline, TIMP1, P3NP...) correspondent à des protéines de constitution de la matrice extra-cellulaire ou à des enzymes impliquées dans son remodelage. Les marqueurs sanguins spécialisés les plus connus sont le Fibrotest®, le Fibromètre®, l'ELF®, et l'Hepascore. La plupart de ces marqueurs sont brevetés et le calcul en ligne est pour certains payant. Les marqueurs sanguins spécialisés sont moins validés dans la stéatopathie métabolique que le FIB-4 et le NAFLD Fibrosis Score. Néanmoins, leur performance est meilleure que celle des marqueurs simples (22,23). Par exemple, la proportion de patients pour lesquels le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée est exclu est 30% plus élevée avec le Fibromètre® comparé au FIB-4 (22). Par ailleurs, le Fibromètre® est capable d'identifier la moitié des patients ayant une hépatopathie chronique avancée avec 90% de valeur prédictive positive (22). Un résultat de Fibromètre^{VIRUS2G} $< 0,38$ (22) ou de Fibrotest® $< 0,49$ (24) permet d'écarter une hépatopathie chronique avancée.

MESURE DE L'ÉLASTICITÉ HÉPATIQUE

De nombreux appareils permettent de mesurer l'élasticité hépatique (25). Ces différentes méthodes sont rappelées dans le chapitre « critères de qualité de la mesure de l'élasticité hépatique ».

FibroScan®

Le FibroScan® est l'appareil de mesure de l'élasticité hépatique le plus évalué dans la stéatopathie métabolique. Deux sondes sont disponibles pour effectuer les mesures : la sonde M classique, et la sonde XL développée par le fabricant pour optimiser la mesure et réduire le taux d'échec chez les patients obèses. En pratique, un logiciel intégré à la machine détecte et affiche sur l'écran quelle sonde est la plus adaptée au patient. Une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® doit inclure dix acquisitions valides et le résultat est considéré comme non fiable si la médiane de ces dix acquisitions est $\geq 7,1$ kPa avec un rapport IQR/M $\geq 0,30$ (26). Les deux seuils diagnostiques pour exclure ou affirmer une hépatopathie chronique avancée avec le FibroScan® sont respectivement $< 7,9$ kPa et $> 9,6$ kPa. Une élasticité hépatique $< 7,9$ kPa exclu le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée avec une excellente valeur prédictive négative (96%) et une excellente sensibilité (89%) (21). La zone grise entre les deux seuils dans laquelle le diagnostic reste indéterminé ($7,9$ - $9,6$ kPa) ne concerne que 10 à 15% des patients. Néanmoins, seulement deux tiers des patients avec un résultat $> 9,6$ kPa ont effectivement une hépatopathie chronique avancée (valeur prédictive positive 67%) (21).

Plusieurs facteurs autres que la fibrose influencent le résultat de la mesure de l'élasticité hépatique dans le sens d'une augmentation de la dureté hépatique : inflammation hépatique, stéatose, cholestase, insuffisance cardiaque, condition post-prandiale (27). Ces facteurs doivent donc être pris en compte dans l'interprétation

du résultat car ils peuvent amener à diagnostiquer à tort une hépatopathie chronique avancée. Le FibroScan® propose une autre mesure en même temps que celle de l'élasticité hépatique : le CAP (Controlled Attenuation Parameter). Il ne s'agit plus de mesurer la vitesse de l'onde élastique dans le foie mais l'atténuation des ultrasons dans le parenchyme hépatique. Le résultat du CAP est corrélé au grade histologique de stéatose (28), et doit être pris en compte pour interpréter la mesure de l'élasticité hépatique. En effet, lorsque l'élasticité hépatique est intermédiaire (8 à 15 kPa), il a été suggéré qu'un CAP ≥ 300 dB/m était associé à un risque de surestimation de la fibrose hépatique (29).

Autres appareils de mesure de l'élasticité hépatique

Peu de travaux ont directement comparé la performance des différents appareils de mesure de l'élasticité hépatique pour le diagnostic non-invasif de la fibrose hépatique dans la stéatopathie métabolique. Les quelques études disponibles ont montré des performances similaires entre le FibroScan® (Echosens), le VTQ® (Siemens) et l'Aixplorer® (Supersonic Imagine) (30,31). Une méta-analyse a récemment suggéré que la mesure de l'élasticité hépatique par résonance magnétique serait plus performante que celle par FibroScan® dans la stéatopathie métabolique (32). Cependant, cette méta-analyse n'a inclus que trois études pour un total de 230 patients. D'autres travaux menés dans de grandes cohortes de patients sont nécessaires pour confirmer que la mesure de l'élasticité hépatique par résonance magnétique est bien la technologie la plus performante pour mesurer l'élasticité hépatique et évaluer de façon non-invasive la fibrose hépatique dans la stéatopathie métabolique.

VALEUR PRONOSTIQUE DES MÉTHODES NON-INVASIVES DE DIAGNOSTIC DE LA FIBROSE HÉPATIQUE

Parce qu'ils ont été développés pour diagnostiquer la principale lésion pronostique dans la stéatopathie métabolique, les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique sont eux-mêmes des marqueurs pronostiques. En effet, tout comme les stades histologiques de fibrose ou le gradient de pressions veineuses hépatiques, les marqueurs sanguins et l'élasticité hépatique stratifient les patients avec stéatopathie métabolique en sous-groupes de pronostic différent (22,33,34). Ceci est un argument fort en faveur de l'utilisation des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose à la place de la ponction-biopsie hépatique pour évaluer en pratique clinique la sévérité de la maladie hépatique chez les très nombreux patients avec stéatopathie métabolique.

COMBINAISON DES MÉTHODES NON INVASIVES DE DIAGNOSTIC DE LA FIBROSE HÉPATIQUE

Les différentes études montrent que l'élasticité hépatique (méthode « physique ») est plus performante que la plupart des marqueurs sanguins de fibrose (méthode « fonctionnelle ») (22). Néanmoins, plutôt qu'opposer ces deux approches, il semble plus judicieux de les associer. En effet, marqueurs sanguins et élasticité hépatique sont capables à eux seuls d'exclure une hépatopathie chronique avancée dans la stéatopathie métabolique, mais ils sont bien moins performants pour l'affirmer. Confirmer le diagnostic d'hépatopathie chronique avancée par une autre méthode (élasticité hépatique si marqueur sanguin initial, et inversement) permet d'augmenter la valeur prédictive positive jusqu'à 80 à 85% (35,36).

QUESTION 4

FAUT-IL QUANTIFIER LA STÉATOSE AU COURS DE LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

1. Il n'est pas recommandé de quantifier le niveau de stéatose hépatique au cours de la stéatopathie métabolique (B2)

ACCORD FORT

La stéatose hépatique est la lésion princeps de la stéatopathie métabolique. L'IRM hépatique est très performante et est devenue une méthode de référence pour diagnostiquer et quantifier la stéatose hépatique (37). Néanmoins, il n'est pas établi que le niveau de stéatose influence l'évolution de la stéatopathie métabolique, et donc que sa quantification ait une utilité clinique.

QUESTION 5

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR DIAGNOSTIQUER LA NASH AU COURS DE LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

1. Il n'existe pas de méthode validée pour le diagnostic non-invasif de la NASH (B2)

ACCORD FORT

Comme pour la fibrose, l'examen de référence pour le diagnostic de la NASH est actuellement l'examen histologique d'une ponction-biopsie hépatique. La NASH est définie par la présence d'une stéatose avec inflammation lobulaire et ballonnisation des hépatocytes. La NASH est la forme agressive de la maladie avec, par rapport aux patients sans NASH, une vitesse de progression de la fibrose plus importante, plus d'évolution vers la cirrhose, les complications hépatiques et le carcinome hépatocellulaire, et une mortalité plus élevée (1, 8). Néanmoins, plusieurs travaux ayant évalué la valeur pronostique des différentes lésions histologiques en prenant comme critère de jugement la survenue des complications hépatiques ou la mortalité, ont montré que la fibrose était la principale lésion pronostique sans effet indépendant surajouté de la NASH (16,38,39).

On ne dispose pas actuellement de marqueur pour le diagnostic non-invasif de la NASH. Les marqueurs usuels, notamment les transaminases, ont une performance et une sensibilité insuffisantes (40). Comme pour la fibrose, des marqueurs sanguins combinant plusieurs paramètres sériques ont été développés pour diagnostiquer la NASH mais les séries de patients étaient de faibles effectifs et la validation indépendante des résultats sur de grands échantillons représentatifs est insuffisante dans la littérature (2).

QUESTION 6

COMMENT SUIVRE LES PATIENTS AVEC STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

- 1. Le suivi des patients avec stéatopathie métabolique peut se faire à l'aide des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique (C2)**
- 2. Chez les patients qui ont une fibrose minime/modérée (équivalent F0-2), une évaluation non-invasive peut être effectuée tous les 3 ans. Ce délai peut être raccourci à tous les deux ans s'il existe des facteurs de progression de la fibrose (âge supérieur à 50 ans, diabète, hypertension artérielle, syndrome métabolique, cytolyse hépatique) (C2)**
- 3. Les patients qui ont une hépatopathie chronique avancée (équivalent F3-F4) doivent avoir une évaluation non-invasive annuelle (C2)**
- 4. Le suivi des patients cirrhotiques doit être semestriel, comme pour les autres causes d'hépatopathies chroniques (A1)**

ACCORD FORT

L'histoire naturelle de la stéatopathie métabolique est mal connue. Les données sur la progression de la fibrose dans la stéatopathie métabolique proviennent de petites séries avec ponction-biopsies hépatiques répétées, et donc de patients sélectionnés et plus sévères (8). Bien qu'il n'existe pas de données permettant d'établir le rythme de suivi des patients avec stéatopathie métabolique, il est nécessaire d'établir des règles pratiques pour éviter la répétition d'évaluations inutiles qui vont entraîner des coûts et une consommation de temps médical significatifs compte tenu du nombre très important de patients concernés.

Une attitude pragmatique consiste à surveiller les patients avec stéatopathie métabolique à l'aide des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique afin de repérer ceux qui vont évoluer jusqu'à une forme avancée de la maladie. Les patients ayant une fibrose hépatique minime/modérée (stade de fibrose F0-2) ont un bon pronostic avec peu de progression jusqu'à la fibrose hépatique avancée à court/moyen terme (8). Chez ces patients, les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique peuvent être répétées au bout de 3 ans, délai qui peut être réduit à 2 ans en cas de facteur de risque de progression de la fibrose (âge, diabète, hypertension artérielle, syndrome métabolique, cytolyse hépatique). Les patients ayant une hépatopathie chronique avancée (stade de fibrose F3-F4) doivent avoir une évaluation non-invasive annuelle. Le suivi des patients cirrhotiques s'effectue de façon semestrielle, selon les mêmes modalités que pour les autres causes de maladies chroniques du foie.

QUESTION 7

QUAND ET COMMENT DÉPISTER LE DIABÈTE AU COURS DE LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

- 1. Le bilan de stéatopathie métabolique doit inclure une glycémie à jeun et un bilan lipidique (A1)**
- 2. Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l témoigne d'un diabète de type 2, avec nécessité d'un dosage de l'HbA1C et d'une prise en charge diabétologique spécifique (A1)**
- 3. Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,10 g/l et inférieure à 1,26 g/l témoigne d'un pré-diabète, avec nécessité d'un renforcement des règles hygiéno-diététiques et d'un contrôle annuel de la glycémie à jeun pour dépister une éventuelle bascule vers le diabète de type 2 (A1)**

ACCORD FORT

ASSOCIATION STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ET ANOMALIES DU MÉTABOLISME DU GLUCOSE

La stéatopathie métabolique est souvent considérée comme étant la manifestation hépatique du syndrome métabolique. Le syndrome métabolique se définit par l'association d'une obésité abdominale et de la combinaison variable d'une hyperglycémie modérée à jeun, et/ou d'une dyslipidémie combinée (triglycérides élevés et HDL-Cholestérol bas) et/ou d'une hypertension artérielle (Tableau 2) (41). La base physiopathologique commune de la stéatopathie métabolique et du syndrome métabolique est en lien avec l'obésité abdominale et l'insulino-résistance. Il y a toujours un débat à l'heure actuelle pour savoir si c'est l'insulino-résistance qui conduit à la stéatopathie métabolique, ou si à l'inverse c'est la stéatopathie métabolique qui est responsable de l'insulino-résistance. Plusieurs études ont en effet montré que le contenu intra-hépatique en triglycérides est fortement associé aux paramètres du syndrome métabolique et à la production hépatique du glucose, qui est le reflet de l'insulino-résistance hépatique (42,43).

Tableau 2. Critères du syndrome métabolique (IDF worldwide definition)

TOUR DE TAILLE	≥ 94 cm pour les hommes (caucasiens*) ≥ 80 cm pour les femmes
PRESSIION ARTÉRIELLE	Systolique ≥ 130 mmHg et/ou diastolique ≥ 85 mmHg ou traitement anti-hypertenseur
GLYCÉMIE À JEUN	≥ 100 mg/dl (> 5,5 mmol/l) ou diabète de type 2
TRIGLYCÉRIDES	≥ 150 mg/dl (≥ 1,7 mmol/l) ou traitement hypolipémiant
HDL-CHOLESTÉROL	< 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) pour les hommes < 50 mg/dl (< 1,3 mmol/l) pour les femmes

* pour populations asiatiques : ≥ 90 cm

Syndrome métabolique si ≥ 3 critères (Alberti et al, Circulation 2009;120:1640-5)

La stéatopathie métabolique est très fréquente chez les patients diabétiques de type 2, avec une prévalence estimée entre 45 et 75% selon les séries (44). La présence d'une stéatopathie métabolique prédit la survenue d'un diabète de type 2 chez des patients pré-diabétiques (45). Si la stéatopathie métabolique est un facteur de risque de diabète de type 2, à l'inverse, la présence d'un diabète de type 2 aggrave le risque de fibrose sévère chez les patients avec stéatopathie métabolique (46). Il est important de souligner également que certains médicaments anti-diabétiques améliorant la sensibilité à l'insuline, notamment les glitazones et les analogues du récepteur au GLP-1, améliorent également la NASH (47). Pour l'ensemble de ces raisons, il est important de dépister de façon systématique une anomalie de l'homéostasie du glucose chez tout patient avec stéatopathie métabolique et à fortiori avec NASH.

MODALITÉS DE DÉPISTAGE DU DIABÈTE

Chez un patient avec stéatopathie métabolique n'ayant pas de diabète connu, il est recommandé de dépister le diabète par la réalisation d'une glycémie à jeun qui s'interprète ainsi :

- Glycémie < 1,10 g/l (< 6,0 mmol/l) : homéostasie du glucose normale
- $1,10 \leq$ glycémie < 1,26 g/l ($6,0 \leq$ glycémie < 7,0 mmol/l) : hyperglycémie modérée à jeun (pré-diabète)
- Glycémie ≥ 1,26 g/l (≥ 7,0 mmol/l) : diabète.

En cas de diabète, un dosage d'hémoglobine glycosylée (HbA1C) doit être réalisé afin de déterminer la sévérité du déséquilibre glycémique. A l'heure actuelle, le dosage d'HbA1C n'est pas recommandé en première intention pour dépister les troubles de l'homéostasie du glucose. Pour information, voici la classification des anomalies de l'homéostasie du glucose en fonction de la valeur d'HbA1C selon les recommandations de l'Association

Américaine du Diabète :

- $\text{HbA1C} < 5,7\%$: homéostasie du glucose normale
- $5,7\% \leq \text{HbA1c} < 6,4\%$: hyperglycémie modérée à jeun (pré-diabète)
- $\text{HbA1C} \geq 6,5\%$: diabète

Il n'y pas d'indication à réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale pour dépister une intolérance au glucose en pratique clinique. De même, il n'est pas recommandé de doser l'insulinémie à jeun permettant de calculer l'indice HOMA-IR qui est un marqueur indirect et imparfait de l'insulino-résistance à l'échelle individuelle. En cas de découverte d'un diabète, un avis diabétologique est utile pour instaurer la prise en charge et réaliser le bilan des complications du diabète (micro et macro-angiopathiques).

QUESTION 8

QUAND ET COMMENT ÉVALUER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE AU COURS DE LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

- 1. L'évaluation du risque cardiovasculaire se fait en utilisant les équations de risque SCORE (B2)**
- 2. Un risque cardiovasculaire élevé (5 à 10% de mortalité cardiovasculaire à 10 ans) ou très élevé (supérieur à 10%) nécessite un avis cardiologique (A1)**
- 3. La cible lipidique prioritaire est le LDL-cholestérol, avec un traitement par statines en première intention (A1)**
- 4. Une perturbation modérée du bilan hépatique n'est pas une contre-indication à l'utilisation des statines chez les patients avec stéatopathie métabolique (B1)**

ACCORD FORT

ASSOCIATION STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ET ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES

Selon les études, les patients avec stéatopathie métabolique ont 1,5 à 6 fois plus de risque que les patients sans stéatopathie métabolique d'avoir un événement cardiovasculaire. Les accidents cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez les patients avec stéatopathie métabolique. Les complications hépatiques (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) sont la troisième cause, après les cancers extra-hépatiques (48). Néanmoins, les causes de mortalité diffèrent selon le stade de fibrose : événements cardiovasculaires et cancers extra-hépatiques sont les causes majoritaires chez les patients non cirrhotiques, alors que les complications hépatiques sont la cause la plus fréquente chez les patients cirrhotiques (49).

La relation entre stéatopathie métabolique et risque cardiovasculaire est encore imparfaitement comprise, mais elle semble survenir de façon indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaire (obésité, hypertension, dyslipidémie). L'insulino-résistance hépatique semble être associée au risque cardiovasculaire chez les patients avec stéatopathie métabolique, potentiellement via la sécrétion d'hépatokines (48). Il existe plusieurs travaux qui suggèrent que le risque cardiovasculaire est surtout marqué chez les patients avec stéatopathie métabolique avec une fibrose significative ($F \geq 2$). Sur le plan génétique, certains polymorphismes associés à la stéatopathie métabolique pourraient moduler le risque cardiovasculaire. Le variant rs738409 du gène PNPLA3 est associé au développement de la stéatose hépatique, mais pas de l'insulino-résistance ni de l'athérosclérose (50,51). Le variant rs58542926 du gène TM6SF2, associé à la présence de la stéatopathie métabolique et à sa sévérité, semble quant à lui conférer une protection vis-à-vis du risque cardiovasculaire (52). A l'heure actuelle, il n'y a aucune étude qui a montré que le traitement spécifique de la stéatopathie métabolique diminuait le risque cardiovasculaire.

MODALITÉS DE DÉPISTAGE ET DE PRISE EN CHARGE

Il n'y a pas de recommandations précises concernant le dépistage des maladies cardiovasculaires chez les patients avec stéatopathie métabolique. Pour évaluer le risque cardiovasculaire, les équations de risque peuvent être utilisées en privilégiant la table Européenne SCORE (<http://www.cardiorisk.fr>). Les patients sont classés en 4 niveaux de risque : faible ($< 1\%$), modéré (1 à 5%), élevé (5 à 10%), et très élevé ($\geq 10\%$). Le score calcique coronaire (CAC score), qui est un examen simple et rapide obtenu à partir d'un scanner cardiaque non injecté, peut être utilisé pour préciser le niveau de risque cardiovasculaire. Des études transversales ont ainsi montré que les patients avec stéatopathie métabolique avaient un CAC score significativement plus élevé que les patients contrôles, et que l'association entre stéatopathie métabolique et CAC score était indépendante des facteurs de risque cardiovasculaire classiques (53). En cas de CAC score pathologique (> 100 UI Agatston), un avis cardiologique est utile pour discuter de la réalisation d'un test fonctionnel à la recherche d'une ischémie myocardique (épreuve d'effort, échocardiographie d'effort ou de stress, scintigraphie myocardique). Un échodoppler artériel des troncs supra-aortiques et des membres inférieurs peut être réalisé à la recherche d'une athéromatose infra-clinique ou en cas de signes cliniques (souffle artériel, claudication intermittente).

Chez les patients avec stéatopathie métabolique, il est important de contrôler les facteurs de risques cardiovasculaires :

- Arrêt d'une intoxication tabagique
- Hypertension artérielle (objectif $< 140/90$ mmHg)
- Dyslipidémie en ciblant en priorité le LDL-cholestérol avec un traitement par statines en première intention (54) :
 - > Objectif de LDL-cholestérol < 100 mg/dl ($< 2,6$ mmol/l) chez les patients à risque élevé, ce qui représente la majorité des patients avec stéatopathie métabolique compte tenu de la prévalence du syndrome métabolique dans cette population
 - > Objectif de LDL-cholestérol < 70 mg/dl ($< 1,8$ mmol/l) chez les patients à très haut risque ($\geq 10\%$), ou en prévention secondaire, ou ayant un CAC score très pathologique (> 300 UI), ou une athéromatose infra-clinique.

Les statines peuvent être utilisées en cas de perturbations modérées du bilan hépatique, ce qui est fréquemment le cas chez les patients avec une stéatopathie métabolique ou une NASH. Si l'objectif de LDL-cholestérol n'est pas atteint sous statines et/ou en cas d'intolérance aux statines, il faut privilégier une bithérapie avec de l'ezetimibe. En cas d'hypertriglycéridémie rendant impossible le calcul du LDL-cholestérol par la formule de Friedewald, les alternatives sont :

- 1/ la mesure directe du LDL-C,
- 2/ le dosage de l'apolipoprotéine B (objectifs < 1,0 g/l si haut risque et < 0,80 g/l si très haut risque),
- 3/ le calcul du non-HDL-cholestérol (cholestérol total - HDL-cholestérol) avec comme objectifs < 130 mg/dl si haut risque et < 100 mg/dl si très haut risque.

A l'heure actuelle, il n'y a pas preuve formelle en faveur d'un bénéfice cardiovasculaire de l'utilisation systématique des fibrates en association aux statines en cas de dyslipidémie combinée. Leur indication éventuelle se limite au cas où le LDL-cholestérol (ou le non-HDL-cholestérol) est à l'objectif sous statines et qu'il persiste une hypertriglycéridémie (> 2,0 g/l [$> 2,3$ mmol/l]) chez les patients à haut ou très haut risque (54).

QUESTION 9

QUAND ET COMMENT ÉVALUER LE RISQUE DE CANCER AU COURS DE LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

- 1. Chez les patients avec stéatopathie métabolique cirrhotiques, le dépistage du carcinome hépatocellulaire s'effectue selon les mêmes modalités que dans les autres causes de maladie chronique du foie (B1)**
- 2. Si l'échographie-Doppler n'est pas contributive en raison de l'obésité, une imagerie en coupe doit être réalisée (B1)**
- 3. Il n'est actuellement pas recommandé de dépister le carcinome hépatocellulaire chez les patients avec stéatopathie métabolique non-cirrhotiques (B1)**
- 4. La présence d'une stéatopathie métabolique ne modifie pas les recommandations actuelles de dépistage des cancers extra-hépatiques (B2)**

ACCORD FORT

Le cancer est, avec les accidents cardiovasculaires, la principale cause de décès chez les patients avec stéatopathie métabolique (55,56). Comme dans les autres causes de maladies chroniques du foie, il est recommandé d'effectuer un dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire par une imagerie hépatique (échographie-Doppler abdominal) chez les patients avec stéatopathie métabolique avec cirrhose en raison de l'incidence élevée du carcinome hépatocellulaire dans cette population (pour plus de détail, voir le chapitre carcinome hépatocellulaire). L'échographie peut être de réalisation difficile chez les patients obèses avec stéatose (57,58). Dans cette situation, une imagerie en coupe avec injection de produit de contraste (scanner, IRM) doit être proposée.

En comparaison aux autres causes de maladies chroniques du foie, la stéatopathie métabolique a cela de particulier que 25 à 45% des carcinomes hépatocellulaires surviennent sur un foie non-cirrhotique (59-62). Néanmoins, compte tenu du nombre très important de patients avec stéatopathie métabolique non-cirrhotique (25% de la population générale), le carcinome hépatocellulaire est un événement proportionnellement très rare dans cette population et les facteurs prédictifs ne sont pas encore connus.

Des travaux ont suggéré que l'incidence des cancers extra-hépatiques était plus élevée chez les patients avec stéatopathie métabolique, notamment le cancer colorectal chez l'homme et le cancer du sein chez la femme (63, 64). Il n'existe pas de recommandation spécifique pour le dépistage des cancers extra-hépatiques chez les patients avec stéatopathie métabolique.

QUESTION 10

AU COURS DU DIAGNOSTIC ET DU SUIVI D'UNE STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE, QUAND EST RECOMMANDÉE LA RÉALISATION D'UNE PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE ?

1. Une ponction-biopsie hépatique peut être envisagée chez un patient avec stéatopathie métabolique si le résultat est susceptible de modifier sa prise en charge : doute sur une autre cause de maladie chronique du foie qui peut bénéficier d'un traitement, doute sur une cirrhose, volonté de participer à un essai thérapeutique (D1)

ACCORD FORT

La ponction-biopsie hépatique est un examen invasif avec un risque de complication sévère de 4/1000 et de décès de 1/10000 (65,66). D'un point de vue pragmatique, il semble donc raisonnable de réserver la réalisation de cet examen aux situations où son résultat est susceptible de changer la prise en charge du patient. La réalisation d'une ponction-biopsie hépatique en cas de doute sur l'existence d'une cirrhose permettra de confirmer ce diagnostic et de déterminer si le patient doit entrer dans un programme de dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire. En l'absence actuelle de traitement validé dans la stéatopathie métabolique, une ponction-biopsie hépatique peut également être envisagée si le patient répond aux critères d'inclusion d'un protocole thérapeutique auquel il souhaite participer. Enfin, la ponction-biopsie hépatique est utile en cas de doute sur une autre cause de maladie chronique du foie qui peut bénéficier d'un traitement spécifique.

QUESTION 11

COMMENT DÉCIDER D'UNE CONSULTATION SPÉCIALISÉE POUR UN PATIENT AVEC STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

- 1. La fibrose hépatique doit être évaluée chez tous les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque métabolique, tout particulièrement chez les patients diabétiques de type 2 (B1)**
- 2. L'évaluation de la fibrose hépatique doit utiliser en première intention un marqueur sanguin simple (FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, eLIFT, score de Forns) (B2)**
- 3. Le NAFLD Fibrosis Score ne doit pas être utilisé dans la situation particulière du dépistage de la fibrose hépatique en population diabétique (B1)**
- 4. Un marqueur sanguin spécialisé (Fibromètre®, Fibrotest®, ELF®) ou une mesure de l'élasticité hépatique doit être réalisé en seconde intention si le marqueur sanguin simple suggère la présence d'une hépatopathie chronique avancée (B1)**
- 5. Une consultation spécialisée doit être demandée si le marqueur sanguin spécialisé ou la mesure de l'élasticité hépatique confirme une possible hépatopathie chronique avancée (B1)**

ACCORD FORT

Tout patient avec un ou plusieurs facteurs de risque métabolique devrait avoir une évaluation de la fibrose hépatique afin de s'assurer de l'absence d'hépatopathie chronique avancée. Le risque d'hépatopathie chronique avancée augmente avec le nombre de facteurs de risques métaboliques (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète) (67). Des études menées en population générale ont montré que le diabète était un facteur de risque majeur de fibrose hépatique (68). Par ailleurs, des études de dépistage réalisées chez les patients diabétiques de type 2 ont montré que le taux de patients avec une élasticité hépatique suggérant une fibrose hépatique variait entre 13 et 18% (69,70).

Les très nombreux patients avec stéatopathie métabolique et/ou diabétiques ne peuvent néanmoins pas tous bénéficier d'un bilan de fibrose hépatique spécialisé en raison du nombre insuffisant de spécialistes hépatogastroentérologues, du coût que cela engendrerait, et surtout du fait que la grande majorité des patients avec stéatopathie métabolique n'a pas d'hépatopathie chronique avancée. Une stratégie séduisante serait donc d'utiliser un marqueur sanguin simple (FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, eLIFT, score de Forns) en première intention

par le médecin qui prend habituellement en charge le patient (diabétologue, médecin généraliste...), et de demander une consultation spécialisée d'hépatogastroentérologie en cas de marqueur élevé (FIB-4 > 2,67 ; NAFLD Fibrosis Score > 0,676 ; eLIFT $\geq$ 8 ; score de Forns > 6,9) ou de résultat dans la « zone grise » (FIB-4 entre 1,30 et 2,67 ; NAFLD Fibrosis Score entre -1,455 et 0,676 ; score de Forns entre 4,2 et 6,9). Le NAFLD Fibrosis Score ne doit pas être utilisé pour le dépistage d'une hépatopathie chronique avancée en diabétologie. En effet, la variable « hyperglycémie/diabète » ayant un poids important dans ce marqueur, environ 80% des patients diabétiques sont soit avec une valeur élevée soit dans la zone grise (71), ce qui surestime beaucoup la prévalence de l'hépatopathie chronique avancée dans cette population. Un travail récent a montré que 70% des patients avec stéatopathie métabolique vus en soins primaires avaient un score FIB-4 < 1,30 et 3% avaient un FIB-4 > 3,25 (72). En cas de résultat dans la zone grise entre les deux seuils diagnostiques, les médecins généralistes utilisaient le marqueur sanguin spécialisé ELF® qui permettait d'écarter une hépatopathie chronique avancée chez 40% de ces patients. Au total, l'utilisation séquentielle du FIB-4 puis, si besoin, du marqueur ELF® induisait une consultation spécialisée chez 19% des patients. Comparé aux médecins généralistes qui ne suivaient pas cet algorithme, le taux de consultation « non nécessaires » (patient adressé au spécialiste mais avec un diagnostic final d'absence d'hépatopathie chronique avancée) était divisé par quatre. Parmi les patients adressés au spécialiste, le taux de patients avec une hépatopathie chronique avancée était multiplié par quatre, et celui avec une cirrhose était multiplié par trois. D'autres travaux ont suggéré que l'utilisation séquentielle d'un marqueur sanguin simple puis d'un marqueur spécialisé en seconde intention permettait d'identifier les patients avec stéatopathie métabolique avec une hépatopathie chronique avancée (35,36).

RÉFÉRENCES

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
2. EASL. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
4. Diehl AM, Day C. Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2018;378:781.
5. de Lédinghen V, Ratziv V, Causse X, Le Bail B, Capron D, Renou C, et al. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol* 2006;45:592-9.
6. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792-8.
7. Deugnier Y, Brissot P, Loreal O. Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S113-123.
8. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-654 e641-649; quiz e639-640.
9. Ducluzeau PH, Boursier J, Bertrais S, Dubois S, Gauthier A, Rohmer V, et al. MRI measurement of liver fat content predicts the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2013;39:314-21.
10. Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111-21.
11. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-23.
12. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-24.
13. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
14. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002;33:1098-104.
15. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
16. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-65.
17. 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.
18. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology* 2017;66:1980-8.
19. Petta S, Sebastiani G, Bugianesi E, Vigano M, Wong VW, Berzigotti A, et al. Noninvasive Prediction of Esophageal Varices by Stiffness and Platelet in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:878-85.
20. European Association for Study of the 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.
21. Xiao H, Shi M, Xie Y, Chi X. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186660.
22. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65:570-8.
23. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-60.
24. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;3:8.
25. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med* 2017;38:377-94.

26. Boursier J, Zarski JP, de Lédinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebaïl B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182-91.
27. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010;7:811-23.
28. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66:1022-30.
29. Petta S, Wong V, Camma C, Hiriart JB, Wong GL, Marra F, et al. Improved Noninvasive prediction of Liver Fibrosis by Liver Stiffness Measurement in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Accounting for Controlled Attenuation Parameter Values. *Hepatology* 2017;65:1145-55.
30. Lee MS, Bae JM, Joo SK, Woo H, Lee DH, Jung YJ, et al. Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2017;12:e0188321.
31. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebogot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016;63:1817-27.
32. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;17:630-7.
33. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple Noninvasive Systems Predict Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2013;145:782-789 e784.
34. Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, Rubino M, Salman A, Metrakos P, et al. Prognostic Value of Non-Invasive Fibrosis and Steatosis Tools, Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) and Histology in Nonalcoholic Steatohepatitis. *PLoS One* 2015;10:e0128774.
35. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, Irlès M, Roux M, Lannes A, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol* 2019;71:389-96.
36. Petta S, Wong VW, Camma C, Hiriart JB, Wong GL, Vergniol J, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:617-27.
37. Middleton MS, Heba ER, Hooker CA, Bashir MR, Fowler KJ, Sandrasegaran K, et al. Agreement Between Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Measurements and Pathologist-Assigned Steatosis Grades of Liver Biopsies From Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2017;153:753-61.
38. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-397 e310.
39. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stal P, Hultcrantz R, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67:1265-73.
40. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int* 2013;33:1398-405.
41. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
42. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3490-7.
43. Kotronen A, Seppala-Lindroos A, Bergholm R, Yki-Jarvinen H. Tissue specificity of insulin resistance in humans: fat in the liver rather than muscle is associated with features of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2008;51:130-8.
44. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11-20.
45. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3637-43.
46. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148-55.
47. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2016;150:1835-48.
48. Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;7:313-24.
49. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018;155:443-57.
50. Kantartzis K, Peter A, Machicao F, Machann J, Wagner S, Konigsrainer I, et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. *Diabetes* 2009;58:2616-23.
51. Di Costanzo A, D'Erasmo L, Polimeni L, Baratta F, Coletta P, Di Martino M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis: A comparison of metabolically- versus genetically-driven excess fat hepatic storage. *Atherosclerosis* 2017;257:232-9.

52. Pirola CJ, Sookoian S. The dual and opposite role of the TM6SF2-rs58542926 variant in protecting against cardiovascular disease and conferring risk for nonalcoholic fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2015;62:1742-56.
53. Kim D, Choi SY, Park EH, Lee W, Kang JH, Kim W, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology* 2012;56:605-13.
54. Beliard S, Bonnet F, Bouhanick B, et al. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Diabetes Metab* 2016;42:398-408.
55. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
56. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017;377:2063-72.
57. Singal AG, Yopp AC, Gupta S, Skinner CS, Halm EA, Okolo E, et al. Failure rates in the hepatocellular carcinoma surveillance process. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:1124-30.
58. Della Corte C, Colombo M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012;39:384-98.
59. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124-131 e121.
60. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110-7.
61. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63:827-38.
62. Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Tanai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46:1230-7.
63. Wong VW, Wong GL, Tsang SW, Fan T, Chu WC, Woo J, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011;60:829-36.
64. Kim GA, Lee HC, Choe J, Kim MJ, Lee MJ, Chang HS, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2017 Nov 2:S0168-8278(17)32294-8.
65. Noursbaum JB, Cadranet JF, Bonnemaïson G, Bourliere M, Chiche L, Chor H, et al. Clinical practice guidelines on the use of liver biopsy. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:848-78.
66. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
67. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
68. Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology* 2016;63:138-47.
69. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016;65:1359-68.
70. Roulot D, Roudot-Thoraval F, G NK, Kouacou N, Costes JL, Elourimi G, et al. Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using Fibroscan. *Liver Int* 2017;37:1897-906.
71. Patel P, Hossain F, Horsfall LU, Banh X, Hayward KL, Williams S, et al. A Pragmatic Approach Identifies a High Rate of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis in Diabetes Clinics and At-Risk Populations in Primary Care. *Hepatol Commun* 2018;2:893-905.
72. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019;71:371-8.

5 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE HYPERFERRITINÉMIE

Coordonnateur : Edouard Bardou-Jacquet (CHU Rennes)

Rédacteurs : Houda Hamdi-Roze (CHU Rennes), Anita Paisant (CHU Angers)

Correspondance : Pr Edouard Bardou-Jacquet, Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire, Rennes.

Email : edouard.bardou-jacquet@chu-rennes.fr

L'hyperferritinémie est un motif de consultation très fréquent qui recouvre un champ diagnostique large nécessitant une bonne connaissance et compréhension des outils nécessaires au diagnostic. La hiérarchisation des explorations est indispensable afin de ne pas engendrer une incompréhension chez le patient et une surconsommation d'actes diagnostiques ou thérapeutiques superflus. Les évolutions récentes ont permis de clarifier et de simplifier de nombreux points de l'exploration d'une hyperferritinémie.

QUESTION 1

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINÉMIE ? BILAN BIOLOGIQUE INITIAL.

Lors du bilan initial d'hyperferritinémie il est recommandé (D1) :

- 1. de doser la ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine (à jeun)**
- 2. d'évaluer des facteurs confondants cliniques : alcool, syndrome métabolique, inflammation**
- 3. d'évaluer des facteurs confondants sur le plan biologique : numération formule sanguine, protéine C réactive, bilan hépatique, CPK, bilan lipidique, glycémie à jeun**

ACCORD FORT

Il est indispensable de rappeler que l'examen clinique est critique dans cette situation. L'interrogatoire doit rechercher les antécédents ou facteurs confondants pouvant expliquer une augmentation de la ferritine ou orienter vers un syndrome génétique. L'examen clinique doit rechercher des éléments du syndrome métabolique (tour de taille / indice de masse corporelle, pression artérielle), et des manifestations pouvant compliquer une surcharge en fer (atteinte hépatique, articulaire, cardiaque, endocrinienne).

La ferritine est la protéine de stockage du fer. Les valeurs normales varient en fonction de l'âge, du sexe et entre les laboratoires. C'est une protéine principalement intracellulaire, le taux sérique n'est donc qu'un reflet indirect du stock en fer de l'organisme. Son augmentation peut être le reflet d'un relargage excessif par lyse cellulaire (hépatique, musculaire, médullaire, syndrome d'activation macrophagique ou hémolytique), ou bien, en l'absence d'augmentation du stock en fer, d'une augmentation de synthèse par un syndrome inflammatoire, d'une consommation d'alcool excessive, d'un syndrome métabolique, d'un syndrome paranéoplasique ou d'une hyperthyroïdie.

Le coefficient de saturation de la transferrine est calculé à partir du dosage du fer sérique et du dosage de la transferrine. Tandis que la ferritine reflète le niveau du stock, le coefficient de saturation de la transferrine reflète l'activité de transport de fer aux cellules, et ainsi le niveau de fer disponible dans l'organisme, par exemple pour l'érythropoïèse. C'est un test sensible, qui augmente plus précocement que la ferritine dans le cadre d'une hémochromatose, mais ne permet pas de quantifier la surcharge ou la carence martiale. Il peut être diminué en cas de syndrome inflammatoire. Il peut inversement être augmenté en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de syndrome néphrotique ou de syndrome inflammatoire par diminution de la concentration plasmatique en transferrine, augmentant mathématiquement le coefficient de saturation à taux de fer égal. De plus il existe une fluctuation circadienne du coefficient de saturation de la transferrine (1). Il est donc préférable d'en effectuer ce dosage à jeun, et indispensable de le contrôler sur un deuxième prélèvement en cas d'élévation.

Le fer sérique seul n'a, en soi, aucun intérêt diagnostique. Il y a d'importantes variations intra-individuelles et son taux augmente après les repas. Il ne permet pas de dépister une carence ou une surcharge martiale et ne permet pas d'évaluer le stock en fer de l'organisme.

Le dosage de l'hepcidine est du domaine de la recherche.

Les autres explorations biologiques indispensables à cette prise en charge cherchent à mettre en évidence un facteur confondant potentiel de l'hyperferritinémie : numération formule sanguine, protéine C réactive, bilan hépatique, CPK, bilan lipidique, glycémie à jeun.

QUESTION 2

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE HYPERFERRITINÉMIE ? BILAN BIOLOGIQUE GÉNÉTIQUE.

1. Le diagnostic initial d'une hyperferritinémie repose sur la recherche de la mutation C282Y du gène HFE, qui doit être effectué si le coefficient de saturation de la transferrine est supérieur à 45 % sur deux prélèvements effectués à jeun (A1)

ACCORD FORT

Le génotypage est effectué sur l'ADN extrait des lymphocytes circulants isolés à partir d'un prélèvement sanguin (tube EDTA 5 ml). Cet échantillon sanguin peut être conservé 48 heures à température ambiante ou 7 jours à +4°C.

Le premier gène identifié comme responsable de l'hémochromatose, nommé HFE, a été cloné en 1996. La mutation majeure p.Cys282Tyr (C282Y) entraîne une modification de la conformation de la protéine HFE, l'empêchant d'atteindre la surface cellulaire. S'agissant d'une mutation récurrente et fréquente, plusieurs méthodes ont été développées pour la recherche de manière spécifique : PCR en temps réel (technologie TaqMan), amplification-restriction (PCR-RFLP), hybridation spécifique d'allèle, amplification réfractaire (ARMS). Ces différentes techniques de biologie moléculaire permettent de rechercher la mutation C282Y de manière rapide, pour un coût relativement faible. Elle est trouvée à l'état homozygote chez plus de 90 % des sujets atteints d'hémochromatose dans le Nord-Ouest de l'Europe. Elle est recherchée en première intention en cas de suspicion d'hémochromatose génétique (2).

QUESTION 3

QUAND ET COMMENT OBJECTIVER UNE SURCHARGE HÉPATIQUE EN FER ?

- 1. Aucun seuil de ferritine devant faire rechercher une surcharge hépatique en fer ne peut être recommandé (D2)**
- 2. Cependant, un seuil de ferritine supérieur à 2 fois la limite supérieure de la normale peut être proposé (D2)**
- 3. Devant une hyperferritinémie dont le niveau n'est pas expliqué par d'éventuels facteurs confondants cliniques ou biologiques, et en l'absence d'hémochromatose HFE, une surcharge en fer doit être objectivée par une IRM hépatique (D1)**

ACCORD FORT

L'IRM est la méthode de référence non-invasive pour la quantification du fer dans le foie. La présence d'hémosidérine en amas crée un effet superparamagnétique qui entraîne une baisse de signal et donc un hyposignal T2 hépatique. Plus la surcharge en fer est importante, plus la baisse du signal est rapide. Il existe deux méthodes : la méthode T2* et la méthode rapport foie/muscle.

1. La méthode T2* (Relaxometry) calcule la vitesse de décroissance du signal en séquence pondérée T2* (ou écho de gradient). Les paramètres IRM sont à adapter en fonction du champ magnétique 1,5T ou 3T, avec des temps d'écho (TE) stricts, de même pour la formule de conversion (3,4).
2. La méthode rapport foie/muscle (ou Signal Intensity Ratio SIR) compare le signal du foie par rapport aux muscles paravertébraux. Il est important d'utiliser l'antenne corps de l'IRM pour acquérir la séquence, sous peine d'avoir de faux résultats. Un protocole strict est à appliquer avec des séquences en écho de gradient (5).

Ces deux méthodes utilisent des séquences sans injection, faciles et rapides à réaliser en apnée. Il est cependant important de faire attention à deux choses. Premièrement, la présence de stéatose influence le signal IRM. Le calcul du T2* doit donc être fait en intégrant les variations dues à la présence de graisse. C'est pourquoi les deux méthodes précédemment citées sont en général combinées à la quantification simultanée de graisse. Deuxièmement, la méthode T2* peut donner de faux résultats en cas de très forte surcharge en fer dus à des limitations paramétriques de la machine, notamment à 3T. On doit alors lui préférer l'alternative de la méthode foie/muscle. La vérification des images natives par le radiologue permet de pallier aux potentielles erreurs de quantification.

L'échographie et le scanner ne sont pas utilisés en routine clinique pour la quantification de fer. Une surcharge en fer peut apparaître sous la forme d'une hyperéchogénicité du foie. Cependant, cette hyperéchogénicité n'est pas spécifique et peut être trouvée dans d'autres maladies de surcharge comme la stéatose. Le scanner peut montrer une augmentation de la densité du foie en contraste spontané, mais n'a de valeur que pour des densités élevées

(> 75UH) avec une surcharge importante. Il existe également, tout comme en échographie, des faux positifs et des faux négatifs.

La décroissance du signal en IRM, due à la présence de fer, est applicable pour les autres organes. Aucune étude ne valide la quantification de fer dans la rate du fait de l'absence de biopsies spléniques. Elle est cependant proposée par analogie aux résultats du foie. En effet, chez les patients normaux, le signal de la rate est similaire à celui du foie sur les séquences de quantification. Concernant le pancréas, on observe également visuellement une chute de signal en cas de forte surcharge en fer avec un hyposignal T2*, mais sans possibilité de quantification.

Dans certaines situations complexes où le stock en fer ne peut être déterminé de façon fiable, la réalisation de saignées à visée diagnostique peut être utile en confirmant ou infirmant la sévérité d'une surcharge. A posteriori, le nombre de grammes de fer soustrait correspond à la quantité totale soustraite nécessaire pour obtenir une normalisation de la ferritine sous réserve de l'absence de baisse de plus de deux points de l'hémoglobine : 1 litre de sang = 0,5g de fer. Ceci n'est valable que si les saignées sont espacées d'au maximum 15 jours, en raison de la réabsorption physiologique du fer entre deux saignées qui fausse le résultat de manière significative en cas d'intervalle plus long. Chez un sujet sain, le fer soustrait est habituellement autour de 1 gramme, dans le cadre d'une hépatosidérose métabolique la surcharge est autour de 2,5 grammes, et dans un contexte de surcharge génétique la surcharge peut monter à plus d'une dizaine de grammes.

De nombreux facteurs confondants, qui sont parfois intriqués, peuvent modifier le niveau de ferritine. De plus, le dosage de la ferritine n'est pas standardisé et les valeurs normales de référence sont variables entre les laboratoires. Il n'y a ainsi pas d'études permettant de fixer un seuil universel de ferritine au-delà duquel il est nécessaire de rechercher une surcharge en fer.

QUESTION 4

QUAND ET COMMENT FAUT-IL RECHERCHER UNE HÉMOCHROMATOSE HFE ?

- 1. Une hémochromatose HFE doit être recherchée devant un coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45% (après confirmation de cette augmentation sur un deuxième prélèvement) (A1)**
- 2. Le coefficient de saturation de la transferrine doit être mesuré à jeun (A1)**
- 3. Le coefficient de saturation de la transferrine doit être interprété avec prudence en cas d'événement clinique aigu ou d'insuffisance hépatocellulaire en raison du risque d'hypotransferrinémie (B1)**

4. La présence de la mutation C282Y du gène HFE à l'état homozygote pose le diagnostic d'hémochromatose HFE (A1)

5. Les autres variants du gène HFE (H63D, S65C) ne doivent pas être recherchés (A1)

ACCORD FORT

L'hémochromatose HFE est la cause la plus fréquente de surcharge en fer d'origine génétique dans la population Caucasienne. La présence de la mutation C282Y à l'état homozygote est trouvée chez plus de 80 à 90 % des patients (2). L'homozygotie C282Y est trouvée chez approximativement une personne pour 200 à 300 en France. L'hémochromatose HFE doit donc être évoquée devant des symptômes compatibles avec une surcharge en fer : fatigue, douleurs articulaires, maladie chronique du foie. La première manifestation biologique de l'hémochromatose HFE est l'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine. Sauf condition exceptionnelle, un taux de saturation de transferrine inférieur à 45 % permet d'écarter le diagnostic (6). La valeur prédictive positive de la saturation pour le dépistage de l'hémochromatose HFE varie de 4,3 à 21,7 %. Pour optimiser la sensibilité du dépistage, le seuil de 45 % a été retenu au niveau national (7).

D'autres variants du gène HFE ont été décrits (H63D, S65C). Si leur rôle potentiel comme facteur de risque peut se discuter, ils ne sont pas associés à la constitution d'une surcharge en fer significative ni à l'apparition à long terme de complications pouvant être en rapport avec une hémochromatose. Ils ne doivent donc pas être recherchés (6,8).

QUESTION 5

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DÉPISTAGE FAMILIAL D'UNE HÉMOCHROMATOSE HFE ?

1. Le dépistage familial de l'hémochromatose HFE repose sur la recherche de la mutation HFE C282Y chez les apparentés (uniquement chez les sujets majeurs) au premier degré, associée à un bilan martial (ferritine, coefficient de saturation de la transferrine) (A1)

2. Chez les apparentés âgés (plus de 65 ans), le dépistage repose sur un simple bilan martial (ferritine, coefficient de saturation de la transferrine) (B2)

ACCORD FORT

L'hémochromatose HFE est une maladie autosomique récessive. Il s'agit d'une maladie à pénétrance variable dont les symptômes peuvent longtemps passer inaperçus, dont un traitement est accessible et efficace, et pour laquelle il est établi que plus la prise en charge est précoce, meilleur est le pronostic. L'hémochromatose HFE doit donc être dépistée lorsqu'un cas familial est mis en évidence. Comme chez le cas index, le diagnostic repose sur la mise en évidence de la mutation C282Y du gène HFE à l'état homozygote.

La fratrie d'un cas index a le même risque que le cas index d'être porteur d'une hémochromatose et doit donc être dépistée. En fonction du contexte, et en particulier de leur âge, les parents du cas index doivent aussi être dépistés.

En ce qui concerne la descendance, la fréquence allélique du variant C282Y est de 7,6 %. Une personne sur 13 est au moins hétérozygote, et a donc, avec un partenaire homozygote, 50 % de risque de transmettre une hémochromatose. Les descendants au premier degré doivent donc être dépistés. Cependant, les conséquences cliniques de l'hémochromatose n'apparaissent pas avant l'âge adulte. Il n'est donc pas recommandé de dépister les descendants avant leur majorité.

QUESTION 6

QUAND ET COMMENT RECHERCHER UNE CAUSE GÉNÉTIQUE RARE D'HYPERFERRITINÉMIE OU DE SURCHARGE EN FER ?

- 1. Une cause génétique rare doit être recherchée lorsque :**
 - **l'IRM hépatique objective une surcharge en fer significative (100 $\mu\text{mol/g}$ de foie) qui ne peut être simplement expliquée par les facteurs confondants (C1)**
 - **Il existe une hyperferritinémie significative (supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale) non expliquée par les facteurs confondants et sans surcharge objectivée par l'IRM (C1)**
- 2. L'indication du test génétique doit être validée par discussion ou consultation dans un centre de compétence maladie rare (hémochromatose et autres maladies métaboliques du fer) (C1)**

ACCORD FORT

En raison de la complexité et du coût des recherches génétiques complémentaires, un avis du centre de référence ou d'un centre de compétence maladie rare (hémochromatose et autres maladies métaboliques du fer) est recommandé pour envisager de poursuivre les explorations génétiques. (<https://centre-reference-fer-rennes.org/>).

HYPERFERRITINÉMIE À SATURATION AUGMENTÉE

En l'absence d'homozygotie HFE C282Y, il faut objectiver la sévérité de la surcharge en fer (cf question 2). En l'absence de surcharge significative (en fonction du contexte clinique, inférieure à 100 à 120 $\mu\text{mol/g}$ de foie)

il n'est pas justifié, dans l'immense majorité des cas, de poursuivre les investigations génétiques en raison de leur coût et de la faible probabilité d'être contributives. En présence d'une surcharge supérieure à 100 à 120 $\mu\text{mol/g}$ de foie, une hémochromatose non-HFE C28Y doit être évoquée. La saturation de la transferrine élevée oriente vers un mécanisme de déficit en hepcidine et classiquement deux groupes de gènes sont distingués en fonction de l'âge du patient (9) :

- Chez un patient jeune (< 30 ans), une hémochromatose juvénile est plus probable et les gènes impliqués sont HJV (hémouvéline) et HAMP (hepcidine)
- Chez un patient plus âgé, les gènes pouvant être impliqués sont HFE (qui peut avoir des variants délétères rares), TFR2 (Récepteur 2 de la transferrine), et SLC40A1 (ferroportine, dans sa forme plus rare dite B.)

Cependant, cette distinction artificielle tend à être remise en cause, d'une part en raison de la description de présentations plus tardives ou au contraire plus précoces qu'attendues, d'autre part car l'avènement du séquençage haut débit fait que les gènes ne sont plus étudiés un par un, mais par « panel » ciblé sur un syndrome, de telle sorte que devant une surcharge en fer significative avec une saturation de la transferrine élevée, ces cinq gènes seraient séquencés simultanément par le laboratoire génétique moléculaire (10).

HYPERFERRITINÉMIE À SATURATION NORMALE OU BASSE

Dans une telle situation, la démarche diagnostique dépend de la présence ou non d'une réelle surcharge en fer qui doit être évaluée par une IRM hépatique.

1. CONCENTRATION HÉPATIQUE EN FER ÉLEVÉE

L'hépatosidérose métabolique est la situation la plus fréquente. Le syndrome métabolique associé peut être plus ou moins prononcé. La surcharge en fer est habituellement modérée (concentration hépatique en fer < 100 à 120 $\mu\text{mol/g}$), de même que la ferritine, mais toutes deux peuvent parfois être plus importantes (11,12). Il s'agit d'un syndrome clinique dont le diagnostic se fait par élimination.

A. MALADIE DE LA FERROPORTINE

Le phénotype de la forme classique, dite « A », est superposable à celui d'une hépatosidérose métabolique. Cependant, la surcharge en fer est, en général, plus importante et peut parfois être massive. La distinction ferroportine / hépatosidérose métabolique est difficile à faire et il n'existe pas de recommandation permettant de statuer sur le niveau de ferritine ou de surcharge en fer à partir duquel le test génétique doit être demandé. S'agissant d'une maladie autosomique dominante, une histoire familiale de surcharge en fer est un fort argument en faveur de la réalisation du test (13).

B. ACÉRULOPLASMINÉMIE

Il s'agit d'un syndrome très rare qui associe une surcharge en fer à saturation normale avec (à des degrés variables) une anémie microcytaire, une atteinte neurologique (ataxie, dysarthrie, mouvements anormaux), un diabète, une rétinopathie. La présentation clinique est donc en général évocatrice. Le dosage de la céruloplasmine oriente fortement le diagnostic qui est confirmé par l'étude génétique.

2. CONCENTRATION HÉPATIQUE EN FER NORMALE

Une hyperferritinémie métabolique est la situation la plus fréquente. Le syndrome métabolique associé est plus ou moins prononcé, et l'hyperferritinémie peut même précéder de plusieurs années l'apparition du syndrome métabolique clinique (14).

Un variant délétère dans le gène codant la chaîne légère de la ferritine (FTL) peut entraîner en fonction de sa position :

- Un syndrome hyperferritinémie-cataracte qui associe une cataracte anormalement précoce à une hyperferritinémie sans surcharge en fer, lorsque le variant est situé sur l'ARN messager du gène
- Une hyperferritinémie sans surcharge en fer ni cataracte, lorsque le variant est situé dans un exon du gène.

S'agissant d'une maladie autosomique dominante, une histoire familiale de cataracte précoce ou de franche hyperferritinémie sans surcharge en fer est un fort argument en faveur de la réalisation du test génétique.

Il s'agit d'une pathologie sans conséquence organique connue autre que la cataracte. Le test vise à poser un diagnostic pour pouvoir rassurer les patients et leur éviter tous traitements ou explorations complémentaires inutiles (15).

COMMENT RECHERCHER UNE CAUSE GÉNÉTIQUE RARE ?

Aucune mutation récurrente n'ayant été décrite dans les autres gènes de surcharge en fer, il est nécessaire d'analyser la totalité de leur cadre de lecture par séquençage, ce qui est une technique beaucoup plus longue et coûteuse.

1. SÉQUENÇAGE PAR MÉTHODE DE SANGER (MÉTHODE DE RÉFÉRENCE)

Le séquençage de l'ADN consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides (la séquence) d'un fragment d'ADN donné. La méthode Sanger utilise une réaction de PCR avec des nucléotides marqués par des fluorochromes spécifiques. L'incorporation d'un nucléotide marqué interrompt la synthèse du nouveau brin. Leur incorporation aléatoire conduit à leur incorporation à toutes les positions possibles sur le fragment d'ADN. Il en résulte de nombreux fragments de quatre couleurs de fluorescence possibles et ne différant en taille que d'une base (le nucléotide à une position donnée étant toujours le même, chaque brin de même taille se terminera par le même nucléotide marqué). Ces fragments fluorescents sont ensuite séparés par électrophorèse capillaire, permettant d'établir le nucléotide présent à chaque base du brin. Il s'agit d'une technique non automatisée, coûteuse, et particulièrement longue lorsque le ou les gènes étudiés sont de grande taille.

2. SÉQUENÇAGE HAUT-DÉBIT

Les méthodes de nouvelle génération permettent, grâce à des séquenceurs haut-débit et des méthodes d'alignement bio-informatiques, de séquencer en parallèle plusieurs milliers de fragments d'ADN de façon partiellement automatisée. Ceci permet d'étudier beaucoup plus rapidement, et pour un coût moindre, plusieurs gènes, et/ou plusieurs patients simultanément.

Ainsi, la stratégie actuelle consiste, après élimination des causes secondaires et de l'homozygotie p.Cys282Tyr, à séquencer d'emblée tous les gènes impliqués dans un syndrome compatible avec le tableau clinique, puis à analyser les variants identifiés et leur cohérence avec le tableau clinico-biologique. Ces nouvelles technologies révèlent cependant un nombre important de variants de signification inconnue dont l'interprétation est difficile, et qui nécessitent des études de ségrégation génotype/phénotype familiales et/ou des études fonctionnelles *in-vitro* afin d'établir leur caractère délétère ou bénin.

QUESTION 7

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR L'ÉVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ D'UNE SURCHARGE EN FER GÉNÉTIQUE ?

- 1. La sévérité de la surcharge en fer doit être évaluée par le dépistage des atteintes d'organe si la ferritine est supérieure à 1000 µg/l, ou si une concentration hépatique en fer par IRM est supérieure à 150 µmol/g (B2)**
- 2. L'atteinte cardiaque doit être évaluée par la réalisation d'une échographie (B2)**
- 3. L'atteinte osseuse doit être évaluée par une densitométrie (B2)**
- 4. L'atteinte pancréatique doit être évaluée par la biologie (glycémie) (B2)**
- 5. La mesure de l'élasticité hépatique pourrait être utile à l'évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique (D2)**

ACCORD FORT

La sévérité des atteintes organiques spécifiques est directement liée à l'importance de la surcharge en fer. On dispose de peu d'informations en dehors de l'hémochromatose HFE qui peut toutefois servir de référence. Lors d'une surcharge en fer importante (1000 µg/l, correspondant approximativement à une concentration hépatique en fer de 150 µmol/g dans l'hémochromatose HFE) les atteintes organiques doivent être systématiquement recherchées. En dehors d'une surcharge importante, les explorations complémentaires sont guidées par les symptômes.

Lorsque le taux de ferritine est inférieur à 1000 µg/l et que les transaminases sont normales, il n'y a aucun risque de fibrose hépatique et une ponction-biopsie hépatique n'est pas indiquée (16). La mesure de l'élasticité hépatique (FibroScan®) n'est pas validée dans cette indication, mais une étude préliminaire suggère qu'une valeur inférieure à 6,4 kPa permet d'écarter une fibrose significative avec certitude, et qu'à l'inverse une valeur supérieure à 13,9 kPa permet de poser le diagnostic de cirrhose (17). Les marqueurs biologiques non-invasifs de diagnostic de la fibrose ne sont pas validés dans cette indication. Une atteinte cardiaque peut être recherchée par échographie cardiaque. Une atteinte osseuse est recherchée par la réalisation d'une densitométrie osseuse et d'éventuels clichés radiographiques standards guidés par la clinique. Une atteinte pancréatique endocrine peut être recherchée par le dosage de la glycémie à jeun.

QUESTION 8

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE SUIVI DU TRAITEMENT D'UNE HÉMOCHROMATOSE ?

- 1. Le suivi du traitement d'une hémochromatose repose sur le dosage de la ferritine et la numération formule sanguine toutes les deux saignées (B1)**
- 2. L'objectif est de maintenir un taux de ferritine inférieur à 50 µg/l (B1) sous réserve d'une hémoglobine restant supérieure à 11 g/dl et de l'absence de baisse de l'hémoglobine de plus de 2 points (C1)**

ACCORD FORT

Les complications spécifiques d'une surcharge en fer (cirrhose, diabète, insuffisance cardiaque) doivent faire l'objet du suivi spécifique qui leur est propre, indépendamment de l'évolution du métabolisme du fer.

Dans le cadre d'un syndrome de surcharge en fer lié à un déficit en hepcidine (hémochromatose HFE, HJV, TFR2, HAMP) traité par saignées, le suivi est effectué par le dosage régulier de la ferritine dont l'objectif est de la maintenir à 50 µg/l, ainsi que la numération formule sanguine pour vérifier la bonne tolérance hématologique. Ces examens sont réalisés mensuellement lors du traitement initial de la surcharge, puis toutes les deux saignées lors du traitement d'entretien. Il n'y a pas d'indication au suivi par IRM, la ferritine étant un reflet satisfaisant du stock en fer dans ce contexte (2).

Dans le cadre d'une maladie de la ferroportine, le traitement par saignées n'est pas toujours bien toléré. La surveillance biologique par la ferritine et la numération formule sanguine doit être plus rapprochée. Il n'y a actuellement pas de recommandation sur les modalités de suivi.

Dans le cadre d'une hépatosidérose métabolique, en l'absence de recommandation sur la prise en charge, et parce que le traitement par saignées n'est pas indiqué en l'absence de bénéfice démontré, on peut proposer une simple surveillance clinique et biologique dans le cadre des perturbations du syndrome métabolique ou de la maladie stéatosique du foie fréquemment associée (18). Il n'y a pas d'indication à la répétition systématique d'IRM hépatique pour suivre l'évolution du stock en fer.

QUESTION 9

QUAND ET COMMENT FAUT-IL DÉPISTER UN CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE CHEZ UN PATIENT AYANT UNE SURCHARGE EN FER ?

- 1. Le carcinome hépatocellulaire doit être dépisté chez les patients qui ont une cirrhose (B1)**
- 2. Les modalités et la périodicité doivent suivre les recommandations AFEF (chapitre carcinome hépatocellulaire) (C1)**

ACCORD FORT

Le carcinome hépatocellulaire est une des principales causes de décès chez les patients suivis pour une hémochromatose HFE (19). Cependant, le risque de carcinome hépatocellulaire n'est avéré que chez les patients qui ont une fibrose hépatique au stade de cirrhose, qui est en général associée à une surcharge initiale très importante (ferritine > 2000 µg/l). Les modalités du dépistage du carcinome hépatocellulaire dans un contexte de surcharge en fer sont les mêmes que pour les autres maladies chroniques du foie.

QUESTION 10

COMMENT SURVEILLER UNE HYPERFERRITINÉMIE SECONDAIRE ?

- 1. La surveillance d'une hyperferritinémie secondaire dépend de la cause principale de l'hyperferritinémie (D1)**
- 2. En cas de pathologie pouvant aboutir à une surcharge significative (hémopathie, transfusions itératives), il est recommandé une surveillance annuelle de la ferritine, ou adaptée à la mise en place d'un traitement chélateur (B1)**
- 3. En cas de pathologie ne pouvant pas aboutir à une surcharge significative, il n'est pas recommandé de surveiller la ferritine (D1)**

ACCORD FORT

Une hyperferritinémie secondaire ne doit être interprétée qu'en fonction de la cause principale de l'hyperferritinémie. On distingue deux situations pratiques en fonction de la possibilité ou non de développer à long terme une surcharge en fer significative. Dans les pathologies pouvant aboutir à une surcharge (hémopathie, transfusions itératives), la surcharge en fer a une importance pronostique et peut justifier de la mise en place d'un traitement spécifique (20,21). Il faut surveiller le niveau de surcharge en fer. Inversement en l'absence de risque de surcharge significative (hépatosidérose métabolique, hyperferritinémie métabolique), du fait de l'absence de conséquence sur la prise en charge des patients, il n'est pas nécessaire de surveiller l'évolution de la ferritine.

QUESTION 11

AU COURS DU DIAGNOSTIC ET DU SUIVI D'UNE HYPERFERRITINÉMIE, QUAND EST RECOMMANDÉE LA RÉALISATION D'UNE PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE ?

- 1. Dans le cadre d'une surcharge en fer génétique, en l'absence d'argument évident pour une cirrhose, une ponction-biopsie hépatique doit être discutée si la ferritine est supérieure à 1000 µg/l, ou s'il existe une élévation du taux de l'ALAT (A2)**
- 2. Une élasticité hépatique inférieure à 6,4 kPa pourrait permettre d'exclure une fibrose significative (C2)**
- 3. Les marqueurs sanguins non-invasifs de diagnostic de la fibrose ne sont pas validés lors d'une surcharge en fer (D2)**
- 4. Dans le cadre d'une hyperferritinémie secondaire, en l'absence de maladie chronique du foie, il n'y a pas d'indication de ponction-biopsie hépatique (D1). En présence d'une maladie chronique du foie, l'indication de la ponction-biopsie hépatique doit suivre les recommandations de la pathologie hépatique causale (A1)**

ACCORD FORT

Depuis la validation et la disponibilité en routine de la quantification du fer par IRM, la ponction-biopsie hépatique n'est pas indiquée pour quantifier la surcharge en fer (4). La ponction-biopsie hépatique est l'examen de référence pour évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique (fibrose) secondaire à une surcharge en fer. La sévérité de l'atteinte hépatique est proportionnelle à la sévérité de la surcharge en fer. On ne dispose de données précises que pour l'hémochromatose HFE (16).

En ce qui concerne les hyperferritinémies secondaires, la conduite à tenir dépend de la cause principale de l'hyperferritinémie. En l'absence de maladie chronique du foie sous-jacente, il n'y a pas d'indication à la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique. En présence d'une maladie chronique du foie sous-jacente, l'indication de ponction-biopsie hépatique suit les recommandations établies pour cette maladie chronique.

RÉFÉRENCES

- Guillygomarc'h A, Christian J, Romain M, Vincent Q, Veronique D, Deugnier Y. Circadian variations of transferrin saturation levels in iron-overloaded patients: implications for the screening of C282Y-linked haemochromatosis. *Br J Haematol* 2003;120:359-63.
- EASL. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2010;53:3-22.
- Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460-5.
- d'Assignies G, Paisant A, Bardou-Jacquet E, Boulic A, Bannier E, Laine F, et al. Non-invasive measurement of liver iron concentration using 3-Tesla magnetic resonance imaging: validation against biopsy. *Eur Radiol* 2018;28:2022-30.
- Gandon Y, Oliivié D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebillé V, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004;363:357-62.
- Adams PC, Reboussin DM, Barton JC, McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. *N Engl J Med* 2005;352:1769-78.
- Haute Autorité de Santé. Management of patients with HFE-related haemochromatosis Paris, France 2005 [Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_432802/en/management-of-patients-with-hfe-related-haemochromatosis-type-1-haemochromatosis].
- Pilling LC, Tamosauskaite J, Jones G, Wood AR, Jones L, Kuo CL, et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ* 2019;364:k5222.
- Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet* 2016;388:706-16.
- Badar S, Busti F, Ferrarini A, Xumerle L, Bozzini P, Capelli P, et al. Identification of novel mutations in hemochromatosis genes by targeted next generation sequencing in Italian patients with unexplained iron overload. *Am J Hematol* 2016;91:420-5.
- Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Laine F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). *Presse Med* 2017;46:e306-e11.
- Britton LJ, Subramaniam VN, Crawford DH. Iron and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:8112-22.
- Le Lan C, Mosser A, Ropert M, Detivaud L, Loustaud-Ratti V, Vital-Durand D, et al. Sex and acquired cofactors determine phenotypes of ferroportin disease. *Gastroenterology* 2011;140:1199-207 e1-2.
- Park SK, Ryoo JH, Kim MG, Shin JY. Association of serum ferritin and the development of metabolic syndrome in middle-aged Korean men: a 5-year follow-up study. *Diabetes care* 2012;35:2521-6.
- Girelli D, Bozzini C, Zecchina G, Tinazzi E, Bosio S, Piperno A, et al. Clinical, biochemical and molecular findings in a series of families with hereditary hyperferritinaemia-cataract syndrome. *Br J Haematol* 2001;115:334-40.
- Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36:673-8.
- Legros L, Bardou-Jacquet E, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Turlin B, Le Lan C, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis. *Liver Int* 2015;35:1731-8.
- Laine F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V, Bonnet F, Cales P, Bardou-Jacquet E, et al. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. *Hepatology* 2017;65:465-74.
- Bardou-Jacquet E, Morcet J, Manet G, Laine F, Perrin M, Jouanolle AM, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2015;62:682-9.
- Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.

6 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE

Coordonnateur : Christophe Corpechot (APHP, Hôpital Saint Antoine)

Rédacteurs : Alexandra Heurgue (CHU Reims), Florence Tanne (CHU Brest), Pascal Potier (CHR Orléans), Bertrand Hanslik (Montpellier)

Correspondance. Dr Christophe Corpechot, Service d'Hépatologie, APHP Hôpital Saint Antoine, Paris.

Email : christophe.corpechot@aphp.fr

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie inflammatoire chronique des canaux biliaires intra-hépatiques (1). Elle est caractérisée biologiquement par une cholestase chronique associée à la présence d'auto-anticorps spécifiques et histologiquement par des lésions de cholangite destructrice non suppurée. En l'absence de traitement, elle peut évoluer vers une cirrhose, une hypertension portale et une insuffisance hépatique. Son diagnostic, l'évaluation de sa sévérité et son suivi reposent en très grande partie sur des examens non ou peu invasifs (analyses sanguines, échographie, mesure de l'élasticité hépatique). L'examen histologique du foie et l'endoscopie œso-gastroduodénale sont parfois nécessaires mais leurs indications sont limitées.

QUESTION 1

QUELS SONT LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES NON-INVASIFS DE LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE ?

1. Les critères diagnostiques non-invasifs de la cholangite biliaire primitive associent (A1) :

- des signes biologiques de cholestase, définie au minimum par une élévation des phosphatases alcalines
- et la détection d'auto-anticorps spécifiques (anticorps anti-mitochondrie M2, anti-gp210, ou anti-sp100)

ACCORD FORT

La maladie est exceptionnellement révélée avant l'âge de 30 ans. Neuf patients sur 10 sont des femmes. Les principaux symptômes sont l'asthénie et le prurit (2). Au moment du diagnostic, les symptômes sont absents dans la moitié des cas. Le prurit est le symptôme le plus caractéristique. En présence d'anomalies des tests biologiques hépatiques et sans anomalie biliaire en imagerie, il doit faire rechercher la présence d'auto-anticorps spécifiques. Toutefois, la sensibilité et la spécificité de ce signe sont trop limitées pour en faire un critère diagnostique fiable. Le syndrome sec est fréquent mais souvent sous-évalué. L'examen clinique est le plus souvent normal. Un subictère ou un ictère, des xanthomes périorbitaires ou une hépatomégalie sont parfois présents dans les formes les plus sévères. La maladie est très rarement révélée d'emblée par une complication de la cirrhose.

La CBP est typiquement associée à une augmentation persistante des marqueurs de cholestase : augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines et de la gamma-glutamyltranspeptidase (GGT). Une cholestase biologique peut être définie (EASL guidelines 2009) par une augmentation des phosphatases alcalines $> 1,5$ fois la valeur supérieure de la normale (N) et de la GGT $> 3N$, associée ou non à une augmentation concomitante de la bilirubine totale et conjuguée (3). Cette définition est probablement trop restrictive. Des formes minimales de CBP peuvent être diagnostiquées dans le contexte d'une élévation discrète des phosphatases alcalines et de la GGT. Une augmentation isolée de la GGT peut être observée mais ne suffit pas à porter le diagnostic de cholestase. Une consommation excessive d'alcool, un surpoids ou une prise de médicament inducteur enzymatique doivent être éliminés. Une augmentation isolée des phosphatases alcalines peut être observée mais ne suffit pas à porter le diagnostic de cholestase. Une origine osseuse doit alors être écartée. Une augmentation de la bilirubine totale à prédominance conjuguée traduit l'existence d'une maladie à un stade avancé. Une élévation modérée (2 à 3N) des transaminases (ASAT et ALAT) est souvent présente et reflète le degré d'inflammation hépatique. Une hypercholestérolémie portant généralement sur les HDL est présente dans 60% des cas au diagnostic. Une augmentation polyclonale des IgM sériques est évocatrice mais non constante (absente dans un tiers des cas) et non spécifique de la CBP.

Des anticorps anti-mitochondrie (AAM) doivent être recherchés devant toute cholestase intra-hépatique inexplicée. La recherche de première intention se fait par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupes tissulaires triple-organe (foie, rein, estomac) de rats. Un titre d'anticorps anti-mitochondrie $\geq 1:40$ est considéré comme positif (4). La détection en immunofluorescence indirecte d'anticorps anti-mitochondrie doit être confirmée par dot-blot, western-blot ou ELISA (tests spécifiques d'antigènes mitochondriaux type M2). Les anticorps anti-mitochondrie

sont présents chez 90 à 95% des patients atteints de CBP. En cas de cholestase chronique, la spécificité des anticorps anti-mitochondrie pour le diagnostic de CBP est > 95%. En conséquence, l'association d'anticorps anti-mitochondrie et de signes biologiques de cholestase, définie au minimum par une augmentation des phosphatases alcalines, permet de porter le diagnostic de CBP avec certitude sans recourir à la biopsie du foie (5). Des anticorps anti-nucléaires (AAN) spécifiques de la CBP sont présents dans environ 25% des cas et jusqu'à 50% des cas de CBP sans anticorps anti-mitochondrie. La recherche de première intention se fait par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP2. Il existe 2 types de fluorescence caractéristique : une fluorescence d'aspect « cerclé » (correspondant à des anticorps dirigés contre les pores des membranes nucléaires, dont les principaux représentants sont les anticorps anti-gp210) et une fluorescence dite en « multiple nuclear dots » (correspondant à des anticorps dirigés contre les cores nucléaires, dont les principaux représentants sont les anticorps anti-sp100) (6). La détection en immunofluorescence indirecte d'anticorps anti-nucléaires ayant une fluorescence spécifique de la CBP doit être confirmée par une recherche des anticorps suspectés (anti-gp210 ou anti-sp100) à l'aide d'une technique spécifique d'antigène (ELISA le plus souvent). En situation de cholestase chronique inexpliquée, la spécificité de ces anticorps pour le diagnostic de CBP est > 95%. Les anticorps anti-gp210 sont cependant plus spécifiques que les anticorps anti-sp100, qui peuvent être observés dans différentes connectivités.

En cas de suspicion de CBP et d'absence d'anticorps anti-mitochondrie et d'anticorps anti-nucléaires en immunofluorescence indirecte, une recherche d'anticorps anti-mitochondrie, d'anti-gp210 et d'anti-sp100 doit être réalisée par des techniques spécifiques d'antigène (dot-blot, ELISA). Des anticorps spécifiques de la CBP (anticorps anti-mitochondrie, anti-gp210, anti-sp100) sont parfois détectés en dehors de tout contexte d'élévation chronique des phosphatases alcalines et de la GGT. Dans cette situation, leur seule présence ne permet pas de porter le diagnostic de CBP. Il est alors recommandé de surveiller une fois par an les enzymes hépatiques, en particulier les phosphatases alcalines et la GGT (5). Les anticorps anti-hexokinase 1 (HK1) et anti-kelch-like 12 (KLHL12) sont des auto-anticorps spécifiques de la CBP (spécificité > 95%) de découverte récente. Leur sensibilité est supérieure à celle des anticorps anti-gp210 et anti-sp100. Ils sont présents chez 10 à 35% des CBP séronégatives. Leur recherche n'est pas encore disponible en pratique courante (7).

Une échographie abdominale doit être réalisée à titre systématique afin d'éliminer une dilatation des voies biliaires (cholestase obstructive) ou une lésion tumorale du foie. L'échographie peut être normale ou montrer des signes d'hépatopathie chronique (dysmorphie, signes d'hypertension portale) participant ainsi à l'évaluation initiale du stade de la maladie. La présence d'adénomégalies péri-portales modérées est assez souvent rapportée (8). Une cholangiographie par IRM doit être réalisée si les marqueurs sérologiques de la CBP (anticorps anti-mitochondrie, anti-gp210, ou anti-sp100) sont absents du sérum.

QUESTION 2

QUELS SONT LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT ?

1. Le syndrome de chevauchement de la cholangite biliaire primitive est évoqué devant une augmentation marquée des transaminases supérieure à cinq fois la limite supérieure de la normale ou des IgG (supérieures à 20 g/l) ou la détection d'auto-anticorps anti-muscle lisse, anti-actine ou anti-ADN double-brin (C1)

2. Le diagnostic du syndrome de chevauchement doit être confirmé par la mise en évidence d'une hépatite d'interface lymphocytaire modérée à sévère à l'examen de la ponction-biopsie hépatique (C1)

ACCORD FORT

Une augmentation anormalement élevée (> 5N) des transaminases doit faire suspecter un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune, après avoir écarté toute autre cause de cytolyse hépatique (virus, médicaments) (9). Une augmentation polyclonale des IgG sériques > 20 g/l doit faire suspecter un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune mais peut aussi être observée en cas de cirrhose constituée.

Au cours de la CBP, des anticorps anti-muscle lisse de spécificité anti-actine et des anticorps anti-ADN double-brin peuvent être présents dans 10% des cas. Leur présence doit faire suspecter l'existence d'un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune (10,11).

QUESTION 3

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR ÉVALUER LA SÉVÉRITÉ DE LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE ?

1. Les méthodes non-invasives recommandées pour évaluer la sévérité de la cholangite biliaire primitive sont (B1) :

- l'évaluation du prurit par échelle visuelle analogique
- le dosage de la bilirubine totale et conjuguée, de l'albumine, de l'activité des phosphatases alcalines et des transaminases, et la numération plaquettaire
- la réalisation d'une échographie abdominale et d'une mesure de l'élasticité hépatique

ACCORD FORT

Le diagnostic positif étant posé, le diagnostic de gravité de la CBP repose essentiellement sur des critères non-invasifs cliniques, biologiques, échographiques et d'élasticité hépatique. Il peut aussi parfois reposer sur le résultat d'exams invasifs, endoscopiques ou histologiques.

L'âge au moment du diagnostic est associé à la gravité et au pronostic de la CBP. Un âge < 45 ans au moment des premiers symptômes prédispose à une maladie d'emblée plus sévère et évolutive (forme ductopénisante rapide de la femme jeune) et à une moins bonne réponse à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) (12). Le sexe masculin est associé à des formes plus sévères au diagnostic, à une moins bonne réponse à l'acide ursodésoxycholique et à un risque plus important de carcinome hépatocellulaire (12,13). Toutefois, ceci pourrait être dû à un âge au diagnostic plus élevé que chez la femme. L'asthénie est anormalement fréquente au cours de la CBP. Elle pourrait avoir une composante neurologique centrale et une composante périphérique neuro-végétative et/ou musculaire. Bien que plus prononcée au stade tardif de la maladie (cirrhose), elle est non corrélée à la sévérité initiale de la maladie. Son intensité ne préjuge donc pas de la gravité de la CBP. Son évaluation n'est pas standardisée en pratique clinique courante et est difficilement reproductible selon les études (14). Des échelles de qualité de vie spécifiques (PBC-40) ou génériques (NHP, SF36) sont utilisées en recherche mais n'ont pas prouvé leur intérêt en pratique clinique courante. Le prurit, lorsqu'il est significatif, est corrélé à la sévérité de la maladie et est associé à une moins bonne réponse à l'acide ursodésoxycholique (15). Il est variable dans le temps chez un même individu, souvent plus intense le soir et la nuit que dans la journée. Il peut être associé à des lésions cutanées de grattage qui témoignent de sa sévérité et peut retentir sur l'état général (troubles du sommeil, dépression, perte de poids). Il doit être évalué à l'aide d'outils de quantification (échelle visuelle analogique (EVA), échelle 5D). Un niveau de prurit $\geq 4/10$ en échelle visuelle analogique est considéré comme significatif. Un subictère (à plus forte raison un ictère), des xanthomes périorbitaires ou une hépatomégalie sont des signes témoignant d'une maladie avancée. Les signes cliniques de cirrhose doivent être recherchés : bord inférieur du foie ferme et tranchant, angiomes stellaires, circulation veineuse collatérale, érythrose palmaire, ascite.

Les examens biochimiques nécessaires à l'évaluation initiale de la gravité de la maladie doivent comprendre au minimum : bilirubine totale et conjuguée, albumine, numération plaquettaire, phosphatases alcalines et transaminases. Un taux élevé de bilirubine totale ($> 17 \mu\text{mol/l}$) à prédominance conjuguée, un taux bas d'albumine ($< 35 \text{ g/l}$) ou une numération plaquettaire basse ($< 150000 /\text{mm}^3$) au moment du diagnostic permettent de classer le patient dans un stade avancé de la maladie (16). Des phosphatases alcalines très élevées au moment du diagnostic ($> 5\text{N}$) sont généralement le signe d'une maladie sévère et symptomatique dont les chances de réponse au traitement sont plus faibles. Un rapport ASAT/plaquettes (score APRI) $> 0,54$ au diagnostic est associé à un risque plus élevé de complications liées à la maladie (17). L'albumine et la numération plaquettaire au diagnostic entrent dans le calcul du UK-PBC risk score qui prend en compte également la biologie après 12 mois de traitement par acide ursodésoxycholique (voir chapitre consacré au suivi) (18). Les concentrations des IgM et des IgG n'ont pas de valeur pronostique.

Le titre des anticorps anti-mitochondrie au diagnostic n'est pas corrélé au stade ou à la gravité de la maladie ni à son pronostic. En revanche, les anticorps anti-gp210 et anti-sp100 sont associés à des formes plus avancées de la maladie au moment du diagnostic. Leur valeur pronostique est suspectée mais elle reste à confirmer (19). Les CBP sans auto-anticorps n'ont pas de profil de gravité ou de pronostic spécifiques.

L'échographie abdominale initiale permet de rechercher des signes d'hépatopathie à un stade avancé avec ou sans hypertension portale : dysmorphie du foie, élargissement du tronc porte, diminution du flux portal en Doppler, voies de dérivation porto-systémiques, splénomégalie, ascite. L'échographie abdominale permet également de vérifier l'absence de nodule hépatique suspect en cas de cirrhose. L'IRM ou le scanner du foie n'ont pas d'intérêt supplémentaire pour évaluer la gravité de la CBP.

L'élasticité hépatique mesurée par FibroScan® est corrélée au degré de fibrose hépatique et au stade histologique de la maladie (20). La performance de la mesure de l'élasticité hépatique pour le dépistage de la fibrose sévère ($> 10,7 \text{ kPa}$) ou de la cirrhose ($> 16,9 \text{ kPa}$) est excellente (statistique C $> 0,90$). Néanmoins, le pourcentage d'échec ou de mesure non fiable (interquartile des valeurs $> 30\%$ de la médiane) de l'élasticité du foie peut atteindre 20%. L'utilisation de la mesure de l'élasticité hépatique est recommandée par l'EASL-ALEH pour l'évaluation initiale de la gravité de la

maladie et doit donc remplacer la ponction-biopsie hépatique pour l'évaluation du stade à chaque fois que cela est possible (21). La mesure de l'élasticité hépatique au diagnostic a également une valeur pronostique. Une valeur $> 9,6$ kPa permet de classer le patient dans un stade avancé de la maladie, qui est associé à un risque de décompensation hépatique, de transplantation hépatique ou de décès 5 fois supérieur (20). Le Fibrotest® et le Fibromètre® ne sont pas validés dans la CBP. Le seul marqueur sanguin de diagnostic de la fibrose validé est le Enhanced Liver Fibrosis® (ELF). Pour le dépistage de la fibrose sévère ou de la cirrhose au cours de la CBP, sa performance semble inférieure à celle de la mesure de l'élasticité hépatique (statistique C 0,75). Comme la mesure de l'élasticité hépatique, le score ELF® a une valeur pronostique au diagnostic (22).

Le dépistage de l'hypertension portale cliniquement significative obéit aux critères de Baveno VI. Il est donc recommandé de rechercher par endoscopie œso-gastroduodénale des varices œsophagiennes ou gastriques si le taux des plaquettes est $< 150000/\text{mm}^3$ ou si l'élasticité hépatique est > 20 kPa (5).

QUESTION 4

QUELLES MALADIES EXTRA-HÉPATIQUES FAUT-IL RECHERCHER DANS LE BILAN DE LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE ?

1. Le bilan de la cholangite biliaire primitive doit comporter la recherche des maladies extra-hépatiques suivantes par ordre de fréquence décroissante (B1) :

- ostéoporose (densitométrie osseuse)
- dysthyroïdies auto-immunes (TSH)
- syndrome de Gougerot-Sjögren (clinique)
- syndrome de Raynaud (clinique)
- sclérodermie ou CREST syndrome (clinique)
- maladie cœliaque (anticorps anti-transglutaminase)

ACCORD FORT

La CBP est associée à un risque d'ostéoporose fracturaire. Une densitométrie osseuse doit être réalisée au moment du diagnostic puis tous les 2 à 4 ans selon la perte de densité osseuse initiale, du risque fracturaire et des facteurs de risque associés (ménopause, tabac, corticoïdes, sédentarité). Une carence en vitamine D doit être recherchée et corrigée (5).

La CBP est associée à un risque d'hypercholestérolémie et de xanthomes cutanés. Cette hypercholestérolémie prédomine sur le HDL-cholestérol et n'est généralement pas associée à une augmentation du risque d'athérosclérose et d'accidents cardio-vasculaires (23,24). La décision d'un traitement hypolipémiant et d'un suivi biologique spécifique (tous les 6 à 12 mois) doit reposer sur l'évaluation des facteurs de risque associés

(tabagisme, diabète, hypertension artérielle, augmentation du LDL-cholestérol, antécédents personnels ou familiaux d'accident cardio-vasculaire).

La fréquence élevée des dysthyroïdies (surtout hypothyroïdie), du syndrome sec et du syndrome de Raynaud au cours de la CBP justifie de les rechercher systématiquement au moment du diagnostic (TSH, interrogatoire). Une recherche de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps anti-Peptides Cycliques Citrulinés et d'anticorps anti-centromère et anti-ADN natif doit être faite en cas de manifestations articulaires ou cutanées évoquant une polyarthrite rhumatoïde, une sclérodermie ou un lupus. Une recherche d'anticorps anti-transglutaminase doit être réalisée en cas de manifestations digestives pouvant suggérer une maladie cœliaque (douleurs abdominales, ballonnements, diarrhée).

QUESTION 5

QUAND ET COMMENT ÉVALUER LA RÉPONSE AU TRAITEMENT AU COURS DE LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE ?

- 1. La réponse au traitement de première intention de la cholangite biliaire primitive doit être évaluée entre 6 et 12 mois à l'aide des critères de Paris-2 chez un patient prenant correctement son traitement (B1)**
- 2. Les patients ayant une réponse insuffisante à l'acide ursodésoxycholique doivent être dépistés pour le syndrome de chevauchement et bénéficier d'un traitement de deuxième intention (B1)**
- 3. La réponse au traitement de deuxième intention n'a pas de définition actuellement reconnue. Les critères de Paris-2 peuvent être proposés (D2)**

ACCORD FORT

Le suivi de la CBP a pour but :

- d'identifier les patients les plus à risque d'évolution défavorable afin d'adapter les modalités de traitement et de suivi
- d'évaluer la réponse thérapeutique au traitement de référence, l'acide ursodésoxycholique, afin de savoir si il est nécessaire d'ajouter un traitement de deuxième ligne
- de dépister précocement les complications hépatiques de la maladie notamment la survenue d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire
- de reconnaître et traiter les complications extra-hépatiques et les maladies auto-immunes associées.

Ce suivi doit reposer principalement sur des examens non-invasifs intégrant l'évaluation clinique, biologique, radiologique et la mesure de l'élasticité hépatique. Il peut aussi parfois reposer sur le résultat d'examens invasifs, endoscopiques ou histologiques.

Comme indiqué au paragraphe précédent (diagnostic de gravité), un âge jeune au diagnostic (< 45 ans) est associé à un risque plus élevé de maladie évolutive et à une moins bonne réponse au traitement par l'acide ursodésoxycholique (12). Le sexe masculin pourrait être associé à une maladie plus évolutive et à une moins bonne réponse à l'acide ursodésoxycholique. Il est associé également à un risque plus élevé de carcinome hépatocellulaire (12,13). L'apparition de symptômes, en particulier d'un prurit s'il est permanent et significatif (échelle visuelle analogique $\geq 4/10$), doit suggérer une évolutivité de la maladie. En effet, les patients symptomatiques ont un risque accru de maladie progressive et de moins bonne réponse au traitement (15). Cependant, l'absence fréquente de standardisation du recueil de l'intensité des symptômes, notamment de la fatigue, limite la qualité des données factuelles concernant leur valeur pronostique (14). L'apparition d'un ictère ou de signes cliniques de cirrhose ou d'hypertension portale signe en revanche de façon formelle le caractère évolutif de la maladie.

Le suivi sous traitement des tests hépatiques sanguins de routine (bilirubine totale et conjuguée, phosphatases alcalines, transaminases, albumine, numération plaquettaires et taux de prothrombine) contribue à identifier les patients à risque d'évolution défavorable. La réponse biologique au traitement par l'acide ursodésoxycholique est l'un des principaux facteurs pronostiques de la maladie (25,29). Elle permet d'identifier les patients à risque de progression chez lesquels un traitement complémentaire doit être discuté. Elle est généralement évaluée après 12 mois de traitement (Tableau 1). Cette réponse peut être définie selon des critères qualitatifs simples (critères de Barcelone, critères de Paris 1 et 2, critères de Rotterdam, critères de Toronto) ou être évaluée à l'aide de scores pronostiques quantitatifs (Globe score, UK-PBC risk score) (Tableau 1) (18,30). Les paramètres biologiques les plus importants dans la prise en compte de la réponse biologique à l'acide ursodésoxycholique sont la bilirubine totale et conjuguée, les phosphatases alcalines et les transaminases. Les critères de Paris 1 (CBP de tout stade) et de Paris 2 (CBP aux stades précoces), qui tiennent compte de la bilirubine totale, des phosphatases alcalines et des ASAT à 12 mois d'acide ursodésoxycholique, sont les critères qualitatifs les plus robustes (12). Les critères de Paris-2, utilisés comme critères d'inclusion de l'essai BEZURSO, ont montré qu'ils identifiaient des patients dont l'élasticité hépatique s'aggravait significativement en l'espace de 2 ans (31). Les nouveaux scores pronostiques (Globe score, UK-PBC risk score) ont une performance prédictive supérieure à celles des critères de Paris d'environ 10%. Leurs performances respectives sont équivalentes. Une réponse biologique insuffisante doit faire rechercher les facteurs suivants : un défaut d'observance, une posologie d'acide ursodésoxycholique insuffisante (≤ 10 mg/kg/jour), une hyper - ou une hypothyroïdie, une maladie cœliaque, ou surtout un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune, notamment si le taux des transaminases est anormalement élevé (cf. chapitre diagnostic positif). Le suivi du dosage pondéral des IgM et des IgG n'a pas d'intérêt pronostique établi. Toutefois, ces paramètres doivent être réévalués en cas de poussée de la maladie et en particulier en cas de suspicion d'apparition d'un syndrome de chevauchement. Une élévation progressive de la bilirubine totale $> 50 \mu\text{mol/l}$ (3 mg/dl) en dehors de toute poussée d'hépatite auto-immune signe généralement l'existence d'une ductopénie sévère et définitive. Une augmentation chronique de la bilirubine totale $> 100 \mu\text{mol/l}$ (6 mg/dl) est une indication théorique à la transplantation hépatique (médiane de survie estimée : 25 mois) (32). Une diminution progressive de la numération plaquettaire $< 150000 / \text{mm}^3$ signe une progression de la maladie vers la cirrhose et doit faire rechercher des signes endoscopiques d'hypertension portale (varices œsophagiennes ou gastriques) (5).

Tableau 1. Évaluation de la réponse biologique à l'acide ursodésoxycholique au cours de la cholangite biliaire primitive

SCORES QUALITATIFS	DÉLAI D'ÉVALUATION	CRITÈRES D'ÉCHEC DU TRAITEMENT
Barcelone ²⁵	12 mois	Diminution des phosphatases alcalines $\leq$ 40% et phosphatases alcalines $\geq$ 1N
Paris-1 ²⁶	12 mois	phosphatases alcalines $\geq$ 3N ou ASAT $\geq$ 2N ou bilirubine $>$ 1mg/dl
Rotterdam ²⁷	12 mois	Bilirubine $>$ 1N et/ou albumine $<$ 1N
Toronto modifié ²⁸	12 mois	phosphatases alcalines $>$ 1,67N ou bilirubine $>$ 1mg/dl
Paris-2 ²⁹	12 mois	phosphatases alcalines $\geq$ 1,5N ou ASAT $\geq$ 1,5N ou bilirubine $>$ 1mg/dl

SCORES QUANTITATIFS	DÉLAI D'ÉVALUATION	VARIABLES PRISES EN COMPTE
UK-PBC risk score ¹⁸	12 mois	Bilirubine, phosphatases alcalines et ASAT (ou ALAT) à 12 mois ; albumine et numération plaquettaire à l'initiation du traitement
GLOBE score ³⁰	12 mois	Bilirubine, phosphatases alcalines, albumine, numération plaquettaire à 12 mois ; âge à l'initiation du traitement

ASAT : aspartate aminotransferase - ALAT : alanine aminotransferase - N : multiple de la valeur supérieure de la normale

Lors du bilan initial de la CBP, si l'identification de certains auto-anticorps comme les anticorps anti-gp210 et anti-sp100 a été associée à un risque plus élevé de progression de la maladie, l'utilité clinique du dépistage de ces anticorps dans le suivi des patients n'a pas été montrée.

Les patients ayant une dysmorphie hépatique ou des signes d'hypertension portale en échographie abdominale doivent être considérés comme à un stade avancé de la maladie et doivent faire l'objet d'une surveillance adaptée. Le contrôle de l'imagerie hépatique dans le suivi de la CBP peut être justifié pour confirmer l'apparition de signes d'hypertension portale suspectée sur des critères biologiques (baisse de la numération plaquettaire) ou de l'élasticité hépatique ($\geq$ 20 kPa). Il est aussi justifié devant toute aggravation inexpliquée des signes cliniques (ictère, prurit) ou biologiques de la maladie.

L'évaluation non-invasive de la fibrose hépatique au cours du suivi de la CBP répond à plusieurs finalités :

- dépister de manière indirecte une progression histologique de la maladie
- diagnostiquer précocement une cirrhose afin de dépister et prévenir ses complications
- participer à l'évaluation du pronostic de la maladie.

Très peu de marqueurs non-invasifs de la fibrose hépatique ont été étudiés de manière longitudinale dans le suivi de la CBP. Les données disponibles concernent la mesure de l'élasticité hépatique et le score APRI. Le suivi de la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® montre que, sous acide ursodésoxycholique, la CBP a une progression faible mais significative ($0,48 \pm 0,21$ kPa/an, $p=0,02$) (20). Cette progression est surtout liée aux patients cirrhotiques chez qui l'élasticité hépatique augmente de manière très significative ($4,06 \pm 0,72$ kPa/an, $p<0,001$). L'élasticité hépatique des patients non-cirrhotiques semble ne pas progresser de manière significative sur une période moyenne de 5 ans, en particulier chez les patients bon répondeurs à l'acide ursodésoxycholique, mais ce recul est encore trop faible pour écarter toute progression de la maladie à long terme chez ces patients. La vitesse de progression de l'élasticité hépatique au cours de la CBP est un facteur prédictif d'événements graves (décès, transplantation hépatique, complications liées à la cirrhose). Une progression $> 2,1$ kPa/an multiplie par 8,4 le risque d'événements. Ceci signifie que l'élasticité hépatique peut être utilisée comme un marqueur indirect de la progression de la maladie, indépendamment de la réponse biologique (4). Sur la base de ces résultats, l'EASL-ALEH recommande l'utilisation de la mesure de l'élasticité hépatique dans la surveillance de la CBP. Le rythme de cette surveillance reste néanmoins à définir, notamment en fonction du degré de sévérité initiale de la maladie et du type de réponse biologique à l'acide ursodésoxycholique (21). La mauvaise réponse biologique à l'acide ursodésoxycholique et la progression de l'élasticité hépatique sont 2 phénomènes statistiquement liés. Toutefois, une progression de l'élasticité hépatique est observée chez 10% des patients ayant une réponse biologique satisfaisante selon les critères de Paris-1. Cela indique qu'une surveillance de l'élasticité hépatique reste nécessaire chez les patients qui ont une réponse satisfaisante à l'acide ursodésoxycholique. Une mesure annuelle de l'élasticité hépatique peut être recommandée en cas de stade avancé ou de réponse biologique insuffisante à l'acide ursodésoxycholique. Dans les autres cas, une surveillance tous les 2 ans paraît suffisante. Le score APRI évalué après 12 mois de traitement par acide ursodésoxycholique a une valeur pronostique indépendante de la réponse biologique au traitement. Un score $> 0,54$ à 1 an est associé à un sur-risque de décès ou de transplantation hépatique quelle que soit la réponse biologique à l'acide ursodésoxycholique (17).

Le dépistage endoscopique des varices œsophagiennes et gastriques au cours de la CBP ne présente pas de caractère spécifique et doit donc être basé sur les critères actuellement reconnus (Baveno VI), c'est à dire si la numération plaquettaire est < 150000 par mm^3 ou si l'élasticité hépatique est ≥ 20 kPa (5). Le dépistage échographique des signes d'hypertension portale doit être réalisé sur la base des mêmes critères : baisse de la numération plaquettaire et élasticité hépatique ≥ 20 kPa.

Au cours de la CBP, l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de 3,4 pour 1000 patient-années. Elle est significativement plus élevée chez l'homme, chez les patients qui ont un stade avancé et chez ceux qui ont une mauvaise réponse à l'acide ursodésoxycholique (13). Les patients ayant des signes de cirrhose, voire de fibrose hépatique sévère, doivent bénéficier d'une échographie hépatique tous les 6 mois dans le cadre du dépistage du carcinome hépatocellulaire (5). Les patients qui ont une réponse biologique incomplète à l'acide ursodésoxycholique selon les critères de Paris-1 ont un risque de carcinome hépatocellulaire multiplié par 4,5. Toutefois, l'intérêt d'un dépistage échographique du carcinome hépatocellulaire chez les patients mauvais répondeurs à l'acide ursodésoxycholique (en dehors des patients avec cirrhose) n'est pas montré.

QUESTION 8

SUR QUELS CRITÈRES FAUT-IL ADRESSER UN PATIENT À UN CENTRE DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE AU COURS DE LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE ?

1. Les critères sur lesquels un patient atteint de cholangite biliaire primitive doit être adressé à un centre de transplantation hépatique sont les mêmes que ceux utilisés dans les autres maladies chroniques du foie auxquels il faut ajouter :

- **une bilirubine totale supérieure ou égale à 80 $\mu\text{mol/l}$ pendant plus de 6 mois (B1)**
- **par mesure d'exception, et après avis d'expert, un prurit sévère résistant à tout traitement médical (D1)**

ACCORD FORT

En France, la CBP représente actuellement 1 à 3% des indications de transplantation hépatique. La transplantation hépatique doit être proposée chez les patients atteints de cirrhose décompensée, de carcinome hépatocellulaire répondant aux critères de Milan, d'insuffisance hépatique avancée, notamment lorsque le score MELD atteint ou dépasse 15 points, ou en cas d'ictère permanent avec bilirubine totale $> 80 \mu\text{mol/l}$, beaucoup plus rarement en cas de prurit sévère réfractaire quel que soit le stade de la maladie (sur avis d'experts) (4,5). L'incidence globale des complications hépatiques hors carcinome hépatocellulaire au cours de la CBP est d'environ 1% par an (33). L'ascite est la complication la plus fréquente (63%), suivi par l'hémorragie digestive par rupture de varice œsophagienne (23%), puis l'encéphalopathie hépatique (8%). La mauvaise réponse biologique à l'acide ursodésoxycholique, une cirrhose, une élasticité hépatique ou un score APRI élevés sont des facteurs prédictifs de complications.

QUESTION 7

AU COURS DU DIAGNOSTIC ET DU SUIVI D'UNE CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE, QUAND EST RECOMMANDÉE LA RÉALISATION D'UNE PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE ?

- 1. Au cours du diagnostic de cholangite biliaire primitive, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique est recommandée :**
 - quand la recherche des auto-anticorps spécifiques (anti-mitochondrie M2, anti-gp210, ou anti-sp100) est négative (A1)
 - lorsqu'une comorbidité hépatique pouvant modifier la prise en charge (syndrome de chevauchement, stéatopathie métabolique) est suspectée (C1)
 - quand le stade de la maladie ne peut pas être évalué de manière fiable par la mesure de l'élasticité hépatique (D2)
- 2. Au cours du suivi de la cholangite biliaire primitive, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique peut être recommandée :**
 - en cas de réponse biologique insuffisante, notamment pour écarter un syndrome de chevauchement (C2)
 - en cas progression de la maladie suggérée par la mesure de l'élasticité hépatique (D1)

ACCORD FORT

Dans la majorité des cas, l'examen histologique du foie n'est pas nécessaire au diagnostic de CBP car l'association d'une cholestase biologique et d'auto-anticorps spécifiques de la maladie, à elle-seule, a une performance diagnostique très élevée (sensibilité et spécificité > 90%). La ponction-biopsie hépatique doit être proposée à titre diagnostique en cas d'absence d'auto-anticorps spécifiques de CBP (anticorps anti-mitochondrie, anti-gp210, anti-sp100), de suspicion d'un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune, de présentation biochimique non caractéristique (augmentation isolée de la GGT ou des phosphatases alcalines), ou de toute autre comorbidité hépatique suspectée (stéatopathie métabolique par exemple chez les patients en surpoids) (4,5). La suspicion d'un syndrome de chevauchement doit reposer sur l'augmentation anormalement élevée des transaminases (> 5N) et des IgG (> 20 g/l) avec ou sans anticorps anti-muscle lisse (5,9). La performance de l'examen histologique pour le diagnostic de CBP dépend de la taille de la biopsie et du nombre d'espaces porte analysables car les lésions caractéristiques de la maladie sont segmentaires et focales. La biopsie doit faire au moins 10 mm et intéresser au moins 10 espaces porte. Plusieurs plans de coupe sont recommandés pour

optimiser la détection des lésions biliaires. Un marquage de la cytokératine 7 est recommandé pour l'identification et la numération des canaux biliaires. Même en condition optimale, la sensibilité de l'examen histologique d'une ponction-biopsie percutanée pour la détection de lésions biliaires caractéristiques ne dépasse pas 50%. La lésion la plus caractéristique, mais toutefois non spécifique (car pouvant être observée au cours de la sarcoïdose ou de certains lymphomes), est la cholangite destructrice (rupture de la lame basale) non suppurée de type granulomateux. La cholangite destructrice non suppurée de type lymphocytaire est aussi caractéristique (34). Les granulomes épithélioïdes portaux ou périportaux et la ductopénie (rapport entre le nombre d'espaces porte sans canal biliaire et le nombre total d'espaces porte > 50%) sont des lésions évocatrices mais non caractéristiques de la maladie. La réaction ductulaire périportale est fréquente mais n'a rien de spécifique.

L'examen histologique du foie pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie n'est recommandé qu'en cas d'échec, de non fiabilité ou de discordance répétée du résultat de la mesure de l'élasticité hépatique. L'hétérogénéité lésionnelle et l'échantillonnage aléatoire de la biopsie percutanée sont des sources d'erreur et de variabilité bien documentées de l'examen histologique du foie au cours de la CBP (35). En effet, 40% des biopsies simulées sur foie explanté divergent d'au moins un stade de fibrose. Plusieurs classifications histologiques peuvent être utilisées pour évaluer le stade de la maladie au diagnostic (classifications de Scheuer, Ludwig, et Nakanuma, score FBI) (36,39). Certaines classifications (Scheuer, Ludwig) ne séparent pas distinctement l'évaluation de la fibrose de celles de l'inflammation et des lésions canalaire biliaires. Le score FBI permet d'évaluer séparément les lésions histologiques ayant une valeur pronostique documentée (Fibrosis, Bile duct ratio, Interface hepatitis). La reproductibilité intra et inter-observateurs de ces classifications a été peu étudiée et semble assez limitée. Malgré ces limitations, le stade histologique a une valeur pronostique documentée (Ludwig, Nakanuma) (40).

La place de la ponction-biopsie du foie dans le suivi de la CBP n'est pas établie. Le recours à la ponction-biopsie hépatique doit rester limité et être discuté si possible avec un centre expert. L'apparition ou la persistance sous acide ursodésoxycholique de signes biologiques évocateurs d'un syndrome de chevauchement (ALAT > 5N, IgG > 20 g/l) justifie un examen histologique du foie dont le but est de confirmer l'existence d'une hépatite auto-immune associée et l'indication d'un traitement au long cours par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs. La stratégie consistant à proposer une évaluation histologique à tous les patients ayant une réponse biologique incomplète à l'acide ursodésoxycholique dans le but d'orienter au mieux le choix d'un traitement de 2ème ligne est une approche systématique dont l'intérêt clinique n'a pas été montré (5). L'objectif d'une telle stratégie serait d'identifier les patients dont l'importance des lésions inflammatoires périportales et/ou lobulaires pourrait être sous-estimée par les examens biologiques alors qu'elles justifieraient l'utilisation des corticoïdes et notamment du budésonide, dont l'effet bénéfique sur les paramètres biologiques ou histologiques de la maladie a été observé dans plusieurs essais contrôlés (41). La ponction-biopsie hépatique dans le suivi de la CBP peut être recommandée en cas d'évolution vers une cirrhose suspectée mais avec discordance des marqueurs indirects de cirrhose.

RÉFÉRENCES

1. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.
2. Prince MI, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002;123:1044-51.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
4. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-72.
6. Muratori P, Muratori L, Ferrari R, Cassani F, Bianchi G, Lenzi M, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:431-7.
7. Norman GL, Yang CY, Ostendorff HP, Shums Z, Lim MJ, Wang J, et al. Anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1: novel autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:642-51.
8. Kovac JD, Ješić R, Stanisavljević D, Kovac B, Banko B, Seferovic P, Maksimovic R, et al. Integrative role of MRI in the evaluation of primary biliary cirrhosis. *Eur Radiol* 2012;22:688-94.
9. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfeld GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374-85.
10. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
11. Nguyen HH, Shaheen AA, Baeza N, Lytvayak E, Urbanski SJ, Mason AL, et al. Evaluation of classical and novel autoantibodies for the diagnosis of Primary Biliary Cholangitis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome (PBC-AIH OS). *PLoS One* 2018;13:e0193960.
12. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2013;144:560-9.
13. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Parés A, Floreani A, Janssen HL, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016;65:321-9.
14. Newton J, Jones DE. Variability of perceived fatigue in primary biliary cirrhosis: implications for symptom assessment. *Liver Int* 2010;30:333-4.
15. Quarneri C, Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Menichella R, Granito A, et al. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:636-41.
16. ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2044-50.
17. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, Li KK, Kittler C, Kumagi T, et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol* 2014;60:1249-58.
18. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016;63:930-50.
19. Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, Selmi C, Zuin M, Hitchman E, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:1135-44.
20. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208.
21. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
22. Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology* 2008;48:1549-57.
23. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006;55:1795-800.
24. Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T, West J. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2784-8.
25. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-20.
26. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-7.

27. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009;136:1281-7.
28. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline Ductopenia and Treatment Response Predict Long-Term Histological Progression in Primary Biliary Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2186-94.
29. Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361-7.
30. Lammers WJ, Hirschfeld GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HLA, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology* 2015;149:1804-12.
31. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-81.
32. Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979;20:137-40.
33. Harms MH, Lammers WJ, Thorburn D, Corpechot C, Invernizzi P, Janssen HLA, et al. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. *Am J Gastroenterol* 2018;113:254-64.
34. Rubin E, Schaffner F, Popper H. Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Am J Pathol* 1965;46:387-407.
35. Garrido MC, Hubscher SG. Accuracy of staging in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 1996;49:556-9.
36. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967;60:1257-60.
37. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-12.
38. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* 2010;60:167-74.
39. Wendum D, Boelle PY, Bedossa P, Zafrani ES, Charlotte F, Saint-Paul MC, et al. Primary biliary cirrhosis: proposal for a new simple histological scoring system. *Liver Int* 2015;35:652-9.
40. Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Sato Y, Sasaki M, et al. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. *Hum Pathol* 2013;44:1107-17.
41. Corpechot C. Primary Biliary Cirrhosis Beyond Ursodeoxycholic Acid. *Semin Liver Dis* 2016;36:15-26.

7 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE

Coordonnateur : Olivier Chazouillères (APHP, Hôpital Saint Antoine)

Rédacteurs : Jérôme Gournay (CHU Nantes), Bertrand Hanslik (Montpellier), Alexandra Heurgue (CHU Reims), Eric NGuyen-Khac (CHU Amiens), Pascal Potier (CHR Orléans), Florence Tanne (CHU Brest)

Correspondance. Pr Olivier Chazouillères, Service d'Hépatologie, APHP Saint-Antoine, Paris.

Email : olivier.chazouilleres@aphp.fr

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie cholestatique chronique d'évolution très variable, caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques, de mécanisme inconnu, mais probablement dysimmunitaire, souvent associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) (1-3). Le diagnostic de CSP repose essentiellement sur l'imagerie des voies biliaires. La nature fibro-inflammatoire des anomalies est beaucoup plus souvent retenue sur l'aspect en IRM que prouvée histologiquement. La phase diagnostique comporte plusieurs étapes qui sont, en fait, parallèles :

- 1) il s'agit d'une cholangite sclérosante
- 2) cette cholangite n'est pas secondaire
- 3) quelles sont les éventuelles maladies associées ?
- 4) quelle est la sévérité de la CSP ?

Les méthodes non-invasives occupent une place essentielle dans le diagnostic et le suivi des CSP.

QUESTION 1

QUELS SONT LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES NON-INVASIFS DE LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE ?

1. Le diagnostic de cholangite sclérosante primitive est retenu en présence d'une cholestase chronique (phosphatases alcalines, GGT, bilirubine) et d'anomalies typiques des voies biliaires en cholangio-IRM en l'absence de cause de cholangite sclérosante secondaire (B1)

2. Un protocole strict et standardisé de la réalisation de la cholangio-IRM est recommandé (C1)

ACCORD FORT

Le diagnostic de CSP, dans sa forme habituelle d'atteinte des « grosses » voies biliaires, est retenu en présence d'une cholestase chronique et d'anomalies typiques des voies biliaires en cholangio-IRM, et en l'absence de cause de cholangite sclérosante secondaire (4,5).

Le mode de révélation est extrêmement variable. Schématiquement le diagnostic doit être évoqué dans trois grandes circonstances :

- symptomatologie « biliaire » (angiocholite, ictère, douleurs de l'hypocondre droit ou prurit)
- tableau de maladie du foie, très habituellement chronique et cholestatique (éventuellement au stade de cirrhose)
- anomalies des tests hépatiques chez des malades asymptomatiques (ou avec des symptômes non spécifiques : asthénie, pesanteur de l'hypocondre droit).

Environ 50% des patients ont des symptômes cliniques (5). La présentation sur un mode biliaire est particulièrement évocatrice si elle survient chez un homme jeune et/ou atteint d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Il existe une cholestase, le plus souvent anictérique (phosphatases alcalines, GGT, ASAT et ALAT, bilirubine totale et conjuguée). Des phosphatases alcalines normales n'éliminent pas le diagnostic. Les transaminases peuvent être modérément augmentées (< 5N sauf au décours immédiat d'une angiocholite). Une augmentation importante des transaminases (> 5N) doit faire suspecter une hépatite auto-immune associée (syndrome de chevauchement). Une augmentation de la bilirubine totale à prédominance conjuguée (sauf au décours immédiat d'une angiocholite) traduit une maladie à un stade évolué.

Un bilan immunologique doit compléter ces tests hépatiques simples mais plus dans le cadre du diagnostic différentiel que positif. Le bilan auto-immun doit comprendre le dosage des IgG et la recherche des auto-anticorps « hépatiques » habituels : anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-microsome de type 1 et anti-mitochondrie (ces derniers uniquement pour exclure formellement une cholangite biliaire primitive devant une cholestase chronique alors que la présence des premiers doit faire évoquer une possible hépatite auto-immune associée) ainsi

que les p-ANCA dont la sensibilité est toutefois très variable et la spécificité faible (surtout en cas d'association à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin) et les anticorps anti-transglutaminase (association possible à une maladie cœliaque). Une augmentation polyclonale des IgG sériques > 20 g/l doit faire suspecter un syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune mais peut aussi être observée en cas de cirrhose constituée.

Il existe des anomalies radiologiques des voies biliaires évocatrices de cholangite sclérosante.

La cholangio-IRM avec examen systématique du pancréas a remplacé la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) diagnostique (6). L'IRM est le plus souvent faite après une échographie abdominale qui est l'examen radiologique de première intention devant une cholestase chronique, mais dont la normalité n'exclut pas le diagnostic de cholangite sclérosante. La cholangio-IRM permet de mettre en évidence des sténoses le plus souvent multiples alternant avec des dilatations habituellement modérées, des canaux biliaires intra et/ou extra-hépatiques. Les aspects observés sont très variables, incluant des aspects diverticulaires ou kystiques (7). La technique 3D est la modalité recommandée car elle permet d'obtenir des images de meilleure résolution que la technique 2D et autorise des reconstructions multiplanaires (8). L'injection de gadolinium n'est pas constante mais est faite habituellement en cas de suspicion de cholangiocarcinome et dans les formes évoluées. Cette IRM doit être biliaire mais également hépatique (étude du parenchyme) et abdominale. L'étude du pancréas à la recherche de signes évocateurs de pancréatite auto-immune doit être systématique. Un protocole strict et standardisé de réalisation de la cholangio-IRM est recommandé (8).

Une erreur « classique » est d'interpréter comme sténose sous-hilaire l'empreinte de l'artère hépatique lors de son croisement avec la voie biliaire. Le diagnostic différentiel est souvent difficile avec un cholangiocarcinome (qui peut compliquer les CSP), et parfois avec des anomalies des voies biliaires acquises voire congénitales (maladie de Caroli, lymphome, tuberculose, cavernome portal). En cas d'anomalies des voies biliaires uniquement intra-hépatiques, peuvent être discutées une cirrhose ou plus rarement une infiltration du foie par une affection maligne, une granulomatose ou une amylose (9).

D'une manière générale, l'interprétation des cholangio-IRM des CSP est souvent délicate et la prise d'avis auprès de centres spécialisés doit être encouragée (8). La cholangio-IRM est normale dans la CSP avec atteinte exclusive des petits canaux biliaires.

QUESTION 2

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR ÉLIMINER UNE CHOLANGITE SCLÉROSANTE SECONDAIRE ?

- 1. La recherche de causes de cholangite sclérosante secondaire repose sur le contexte clinique et la réalisation systématique d'un dosage des IgG4 sériques et d'une sérologie VIH (C1)**
- 2. La description du pancréas en IRM à la recherche de signes évocateurs de pancréatite auto-immune doit être systématique (C1)**

ACCORD FORT

L'interrogatoire doit rechercher des antécédents de chirurgie (ou d'endoscopie) biliaire, des arguments en faveur d'une pancréatite ou d'une maladie systémique qui feraient évoquer une cholangite secondaire (4,10). Un examen clinique complet doit bien sûr être réalisé.

Des IgG4 élevées doivent faire évoquer une cholangite à IgG4, notamment devant un ictère d'apparition rapide chez un homme de plus de 50 ans et si des anomalies pancréatiques sont associées. Cependant, seules des valeurs > 4N sont spécifiques (11). Le dosage systématique des IgG4 sériques est recommandé lors du diagnostic initial de toute « cholangite sclérosante » (12). En effet, la cholangiographie des cholangites sclérosantes secondaires n'a pas de caractéristiques très spécifiques (hormis peut-être un épaississement de la paroi de la voie biliaire principale > 2,5 mm dans les cholangites à IgG4). La description du pancréas en IRM à la recherche de signes évocateurs de pancréatite auto-immune doit être systématique.

Une hyperéosinophilie majeure doit faire évoquer une cholangite à éosinophiles. Une sérologie VIH doit compléter le bilan pour éliminer les exceptionnelles cholangites du SIDA.

Il faut noter que la corrélation entre les signes biologiques, histologiques et radiologiques est faible. En particulier, la cholestase biologique (notamment l'augmentation des phosphatases alcalines) peut être absente. En conséquence, le diagnostic de CSP doit être évoqué devant toute anomalie chronique des tests hépatiques restant d'étiologie indéterminée après le bilan habituel.

QUESTION 3

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR ÉVALUER LA SÉVÉRITÉ DE LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE ?

- 1. Pour évaluer la sévérité de la cholangite sclérosante primitive, les méthodes non-invasives recommandées sont la mesure de la bilirubine totale, de l'activité des phosphatases alcalines, de l'albumine, du taux de prothrombine et la numération plaquettaire, ainsi que l'échographie abdominale et/ou l'IRM biliaire et abdominale et la mesure de l'élasticité hépatique (B1)**
- 2. Aucune méthode en elle-même ne permet d'établir un pronostic précis à l'échelon individuel (B1)**

ACCORD FORT

La CSP est une maladie difficilement modélisable dont la médiane de survie était classiquement de 9 à 12 ans après l'affirmation du diagnostic, mais atteint désormais 18, voire 21 ans dans les séries récentes en population générale (14). Les facteurs pronostiques sont moins bien établis que dans la cholangite biliaire primitive et l'utilisation des modèles pronostiques est déconseillée pour un patient donné (12). Toutefois, des modèles utilisant des données obtenues de façon non-invasive sont en cours de développement (15-17).

De façon simple et pragmatique, on peut retenir que les critères essentiels de sévérité (hors cholangiocarcinome) sont, outre les signes cliniques habituels de cirrhose, l'existence d'une fibrose extensive, d'une bilirubine ou de phosphatases alcalines élevées. En effet, une élévation des phosphatases alcalines supérieure à 1,5 voire 1,3 fois la valeur supérieure de la normale est associée à un pronostic défavorable (18). En pratique, l'évaluation de la sévérité de la CSP repose en partie sur les examens habituels communs à toute maladie chronique du foie : biologie (bilirubine, albumine, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, plaquettes) et échographie abdominale (dysmorphie, signes d'hypertension portale). L'échographie abdominale permet également de vérifier l'absence de nodule hépatique en cas de cirrhose suspectée et d'anomalie de la paroi de la vésicule biliaire.

LES PARTICULARITÉS DE LA CSP CONCERNANT LES EXAMENS NON-INVASIFS SONT LES SUIVANTES :

- **IRM biliaire et hépatique.** L'IRM est la méthode non invasive permettant d'établir une cartographie des anomalies biliaires et notamment des sténoses très serrées (parfois appelées « dominantes ») de la voie biliaire principale et des canaux hépatiques droit et gauche pouvant faire poser l'indication d'un traitement endoscopique. Il n'existe pas de consensus sur la définition en IRM de ces sténoses serrées. Toutefois, une perte de calibre > 75% par comparaison à la voie biliaire immédiatement sous-jacente a été proposée (19). Les éléments suivants, dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, dysmorphie et signes d'hypertension portale, ont une valeur pronostique en termes d'aggravation radiologique et de survie sans complications (19) et doivent être systématiquement indiqués. L'IRM recherche également la présence de calculs dans les voies biliaires et surtout des éléments en faveur d'un cholangiocarcinome, dont le diagnostic est très difficile. L'examen soigneux de la paroi vésiculaire doit être systématique (8).
- **Marqueurs de fibrose :**
 - La mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® est corrélée au degré de fibrose hépatique et au stade histologique de la maladie (20).
 - La performance de la mesure de l'élasticité hépatique pour le dépistage de la cirrhose (> 14,4 kPa) est excellente (statistique C ≥ 0,90) (20-22).
 - Néanmoins le pourcentage d'échec ou de mesure non fiable (interquartile des valeurs > 30% de la médiane) de la mesure de l'élasticité hépatique peut atteindre 20%. En outre, les valeurs augmentent en cas de cholestase marquée (21).
 - La mesure de l'élasticité hépatique est recommandée par l'EASL-ALEH (niveau B2) pour l'évaluation initiale de la gravité de la maladie et doit donc remplacer la ponction-biopsie hépatique pour l'évaluation du stade à chaque fois que cela est possible (23).
 - La mesure de l'élasticité hépatique au diagnostic a une valeur pronostique. Une valeur > 9,9 kPa permet de classer le patient dans un stade avancé de la maladie, qui est associé à un risque élevé de décompensation hépatique, de transplantation hépatique ou de décès à moyen ou long terme (20).
 - L'expérience avec des techniques de mesure de l'élasticité hépatique autres que le FibroScan® est beaucoup plus limitée. Toutefois, la mesure de l'élasticité hépatique par résonance magnétique tend à se développer aux Etats Unis (24).
 - Le Fibrotest® et le Fibromètre® ne sont pas validés dans la CSP. Aucun marqueur sanguin de diagnostic de la fibrose hépatique n'a été rigoureusement validé dans la CSP. Cependant, le Enhanced Liver Fibrosis (ELF®) score a une valeur pronostique (25, 26).

- Détection de varices œsophagiennes nécessitant un traitement. Les critères de Baveno VI (pas de nécessité d'endoscopie œso-gastroduodénale si la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® < 20 kPa et plaquettes > 150000/mm³) (27) ont été récemment évalués dans la CSP et semblent applicables dans la CSP, voire les critères élargis < 25 kPa et plaquettes > 110000/mm³) (28).

QUESTION 4

QUELLES MALADIES EXTRA-HÉPATIQUES FAUT-IL RECHERCHER DANS LE BILAN DE LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE ?

1. Le bilan initial de la cholangite sclérosante primitive doit comporter la recherche systématique des maladies extra-hépatiques suivantes (A1) :

- **maladie inflammatoire chronique de l'intestin (coloscopie totale avec biopsies étagées)**
- **ostéoporose (densitométrie osseuse)**
- **dysthyroïdies (TSH)**
- **maladie cœliaque (anticorps anti-transglutaminase)**

ACCORD FORT

Plusieurs affections extra-hépatiques sont associées à la CSP. La CSP est associée à un risque d'ostéoporose fracturaire. Une ostéoporose est observée chez 15% des patients et une ostéopénie chez 41% (32). Une densitométrie osseuse doit être réalisée au moment du diagnostic (5). Une carence en vitamine D doit être recherchée et corrigée. Le diagnostic des maladies extra-hépatiques associées repose sur les signes cliniques d'appel et systématiquement sur la coloscopie totale avec biopsies étagées (examen invasif). Lors du bilan initial, un dosage de la TSH et la recherche d'anticorps anti-transglutaminase est également recommandée.

QUESTION 5

QUELLE EST LA PLACE DES EXAMENS NON-INVASIFS DANS LE DÉPISTAGE DU CHOLANGIOCARCINOME ?

- 1. Aucune méthode non-invasive ne peut être recommandée avec certitude (D1)**
- 2. Une IRM avec utilisation d'un produit de contraste est souhaitable dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic de cholangite sclérosante primitive si l'IRM initiale a été réalisée sans produit de contraste (D2)**
- 3. Une imagerie annuelle de la paroi vésiculaire (échographie ou IRM) est recommandée (C2)**
- 4. En raison de sa faible performance diagnostique pour le diagnostic de cholangiocarcinome, un dosage régulier du Ca 19-9 n'est pas recommandé (C1)**

ACCORD FORT

Une crainte permanente est la survenue d'un cholangiocarcinome qui peut être présent dès le diagnostic de CSP (30 à 50% des cholangiocarcinomes sont diagnostiqués dans la première année de connaissance de la CSP) notamment chez les patients ayant des sténoses biliaires serrées (29). Les grandes séries médicales suggèrent que l'incidence annuelle (au-delà de la première année suivant le diagnostic de CSP) du cholangiocarcinome est de l'ordre de 0,6 à 1,5% (14).

Les seuls facteurs de risque établis sont un âge plus élevé au diagnostic de CSP et un antécédent de cancer du colon (14). Une cholécystectomie est recommandée pour tout polype vésiculaire > 8 mm en raison d'un risque élevé de transformation maligne (5).

IRM

Le diagnostic radiologique du cholangiocarcinome est extrêmement difficile en raison des anomalies préexistantes des voies biliaires. Une aggravation clinique ou biologique peut survenir en l'absence de tout cholangiocarcinome. Les anomalies radiologiques évocatrices (mais inconstantes et rarement franches aux stades débutants) sont, outre l'apparition d'une masse tumorale (qui peut être intrahépatique), une lacune intracanalair polypoïde d'au moins un cm, un épaississement localisé supérieur à 4 mm de la paroi biliaire et la majoration d'une dilatation ou d'une sténose biliaire. Une prise de contraste de la paroi biliaire est recherchée bien que non spécifique (9). En raison du sur-risque observé la première année après le diagnostic de CSP, une IRM avec utilisation d'un produit de contraste est systématiquement recommandée dans les 6 premiers mois suivant le diagnostic de CSP si l'IRM initiale a été réalisée sans produit de contraste (8). Une IRM annuelle systématique est la pratique habituelle des centres spécialisés..

MARQUEURS TUMORAUX : CA 19-9

Les marqueurs tumoraux sériques le plus souvent utilisés en pratique clinique sont essentiellement le Ca 19-9 et, à un moindre degré, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE). L'index Ca 19-9 + (ACE x 40) supérieur à 400 U a été décrit comme ayant une bonne performance pour le diagnostic de cholangiocarcinome chez les patients CSP en attente de transplantation, mais la spécificité et la sensibilité de ces marqueurs sont médiocres (30). En effet, une augmentation modérée de l'ACE (< 3N) peut être observée en cas de maladie chronique du foie et une élévation importante du Ca 19-9 peut être en rapport avec une cholestase bénigne intra ou extrahépatique (notamment en cas d'angiocholite). A l'inverse, le Ca 19-9 n'est pas exprimé chez les patients Lewis antigène négatifs (5 à 10%) et n'augmente donc pas en cas de cholangiocarcinome (31). Il est toutefois intéressant de disposer d'une valeur initiale lors du diagnostic de CSP. D'autres biomarqueurs semblent intéressants mais leur utilisation n'est pas encore validée (31). Les recommandations internationales les plus récentes ne recommandent plus le dosage régulier et systématique du Ca 19-9 en raison de sa très faible performance diagnostique (13).

PET SCAN

La sensibilité du Pet Scan est élevée dans les formes tumorales mais faible dans les formes infiltrantes et les angiocholites sont à l'origine de faux positifs. L'utilisation systématique du Pet Scan pour le diagnostic de cholangiocarcinome n'est donc pas recommandée (13), mais peut-être proposée en seconde intention.

L'UTILISATION DE MÉTHODES INVASIVES (prélèvements cytologiques ou histologiques endo-biliaires) est nécessaire pour obtenir un diagnostic de certitude du cholangiocarcinome (6).

QUESTION 6

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE SUIVI D'UNE CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE (HORS DÉPISTAGE DU CHOLANGIOCARCINOME) ET À QUELLE FRÉQUENCE FAUT-IL LES PROPOSER ?

- 1. Tous les 6 mois, il est recommandé un examen clinique, des tests hépatiques simples et une biologie usuelle (C2)**
- 2. Tous les ans, il est recommandé :**
 - **une imagerie du foie et des voies biliaires (IRM hépatique et biliaire) (C2)**
 - **une mesure de l'élasticité hépatique (B2)**
 - **un dosage sérique de la vitamine D (C2)**
- 3. Tous les 2 à 4 ans, il est recommandé une ostéodensitométrie (B1)**
- 4. Au stade de cirrhose, la surveillance habituelle est recommandée (A1)**

ACCORD FORT

Le suivi de la CSP a pour but :

- d'identifier les patients ayant une évolution défavorable afin d'adapter les modalités de traitement et de suivi
- de dépister précocement les complications hépato-biliaires de la maladie notamment la survenue d'un cholangiocarcinome, d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire
- de reconnaître et traiter les complications extra-hépatiques, notamment le cancer du colon en cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin associée.

Ce suivi repose sur des examens non-invasifs intégrant l'évaluation clinique, biologique, radiologique et la mesure de l'élasticité hépatique mais certains examens invasifs sont indispensables, en particulier la coloscopie totale avec biopsies étagées. Malheureusement, aucune stratégie de surveillance de la CSP n'a été clairement validée (hormis pour la surveillance du colon). Les sociétés savantes ont cependant émis des recommandations dont le niveau de preuve est toutefois faible (4,5,13).

SUIVI DE LA MALADIE HÉPATIQUE

Une surveillance biologique semestrielle associée à un examen clinique est recommandée. Le suivi sous traitement des tests hépatiques sanguins de routine (bilirubine totale et conjuguée, phosphatases alcalines, transaminases, albumine, numération plaquettaire et taux de prothrombine) contribue à identifier les patients à risque d'évolution défavorable. Les paramètres les plus importants sont la bilirubine et les phosphatases alcalines. En effet, bien que des critères de réponse satisfaisante à l'acide ursodésoxycholique (qui n'est pas d'utilisation systématique dans tous les pays) n'aient pas été déterminés, un objectif raisonnable est l'obtention d'une bilirubine totale normale et de phosphatases alcalines inférieures à 1,5N. En effet, les phosphatases alcalines inférieures à 1,5N de façon persistante (avec ou sans traitement) semblent associées à une meilleure survie sans transplantation hépatique (33).

La vitesse de progression de l'élasticité hépatique au cours de la CSP est un facteur prédictif d'événements graves (décès, transplantation hépatique, complications cirrhotiques). Une progression $> 1,3$ kPa/an multiplie par 10,4 le risque d'événements (20). Ceci signifie que l'élasticité hépatique peut être utilisée comme un marqueur indirect de la progression de la maladie.

Sur la base de ces résultats, l'EASL-ALEH recommande depuis 2015 l'utilisation de la mesure de l'élasticité hépatique dans la surveillance de la CSP (23). Le rythme de cette surveillance et les valeurs pronostiques précises de progression sont néanmoins à définir, notamment en fonction du degré de sévérité initiale de la maladie. Une augmentation importante de l'élasticité hépatique ne doit toutefois pas être interprétée de façon isolée. Les résultats non fiables (IQR/M $> 0,30$) (34) ne doivent pas être considérés. En cas d'augmentation isolée de l'élasticité hépatique ou lorsque les critères de fiabilité ne sont pas remplis, la répétition de l'examen à 3 mois peut être proposée.

Dans l'état actuel de nos connaissances, une surveillance annuelle de l'élasticité hépatique peut être recommandée. Les valeurs de l'élasticité hépatique et des plaquettes permettent de réévaluer régulièrement les indications d'endoscopie œso-gastroduodénale selon les critères de Baveno VI.

MALADIE OSSEUSE

Une densitométrie osseuse doit être réalisée tous les 2 à 4 ans selon la perte de densité osseuse initiale, du risque fracturaire et des facteurs de risque associés (âge, tabac, corticoïdes, sédentarité, index de masse corporelle bas et maladie inflammatoire chronique de l'intestin) (5). Une carence en vitamine D doit être recherchée de façon annuelle et éventuellement corrigée.

MALADIE DU COLON

En raison du risque carcinologique accru et de l'incertitude sur l'ancienneté réelle de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin, les recommandations internationales sont de réaliser une coloscopie tous les 1 à 2 ans en cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn) dès le diagnostic de CSP associée et de façon moins établie tous les 5 ans en l'absence initiale de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (5,13).

CAS PARTICULIERS

CSP au stade de cirrhose. Les recommandations générales concernant le dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques doivent être appliquées en sus des recommandations faites ci-dessus. La survenue de carcinome hépatocellulaire est en effet un événement bien documenté chez les patients ayant une CSP au stade de cirrhose.

CSP des petits canaux. La surveillance par IRM peut sans doute être allégée, par exemple sous forme d'une IRM à 1 an puis seulement tous les 3 ans car cette forme a un meilleur pronostic (se rapprochant de celui de la cholangite biliaire primitive) avec un risque minime de cholangiocarcinome et n'évolue que rarement vers une forme classique de CSP des « grands canaux » (35).

QUESTION 7

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES EN CAS D'ÉVÈNEMENT CLINIQUE OU BIOLOGIQUE ?

Les recommandations suivantes peuvent être faites (C1) :

- 1. Pour rechercher un cholangiocarcinome : imagerie en coupes avec injection de produit de contraste, Ca 19-9, Pet scan en seconde intention, puis réunion de concertation pluridisciplinaire**
- 2. Pour rechercher une sténose biliaire serrée ou une lithiase biliaire pouvant éventuellement bénéficier d'un traitement endoscopique : cholangio IRM puis réunion de concertation pluridisciplinaire**
- 3. Pour rechercher une hépatite autoimmune ou une hépatotoxicité médicamenteuse (en particulier du traitement de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin) : interrogatoire, biologie incluant recherche d'auto-anticorps et dosage pondéral des IgG**

ACCORD FORT

En cas d'évènement clinique (altération de l'état général, douleur, prurit, ictère, angiocholite) ou biologique (majoration des anomalies biologiques), en dehors du cadre strict de la surveillance systématique, les questions suivantes doivent être posées avec un rôle important, mais non exclusif, des examens non-invasifs (les examens indiqués en italique sont invasifs) :

- existe-t-il des arguments en faveur d'un cholangiocarcinome ? (imagerie en coupes avec injection de produit de contraste, Ca 19-9, *prélèvements endobiliaires voire cholangioscopie*, Pet scan)
- existe-t-il une sténose biliaire serrée ou une lithiase biliaire pouvant éventuellement bénéficier d'un traitement endoscopique ? (imagerie puis réunion de concertation pluridisciplinaire)
- existe-t-il des arguments en faveur d'une hépatite autoimmune ou d'une hépatotoxicité médicamenteuse (en particulier du traitement de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin) ? (interrogatoire, biologie, *ponction-biopsie hépatique*)
- quelle est l'observance au traitement par acide ursodésoxycholique ? (interrogatoire, voire chromatographie des acides biliaires.)

QUESTION 8

SUR QUELS CRITÈRES FAUT-IL ADRESSER UN PATIENT À UN CENTRE DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE AU COURS DE LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE ?

Les critères d'éligibilité à la transplantation hépatique au cours de la cholangite sclérosante primitive sont (B1) :

- 1. Des signes de décompensation de la cirrhose (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie digestive par hypertension portale)**
- 2. Un score MELD supérieur ou égal à 15, ou une bilirubine totale supérieure ou égale à 80 µmol/l pendant au moins 6 mois (en l'absence de possibilité de traitement endoscopique)**
- 3. Les indications particulières à la cholangite sclérosante primitive sont :**
 - **la survenue d'angiocholites à répétition (« idéalement » avec septicémie prouvée)**
 - **le cholangiocarcinome péri-hilaire de moins de 3 cm sans adénopathies**

ACCORD FORT

QUESTION 9

QUELLE EST LA PLACE DES MÉTHODES INVASIVES (PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE, CHOLANGIO-PANCRÉATOGRAPHIE RÉTROGRADE ENDOSCOPIQUE, COLOSCOPIE) AU COURS DE LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE ?

- 1. La ponction-biopsie hépatique n'est pas indispensable au diagnostic de cholangite sclérosante primitive mais est indiquée en cas de suspicion de syndrome de chevauchement (hépatite auto-immune / cholangite sclérosante primitive) ou de cholangite sclérosante primitive des petits canaux (cholangio-IRM normale) (B1)**

2. La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique n'a pas de place pour le diagnostic de cholangite sclérosante primitive mais est indiquée à visée thérapeutique ou pour la réalisation de prélèvements endo-biliaires en cas de suspicion de cholangiocarcinome (après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire) (A1)

3. Une coloscopie totale (avec biopsies étagées) est recommandée :

- **lors du diagnostic initial de toute cholangite sclérosante primitive (B1)**
- **dans le suivi, de façon annuelle si le diagnostic de maladie inflammatoire chronique de l'intestin a été porté (A1) et tous les 5 ans dans les autres cas (D2)**

ACCORD FORT

Les examens non-invasifs (associés à la clinique) jouent un rôle majeur mais non exclusif dans les différentes étapes de la prise en charge des CSP. Cependant, au moindre doute diagnostique ou au cours du suivi de la maladie, il ne faut pas hésiter à avoir recours à des méthodes invasives, encore très utiles, comme par exemple la ponction-biopsie hépatique. Les indications formelles de la ponction-biopsie hépatique sont :

- suspicion de CSP des petits canaux biliaires (cholangiographie normale)
- augmentation importante des transaminases et/ou des IgG (association à hépatite auto-immune ?) (4,5,13).

RÉFÉRENCES

1. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:1161-70.
2. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298-323.
3. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018;391:2547-59.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
5. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of G. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-59; quiz 660.
6. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol* 2017;66:1265-81.
7. Nguyen L, Cazzagon N, Corpechot C, El Mouhadi S, Lemoine S, Chazouilleres O, Arrive L. Intrahepatic cystic biliary dilatation constitutes a significant prognostic factor in patients with primary sclerosing cholangitis. *Eur Radiol* 2019;29:1460-8.
8. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J, IPSCSG MRIwgot. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology* 2017;66:1675-88.
9. Arrive L, Ruiz A, El Mouhadi S, Azizi L, Monnier-Cholley L, Menu Y. MRI of cholangitis: traps and tips. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:757-70.
10. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063-74.
11. Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-54.
12. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-78.
13. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68:1356-78.
14. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013;58:2045-55.
15. de Vries EM, Wang J, Williamson KD, Loefflang MM, Boonstra K, Weersma RK, et al. A novel prognostic model for transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2018;67:1864-9.
16. Goode EC, Clark AB, Mells GF, Srivastava B, Spiess K, Gelson WTH, et al. Factors Associated With Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and Development and Validation of a Risk Scoring System. *Hepatology* 2019;69:2120-35.
17. Eaton JE, Vesterhus M, McCauley BM, Atkinson EJ, Schlicht EM, Juran BD, et al. Primary Sclerosing Cholangitis Risk Estimate Tool (PREsTo) Predicts Outcomes of the Disease: A Derivation and Validation Study Using Machine Learning. *Hepatology* 2020;71:214-24.
18. de Vries EM, Wang J, Loefflang MM, Boonstra K, Weersma RK, Beuers UH, et al. Alkaline phosphatase at diagnosis of primary sclerosing cholangitis and 1 year later: evaluation of prognostic value. *Liver Int* 2016;36:1867-75.
19. Ruiz A, Lemoine S, Carrat F, Corpechot C, Chazouilleres O, Arrive L. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. *Hepatology* 2014;59:242-50.
20. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, 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.
21. Ehken H, Wroblewski R, Corpechot C, Arrive L, Rieger T, Hartl J, et al. Validation of Transient Elastography and Comparison with Spleen Length Measurement for Staging of Fibrosis and Clinical Prognosis in Primary Sclerosing Cholangitis. *PLoS One* 2016;11:e0164224.
22. Krawczyk M, Ligocka J, Ligocki M, Raszeja-Wyszomirska J, Milkiewicz M, Szparecki G, et al. Does transient elastography correlate with liver fibrosis in patients with PSC? Laennec score-based analysis of explanted livers. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1407-12.
23. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
24. Eaton JE, Dzyubak B, Venkatesh SK, Smyrk TC, Gores GJ, Ehman RL, et al. Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1184-90.
25. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, Schrupf E, Nygard S, Godang K, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015;62:188-97.
26. de Vries EMG, Farkkila M, Milkiewicz P, Hov JR, Eksteen B, Thorburn D, et al. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multi-centre study. *Liver Int* 2017;37:1554-61.
27. 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.

28. Moctezuma-Velazquez C, Saffioti F, Tasayco-Huaman S, Casu S, Mason A, Roccarina D, et al. Non-invasive Prediction of High-risk Varices in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:446-52.
29. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, Johnson GJ, Wittmann J, Pereira SP. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1051-8.
30. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Loof L, Ryden BO, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999;30:669-73.
31. Wannhoff A, Gotthardt DN. Recent developments in the research on biomarkers of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:236-43.
32. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, Keach JC, Lindor KD, Bjornsson E, Koch A. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011;140:180-8.
33. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;58:329-34.
34. Boursier J, Zarski JP, de Lédinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182-91.
35. Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H, Ponsioen CY, et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology* 2017;152:1975-84 e 1978.

8 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE

Coordonnateur : Sara Lemoinne (APHP, Hôpital Saint Antoine)

Rédacteurs : Alexandra Heurgue (CHU Reims), Bertrand Hanslik (Montpellier), Jérôme Gournay (CHU Nantes), Eric Nguyen-Khac (CHU Amiens)

Correspondance : Dr Sara Lemoinne, Service d'Hépatologie, APHP Saint Antoine, Paris.

Email : sara.lemoine@aphp.fr

L'hépatite auto-immune (HAI), ou plutôt les HAI, forment un groupe hétérogène de maladies de causes inconnues, caractérisées par des lésions hépatocytaires nécrotico-inflammatoires, la présence d'auto-anticorps particuliers et une grande sensibilité au traitement corticoïde. Il est important pour le clinicien de savoir en faire le diagnostic car l'HAI est une maladie dont l'évolution spontanée est potentiellement grave (cirrhose, décès ou transplantation hépatique) alors que l'évolution sous traitement est habituellement très favorable.

QUESTION 1

QUELS SONT LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES NON-INVASIFS D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE ?

- 1. Le diagnostic d'hépatite auto-immune repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biochimiques, immunologiques et histologiques, après avoir éliminé les autres causes d'hépatopathies (A1)**
- 2. Les arguments biologiques sont une élévation des transaminases et des IgG (B1)**
- 3. Les arguments immunologiques sont la positivité des auto-anticorps : anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-microsome de type 1, anti-cytosol ou anti-Soluble Liver Antigen (B1)**
- 4. L'élimination des diagnostics différentiels, en particulier une hépatite médicamenteuse, est indispensable pour le diagnostic d'hépatite auto-immune (B2)**

ACCORD FORT

Le diagnostic d'HAI doit être évoqué chez tout patient qui a une maladie aiguë ou chronique du foie. Il n'existe pas de signes pathognomoniques d'HAI. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques, après avoir éliminé les autres causes d'hépatopathie (1).

L'HAI affecte le plus souvent la femme jeune, mais peut toucher les deux sexes, quels que soient l'âge ou l'origine ethnique. La symptomatologie est très variable allant d'une perturbation asymptomatique des tests hépatiques (chez un tiers des patients) jusqu'à une hépatite aiguë, parfois fulminante (1). Les symptômes sont non spécifiques : asthénie (85% des cas), arthralgies, douleurs de l'hypochondre droit, anorexie, nausées, prurit, ictère. Le signe physique le plus fréquent est une hépatomégalie. Une cirrhose est présente chez un tiers des patients au moment du diagnostic (1). Des manifestations auto-immunes extra-hépatiques sont présentes chez 15 à 50% des cas, parfois révélatrices. Par un interrogatoire et un examen physique complet, il convient donc de rechercher une maladie auto-immune associée : thyroïdite auto-immune, vitiligo, polyarthrite rhumatoïde, diabète de type 1, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, psoriasis, lupus systémique, syndrome de Sjögren, maladie cœliaque... (1). Pour faire le diagnostic d'HAI, il est important d'exclure les autres causes de maladie du foie. L'examen clinique doit donc rechercher des arguments en faveur de diagnostics différentiels, notamment des arguments en faveur d'une hépatite virale ou d'une stéatopathie métabolique. De plus, l'interrogatoire doit minutieusement rechercher la prise de médicaments, premièrement pour éliminer une hépatite médicamenteuse, qui peut en tout point mimer une HAI, et deuxièmement pour rechercher une HAI déclenchée par la prise d'un médicament, tel que la minocycline ou la nitrofurantoïne... (2).

Les tests biologiques suivants doivent être pratiqués : dosage des transaminases (ASAT et ALAT), dosage des phosphatases alcalines, de la GGT, de la bilirubine totale et conjuguée, une électrophorèse des protéines

plasmatiques avec un dosage des gammaglobulines et un dosage pondéral des immunoglobulines G (IgG). Le plus souvent, l'HAI se manifeste biologiquement par une élévation des transaminases (d'amplitude variable) plus ou moins de la bilirubine associée à une élévation des gammaglobulines, en particulier des IgG. L'élévation des transaminases est le témoin de l'activité inflammatoire. La présence d'une hyper-gammaglobulinémie, en particulier d'une élévation des IgG, est variable, génétiquement déterminée. L'absence d'hyper-gammaglobulinémie et d'élévation des IgG, observée chez 15 à 25% des patients, ne remet pas en cause le diagnostic d'HAI (1). La présence d'une cholestase biologique, définie au minimum par une augmentation des phosphatases alcalines au-dessus de la valeur supérieure de la normale (N), associée ou non à une augmentation concomitante de la bilirubine doit faire évoquer un syndrome de chevauchement avec une cholangite biliaire primitive ou une cholangite sclérosante primitive (1).

Le bilan auto-immun doit comprendre une recherche par immunofluorescence indirecte d'anticorps anti-nucléaires, d'anti-muscle lisse, d'anti-microsome de type 1, d'anti-cytosol, et une recherche par ELISA d'anti-Soluble Liver Antigen (1). Les anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse, et anti-microsome de type 1 sont les plus fréquents, détectés par immunofluorescence indirecte sur coupes tissulaires de foie/rein/estomac de rat. Le seuil de positivité retenu est une détection à une dilution d'au moins 1/40. La présence d'auto-anticorps n'est pas constante. Il existe des formes d'HAI séronégatives. Aucun de ces auto-anticorps n'est spécifique et chacun d'entre eux peut être présent dans diverses autres hépatopathies (notamment hépatite chronique C, stéatopathie métabolique, hépatite médicamenteuse).

Il existe 2 types d'HAI, ayant des profils épidémiologiques et évolutifs différents, qui sont définis en fonction des anticorps présents :

- type 1 avec présence d'anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse ou anti-Soluble Liver Antigen
- type 2 avec présence d'anticorps anti-microsome de type 1 ou anti-cytosol.

En cas de cholestase associée, il faut rechercher la présence d'anticorps spécifiques de la cholangite biliaire primitive (anticorps anti-mitochondrie, anti-gp210, anti-sp100) dont la positivité est en faveur d'un syndrome de chevauchement d'une HAI avec une cholangite biliaire primitive (1).

En présence de perturbations des tests biologiques hépatiques, une échographie abdominale doit être réalisée systématiquement, à la recherche d'un diagnostic différentiel. Il n'existe pas de signe de l'HAI sur l'échographie. En cas d'hépatopathie évoluée, l'échographie peut mettre en évidence une dysmorphie hépatique et des signes d'hypertension portale. En cas de cholestase biologique, si les anticorps spécifiques de la cholangite biliaire primitive sont absents, il faut rechercher un syndrome de chevauchement d'une HAI avec une cholangite sclérosante primitive. Ce dernier doit être recherché par la présence de lésions typiques des voies biliaires sur la cholangio-IRM. La cholangio-IRM doit être systématique chez les enfants atteints d'HAI car le syndrome de chevauchement HAI-cholangite sclérosante primitive est fréquemment observé dans la population pédiatrique (1, 3). De la même façon, du fait de la fréquente association cholangite sclérosante primitive et maladie inflammatoire chronique de l'intestin, la cholangio-IRM doit être systématique en cas d'HAI associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

QUESTION 2

AU COURS DU DIAGNOSTIC D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE, QUAND EST RECOMMANDÉE LA RÉALISATION D'UNE PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE ?

1. L'histologie hépatique est indispensable pour faire le diagnostic positif d'hépatite auto-immune (A1)

ACCORD FORT

L'histologie hépatique est indispensable pour faire le diagnostic positif d'HAI (1,4,5). Elle permet de rechercher :

- des lésions typiques ou compatibles avec le diagnostic d'HAI
- des lésions biliaires associées en faveur d'un chevauchement avec une cholangite biliaire primitive ou une cholangite sclérosante primitive
- d'éliminer un diagnostic différentiel.

Il est nécessaire que la ponction-biopsie soit de bonne qualité, permettant d'examiner au moins 11 espaces porte. La voie percutanée doit être privilégiée en l'absence de troubles de la coagulation ou d'ascite. Le diagnostic anatomopathologique d'HAI n'est pas toujours aisé, aucune lésion histologique n'étant pathognomonique. Les lésions typiques d'HAI sont une hépatite d'interface avec un infiltrat lympho-plasmocytaire affectant la lame d'hépatocytes bordant les espaces porte et pouvant s'étendre dans le lobule, la formation de rosettes hépatocytaires, une emperipolèse (pénétration des lymphocytes ou plasmocytes dans les hépatocytes) (3). Les lésions d'hépatite chronique avec infiltrat lymphocytaire sans lésions typiques d'HAI sont compatibles avec le diagnostic d'HAI (6). Une atteinte centro-lobulaire prédominante a été décrite dans les formes aiguës (7). Chez un tiers des adultes et chez près de la moitié des enfants atteints d'une HAI, la ponction-biopsie hépatique réalisée pour faire le diagnostic montre un stade de cirrhose (1). Le score simplifié (tableau 1) a une bonne sensibilité (> 80%) et une bonne spécificité (> 90%) pour le diagnostic d'HAI (6). Il peut donc apporter une aide au clinicien mais la synthèse des arguments cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques reste essentielle. Ce score ne peut pas être appliqué en cas d'hépatite aiguë sévère ni en cas de syndrome de chevauchement.

QUESTION 3

AU COURS DU DIAGNOSTIC D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE, FAUT-IL UTILISER LES SCORES DIAGNOSTIQUES ?

1. Le score simplifié est un argument supplémentaire à la synthèse des arguments cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques pour porter le diagnostic d'hépatite auto-immune (B1)
2. Le score simplifié ne peut pas être appliqué en cas d'hépatite aiguë sévère ni en cas de syndrome de chevauchement (B1)

ACCORD FORT

Plusieurs scores ont été établis dans le but d'aider le clinicien à faire le diagnostic d'HAi (3,6,8). Le score simplifié (tableau 1) a une bonne sensibilité (> 80%) et une bonne spécificité (> 90%) pour le diagnostic d'HAi (6). Il peut donc apporter une aide au clinicien mais la synthèse des arguments cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques reste essentielle. Ce score ne peut pas être appliqué en cas d'hépatite aiguë sévère ni en cas de syndrome de chevauchement.

Tableau 1. Score diagnostique simplifié (6)

VARIABLE	SEUIL	POINTS
Anticorps anti-nucléaires ou anti-muscle lisse	$\geq 1/40$	1
Anticorps anti-nucléaires ou anti-muscle lisse ou anticorps anti-microsome de type 1 ou anticorps anti-Soluble Liver Antigen	$\geq 1/80$ $\geq 1/40$ Positif	2
IgG	$> N$	1
	$> 1,1 N$	2
Histologie hépatique (nécessité de la présence d'une hépatite)	Compatible avec HAI	1
	Typique d'HAi	2
Absence d'hépatite virale	Oui	2
TOTAL :		≥ 6 HAI probable ≥ 7 HAI certaine

N : limite supérieure de la normale

QUESTION 4

QUAND ET COMMENT FAUT-IL RECHERCHER UN SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE AVEC UNE CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE ?

- 1. La présence d'une cholestase doit faire évoquer un syndrome de chevauchement avec une cholangite biliaire primitive (C1)**
- 2. Le syndrome de chevauchement avec une cholangite biliaire primitive doit être recherché par la présence d'anticorps spécifiques de la cholangite biliaire primitive : anticorps anti-mitochondrie, anti-gp210, anti-sp100 (C1)**
- 3. Le diagnostic de syndrome de chevauchement hépatite auto-immune - cholangite biliaire primitive peut être retenu si au moins 2 critères principaux sur 3 sont présents pour chaque maladie (C1)**
 - **Critères hépatite auto-immune**
 - ALAT supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale
 - IgG supérieures à 20 g/l ou présence d'anticorps anti-muscle lisse ou anti-ADN double-brin
 - présence d'une hépatite d'interface lymphocytaire modérée à sévère sur l'histologie hépatique (critère obligatoire)
 - **Critères cholangite biliaire primitive :**
 - cholestase : élévation des phosphatases alcalines
 - présence d'anticorps spécifiques (anticorps anti-mitochondrie, anti-gp210, anti-sp100)
 - présence de lésions florides des canaux biliaires sur l'histologie hépatique

ACCORD FORT

L'HAI est parfois associée une autre maladie auto-immune du foie (syndrome de chevauchement), posant des problèmes diagnostiques. En effet, une HAI peut précéder ou venir compliquer une cholangite biliaire primitive ou plus rarement une cholangite sclérosante primitive. Le syndrome de chevauchement doit être évoqué en cas de

cholestase biologique (définie au minimum par des phosphatases alcalines $> N$). En cas de cholestase, il convient de rechercher en première intention un syndrome de chevauchement HAI - cholangite biliaire primitive par la présence d'anticorps spécifiques de la cholangite biliaire primitive : anticorps anti-mitochondrie, anti-gp210, anti-sp-100. Pour le syndrome de chevauchement HAI - cholangite biliaire primitive, les critères diagnostiques suivants ont été proposés : présence pour chaque maladie d'au moins 2 des 3 critères principaux cités ci-dessous (9). Il est à noter que pour l'HAI, le critère histologique est obligatoire.

CRITÈRES POUR L'HAI :

- ALAT $> 5 N$
- IgG > 20 g/l ou présence d'anticorps anti-muscle lisse ou anti-ADN double brin
- Présence d'une hépatite d'interface sur l'histologie hépatique (critère obligatoire)

CRITÈRES POUR LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE :

- Cholestase : phosphatases alcalines $> N$
- Présence d'anticorps spécifiques (anticorps anti-mitochondrie, anti-gp210 ou anti-sp100)
- Présence de lésions florides des canaux biliaires sur l'histologie hépatique

QUESTION 5

QUAND ET COMMENT FAUT-IL RECHERCHER UN SYNDROME DE CHEVAUchement D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE AVEC UNE CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE ?

- 1. En cas de cholestase, si les anticorps spécifiques de la cholangite biliaire primitive sont absents, il faut rechercher un syndrome de chevauchement avec une cholangite sclérosante primitive (C1)**
- 2. Le syndrome de chevauchement avec une cholangite sclérosante primitive doit être recherché par la présence de lésions typiques des voies biliaires sur la cholangio-IRM (C1)**
- 3. La cholangio-IRM doit être systématique en cas d'hépatite auto-immune associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (D2)**
- 4. La cholangio-IRM doit être systématique chez les enfants atteints d'hépatite auto-immune (C1)**

5. Si la cholestase apparaît au cours du suivi de l'hépatite auto-immune et que les critères ne sont pas réunis pour poser le diagnostic de syndrome de chevauchement hépatite auto-immune - cholangite biliaire primitive et que la cholangio-IRM ne montre pas de lésion caractéristique des voies biliaires, la réalisation d'une nouvelle ponction-biopsie hépatique est recommandée (B1)

ACCORD FORT

En cas de cholestase biologique, si les anticorps spécifiques de la cholangite biliaire primitive sont absents, il faut alors rechercher un syndrome de chevauchement HAI - cholangite sclérosante primitive. Ce dernier doit être recherché par la présence de lésions typiques des voies biliaires sur la cholangio-IRM. La cholangio-IRM doit être systématique chez les enfants atteints d'HAI car le syndrome de chevauchement HAI - cholangite sclérosante primitive est fréquemment observé dans la population pédiatrique (1,3). De la même façon, du fait de la fréquente association entre cholangite sclérosante primitive et maladie inflammatoire chronique de l'intestin, la cholangio-IRM doit être systématique en cas d'HAI associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Si la cholestase apparaît au cours du suivi de l'HAI et que les critères ne sont pas réunis pour poser le diagnostic de syndrome de chevauchement HAI - cholangite biliaire primitive et que la cholangio-IRM ne montre pas de lésion caractéristique des voies biliaires, la réalisation d'une nouvelle ponction-biopsie doit être discutée.

QUESTION 6

QUELLES MALADIES EXTRA-HÉPATIQUES FAUT-IL RECHERCHER LORS DU BILAN D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE ?

1. Lors du bilan initial d'une hépatite auto-immune, il est recommandé la recherche systématique des maladies extra-hépatiques suivantes (A1) :

- dysthyroïdies par le dosage de la TSH
- maladie cœliaque par le dosage des anticorps anti-transglutaminase
- ostéoporose par densitométrie osseuse

ACCORD FORT

QUESTION 7

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR ÉVALUER LA SÉVÉRITÉ D'UNE L'HÉPATITE AUTO-IMMUNE ?

- 1. Les tests biochimiques (transaminases, bilirubine totale, taux de prothrombine, albumine, plaquettes) et l'échographie abdominale sont recommandés pour évaluer la sévérité de l'hépatite auto-immune (A1)**
- 2. Les marqueurs sanguins de diagnostic de la fibrose hépatique ne sont pas recommandés au cours de l'hépatite auto-immune (D1)**
- 3. La mesure de l'élasticité hépatique n'est pas recommandée à la phase aiguë de l'hépatite auto-immune (D1)**

ACCORD FORT

L'âge au diagnostic de l'HAI a une valeur pronostique. En effet, un âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 60 ans est un facteur de mauvais pronostic (10,11). La cirrhose est un facteur de mauvais pronostic de l'HAI (12). A l'examen clinique, il faut donc rechercher des signes de cirrhose et a fortiori des signes de cirrhose décompensée : bord inférieur du foie ferme et tranchant, angiomes stellaires, circulation veineuse collatérale, érythrose palmaire, ascite. En cas d'hépatite aiguë, il faut rechercher des signes d'insuffisance hépatocellulaire : un ictère et une encéphalopathie hépatique. L'HAI induite par un médicament est associée à un moindre risque de cirrhose ainsi qu'à un plus faible risque de rechute (2).

Les examens biochimiques nécessaires à l'évaluation initiale de la gravité de la maladie doivent comprendre : transaminases, bilirubine totale et conjuguée, taux de prothrombine, albumine, numération plaquettaire. En cas de taux de prothrombine abaissé, il faut compléter le bilan par le dosage de l'INR, du facteur V et de la créatinine. L'élévation de la bilirubine totale et l'absence de diminution de la bilirubine totale au cours du temps (1,3) ainsi que le taux de prothrombine abaissé (14) sont les principaux marqueurs de mauvais pronostic. La diminution de l'albumine est également un critère de gravité (11). Les transaminases très élevées ($> 10N$) sont un facteur de bon pronostic (15).

La présence d'anticorps anti-Soluble Liver Antigen pourrait être associée à une diminution de la survie (10) mais ces données doivent être confirmées. Le génotype HLA pourrait apporter des éléments pronostiques (allèle DRB1*04:01 de bon pronostic (10) et allèle HLA-DRB1*03 :01 de mauvais pronostic (16)) mais sa réalisation n'est pas recommandée en pratique courante.

L'échographie abdominale initiale permet de rechercher des signes de cirrhose : dysmorphie hépatique, signes directs ou indirects d'hypertension portale. L'échographie abdominale permet également de vérifier l'absence de nodule hépatique suspect de carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose.

Les marqueurs sanguins de diagnostic de la fibrose hépatique validés pour les autres causes de maladie chronique du foie (Fibrotest®, APRI, FIB-4) ont une performance insuffisante au cours de l'HAI (17,18). L'élasticité hépatique mesurée

par FibroScan® est significativement corrélée au degré de fibrose histologique au cours de l'HAI, avec un seuil proposé à 16 kPa pour le diagnostic de cirrhose (17,19). Néanmoins, la performance de la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® pour évaluer la fibrose au cours de l'HAI est seulement valable en phase de rémission. En effet, quand l'hépatite est active, la performance de la mesure de l'élasticité hépatique est insuffisante car sa valeur est davantage corrélée à l'inflammation qu'à la fibrose (19). La mesure de l'élasticité hépatique ne peut donc pas être recommandée pour apprécier la gravité de la maladie à la phase initiale de la prise en charge.

L'examen histologique du foie est recommandé pour le diagnostic positif de la maladie et peut également fournir des informations à visée pronostique. L'évaluation de la fibrose au moment du diagnostic doit toujours être faite. Cependant, du fait des lésions de nécrose, la fibrose peut être surestimée. La fibrose peut être évaluée de manière analogue à la fibrose des hépatites virales, selon le score METAVIR de fibrose. La présence d'une cirrhose sur l'histologie est un facteur de mauvais pronostic (10). Il n'existe pas de score histologique d'activité particulier à l'HAI. Le score Hepatitis Activity Index, score général d'activité de toutes les hépatites, a été proposé par les recommandations de l'EASL (20). L'histologie hépatique a aussi pour but de rechercher la présence d'une maladie biliaire associée à l'HAI (syndrome de chevauchement). Les patients avec syndrome de chevauchement HAI - cholangite biliaire primitive auraient un risque plus élevé de cirrhose et de transplantation hépatique par rapport aux patients avec HAI seule (21).

En cas de cirrhose, le dépistage des varices œsophagiennes doit se faire par endoscopie œso-gastroduodénale. Les critères de Baveno VI ne peuvent pas être appliqués aux patients atteints d'HAI car les données concernant les patients atteints d'HAI sont encore trop préliminaires (22).

QUESTION 8

QUAND ET COMMENT FAUT-IL SURVEILLER LE TRAITEMENT D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE ?

- 1. La surveillance doit être rapprochée à l'instauration du traitement avec un bilan clinique et biologique hebdomadaire le premier mois. Par la suite, le rythme de la surveillance est à adapter à la réponse au traitement, progressivement espacé jusqu'à une consultation tous les 3 à 6 mois pendant la phase d'entretien (C1)**
- 2. La mesure de l'élasticité hépatique par le FibroScan® pourrait être utilisée pour évaluer la sévérité de la maladie (avec un seuil proposé à 16 kPa pour le diagnostic de cirrhose) mais seulement en phase de rémission (C2)**
- 3. Un suivi à vie est préconisé, même après l'arrêt du traitement (B1)**

ACCORD FORT

Le traitement de l'HAI repose sur un traitement immunosuppresseur qui est d'abord administré en traitement d'attaque (corticostéroïdes) relayé ensuite par un traitement de fond (azathioprine).

L'objectif du traitement de l'HAI est d'obtenir une amélioration clinique et une rémission biologique, définie par la normalisation des transaminases et du taux sérique des IgG (1). L'absence de réponse au traitement est un facteur de mauvais pronostic (12). Le rythme de la surveillance est rapproché à l'instauration du traitement avec un bilan clinique (ictère, asthénie, douleurs articulaires) et biologique (ALAT, ASAT, bilirubine, GGT, phosphatases alcalines, taux de prothrombine, albumine, gammaglobulines et IgG) hebdomadaire le premier mois. Par la suite, la surveillance est adaptée à la réponse, avec une consultation tous les 1 à 3 mois, puis tous les 6 à 12 mois au long cours (examen clinique, bilan hépatique, et dosage des IgG), dans la phase d'entretien. En cas de cirrhose, la surveillance habituelle est semestrielle avec une échographie abdominale pour dépister le carcinome hépatocellulaire. Un suivi régulier à vie est également préconisé, même après l'arrêt du traitement.

QUESTION 9

COMMENT ÉVALUER LA RÉPONSE AU TRAITEMENT D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE ?

- 1. La réponse au traitement doit être évaluée par l'amélioration clinique (régression des symptômes) et biologique (normalisation des transaminases et des IgG) (B1)**
- 2. Chez les patients avec une réponse biochimique incomplète, le dosage sérique des 6-Thioguanine Nucleotides (6-TGN) est recommandé pour permettre d'adapter la dose d'azathioprine (C1)**

ACCORD FORT

Pour certains patients, avec une réponse biochimique incomplète, le dosage sérique des 6-Thioguanine Nucleotides (6-TGN) pourrait permettre d'adapter la dose d'azathioprine (23). L'utilité clinique du suivi des auto-anticorps n'a pas été montrée chez les patients atteints d'HAI. En cas de cholestase soit persistante sous traitement soit d'apparition nouvelle, il faut rechercher la présence d'anticorps anti-mitochondrie, anti-gp210 et anti-sp100 en faveur d'une cholangite biliaire primitive associée à l'HAI (syndrome de chevauchement). Si les anticorps spécifiques de la cholangite biliaire primitive sont négatifs, il est recommandé de réaliser une cholangio-IRM à la recherche d'une cholangite sclérosante primitive associée (syndrome de chevauchement).

QUESTION 10

COMMENT ÉVALUER LA TOLÉRANCE AU TRAITEMENT D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE ?

- 1. A chaque consultation, la tolérance du traitement doit être évaluée par l'examen clinique (interrogatoire, poids, tension artérielle) et par la réalisation d'examens biologiques simples (glycémie, numération formule sanguine, tests hépatiques, ionogramme sanguin) (B1)**
- 2. L'ostéodensitométrie doit être réalisée à l'instauration du traitement et doit être répétée tous les 2 à 4 ans en cas de corticothérapie prolongée (B1)**
- 3. Aucune recommandation ne peut être faite concernant le dépistage du déficit en Thiopurine Methyl Transférase avant le début du traitement par azathioprine (D1)**

ACCORD FORT

Le suivi clinique comporte l'évaluation de l'observance et la recherche des effets indésirables du traitement, concernant les corticostéroïdes (effets dermatologiques, prise de poids, hyperglycémie, hypokaliémie) et l'azathioprine (complications infectieuses, pancréatique et médullaire). Il n'y a pas de consensus sur le dépistage du déficit en Thiopurine Methyl Transférase, homozygote (fréquence rare à 0,3%) ou hétérozygote (fréquence de 10%), pouvant être à l'origine d'effets indésirables graves liés à un défaut du métabolisme de la 6-mercaptopurine, provenant de la dégradation de l'azathioprine. Néanmoins, et du fait de la gravité potentielle de la toxicité à l'azathioprine, l'EASL et l'AASLD recommandent le génotypage, s'il est accessible (1,4). L'HAI touche préférentiellement la femme jeune. Au cours du suivi de la patiente, il est important de discuter d'un éventuel projet de grossesse, afin que celle-ci puisse se dérouler dans les meilleures conditions (maladie hépatique suffisamment contrôlée, traitement compatible avec la grossesse).

Devant le risque ostéopéniant de la corticothérapie, Il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie à l'instauration du traitement puis tous les 2 à 4 ans selon le risque osseux et le type de traitement (corticothérapie prolongée) (1).

QUESTION 11

AU COURS DU SUIVI D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE, QUAND EST RECOMMANDÉE LA RÉALISATION D'UNE PONCTION- BIOPSIE HÉPATIQUE ?

1. Au cours du suivi d'une hépatite auto-immune, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique doit être discutée en cas de réponse incomplète au traitement ou en cas de suspicion de syndrome de chevauchement (B1)

ACCORD FORT

La réponse biochimique est obtenue dans 80% des cas par le traitement d'attaque (1). Dans cette situation favorable, et à distance (≥ 2 ans), la ponction-biopsie hépatique de contrôle n'est pas nécessaire (24), bien que parfois il persiste une inflammation hépatique histologique malgré une rémission biochimique complète (23). L'histologie hépatique est par contre utile et contributive en cas de réponse incomplète au traitement (1). Elle est aussi indiquée en cas de suspicion de syndrome de chevauchement (1).

QUESTION 12

LES MÉTHODES NON-INVASIVES SONT-ELLES SUFFISANTES POUR DÉCIDER DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT D'UNE HÉPATITE AUTO-IMMUNE ?

1. Chez les patients non cirrhotiques, il est possible de se baser sur les méthodes non-invasives (transaminases normales, IgG inférieures à 12 g/l, absence d'élévation des valeurs de l'élasticité hépatique) pour arrêter le traitement sans faire de ponction-biopsie hépatique (D1)

ACCORD FORT

Après avoir obtenu la rémission biochimique (normalisation des transaminases et des IgG), il est recommandé de poursuivre le traitement d'entretien pendant au moins 2 ans (1,4). À l'arrêt du traitement, le risque de rechute est élevé, estimé à 75% à 3 ans. Plus la durée du traitement d'entretien est longue, plus le risque de rechute diminue. Les principaux facteurs de risque de rechute sont la présence d'une cirrhose et la présence d'une inflammation résiduelle sur l'histologie hépatique. C'est pourquoi la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique

était auparavant recommandée avant l'arrêt du traitement. Plus récemment, d'autres facteurs ont été montrés comme étant associés au risque de rechute : un délai de réponse biologique supérieur à 5 mois, une concentration de gammaglobulines sériques avant traitement supérieure à 30 g/l, la présence d'anticorps anti-Soluble Liver Antigen et une durée de traitement trop courte (5). A l'inverse, les transaminases inférieures à la moitié de la normale et des IgG inférieures à 12 g/l à l'arrêt du traitement ont été rapportées comme prédictives de l'absence de rechute (24). Ces données, associées aux données récentes sur la performance de l'élasticité hépatique en phase de rémission (19) autorisent désormais à se baser sur les méthodes non-invasives pour décider d'arrêter le traitement sans faire de ponction-biopsie hépatique. D'ailleurs, une étude récente a montré que le fait de réaliser une ponction-biopsie hépatique avant d'arrêter le traitement ne modifiait pas le risque de rechute de l'HAi (25). Chez les patients cirrhotiques, le traitement ne doit pas être arrêté.

RÉFÉRENCES

1. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.
2. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010;51:2040-8.
3. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
4. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-213.
5. Gleeson D, Heneghan MA, British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011;60:1611-29.
6. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
7. Hofer H, Oesterreicher C, Wrba F, Ferenci P, Penner E. Centrilobular necrosis in autoimmune hepatitis: a histological feature associated with acute clinical presentation. *J Clin Pathol* 2006;59:246-9.
8. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
9. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
10. Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, et al. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2015;62:1524-35.
11. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2013;57:2399-406.
12. Hoeroldt B, McFarlane E, Dube A, Basumani P, Karajeh M, Campbell MJ, et al. Long-term outcomes of patients with autoimmune hepatitis managed at a nontransplant center. *Gastroenterology* 2011;140:1980-9.
13. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Onishi T, Okamoto R, Sakai N, et al. Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1347-53.
14. Werner M, Wallerstedt S, Lindgren S, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:457-67.
15. Al-Chalabi T, Underhill JA, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Effects of serum aspartate aminotransferase levels in patients with autoimmune hepatitis influence disease course and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1389-95.
16. van Gerven NM, de Boer YS, Zwiers A, Verwer BJ, Drenth JP, van Hoek B, et al. HLA-DRB1*03:01 and HLA-DRB1*04:01 modify the presentation and outcome in autoimmune hepatitis type-1. *Genes Immun* 2015;16:247-52.
17. Xu Q, Sheng L, Bao H, Chen X, Guo C, Li H, et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:639-44.
18. Abdollahi M, Pouri A, Ghojzadeh M, Estakhri R, Somi M. Non-invasive serum fibrosis markers: A study in chronic hepatitis. *Bioimpacts* 2015;5:17-23.
19. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *J Hepatol* 2016;65:769-75.
20. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
21. Martínez Casas OY, Díaz Ramírez GS, Marín Zuluaga JI, Santos Ó, Muñoz Maya O, Donado Gómez JH, et al. Autoimmune hepatitis - primary biliary cholangitis overlap syndrome. Long-term outcomes of a retrospective cohort in a university hospital. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:544-52.
22. Maurice JB, Brodtkin E, Arnold F, Navaratnam A, Paine H, Khawar S, et al. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J Hepatol* 2016;65:899-905.
23. Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, Schneider S, McFarlane E, Gleeson D, et al. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012;56:1401-8.
24. Hartl J, Ehlken H, Weiler-Normann C, Sebode M, Kreuels B, Pannicke N, et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;62:642-6.
25. Guirguis J, Alonso Y, Lopez R, Carey W. Well-controlled autoimmune hepatitis treatment withdrawal may be safely accomplished without liver-biopsy guidance. *Gastroenterology Report* 2018;6:284-90.

9 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE HYPERTENSION PORTALE

Coordonnateur : Dominique Thabut (APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière)

Rédacteurs : Charlotte Bouzbib (APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière), Delphine Weil (CHU Besançon), Christophe Cassinotto (CHU Montpellier), Frédéric Oberti (CHU Angers), Laurent Castéra (APHP, Hôpital Beaujon), Marika Rudler (APHP-Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière), Thomas Serste (CHU Bruxelles), Christophe Bureau (CHU Toulouse)

Correspondance. Pr Dominique Thabut, Service d'Hépatogastroentérologie, APHP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Email : dominique.thabut@aphp.fr

Chez les patients qui ont des facteurs de risque d'hépatopathie chronique, savoir diagnostiquer l'hépatopathie chronique avancée/cirrhose compensée est important afin de mettre en place une surveillance adaptée et de prévenir, si besoin, les complications. L'hypertension portale (HTP) est une des principales complications de l'hépatopathie chronique avancée/cirrhose. De la même façon, savoir identifier les patients avec HTP significative est important pour savoir mettre en place une surveillance adéquate et, si besoin, des traitements préventifs des complications. A l'inverse, identifier les patients qui n'ont pas d'HTP significative permet d'alléger leur surveillance. Jusqu'à récemment, les moyens d'identifier les patients avec hépatopathie chronique avancée/cirrhose compensée et HTP significative étaient invasifs : ponction-biopsie hépatique et mesure du gradient de pressions hépatiques ; cela constituait un frein au dépistage et à la prévention. Depuis 15 ans, des moyens non-invasifs ont été développés, qui permettent de simplifier le diagnostic et la prise en charge des patients.

QUESTION 1

COMMENT DÉFINIR UNE HÉPATOPATHIE CHRONIQUE AVANCÉE / CIRRHOSE PAR LES MÉTHODES NON-INVASIVES ?

- 1. Des signes d'hypertension portale cliniques (circulation veineuse collatérale), biologique (thrombopénie) et radiologiques (splénomégalie, voies de dérivations) sont fortement évocateurs du diagnostic d'hépatopathie chronique avancée ou de cirrhose compensée chez les patients à risque d'hépatopathie chronique (A1)**
- 2. En l'absence de ces signes, chez les patients à risque d'hépatopathie chronique, une valeur d'élasticité hépatique supérieure à 15 kPa est fortement évocatrice du diagnostic d'hépatopathie chronique avancée ou de cirrhose compensée (A1)**
- 3. Chez les patients à risque d'hépatopathie chronique, une valeur d'élasticité hépatique < 10 kPa ou de Fibrotest® $\leq 0,58$ ou de Fibromètre® $\leq 0,786$ permettent d'écarter une hépatopathie chronique avancée/cirrhose (A2)**

ACCORD FORT

La définition de la cirrhose est histologique. Elle peut être absente sur la ponction-biopsie d'un patient qui a pourtant une fibrose F4 et qui est donc à risque de développer des complications justifiant d'un dépistage régulier (HTP, carcinome hépatocellulaire). La notion d'hépatopathie chronique avancée a été définie lors de la dernière conférence de consensus de Baveno VI (1), et s'applique aux patients ayant une hépatopathie chronique avec des signes de fibrose sévère -ou une cirrhose compensée- avec ou sans signe d'HTP.

Les signes d'HTP peuvent être cliniques, biologiques et/ou radiologiques. L'examen physique est informatif s'il révèle une circulation veineuse collatérale abdominale, qui a une valeur pronostique intrinsèque (2) ou une ascite. La présence d'une thrombopénie est fortement évocatrice d'HTP. En imagerie, l'échographie Doppler, le scanner ou l'IRM suffisent à faire le diagnostic d'HTP (quelle que soit la cause de l'hépatopathie chronique) s'ils montrent des voies de dérivations porto-systémiques (reperméabilisation de la veine paraombilicale, varices œsophagiennes (VO), gastriques, shunts spléno-rénaux). L'existence d'un flux porte hépatofuge en Doppler (expliqué par la résistance à l'écoulement du flux portal causée par le bloc intra-hépatique qui entraîne un ralentissement des vitesses portales, une perte de la variation respiratoire physiologique du flux portal (3) et dans les formes sévères, une inversion du flux) a une spécificité de 100% pour affirmer la présence d'une HTP significative (1,4). Grâce à son excellente résolution spatiale, le scanner est à ce jour l'examen le plus performant pour cartographier l'ensemble du réseau veineux collatéral. Bien que la splénomégalie ne soit pas spécifique de l'HTP, la taille de la rate doit être systématiquement mesurée. La splénomégalie est liée à l'augmentation de la pression veineuse dans la veine splénique mais également à une fibrose et hyperplasie tissulaire. La splénomégalie entraîne à son tour une majoration du flux veineux splénique qui va aggraver l'HTP par le biais de mécanismes de congestion

du système porte et d'hyperplasie fibrotique du tissu lymphoïde dont les rôles respectifs ne sont pas clairement élucidés (5,6). La prévalence de la splénomégalie chez les patients avec cirrhose et HTP n'excède pas 60%, ce qui ne permet pas de retenir ce signe, pris de façon isolé, comme utile pour le dépistage de l'HTP. De même, la relation entre splénomégalie et HTP ou VO est trop ténue pour avoir un intérêt clinique (7,8). D'autres signes ont été décrits mais ne sont pas spécifiques (7) parmi lesquels : une dilatation des veines gastriques gauche/courte, un ralentissement du flux ou une augmentation du diamètre de la veine porte au-delà de 13 mm au niveau du hile hépatique (lorsque l'HTP est sévère, le développement de volumineuses voies de dérivation va dériver le flux sanguin du tronc porte, entraînant une diminution secondaire du calibre du tronc porte), une diminution des variations respiratoires des veines spléniques et mésentériques supérieures, des modifications du flux dans les artères hépatique, splénique, rénales). La sensibilité de l'échographie-Doppler pour le diagnostic d'HTP n'excède pas 70% (9).

En l'absence de ces signes, les marqueurs non-invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique peuvent être utiles pour identifier les patients ayant une hépatopathie chronique avancée ou une cirrhose compensée. La mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® est performante pour identifier -et pour exclure- la présence d'une cirrhose chez les patients ayant une hépatopathie chronique avancée pour la plupart des causes, même si la majorité des données proviennent de patients avec une hépatopathie de cause virale (10). En conséquence, c'est la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® qui a été largement acceptée par le panel d'experts du consensus de Baveno VI pour définir l'hépatopathie chronique avancée du foie/cirrhose de façon non invasive (1). Il est admis qu'une valeur > 15 kPa est fortement évocatrice de ce diagnostic (1,11). Le diagnostic de cirrhose peut être suspecté entre 10 et 15 kPa, notamment en cas de valeur > 12,5 kPa (12) mais des explorations complémentaires sont nécessaires pour l'affirmer. Chez les patients à risque d'hépatopathie chronique, une valeur d'élasticité < 10 kPa (1), un Fibrotest® ≤ 0,58, ou un Fibromètre® ≤ 0,786 (13,14) permettent d'exclure une hépatopathie chronique avancée/ cirrhose.

QUESTION 2

QUAND RECHERCHER UNE HYPERTENSION PORTALE CHEZ UN PATIENT AVEC HÉPATOPATHIE CHRONIQUE AVANCÉE /CIRRHOSE ?

- 1. Lors du diagnostic d'hépatopathie chronique avancée/cirrhose, des signes cliniques (circulation veineuse collatérale), biologique (thrombopénie), et radiologiques (splénomégalie, voies de dérivations) d'hypertension portale doivent être recherchés systématiquement (A1)**
- 2. Lorsqu'une décision thérapeutique doit être prise (chirurgie hépatique ou non hépatique notamment), des signes d'hypertension portale doivent être recherchés systématiquement. La place des méthodes non-invasives, notamment de la mesure de l'élasticité hépatique, n'est pas clairement définie (D1)**

ACCORD FORT

QUESTION 3

COMMENT DÉFINIR L'HYPERTENSION PORTALE SIGNIFICATIVE PAR LES MÉTHODES NON-INVASIVES ?

- 1. Aucune méthode non-invasive n'est recommandée pour définir l'hypertension portale significative (B2)**
- 2. La présence de voies de dérivations porto-systémiques ou d'une inversion du flux porte sur les examens radiologiques suffit à affirmer la présence d'une hypertension portale cliniquement significative (B1)**

ACCORD FORT

L'HTP cliniquement significative est définie par l'existence d'un gradient de pressions veineuses hépatiques ≥ 10 mmHg, obtenu par cathétérisme des veines hépatiques. Les principaux écueils de cette méthode sont son caractère invasif et sa relative difficulté technique qui en font une méthode réservée aux centres experts. La présence de signes cliniques ou radiologiques sus-cités suffit à affirmer la présence d'une HTP significative, mais leur absence ne permet pas de l'exclure. L'identification, par une approche non-invasive, des patients avec hépatopathie chronique avancée/cirrhose ayant une HTP significative est un enjeu majeur pour le clinicien. La mesure de l'élasticité hépatique ne permet pas de quantifier l'HTP, à la différence du gradient de pressions dont certaines valeurs seuils ont été associées à des événements cliniques significatifs (augmentation de la mortalité en cas de valeur > 16 mmHg (15), risque d'échec du traitement endoscopique de l'hémorragie digestive liée à l'HTP en cas de valeur > 20 mmHg (16)). A ce jour, aucune méthode non-invasive ne permet de définir l'HTP significative.

QUESTION 4

COMMENT IDENTIFIER LES PATIENTS QUI NE SONT PAS À RISQUE DE DÉVELOPPER DES COMPLICATIONS ?

- 1. La mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques par cathétérisme hépatique est la méthode de référence pour le diagnostic d'hypertension portale cliniquement significative, définie par un gradient supérieur ou égal à 10 mmHg (A2)**

2. Les patients avec hépatopathie chronique (hors maladies vasculaires) ayant une élasticité hépatique inférieure à 10 kPa sont à faible risque de développer des complications de l'hypertension portale (A1)

ACCORD FORT

Concernant la prédiction du risque de développement de complications de l'HTP par des méthodes non-invasives, c'est la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® qui a été la plus étudiée. Dans la série de Vergniol et al, le seuil de 9,5 kPa était clairement associé au pronostic, avec une survie à 5 ans de 96% versus 77% pour les patients qui avaient une élasticité hépatique respectivement $\leq 9,5$ kPa ou $> 9,5$ kPa (17).

QUESTION 5

COMMENT IDENTIFIER LES PATIENTS À RISQUE IMPORTANT D'HYPERTENSION PORTALE SIGNIFICATIVE ?

1. La présence d'une hypertension portale cliniquement significative peut être fortement suspectée lorsque l'élasticité hépatique est supérieure ou égale à 20 kPa (A1)

ACCORD FORT

Les performances de la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® pour identifier les patients à risque important d'HTP significative sont très bonnes. La méta-analyse de Shi et al (18) portant sur 5 études (420 patients) attribuait à cette technique une AUROC de 0,93. Des résultats similaires ont été obtenus par You et al (19). La force de la corrélation entre élasticité hépatique et gradient de pressions semble toutefois diminuer quand ce dernier est supérieur à 10 à 12 mmHg (20). Les valeurs ≥ 21 kPa sont très spécifiques d'HTP significative (12,19,21-25) et le seuil de 20 à 25 kPa est habituellement retenu pour en porter le diagnostic (1,26). A noter que la majorité des patients inclus dans les études étaient atteints de cirrhose virale ou alcoolique, ce qui rend délicate la généralisation des résultats aux autres causes de cirrhose représentées en plus faible proportion. Plusieurs études longitudinales (17,24,25,27,28) et une méta-analyse (29) ont montré qu'une élasticité hépatique élevée était associée à la survenue de complications de la cirrhose. Dans la série de Robic et al, aucun patient ayant une élasticité < 21 kPa n'a eu de complication liée à l'HTP au cours d'un suivi de 2 ans, et ce même seuil (> 20 kPa) était aussi pertinent que la mesure d'un gradient ≥ 10 mmHg pour prédire la survenue d'une décompensation (25). Dans la série de Vergniol et al, les patients avec une élasticité hépatique > 20 kPa avaient une survie de seulement 66% (17). Il persiste une « zone grise » entre 10 et 20 kPa au sein de laquelle le risque de développer des complications est mal défini. Les données concernant les performances de la mesure de l'élasticité hépatique (30) et splénique (31) en « shear wave » pour la prédiction du risque de complications sont encourageantes mais très préliminaires. La combinaison de la mesure de l'élasticité hépatique au diamètre splénique et au taux de plaquettes a généré des scores de risque d'HTP : le « liver stiffness-spleen diameter to platelet ratio score, LSPS » et le portal hypertension risk score (21) qui ont également d'excellentes performances diagnostiques pour l'HTP significative (21,32,33). Les résultats de la mesure

de l'élasticité hépatique peuvent être faussés par l'existence d'une obésité ou d'espaces intercostaux étroits. La mesure de l'élasticité hépatique pSWE (21,34), 2D-SWE (35-37) et résonance magnétique (38-40) permettent de contourner les obstacles techniques rencontrés par le FibroScan®. Une méta-analyse récente de quatre études a montré des performances prometteuses pour le diagnostic de l'HTP significative de la mesure de l'élasticité hépatique couplée à l'échographie (AUROC 0,84, sensibilité 79%, spécificité 82%) (41) qui devront être confirmées, notamment concernant la valeur seuil et les critères de qualité de la mesure (37). La fiabilité de ces techniques alternatives semble au moins équivalente à celle de la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® mais le nombre limité d'études, la présence d'unités (m/s ou kPa) et d'échelles de grandeur différentes de celles de la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan®, ne permettent pas à ce jour d'émettre de recommandations précises sur les valeurs seuils permettant d'orienter vers une HTP significative (20). Des corrélations significatives entre le gradient de pressions et des paramètres hémodynamiques mesurés en IRM ont été observées dans des études pilotes (40,42-44) mais doivent être confirmées dans des cohortes de validation. Ces techniques ultra-spécialisées ne sont pas utilisables en soins courants.

De nombreuses études ont montré que l'élasticité splénique était significativement corrélée au gradient de pressions hépatiques, et ce quelle que soit la technique utilisée : IRM (40,45-47), FibroScan® (31,35), p-SWE (48), ou 2D-SWE (35-37,49,50). Une méta-analyse récente suggère que l'élasticité splénique a une bonne capacité à discriminer les patients qui ont une HTP significative, avec cependant une hétérogénéité significative entre les études (51). Dans la plupart de ces études, la corrélation avec le gradient de pressions hépatiques était significativement meilleure avec la mesure de l'élasticité splénique qu'avec la mesure de l'élasticité hépatique. La mesure de l'élasticité splénique, bien que très prometteuse, est confrontée cependant en pratique à de nombreux écueils. Premièrement, elle est réalisée avec des outils paramétrés pour l'élasticité hépatique. La dureté du parenchyme splénique étant bien plus élevée que celle du foie, la mesure de l'élasticité hépatique atteint fréquemment sa valeur maximale de 75 kPa sans discrimination possible au-delà (52,53). Deuxièmement, la rate est en général plus petite que le foie, plus mobile en raison de la proximité du ventricule gauche, et d'une façon générale moins bien visualisable par voie intercostale gauche que ne l'est le foie par voie intercostale droite, ce qui peut causer de plus grandes difficultés à réaliser des mesures valides, notamment pour des techniques ayant besoin d'une excellente résolution spatiale comme la mesure de l'élasticité hépatique par 2D-SWE (38). Les données sur la mesure de l'élasticité splénique restent encore préliminaires et de nombreuses études sont nécessaires pour évaluer sa plus-value, notamment en combinaison avec la mesure de l'élasticité hépatique ou d'autres marqueurs biologiques. Pour ces différentes raisons, son utilisation en routine ne peut être recommandée en 2020. L'étude rétrospective multicentrique internationale « ANTICIPATE » a permis d'élaborer un modèle pronostique à partir de combinaisons de marqueurs non-invasifs, pour la prédiction du risque individuel d'HTP significative (33). Dans cette large série, le LSPS (Liver stiffness spleen size-to-platelet ratio) et un modèle combinant la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® et le taux de plaquettes étaient les plus performants. Des valeurs de LSPS de 0,75, 1,70 et 2,65 étaient associées à un risque d'HTP significative de respectivement 20, 50, et 80%. Les patients ayant une élasticité hépatique < 25 kPa et des plaquettes normales avaient un risque d'HTP significative de 17%. En revanche, la prévalence de l'HTP significative chez les patients avec élasticité hépatique < 25 kPa et thrombopénie était de 40 à 60%. Dans cette série, la cause de la cirrhose n'avait pas d'influence sur les résultats. Des données similaires ont été retrouvées par Kitson et al (28). Ces résultats sont prometteurs et devront être confirmés plus largement.

Les performances des marqueurs sanguins de diagnostic de la fibrose hépatique pour le diagnostic de l'HTP significative sont modestes (54,55) et leur intérêt dans cette indication reste à montrer. Les données concernant l'évaluation non-invasive du risque de complications dans certaines situations particulières (chirurgie hépatique et non hépatique, traitements radiologiques du carcinome hépatocellulaire, chimiothérapie systémique par exemple) sont rares et ne permettent pas de conclusions robustes.

QUESTION 6

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES QUI PERMETTENT D'ÉVITER LE DÉPISTAGE ENDOSCOPIQUE DES VARICES ŒSOPHAGIENNES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HÉPATOPATHIE CHRONIQUE AVANCÉE /CIRRHOSE ?

1. La numération plaquettaire combinée à la mesure de l'élasticité hépatique évaluée par FibroScan® permet d'éviter le dépistage des varices œsophagiennes chez certains patients atteints d'hépatopathie chronique avancée/cirrhose (A1)

ACCORD FORT

Le dépistage des VO chez les patients atteints de cirrhose a été recommandé de façon systématique par toutes les conférences de consensus de Baveno jusqu'à 2010 (56). L'objectif était de détecter les patients avec des VO de grande taille relevant d'une prophylaxie primaire. Cependant, en 2015 (Baveno VI), grâce au développement des méthodes non-invasives pour le diagnostic de la fibrose, le concept d'hépatopathie chronique avancée et compensée a été proposé, défini par une élasticité hépatique ≥ 10 kPa (1). Parmi les patients ainsi définis, certains sont à très faible risque ($< 5\%$) d'avoir des VO nécessitant une prophylaxie, et peuvent ainsi éviter le dépistage des VO. De multiples travaux ont été publiés sur les méthodes non-invasives de détection des VO : parmi celles-ci, on peut distinguer des marqueurs sanguins, des méthodes d'imagerie, et la mesure de l'élasticité hépatique.

Les marqueurs sanguins ont l'intérêt d'être peu coûteux, et reproductibles. Ils combinent en général les transaminases, les plaquettes, l'âge. L'APRI (AST to Platelet Ratio Index), le FIB-4, l'index de Forns, le score de Lok ont été les plus étudiés. Aucun marqueur sanguin, seul ou en combinaison, ne possède une performance diagnostique suffisante pour le dépistage des VO (57-59).

Par rapport à l'échographie ou l'IRM, le scanner possède des performances diagnostiques et une sensibilité acceptables, notamment pour le diagnostic de VO de grande taille (AUROC 0,86 à 0,95, sensibilité 87 à 90%, spécificité 72 à 88%) permettant d'éviter environ 50% des endoscopies œso-gastroduodénales mais avec un taux de VO de grande taille manqué trop élevé, estimé à 15% (60,61). De plus, il existe une hétérogénéité entre les études et des difficultés de reproductibilité inter-observateurs qui en limitent l'intérêt pratique (7). L'usage du scanner en dépistage pose en outre les problèmes de coût et du cumul des doses d'irradiation (8). Ainsi, aucun examen biologique isolé, ou radiologique, ne paraît adapté au dépistage des VO.

La vidéo-capsule œsophagienne a d'excellentes performances diagnostiques pour les VO (sensibilité 83 à 85%, spécificité 84 à 85%) et les VO de grande taille (sensibilité 72 à 74%, spécificité 90 à 91%) mais reste inférieure à l'endoscopie œso-gastroduodénale (62,63). Malgré une tolérance jugée meilleure que l'endoscopie œso-gastroduodénale et bien que le pourcentage d'endoscopies œso-gastroduodénales évitées soit relativement élevé (70%), le taux de VO de grande taille manquées (8,5 à 26%) et son coût restent trop élevés pour que la vidéo-capsule puisse se substituer à l'endoscopie œso-gastroduodénale dans le dépistage des VO de grande taille (64).

Plusieurs combinaisons de marqueurs et algorithmes spécifiques pour le diagnostic de VO ont été évaluées permettant d'améliorer les performances diagnostiques. Parmi eux, le score PSR (plaquettes/diamètre rate), au seuil de 909, a des performances diagnostiques élevées (AUROC 0,85, 0,78-0,92) (65) pour le diagnostic de VO de tout stade (sensibilité 93 à 94%, valeur prédictive négative 90%) et pour les VO de grande taille (sensibilité 85% et spécificité 66%) mais un taux de VO de grande taille manquées supérieur à 15%, qui n'est pas adapté à son utilisation pour le dépistage des VO de grande taille (66).

La mesure de l'élasticité hépatique a surtout été évaluée par le FibroScan®. Le FibroScan® a des performances diagnostiques de l'ordre de 83 à 84% pour les VO de tout stade (sensibilité 84 à 87%, spécificité 53 à 62%, valeur prédictive positive 80%, valeur prédictive négative 64%), et de 78 à 83% pour les VO de grande taille (sensibilité 78 à 86%, spécificité 59 à 76%, valeur prédictive positive 79%, valeur prédictive négative 66%). Il existe une grande variabilité des seuils d'élasticité hépatique jugés les plus utiles (14,5 à 48 kPa), ainsi qu'une hétérogénéité entre les études (étiologies, origine géographique). Globalement, le taux de VO manquées varie de 14 à 16 % et celui des VO de grande taille est de 22% (18,67,68). Les mesures de l'élasticité hépatique par pSWE et 2D-SWE, couplées à une console d'échographie, ont l'avantage d'être plus utilisables en cas d'ascite ou d'obésité, et de permettre de choisir la région d'intérêt au niveau du foie grâce au repérage échographique. La mesure de l'élasticité hépatique par IRM pourrait avoir des performances supérieures (sensibilité 89 à 96%) (69) mais son accessibilité est faible. La mesure de l'élasticité splénique semble être plus performante pour les VO de tout stade (AUROC 88%) et comparable pour les VO de grande taille (AUROC 75%). Globalement, la mesure de l'élasticité splénique a des valeurs de sensibilité de l'ordre de 84% quel que soit le stade de VO, et des valeurs de spécificité de 72% et 67% respectivement pour les VO de tout stade et les VO de grande taille (70,71). Toutefois, il existe une hétérogénéité significative entre les études (sévérité des hépatopathies), une faisabilité des mesures globalement insuffisante (70% en cas d'obésité, d'ascite, ou si absence de splénomégalie) et une limitation des valeurs d'élasticité à 75 kPa, sachant que les valeurs d'élasticité splénique sont généralement supérieures à celles de l'élasticité hépatique. Par ailleurs, peu de données sont disponibles sur la reproductibilité de la technique. Une étude avec une sonde débridée permettant d'utiliser des valeurs d'élasticité splénique jusqu'à 150 kPa, a rapporté une valeur prédictive négative à 100% avec un seuil à 75 kPa pour les VO de grande taille (72). L'élasticité splénique semble avoir des performances diagnostiques vis à vis des VO plus élevées que les autres méthodes non-invasives, notamment que l'élasticité hépatique, et serait plus spécifique pour les VO de grande taille pour des seuils de 50 à 75 kPa. Malgré des résultats prometteurs, son utilisation en pratique nécessite encore des études de validation et de faisabilité avant de pouvoir être recommandée.

Certaines études ont décrit les performances obtenues grâce à la combinaison de l'élasticité hépatique et de marqueurs sanguins. Le score LSPS combine la taille de la rate, l'élasticité hépatique et le taux de plaquettes. Ce score a d'excellentes performances avec des AUROC > 90% pour les VO tout stade mais également pour les VO de grande taille (AUROC 80%, sensibilité 93 %, valeur prédictive négative 90%) (21,33,73). Les performances du LSPS semblent supérieures (valeur prédictive négative > 90%) à celles d'autres marqueurs non-invasifs sanguins (plaquettes, APRI, PRS, FIB-4) pour l'ensemble des VO mais cette différence semble moins nette pour les VO de grande taille (74).

Les critères de Baveno VI sont basés sur la combinaison de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan® et du taux de plaquettes. Ainsi une valeur d'élasticité hépatique < 20 kPa associée à un taux de plaquettes > 150 G/l permet d'identifier aisément les patients avec hépatopathie chronique avancée compensée à très faible risque de VO de grande taille (sensibilité 94%, valeur prédictive négative 97%) avec un taux de VO manquées inférieur à 2%. Néanmoins, ces critères permettent d'éviter un taux relativement faible d'endoscopies (20 à 40%) en raison de valeur de spécificité (30%) et de valeur prédictive positive (14%) insuffisantes (2), avec environ 40% des endoscopies œso-gastroduodénales réalisées inutiles (absence de VO de grande taille (75,76)). Les performances de ces critères ont été validées par de nombreuses études prospectives et méta-analyses (75,77-80). Afin d'augmenter le nombre d'endoscopies œso-gastroduodénales évitées, tout en restant dans l'objectif d'un taux de VO de grande taille manquées < 5%, plusieurs études ont évalué des modifications des seuils des 2 paramètres (élasticité hépatique et plaquettes) des critères de Baveno VI. Les critères de «Baveno VI élargi» (élasticité hépatique < 25 kPa et plaquettes > 110 G/l) permettent ainsi d'augmenter le taux d'endoscopies œso-gastroduodénales

évitées (32 à 52%) (76,80,81) au prix parfois d'un taux de VO de grande taille manquées plus élevé, légèrement supérieur à 5% (76,78,82).

Les taux d'endoscopies œso-gastroduodénales évitées semblent significativement améliorés (jusqu'à plus de 70%) par l'utilisation d'algorithmes séquentiels associant dans le temps plusieurs marqueurs : plaquettes < 150 G/l puis MELD=6 (79,81), Baveno VI élargis puis MELD=6 (76), critères de Baveno VI puis élasticité splénique (83), cirromètre puis vidéo-capsule (84). Néanmoins, ces algorithmes nécessitent une validation indépendante dans des populations plus larges, avec diverses étiologies.

QUESTION 7

CHEZ QUELS PATIENTS ATTEINTS D'HÉPATOPATHIE AVANCÉE/ CIRRHOSE PEUT-ON ÉVITER LE DÉPISTAGE ENDOSCOPIQUE DES VARICES ŒSOPHAGIENNES ?

- 1. Le dépistage endoscopique des varices œsophagiennes peut être évité chez les patients dont l'élasticité hépatique est inférieure à 20 kPa et la numération plaquettaire supérieure à 150 G/l (critères de Baveno VI favorables) au moment du diagnostic (A1)**
- 2. Chez les patients dont les critères de Baveno sont défavorables (élasticité hépatique $\geq$ 20 kPa ou numération plaquettaire $\leq$ 150 G/l), aucune méthode non-invasive ne peut être recommandée en remplacement de l'endoscopie œso-gastroduodénale (A1)**

ACCORD FORT

Le diagnostic non-invasif de VO s'entend actuellement seulement lors de la découverte d'une hépatopathie chronique compensée avancée, suggéré par une élasticité hépatique > 10 kPa. Les critères de Baveno VI favorables associent une élasticité hépatique < 20 kPa et un taux de plaquettes > 150 G/l. La performance de ces critères a été validée par de nombreuses études prospectives et méta-analyses (75,77-80). Ainsi, l'endoscopie œso-gastroduodénale de dépistage peut être évitée au moment du diagnostic chez des patients ayant une hépatopathie chronique compensée avancée et des critères de Baveno VI favorables. Chez tous les autres patients, c'est-à-dire ceux qui ont une élasticité hépatique $\geq$ 20 kPa ou un taux de plaquettes $\leq$ 150 G/l, aucune méthode non-invasive ne peut être recommandée en remplacement de l'endoscopie œso-gastroduodénale. Une seule étude, menée dans une cohorte de patients ayant une cirrhose virale B ou C, a montré que les critères de Baveno VI pouvaient aussi être utilisés dans le suivi des patients (77). En particulier, parmi les patients qui avaient des critères favorables à l'inclusion et une réponse virologique prolongée, aucun ne développait de VO de grande taille. De plus, parmi les patients qui passaient d'un statut Baveno défavorable à l'inclusion à un statut favorable au cours du suivi, aucune progression de l'HTP n'était observée (77). D'autres études sont nécessaires afin de déterminer l'intervalle le plus adapté pour les endoscopies œso-gastroduodénales de surveillance, en fonction du statut clinique des patients, de la présence et de la taille des varices, et de la guérison de l'agent causal.

QUESTION 8

PAR QUELLES MÉTHODES NON-INVASIVES PEUT-ON SUIVRE UN MALADE TRAITÉ PAR BÊTA-BLOQUANTS ?

1. Les patients traités par bêta-bloquants peuvent être surveillés par la mesure du pouls afin d'évaluer l'observance au traitement (B1)

ACCORD FORT

Quelle que soit la raison clinique ayant conduit à la prescription de bêta-bloquants (prophylaxie primaire ou secondaire, varices larges ou petites chez un patient à risque), il n'est pas recommandé d'effectuer d'endoscopie œso-gastroduodénale de contrôle et le traitement doit être poursuivi à vie ou jusqu'au traitement spécifique de l'HTP (mise en place d'une dérivation porto-systémique par voie jugulaire (TIPS, Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)) avec gradient post-TIPS ≤ 12 mmHg ou transplantation hépatique). Ainsi, l'évolution des VO sous bêta-bloquants n'est pas connue, et notamment après guérison de la cause de l'hépatopathie sous-jacente, même si celle-ci a été identifiée récemment comme un facteur protecteur d'aggravation de l'HTP (77). En revanche, on peut prédire le risque de récurrence hémorragique sous bêta-bloquants en identifiant les patients non-répondeurs à ce traitement (85). En effet, la réponse hémodynamique aux bêta-bloquants est définie par une diminution du gradient de pressions veineuses hépatiques ≤ 12 mmHg ou $\geq 20\%$ par rapport à la valeur basale (86). Par définition, ces critères nécessitent donc la mesure invasive du gradient de pressions veineuses hépatiques à 2 reprises. Afin de minimiser le nombre d'interventions invasives, il a été montré que la mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques au cours d'une même procédure, avant et vingt minutes après une perfusion intraveineuse de propranolol, permettait également d'identifier les patients répondeurs aux bêta-bloquants, définis par une diminution du gradient de pressions veineuses hépatiques ≤ 12 mmHg ou $\geq 10\%$ par rapport à la valeur basale. Ces patients s'avéraient être également répondeurs chroniques aux bêta-bloquants et avaient une diminution au long cours du risque d'hémorragie (87).

Cependant, la mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques après introduction d'un traitement bêta-bloquant n'est pas recommandée à titre systématique. En pratique clinique, l'efficacité des bêta-bloquants peut être considérée comme satisfaisante si la fréquence cardiaque diminue de 25% par rapport à la fréquence basale ou est inférieure ou égale à 60 par minute (86).

Par ailleurs, plusieurs études récentes ont permis d'identifier des méthodes non invasives prédictives de la réponse aux bêta-bloquants. La première a identifié des marqueurs sanguins associés à la réponse hémodynamique à la perfusion intraveineuse de propranolol (88). La deuxième a mis en évidence une association entre une réponse hémodynamique aux bêta-bloquants, telle que définie précédemment, et l'évolution de l'élasticité splénique sous carvedilol en prophylaxie primaire pour VO de grande taille (89). Ces méthodes prometteuses nécessitent d'être validées dans d'autres études.

QUESTION 9

QUELLES MÉTHODES NON-INVASIVES PEUT-ON UTILISER POUR LE SUIVI DE L'HYPERTENSION PORTALE AU COURS DE L'HÉPATOPATHIE CHRONIQUE AVANCÉE/CIRRHOSE ?

- 1. Chez les patients atteints d'hépatopathie chronique avancée / cirrhose avec les critères de Baveno VI favorables au moment du diagnostic, le dosage des plaquettes et la mesure de l'élasticité hépatique doivent être effectués une fois par an (B2)**
- 2. Si les critères de Baveno VI deviennent défavorables, une endoscopie œso-gastroduodénale de dépistage est recommandée (B1)**

ACCORD FORT

Le suivi de l'HTP repose sur une évaluation indirecte de la sévérité de l'HTP par une appréciation des complications en lien avec celle-ci, en particulier les VO et l'ascite.

A) EN CAS D'ANTÉCÉDENT DE RUPTURE DE VO

La prophylaxie secondaire après rupture de VO associe l'administration de bêta-bloquants non cardio-sélectifs et des ligatures endoscopiques itératives toutes les 2 semaines jusqu'à éradication des varices, suivies d'endoscopies œso-gastroduodénales à 1, 3 puis 6 et 12 mois après éradication, puis tous les ans (90). En cas d'intolérance ou de contre-indication aux bêta-bloquants, la pose d'un TIPS doit être discutée et, à défaut, les ligatures endoscopiques sont poursuivies seules. Aucun suivi non-invasif n'est recommandé dans cette indication.

B) EN L'ABSENCE D'ANTÉCÉDENT DE RUPTURE DE VO

Les critères de Baveno VI, définis précédemment, permettent d'identifier deux catégories de patients selon le risque d'avoir, ou non, des VO de grande taille : d'une part les patients à bas risque ne nécessitant pas de dépistage invasif des VO et, d'autre part, les patients à haut risque nécessitant potentiellement une prophylaxie primaire.

Chez les patients avec des critères de Baveno VI « favorables » (taux de plaquettes > 150 G/l ou valeur d'élasticité hépatique < 20 kPa), ne nécessitant pas d'endoscopies œso-gastroduodénales de dépistage à la prise en charge initiale, la mesure de l'élasticité hépatique et la numération plaquettaire doivent être réévaluées annuellement afin de reconsidérer l'indication à une endoscopie œso-gastroduodénale de dépistage.

Chez les patients avec critères défavorables, une endoscopie œso-gastroduodénale est préconisée afin de dépister des VO potentiellement à risque hémorragique. En cas d'absence de VO ou en présence de VO de petite taille, le suivi est effectué par des endoscopies œso-gastroduodénales régulières. Aucun suivi non-invasif n'est validé dans cette indication. Le rythme du suivi endoscopique dépend du grade des VO visualisées à cette endoscopie œso-

gastroduodénale de dépistage et des facteurs de risque de progression des VO, à savoir la sévérité de la cirrhose sous-jacente, la guérison ou non de la cause de l'hépatopathie et l'existence ou non de facteurs associés de risque d'hépatopathie (notamment une consommation d'alcool ou une obésité) (86) (Tableau 1). En effet, la guérison de la cause d'hépatopathie est associée à une moindre progression de l'HTP (90) et la présence de signes d'HTP à l'évaluation initiale est un facteur de risque de progression de l'HTP, comme cela a été montré chez des patients avec cirrhose virale compensée (77). La présence de co-facteurs d'hépatopathie, en particulier l'obésité, a été montrée comme étant un facteur de risque de progression de l'HTP (91).

Les VO de petite taille avec signes rouges ou les VO chez les patients avec cirrhose Child C sont considérées comme à risque hémorragique (92) et une prophylaxie primaire par bêta-bloquants non cardio-sélectifs (propranolol, nadolol ou carvedilol) est recommandée d'emblée, sans nécessité d'endoscopie œso-gastroduodénale de contrôle (26,93).

Dans le cas de VO de taille moyenne ou de grande taille, la prophylaxie primaire repose sur l'administration de bêta-bloquants non cardio-sélectifs, sans nécessité de contrôle endoscopique ultérieur, ou sur des ligatures itératives en cas de contre-indication aux bêta-bloquants, mauvaise tolérance ou préférence du patient. Aucun suivi non-invasif autre que l'évaluation de l'évolution de la fréquence cardiaque n'est validé dans cette indication.

La principale question restant en suspens est celle de la surveillance des patients dont la cause de l'hépatopathie est guérie (par exemple hépatite C avec réponse virologique soutenue) (94). En effet, une régression de l'HTP peut être observée après guérison de la cause de l'hépatopathie mais il n'y a, pour l'instant, pas de données suffisantes dans la littérature pour s'affranchir d'une endoscopie œso-gastroduodénale de dépistage si elle était préconisée selon ces critères non-invasifs avant guérison. Seul un travail récent a étudié la validité de ces critères chez des patients qui initialement ne les remplissaient pas et qui, après guérison, étaient considérés comme à faible risque (en raison de l'augmentation du nombre de plaquettes ou de la diminution de la valeur d'élasticité hépatique) : aucun de ces patients ne présentait de progression de leur HTP (77).

Tableau 1. Proposition de rythme de surveillance endoscopique si cirrhose compensée

	ABSENCE DE VO	VO DE PETITE TAILLE SANS SIGNE ROUGE	VO DE PETITE TAILLE AVEC SIGNES ROUGES OU DE TAILLE MOYENNE OU GRANDE
Cause de la cirrhose guérie et absence de facteur de risque d'hépatopathie*	endoscopie à 3 ans	endoscopie à 2 ans	Pas d'endoscopie de contrôle si prophylaxie par bêta-bloquants non cardio- sélectifs
Cause de la cirrhose non guérie et/ou facteur de risque d'hépatopathie*	endoscopie à 2 ans	endoscopie annuelle	

* Facteur de risque d'hépatopathie : consommation d'alcool, obésité

VO : varices œsophagiennes

QUESTION 10

QUAND LA MESURE DU GRADIENT DE PRESSIONS VEINEUSES HÉPATIQUES EST-ELLE RECOMMANDÉE ?

- 1. La mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques n'est pas recommandée de façon systématique (B1)**
- 2. Chez un patient sans signe clinique, endoscopique ou radiologique d'hypertension portale, la mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques est recommandée (C1) :**
 - Avant chirurgie hépatique ou intra-abdominale majeure
 - Avant transplantation extra-hépatique
 - En cas d'ascite inexpliquée

ACCORD FORT

La mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques définit l'HTP sinusoidale au-delà de 5 mmHg et l'HTP cliniquement significative si ≥ 10 mmHg (86).

La prescription de bêta-bloquants non cardio-sélectifs repose sur des critères endoscopiques seuls et est indépendante de la mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques. Cependant, cette mesure peut avoir une valeur pronostique, en particulier pour évaluer la réponse aux bêta-bloquants ainsi que le risque d'hémorragie variqueuse ou de décompensation ascitique. La réponse aux bêta-bloquants est considérée comme satisfaisante si la mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques diminue de 20% (10% en aigu) par rapport à la mesure avant bêta-bloquants ou si elle est inférieure ou égale à 12 mmHg. En pratique clinique, cette mesure n'est pas indispensable et l'efficacité des bêta-bloquants peut être considérée comme satisfaisante si la fréquence cardiaque diminue de 25% par rapport à la fréquence basale ou est inférieure ou égale à 60 par minute. Ainsi, la mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques n'est pas recommandée en pratique clinique mais est encouragée dans les études cliniques sur l'HTP (86).

Chez les patients n'ayant pas de signe clinique, endoscopique ou radiologique d'HTP mais devant avoir une intervention chirurgicale intra-abdominale hépatique ou extra-hépatique, la mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques permet d'identifier ceux ayant une HTP cliniquement significative, i.e. à haut risque chirurgical (hémorragie per-opératoire, décompensation post-opératoire, mortalité). En effet, le gradient de pressions veineuses hépatiques a été montré comme un facteur pronostique avant résection d'un carcinome hépatocellulaire chez des patients avec cirrhose compensée, associé au risque de décompensation post-opératoire (95), d'insuffisance hépatique post-opératoire et de mortalité à 90 jours (96). De plus, il a été montré qu'un gradient de pressions veineuses hépatiques > 12 mmHg était significativement associé à un sur-risque de mortalité à 1 mois en cas de laparotomie en urgence pour chirurgie extra-hépatique chez des patients atteints de cirrhose (97). L'identification de ces patients à haut risque opératoire peut alors conduire à discuter la mise en place d'un TIPS en amont d'une chirurgie abdominale hépatique ou extra-hépatique non urgente pour traiter l'HTP

cliniquement significative. Aucune étude prospective n'a été effectuée pour montrer l'intérêt de la mise en place pré-emptive d'un TIPS avant chirurgie mais plusieurs études rétrospectives ont montré des résultats satisfaisants après chirurgie extra-hépatique majeure chez des patients porteurs de TIPS (complications post-opératoires chez 20 à 30% des patients, survie à 1 an chez 70 à 75% des patients) (98,99).

De façon similaire, chez les patients ayant bénéficié de la pose d'un TIPS pour une autre indication, la mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques permet de définir les patients chez qui l'HTP est effectivement traitée, à savoir avec un gradient inférieur ou égal à 12 mmHg. Chez ces patients, quelle que soit l'indication initiale du TIPS, il n'y a donc pas d'indication à poursuivre un traitement par bêta-bloquants non cardio-sélectifs ni une surveillance endoscopique (100). Le monitoring invasif par mesures itératives du gradient de pressions veineuses hépatiques n'est pas recommandé de façon systématique chez ces patients mais une récurrence hémorragique liée à une hypertension portale doit conduire à envisager une révision du TIPS avec mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques +/- dilatation du TIPS et embolisation de varices.

Enfin, la mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques peut également être utile en cas d'ascite inexpliquée, notamment pour rechercher des arguments pour une HTP non cirrhotique : un gradient élevé est en faveur d'une HTP d'origine intra-hépatique, le plus souvent sinusoidale, alors qu'un gradient normal oriente vers une HTP pré-sinusoidale, non cirrhotique.

RÉFÉRENCES

- 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.
- Li H, Wang R, Méndez-Sánchez N, Peng Y, Guo X, Qi X. Impact of spider nevus and subcutaneous collateral vessel of chest/abdominal wall on outcomes of liver cirrhosis. *Arch Med Sci AMS* 2019;15:434-48.
- Aube C. La cirrhose et ses complications. In: Vilgrain V, editor. *Imagerie de l'abdomen*. Paris: Lavoisier; 2010. p. 130-45. In.
- Vilgrain V, Lebre C, Menu Y, Scherrer A, Nahum H. Comparison between ultrasonographic signs and the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Gastrointest Radiol* 1990;15:218-22.
- Colecchia A, Marasco G, Taddia M, Montrone L, Eusebi LH, Mandolesi D, et al. Liver and spleen stiffness and other noninvasive methods to assess portal hypertension in cirrhotic patients: a review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:992-1001.
- Giunta M, Conte D, Fraquelli M. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2016;22:7857-67.
- Denys A, Lafortune M. Hypertension portale. In: Vilgrain V, editor. *Imagerie de l'abdomen*. Paris: Lavoisier 2010. p.146-65.
- Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2002;34:144-50.
- Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:141-55.
- Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
- Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy *J Hepatol* 2011;54:650-9.
- Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012;56:696-703.
- Leroy V, Sturm N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret M-N, et al. Prospective evaluation of Fibrotest®, FibroMeter®, and HepaScore® for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61:28-34.
- Thiele M, Madsen BS, Hansen JF, Detlefsen S, Antonsen S, Krag A. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs Fibrotest, Elastography, and Indirect Markers in Detection of Advanced Fibrosis in Patients With Alcoholic Liver Disease. *Gastroenterology* 2018;154:1369-79.
- Silva-Junior G, Baiges A, Turon F, Torres F, Hernández-Gea V, Bosch J, et al. The prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis is highly dependent on the accuracy of the technique. *Hepatol Baltim Md* 2015;62:1584-92.
- Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garcí A-Pagán JC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008;48:229-36.
- Vergniol J, Foucher J, Terreboune E, Bernard P-H, Le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive Tests for Fibrosis and Liver Stiffness Predict 5-Year Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1970-1979.e3.
- Shi K-Q, Fan Y-C, Pan Z-Z, Lin X-F, Liu W-Y, Chen Y-P, et al. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 2013;33:62-71.
- You M-W, Kim KW, Pyo J, Huh J, Kim HJ, Lee SJ, et al. A Meta-analysis for the Diagnostic Performance of Transient Elastography for Clinically Significant Portal Hypertension. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:59-68.
- Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *J Hepatol* 2017;67:399-411.
- Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:102-111.e1.
- Augustin S, Millán L, González A, Martell M, Gelabert A, Segarra A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2014;60:561-9.
- Kumar A, Khan NM, Anikindi SA, Sharma P, Bansal N, Singla V, et al. Correlation of transient elastography with hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhotic portal hypertension: A study of 326 patients from India. *World J Gastroenterol* 2017;23:687-96.
- Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261-8.
- Robic MA, Procopet B, Métivier S, Péron JM, Selves J, Vinel JP, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2011;55:1017-24.
- García-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310-35.
- Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954-61.

28. Kitson MT, Roberts SK, Colman JC, Paul E, Button P, Kemp W. Liver stiffness and the prediction of clinically significant portal hypertension and portal hypertensive complications. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:462-9.
29. Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, et al. Liver Stiffness Is Associated With Risk of Decompensation, Liver Cancer, and Death in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1573-e89.
30. Zhang Y, Mao D-F, Zhang M-W, Fan X-X. Clinical value of liver and spleen shear wave velocity in predicting the prognosis of patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2017;23:8044-52.
31. Colecchia A, Colli A, Casazza G, Mandolesi D, Schiumerini R, Reggiani LB, et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2014;60:1158-64.
32. Cho EJ, Kim MY, Lee J-H, Lee IY, Lim YL, Choi DH, et al. Diagnostic and Prognostic Values of Noninvasive Predictors of Portal Hypertension in Patients with Alcoholic Cirrhosis. *PLoS One* 2015;10:e0133935.
33. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The "Anticipate" study. *Hepatology* 2016;64:2173-84.
34. Salzi P, Reiberger T, Ferlitsch M, Payer BA, Schwengerer B, Trauner M, et al. Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 2014;35:528-33.
35. Elkrief L, Rautou P-E, Ronot M, Lambert S, Dioguardi Burgio M, Francoz C, et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology* 2015;275:589-98.
36. Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Möller P, Görtzen J, et al. Algorithm to rule out clinically significant portal hypertension combining Shear-wave elastography of liver and spleen: a prospective multicentre study. *Gut* 2016;65:1057-8.
37. Procopet B, Berzigotti A, Abraldes JG, Turon F, Hernandez-Gea V, García-Pagán JC, et al. Real-time shear-wave elastography: Applicability, reliability and accuracy for clinically significant portal hypertension. *J Hepatol* 2015;62:1068-75.
38. Cassinotto C, Charrie A, Mouries A, Lapuyade B, Hiriart J-B, Vergniol J, et al. Liver and spleen elastography using supersonic shear imaging for the non-invasive diagnosis of cirrhosis severity and oesophageal varices. *Dig Liver Dis* 2015;47:695-701.
39. Palaniyappan N, Cox E, Bradley C, Scott R, Austin A, O'Neill R, et al. Non-invasive assessment of portal hypertension using quantitative magnetic resonance imaging. *J Hepatol* 2016;65:1131-9.
40. Ronot M, Lambert S, Elkrief L, Doblas S, Rautou P-E, Castera L, et al. Assessment of portal hypertension and high-risk oesophageal varices with liver and spleen three-dimensional multifrequency MR elastography in liver cirrhosis. *Eur Radiol* 2014;24:1394-402.
41. Deng H, Qi X, Zhang T, Qi X, Yoshida EM, Guo X. Supersonic shear imaging for the diagnosis of liver fibrosis and portal hypertension in liver diseases: a meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:91-8.
42. Chouhan MD, Mookerjee RP, Bainbridge A, Punwani S, Jones H, Davies N, et al. Caval Subtraction 2D Phase-Contrast MRI to Measure Total Liver and Hepatic Arterial Blood Flow: Proof-of-Principle, Correlation With Portal Hypertension Severity and Validation in Patients With Chronic Liver Disease. *Invest Radiol* 2017;52:170-6.
43. Gharib AM, Han MAT, Meissner EG, Kleiner DE, Zhao X, McLaughlin M, et al. Magnetic Resonance Elastography Shear Wave Velocity Correlates with Liver Fibrosis and Hepatic Venous Pressure Gradient in Adults with Advanced Liver Disease. *BioMed Res Int* 2017;2017:2067479.
44. Guo J, Büning C, Schott E, Kröncke T, Braun J, Sack I, et al. In vivo abdominal magnetic resonance elastography for the assessment of portal hypertension before and after transjugular intrahepatic portosystemic shunt implantation. *Invest Radiol* 2015;50:347-51.
45. Yin M, Kolipaka A, Woodrum DA, Glaser KJ, Romano AJ, Manduca A, et al. Hepatic and splenic stiffness augmentation assessed with MR elastography in an in vivo porcine portal hypertension model. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2013;38:809-15.
46. Nedredal GI, Yin M, McKenzie T, Lillegard J, Luebke-Wheeler J, Talwalkar J, et al. Portal hypertension correlates with splenic stiffness as measured with MR elastography. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2011;34:79-87.
47. Talwalkar JA, Yin M, Venkatesh S, Rossman PJ, Grimm RC, Manduca A, et al. Feasibility of in vivo MR elastographic splenic stiffness measurements in the assessment of portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:122-7.
48. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Dnil M, Sendroiu M, et al. Spleen assessment by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) for prediction of liver cirrhosis and portal hypertension. *Med Ultrason* 2010;12:213-7.
49. Hirooka M, Ochi H, Koizumi Y, Kisaka Y, Abe M, Ikeda Y, et al. Splenic elasticity measured with real-time tissue elastography is a marker of portal hypertension. *Radiology* 2011;261:960-8.
50. Jansen C, Bogs C, Verlinden W, Thiele M, Möller P, Görtzen J, et al. Shear-wave elastography of the liver and spleen identifies clinically significant portal hypertension: A prospective multicentre study. *Liver Int* 2017;37:396-405.
51. Song J, Huang J, Huang H, Liu S, Luo Y. Performance of spleen stiffness measurement in prediction of clinical significant portal hypertension: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:216-26.
52. Calvaruso V, Bronte F, Conte E, Simone F, Craxi A, Di Marco V. Modified spleen stiffness measurement by transient elastography is associated with presence of large oesophageal varices in patients with compensated hepatitis C virus cirrhosis. *J Viral Hepat* 2013;20:867-74.

53. Stefanescu H, Procopet B, Platon Lupsor M. Modified spleen stiffness measurement: a step forward, but still not the solution to all problems in the noninvasive assessment of cirrhotic patients. *J Viral Hepat* 2014;21:e54.
54. Wang L, Feng Y, Ma X, Wang G, Wu H, Xie X, et al. Diagnostic efficacy of noninvasive liver fibrosis indexes in predicting portal hypertension in patients with cirrhosis. *PLoS One* 2017;12:e0182969.
55. Thabut D, Imbert-Bismut F, Cazals-Hatem D, Messous D, Muntenau M, Valla DC, et al. Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:359-68.
56. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762-8.
57. Deng H, Qi X, Guo X. Diagnostic Accuracy of APRI, AAR, FIB-4, FI, King, Lok, Forns, and FibroIndex Scores in Predicting the Presence of Esophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1795.
58. Thabut D, Trabut J-B, Massard J, Rudler M, Muntenau M, Messous D, et al. Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with Fibrotest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006;26:271-8.
59. Sebastiani G, Tempesta D, Fattovich G, Castera L, Halfon P, Bourliere M, et al. Prediction of oesophageal varices in hepatic cirrhosis by simple serum non-invasive markers: Results of a multicenter, large-scale study. *J Hepatol* 2010;53:630-8.
60. Deng H, Qi X, Zhang Y, Peng Y, Li J, Guo X. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomography for esophageal varices in liver cirrhosis: a retrospective observational study. *J Evid-Based Med* 2017;10:46-52.
61. Tseng Y-J, Zeng X-Q, Chen J, Li N, Xu P-J, Chen S-Y. Computed tomography in evaluating gastroesophageal varices in patients with portal hypertension: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016;48:695-702.
62. Colli A, Gana JC, Turner D, Yap J, Adams-Webber T, Ling SC, et al. Capsule endoscopy for the diagnosis of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD008760.
63. McCarty TR, Afinogenova Y, Njei B. Use of Wireless Capsule Endoscopy for the Diagnosis and Grading of Esophageal Varices in Patients With Portal Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:174-82.
64. Sacher-Huvelin S, Calès P, Bureau C, Valla D, Vinel JP, Duburque C, et al. Screening of esophageal varices by esophageal capsule endoscopy: results of a French multicenter prospective study. *Endoscopy* 2015;47:486-92.
65. Sami SS, Harman D, Ragunath K, Böhning D, Parkes J, Guha IN. Non-invasive tests for the detection of oesophageal varices in compensated cirrhosis: systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J* 2018;6:806-18.
66. Colli A, Gana JC, Yap J, Adams-Webber T, Rashkovan N, Ling SC, et al. Platelet count, spleen length, and platelet count-to-spleen length ratio for the diagnosis of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Hepato-Biliary Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2017 Apr 26 [cited 2018 Dec 18]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008759.pub2>
67. Li T, Qu Y, Yang B, Xue Y, Wang L. Evaluation of large esophageal varices in cirrhotic patients by transient elastography: a meta-analysis. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig* 2016;108:464-72.
68. Pu K, Shi J-H, Wang X, Tang Q, Wang X-J, Tang K-L, et al. Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) in detection of esophageal varices in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23:345-56.
69. Shin S, Lee J, Yu M, Yoon J, Han J, Choi B, et al. Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis: usefulness of three-dimensional MR elastography with echo-planar imaging technique. *Radiology* 2014;272:143-53.
70. Ma X, Wang L, Wu H, Feng Y, Han X, Bu H, et al. Spleen Stiffness Is Superior to Liver Stiffness for Predicting Esophageal Varices in Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0165786.
71. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of spleen stiffness measurement in detection of esophageal varices in patients with chronic liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:935-945.e4.
72. Stefanescu H. Noninvasive assessment of portal hypertension in cirrhosis: Liver stiffness and beyond. *World J Gastroenterol* 2014;20:16811.
73. Kim BK, Han K-H, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1382-90.
74. Shibata S, Joshita S, Umemura T, Yamazaki T, Fujimori N, Ichikawa Y, et al. Liver stiffness-spleen size-to-platelet ratio risk score detects esophageal varices in chronic liver disease. *SpringerPlus* 2016;5:998.
75. Marot A, Trépo E, Doerig C, Schoepfer A, Moreno C, Deltenre P. Liver stiffness and platelet count for identifying patients with compensated liver disease at low risk of variceal bleeding. *Liver Int* 2017;37:707-16.
76. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatol Baltim Md* 2017;66:1980-8.
77. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, et al. Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. *Gastroenterology* 2019;156:997-1009.e5.
78. Bae J, Sinn DH, Kang W, Gwak G-Y, Choi MS, Paik Y-H, et al. Validation of the Baveno VI and the expanded Baveno VI criteria to identify patients who could avoid screening endoscopy. *Liver Int* 2018;38:1442-8.

79. Jangouk P, Turco L, De Oliveira A, Schepis F, Villa E, Garcia-Tsao G. Validating, deconstructing and refining Baveno criteria for ruling out high-risk varices in patients with compensated cirrhosis. *Liver Int* 2017;37:1177-83.
80. Moctezuma-Velazquez C, Saffioti F, Tasayco-Huaman S, Casu S, Mason A, Roccarina D, et al. Non-Invasive Prediction of High-Risk Varices in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:446-52.
81. Tosetti G, Primignani M, La Mura V, D'Ambrosio R, Degasperis E, Mezzina N, et al. Evaluation of three "beyond Baveno VI" criteria to safely spare endoscopies in compensated advanced chronic liver disease. *Dig Liver Dis* 2019;51:1135-40.
82. Lee HA, Kim SU, Seo YS, Lee Y-S, Kang SH, Jung YK, et al. Prediction of the varices needing treatment with non-invasive tests in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Liver Int* 2019;39:1071-9.
83. Colecchia A, Ravaoli F, Marasco G, Colli A, Dajti E, Di Biase AR, et al. A combined model based on spleen stiffness measurement and Baveno VI criteria to rule out high-risk varices in advanced chronic liver disease. *J Hepatol* 2018;69:308-17.
84. Calès P, Sacher-Huvelin S, Valla D, Bureau C, Olivier A, Oberti F, et al. Large oesophageal varice screening by a sequential algorithm using a cirrhosis blood test and optionally capsule endoscopy. *Liver Int* 2018;38:84-93.
85. Leung JC-F, Loong TC-W, Pang J, Wei JL, Wong VW-S. Invasive and non-invasive assessment of portal hypertension. *Hepatol Int* 2018;12(S1):44-55.
86. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743-52.
87. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, Hernández-Gea V, López-Balaguer JM, Alvarez-Urturi C, et al. Acute Hemodynamic Response to α -Blockers and Prediction of Long-term Outcome in Primary Prophylaxis of Variceal Bleeding. *Gastroenterology* 2009;137:119-28.
88. Reverter E, Lozano JJ, Alonso C, Berzigotti A, Seijo S, Turon F, et al. Metabolomics discloses potential biomarkers to predict the acute HVP response to propranolol in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2019;39:705-13.
89. Kim HY, So YH, Kim W, Ahn D-W, Jung YJ, Woo H, et al. Non-invasive response prediction in prophylactic carvedilol therapy for cirrhotic patients with esophageal varices. *J Hepatol* 2019;70:412-22.
90. Di Marco V, Calvaruso V, Ferraro D, Bavetta MG, Cabibbo G, Conte E, et al. Effects of Eradicating Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Differ With Stage of Portal Hypertension. *Gastroenterology* 2016;151:130-139.e2.
91. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatol Baltim Md* 2011;54:555-61.
92. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38:266-72.
93. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int* 2017;37:104-15.
94. Sultanik P, Rudler M, Bureau C. Surveillance après guérison de l'agent causal : les questions non résolues. *Lett L'Hépatogastroentérologue* 2017;5.
95. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-22.
96. Bolelawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2012;99:855-63.
97. Salman MA, Mansour DA, Balamoun HA, Elbarmelgi MY, Hadad KEE, Abo Taleb ME, et al. Portal venous pressure as a predictor of mortality in cirrhotic patients undergoing emergency surgery. *Asian J Surg* 2019;42:338-42.
98. Kim JJ, Dasika NL, Yu E, Fontana RJ. Cirrhotic patients with a transjugular intrahepatic portosystemic shunt undergoing major extrahepatic surgery. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:574-9.
99. Fares N, Robic M-A, Péron J-M, Muscari F, Otal P, Suc B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement before abdominal intervention in cirrhotic patients with portal hypertension: lessons from a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:21-6.
100. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic Vein Pressure Gradient Reduction and Prevention of Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Systematic Review. *Gastroenterology* 2006;131:1611-24.

10 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE TUMEUR MALIGNE PRIMITIVE DU FOIE

Coordonneurs : Nathalie Ganne-Carrié, Pierre Nahon (APHP, Hôpital Avicenne)

Rédacteurs : Christophe Aubé (CHU Angers), Jean-Claude Barbare (CHU Amiens-Picardie), Julia Chalye (APHP, Hôpital Henri Mondor), Boris Guiu (CHU Montpellier), Alain Luciani (APHP, Hôpital Henri Mondor), Agnès Rode (CHU Lyon), Maxime Ronot (APHP, Hôpital Beaujon), Olivier Seror (APHP, Hôpital Jean Verdier), Michael Soussan (APHP, Hôpital Avicenne), Olivier Sutter (APHP, Hôpital Jean Verdier)

Correspondance. Pr Nathalie Ganne-Carrié, Service d'Hépatologie, APHP Hôpital Avicenne, Bobigny.

Email : nathalie.ganne@aphp.fr

Les cancers primitifs du foie regroupent principalement le carcinome hépatocellulaire (CHC), qui représente plus de 70% des cas, et le cholangiocarcinome qui peut revêtir 3 formes : intra-hépatique, hilaire ou extra-hépatique.

Après plusieurs décades de croissance (aux États Unis, augmentation de l'incidence de plus de 50% en 10 ans), l'incidence de cancers primitifs du foie en général, et du CHC en particulier, stagne, alors que l'incidence des cholangiocarcinomes intrahépatiques continue d'augmenter. En 2018, selon l'observatoire des cancers de l'Organisation Mondiale de la Santé, l'incidence de cancers primitifs du foie a atteint 10624 cas en France, plaçant ainsi les cancers primitifs du foie au 13^{ème} rang des cancers et au 3^{ème} rang des cancers digestifs.

Les cancers primitifs du foie se développent le plus souvent sur une maladie chronique du foie qui conditionne la prise en charge et souvent le pronostic. En cas de CHC, le foie sous-jacent est le siège d'une fibrose hépatique dans plus de 90% des cas, généralement parvenue au stade de cirrhose (> 70% des cas). En France, l'alcool est la première cause de maladie

chronique du foie associée au cancer primitif du foie (> 50%) suivi par les infections par les virus des hépatites C et B, et la stéatopathie métabolique. En cas de cholangiocarcinome intrahépatique, comme pour le CHC, une maladie chronique foie sous-jacente est présente dans 50% des cas. Le cholangiocarcinome hilaire, le cholangiocarcinome extra hépatique ou le cancer de la vésicule peuvent compliquer une maladie chronique des voies biliaires telles que la cholangite sclérosante primitive.

Si l'anatomopathologie est la modalité diagnostique de référence pour les tumeurs primitives malignes du foie, des critères diagnostiques non invasifs internationaux de CHC sont en vigueur depuis 2002, et un faisceau d'arguments paracliniques non-invasifs peut étayer l'hypothèse de tumeurs malignes primitives du foie alternatives au CHC.

QUESTION 1

QUEL ALGORITHME DIAGNOSTIQUE EST RECOMMANDÉ FACE À UN NODULE CHEZ UN PATIENT AVEC HÉPATOPATHIE CHRONIQUE AVANCÉE /CIRRHOSE ?

1. Les critères diagnostiques non-invasifs de carcinome hépatocellulaire applicables aux nodules hépatiques supérieurs ou égal à 1 cm développés sur cirrhose sont basés sur un examen d'imagerie en coupes fines avec injection de produit de contraste (scanner ou IRM multiphasiques avec agents de contraste extracellulaire ou hépatospécifique) ou par échographie de contraste (A1)
2. En première intention, il est recommandé la réalisation d'une IRM multiphasique avec injection de produit de contraste extracellulaire (A1)
3. En deuxième intention, il est recommandé la réalisation d'une IRM multiphasique avec agent de contraste hépato-spécifique (B1) ou à défaut d'une TDM hépatique (B1) ou d'une échographie de contraste (B2)

ACCORD FORT

QUESTION 2

QUELLE EST LA SÉMIOLOGIE TYPIQUE D'UN CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE SUR HÉPATOPATHIE CHRONIQUE AVANCÉE / CIRRHOSE ?

Les critères diagnostiques majeurs et indispensables de carcinome hépatocellulaire, variables selon les techniques d'imagerie ou les produits de contraste utilisés, sont (A1) :

- Rehaussement artériel et lavage sur les phases portales ou tardives (TDM, IRM avec produit de contraste extracellulaire, IRM avec gadobénate de diméglumine Gd-BOPTA (Multihance™))

- **Rehaussement artériel et lavage sur la phase portale seule (IRM avec acide gadoxétique (Primovist™))**
- **Rehaussement artériel avec lavage tardif (supérieur à 60 secondes) modéré (échographie de contraste)**

ACCORD FORT

L'imagerie joue un rôle essentiel dans le diagnostic du CHC. En effet, chez les patients avec cirrhose, un diagnostic non-invasif par imagerie est possible pour les lésions supra-centimétriques avec un rehaussement au temps artériel suivi d'un lavage au cours des phases portales et/ou tardives en scanner (TDM) ou en IRM, mais aussi en échographie de contraste. La combinaison de ces signes permet d'obtenir une forte spécificité, au prix d'une sensibilité moyenne, en particulier pour les petites lésions. Des signes auxiliaires peuvent être recherchés pour augmenter la certitude diagnostique, mais ils ne peuvent pas se substituer à la ponction-biopsie en l'absence d'aspect radiologique typique. Plusieurs algorithmes ont été proposés par les sociétés savantes d'hépatologie et de radiologie (1-3). Le CHC est une tumeur hypervasculaire, richement cellulaire, relativement pauvre en apport portal en comparaison au foie non tumoral, dont les cellules ont perdu en grande partie leur fonction hépatocytaire normale. On déduit de ces caractéristiques biologiques l'aspect en imagerie.

SCANNER ET IRM AVEC AGENT DE CONTRASTE EXTRACELLULAIRE

Le CHC typique a un rehaussement supérieur au foie adjacent à la phase artérielle (traduisant l'hypervascularisation artérielle) et un lavage aux phases veineuses portales et/ou tardives (déportalisation). Environ 40% des CHC n'ont pas de rehaussement de la phase artérielle (CHC précoces, infiltrants ou mal différenciés). De plus, 40 à 60% des petits CHC n'ont pas de lavage sur les phases veineuses. En plus du rehaussement artériel et du lavage, plusieurs signes secondaires ont été décrits. Bien qu'aucun d'entre eux ne soit spécifique du CHC, leur présence augmente la probabilité pour un nodule d'être un CHC. La plupart de ces signes ont été décrits en IRM. Retenons un hypersignal sur les séquences de diffusion (traduisant la cellularité et présent dans 80% des cas), la présence de graisse intralésionnelle, un hypersignal modéré sur les images pondérées en T2, un aspect en mosaïque, une capsule périphérique, un rehaussement périnodulaire précoce, l'absence de contenu en fer, un aspect de nodule dans le nodule.

IRM AVEC AGENTS DE CONTRASTE HÉPATOSPÉCIFIQUE

Certains produits de contraste IRM ont la capacité de cibler les récepteurs présents à la surface membranaire des cellules hépatocytaires: on parle alors d'agent de contraste hépatocytaire. En France, seul le Gadobénate de diméglumine (Gd-BOPTA, Multihance™) est autorisé. En plus de la sémiologie précédemment décrite, ces produits hépatospécifiques permettent l'analyse d'une phase spécifique plus tardive (20 à 60 minutes) dite hépatobiliaire. Ainsi, les agents hépatospécifiques permettent de mettre en évidence une hypointensité à la phase hépatobiliaire dans la grande majorité des CHC (perte de la fonction hépatocellulaire).

ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE

Le CHC a typiquement un hyper-rehaussement au cours de la phase artérielle et un lavage tardif (survenant plus de 60 secondes après injection du contraste) et modéré. Les petits CHC (typiquement < 2 cm) ou les CHC bien différenciés restent isoéchogènes sur les phases tardives. Les lésions malignes non hépatocytaires (cholangiocarcinome, métastases, lymphomes, etc) ont un lavage intense et plus précoce.

Deux recommandations (1, 2) et une revue systématique avec méta-analyse (4) ont été publiées en 2018 à propos du diagnostic des nodules sur cirrhose (Tableau 1, Figure 1).

Tableau 1. Diagnostic non-invasif d'un carcinome hépatocellulaire

	EASL	LI-RADS^a
CRITÈRES MAJEURS	Rehaussement artériel et lavage	Rehaussement artériel, lavage, croissance et capsule
IMAGERIE DE 1^{ÈRE} LIGNE	Scanner injecté IRM avec agent EC IRM avec agent HS ^b	Scanner injecté IRM avec agent EC IRM avec agent HS ^b Echographie avec contraste
IMAGERIE DE 2^{ÈME} LIGNE*	Scanner injecté IRM avec agent EC IRM avec agent HS Echographie avec contraste	Non
TAILLE DES NODULES	≥ 1 cm	Stratifié en <1, 1-2, >2 cm
SIGNES AUXILIAIRES	Aucun rôle	Peut moduler la catégorie

EASL: European Association for the Study of the Liver;

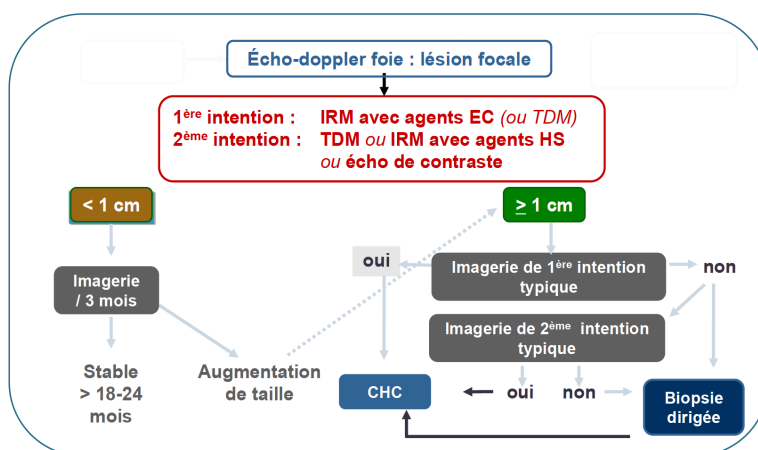
LI-RADS: Liver Imaging Reporting and Data System ; EC extracellulaire, HS hépatospecifique

a. utilisé par l'AASLD: American Association for the Study of the Liver Diseases depuis 2018

b. seule la phase portale est analysée pour le lavage avec l'acide gadoxétique (PrimovistTM)

* Optionnelle (alternative : biopsie si l'imagerie de 1^{ère} ligne ne permet pas de retenir avec certitude le diagnostic de CHC)

Figure 1. Diagnostic non-invasif de carcinome hépatocellulaire par imagerie



EC extracellulaire, HS hépatospecifique

RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES (EASL 2018) (1)

L'EASL stipule qu'un nodule > 10 mm peut être diagnostiqué comme CHC chez un patient cirrhotique s'il présente un rehaussement augmenté à la phase artérielle et un lavage sur les phases portale et/ou tardive sur un scanner injecté multiphasique ou une IRM avec agent de contraste extracellulaire (1). L'IRM, non irradiante, est la modalité de choix en l'absence de contre-indications. Une IRM avec agent hépatospécifique peut aussi être utilisée en première ligne mais, si l'acide gadoxétique (Primovist™) est utilisé, seule la phase portale (et non plus la phase tardive) est acceptée pour la prise en compte d'un lavage. Si la lésion n'a pas les signes nécessaires à un diagnostic non invasif, un second examen est conseillé (parmi les mêmes qu'en première ligne auxquels s'ajoute l'échographie de contraste). En cas d'atypie persistante, une ponction-biopsie est nécessaire. Rappelons que les signes auxiliaires, s'ils sont utiles au raisonnement et à la certitude diagnostique, ne peuvent se substituer aux critères majeurs pour surseoir à la ponction-biopsie de la lésion.

LIVER IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM (LI-RADS, V 2018)

Le système Li-RADS introduit par l'American College of Radiology (2) et conçu pour les patients avec cirrhose ou à risque de CHC, recommande l'utilisation du scanner et/ou de l'IRM avec des agents de contraste extracellulaires ou hépatospécifiques. Il n'est pas supérieur aux recommandations européennes mais permet d'homogénéiser la terminologie radiologique relative au CHC, de stratifier l'ensemble des nodules selon leur probabilité d'être un CHC. Chaque lésion est affectée à une catégorie allant de L1 à L5, associée à une probabilité croissante de CHC :

- L1: définitivement bénigne
- L2: probablement bénigne
- L3: probabilité intermédiaire de CHC ou de bénignité
- L4; probablement CHC
- L5: définitivement CHC.

La catégorie LRM correspond aux lésions d'allure maligne mais n'évoquant pas un CHC. Les catégories LR1 et LR2 correspondent aux lésions ayant des caractéristiques d'imagerie typiques de kyste hépatique ou d'hémangiome. Lorsque la bénignité a été exclue, et en l'absence de caractéristiques typiques de malignité non CHC (LRM) ou d'envahissement vasculaire macroscopique, chaque lésion est analysée. Le diagnostic de CHC repose sur une combinaison de signes majeurs incluant le rehaussement augmenté à la phase artérielle, la taille des lésions, le lavage, la présence d'une capsule et la croissance tumorale ($\geq 50\%$ en moins de six mois), auxquels on peut associer des signes auxiliaires appliqués secondairement pour diminuer ou augmenter la catégorie initiale mais ne permettant pas d'aller jusqu'à l'affirmation du diagnostic (LR5). Il existe également un LIRADS spécifique pour l'échographie de contraste qui combine le rehaussement artériel, et la présence (et l'aspect) du lavage pour classer les nodules en catégories CEUS-LR (1 à 5 et M). Depuis 2018, l'AASLD applique le système LIRADS pour le diagnostic de CHC (3).

** Optionnelle (alternative : ponction-biopsie si l'imagerie de 1ère ligne ne permet pas de retenir avec certitude le diagnostic de CHC)*

QUESTION 3

EN CAS DE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE, QUEL BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE EST RECOMMANDÉ ? ÉVALUATION DE LA MALADIE SOUS-JACENTE.

- 1. Le diagnostic de cirrhose peut être évoqué sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, morphologiques et à l'aide des marqueurs non invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique (D1)**
- 2. En l'absence d'arguments indirects francs en faveur d'une cirrhose, une ponction-biopsie du foie non tumoral est indispensable (D1)**
- 3. La fonction hépatique doit être évaluée par les scores de Child-Pugh (B1), MELD (B2) ou ALBI (B2)**
- 4. Pour discuter une résection chirurgicale, des signes d'hypertension portale doivent être systématiquement recherchés (C1)**

ACCORD FORT

Le diagnostic de cirrhose peut être évoqué sur des arguments cliniques, biologiques, morphologiques et d'élasticité hépatique. La performance des marqueurs non-invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique n'est pas validée en cas de présence d'une tumeur hépatique. Dans ce contexte, ceux-ci ne constituent qu'un argument de présomption. En l'absence d'arguments indirects francs en faveur du diagnostic de cirrhose, une ponction-biopsie du foie non tumoral est indispensable pour évaluer la fibrose du foie non tumoral.

La fonction hépatique doit être évaluée par les scores de Child-Pugh, MELD ou ALBI. L'hypertension portale doit être évaluée par le dosage des plaquettes et la mesure de l'élasticité hépatique (en l'absence de tumeur du foie droit sur le trajet de la sonde), et éventuellement une endoscopie œso-gastroduodénale conformément aux recommandations de Baveno VI. La mesure du gradient de pressions hépatiques et l'estimation de la volumétrie hépatique peuvent également être requises, notamment lorsque qu'une résection chirurgicale est envisagée. La place des méthodes non-invasives, notamment de la mesure de l'élasticité hépatique, pour l'évaluation pré-thérapeutique de l'hypertension portale n'est pas clairement définie dans ce contexte.

QUESTION 4

EN CAS DE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE, QUEL BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE EST RECOMMANDÉ ? STAGING TUMORAL.

- 1. Pour le staging tumoral, il est recommandé de réaliser une IRM hépatique à la recherche de métastases intra-hépatiques et une TDM thoraco-abdomino-pelvienne systématique (ou au minimum thoracique) à la recherche de métastases extra-hépatiques (A1)**
- 2. En cas de point d'appel clinique, il est recommandé de faire (B1) :**
 - **Une IRM rachidienne et/ou PET-TDM au 18 FDG à la recherche de métastases osseuses**
 - **Une imagerie cérébrale en coupes fines à la recherche de métastases cérébrales**

ACCORD FORT

Le bilan d'extension repose sur une imagerie en coupes fines injectée multiphasique (scanner ou IRM). Il n'existe pas de consensus quant au choix de la modalité d'imagerie idéale. Les performances du scanner et de l'IRM sont comparables pour l'évaluation locale hépatique, mais l'IRM est plus performante pour la détection de petites métastases intra hépatiques (< 1 cm). Elle est donc d'autant plus importante à réaliser qu'un projet de traitement radical hépatique est envisagé. L'invasion vasculaire macroscopique porte ou veineuse hépatique se traduit par la présence de tissu vascularisé intra-luminal. Dans ce cas, l'IRM est plus performante que le scanner pour différencier invasion vasculaire et thrombose crurorique. L'échographie de contraste permet souvent de trancher en cas de doute à l'IRM. Une ponction-biopsie de l'envahissement vasculaire peut être réalisée en dernier recours dans les cas les plus douteux. Outre l'étude locale, la TDM permet au minimum l'examen du thorax qu'il est recommandé de faire systématiquement dans le bilan initial, ou mieux du cou, thorax, abdomen et pelvis. Uniquement, en cas de point d'appel clinique neurologique ou osseux, il est recommandé de compléter le bilan initial par une imagerie cérébrale (TDM) ou osseuse (IRM), éventuellement couplée à un PET scan au 18 FDG.

QUESTION 5

QUELLE EST LA PLACE DU PET-SCANNER DANS LE STAGING TUMORAL D'UN CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ?

- 1. Actuellement, l'imagerie nucléaire n'est pas recommandée systématiquement dans le cadre du staging tumoral d'un carcinome hépatocellulaire (C2)**
- 2. Cependant, il pourrait être envisagé la réalisation d'un TEP/TDM (D2) :**
 - **au 18 FDG avant greffe ou pour l'évaluation du pronostic en cas de carcinome hépatocellulaire peu différencié**
 - **à la choline pour le bilan d'extension des lésions intra-hépatiques et la recherche de métastases extra-hépatiques en cas de carcinome hépatocellulaire bien différencié**

ACCORD FORT

Deux traceurs TEP sont disponibles en routine clinique pour l'évaluation du CHC. Le FDG, glucose radio-marqué, traceur de la consommation de glucose par les cellules tumorales, et la fluorocholine, radio-traceur de la voie de synthèse des phospholipides membranaires, témoin de la prolifération cellulaire. Ces deux traceurs ont montré des performances différentes selon le degré de différenciation histologique des CHC (5) :

- Le FDG a une sensibilité de détection décevante tous types de CHC confondus (aux alentours de 50%). En revanche, la positivité en FDG, liée à l'agressivité tumorale (associée notamment à la présence d'une mauvaise différenciation et d'une micro-invasion vasculaire), est un facteur pronostique indépendant péjoratif avant chirurgie ou transplantation hépatique.
- La fluorocholine a un taux de détection légèrement supérieur pour les CHC bien différenciés, avec un taux de détection global de 81%, qui passe à 86% en excluant les tumeurs peu différenciées. La TEP à la fluorocholine aurait de très bonnes performances pour l'évaluation de la maladie extra hépatique.

D'autre part, dans des situations particulières comme une élévation inexpiquée de l'alphafoetoprotéine (AFP), des lésions douteuses après un bilan conventionnel, ou l'évaluation de la maladie résiduelle sur foie antérieurement traité et remanié (chimioembolisation, ablation, résection), l'intérêt d'une approche TEP avec double traceur FDG/F-Choline a été étudiée, avec un up-staging et une modification de la stratégie thérapeutique dans respectivement 11% et 14% des cas. A l'heure actuelle, en dehors de protocoles de recherche clinique, le TEP-Scanner n'a pas de place dans le bilan d'extension du CHC.

QUESTION 6

QUELLES SONT LES CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES RECOMMANDÉES LORS DU BILAN D'UN CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ?

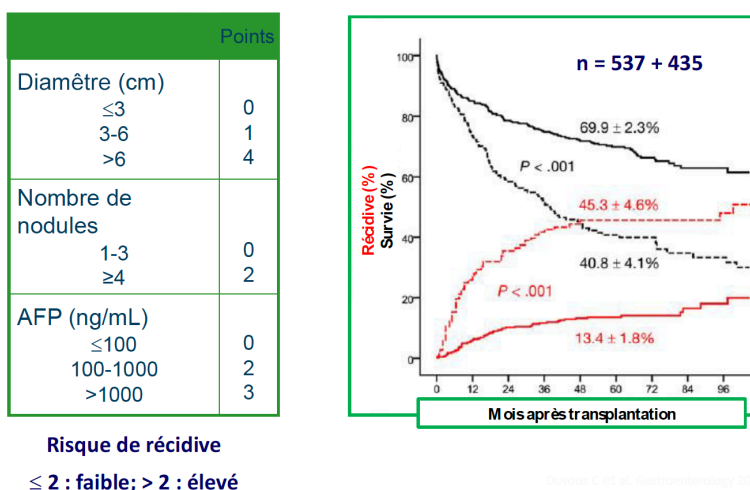
1. Les classifications pronostiques recommandées pour la discussion des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire sont la classification BCLC et le score AFP (B1)

ACCORD FORT

Il existe plusieurs systèmes de classification pronostique du CHC, mais aucune n'est consensuelle (6). Si en oncologie la classification habituelle est le TNM, la classification la plus utilisée en Europe pour le CHC est celle du Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) car elle intègre, en plus du volume tumoral, la fonction hépatique sous-jacente et l'état général du patient (7,8).

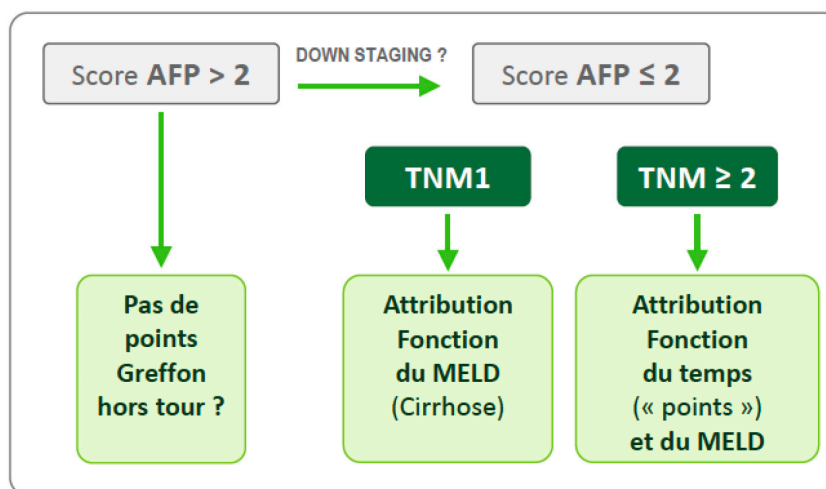
Une élévation de la concentration sérique d'AFP, même supérieure à 400 ng/ml, n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de CHC, celle-ci pouvant être liée à des tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives. En revanche, l'AFP a une importante valeur pronostique. Marqueur d'agressivité de la tumeur initiale, le taux sérique d'AFP est corrélé à la taille et la différenciation tumorale ainsi qu'à la présence d'une micro-invasion vasculaire. De plus, le taux sérique d'AFP est associé à l'extension extra-hépatique de la tumeur, à la récurrence tumorale après traitement curatif et à la survie après transplantation hépatique. Un travail multicentrique français a montré que le score AFP combinant 3 facteurs caractéristiques de la tumeur initiale (taille et nombre de nodules, taux sérique d'AFP) permet d'identifier des patients à faible risque de récurrence tumorale (13,4% versus 45,3% à 5 ans) avec taux de survie élevé (69,9% versus 40,8% à 5 ans) après transplantation hépatique (9) (Figure 2).

Figure 2. Score AFP - éléments de calcul et courbes actuarielles de récurrence tumorale et de survie après transplantation hépatique selon le score AFP (≤ 2 versus > 2) (9)



Ces résultats ont été confirmés par des études sud-américaine et italienne. Consécutivement, l'Agence de la Biomédecine a changé les critères d'attribution de greffon hépatique pour les patients atteints de CHC. Depuis mars 2013, le score AFP a remplacé les critères de Milan et prévaut désormais en France pour la sélection des patients, seuls les patients avec un score AFP ≤ 2 ayant accès à la greffe (inscription et maintien sur liste) (Figure 3).

Figure 3. Règles d'attribution des greffons adoptées par l'Agence pour la Biomédecine depuis mars 2013



Le score NIACE, qui combine les paramètres du BCLC et du score AFP, récemment validé dans une cohorte asiatique, pourrait également être utile.

En l'absence de consensus international sur les seuils d'AFP les plus pertinents pour le pronostic, Mazzaferro et al. ont développé une estimation individuelle de survie après transplantation hépatique pour CHC en combinant le taux sérique d'AFP considéré en valeur continue et les caractéristiques tumorales (www.hcc-olt-metroticket.org) (10).

QUESTION 7

QUELS MARQUEURS BIOLOGIQUES SONT RECOMMANDÉS POUR ÉVALUER LA RÉPONSE AU TRAITEMENT D'UN CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ?

1. Seul le dosage d'alphafoetoprotéine est recommandé après traitement du carcinome hépatocellulaire, selon la même périodicité que la surveillance radiologique (C1)

ACCORD FORT

Si le taux sérique d'AFP pré-thérapeutique était élevé, sa baisse, idéalement sa normalisation, après traitement local (chirurgical ou radiologique) ou systémique est un critère important d'efficacité thérapeutique.

La valeur pronostique de la baisse du taux sérique d'AFP avant transplantation hépatique a récemment été décrite (11). En effet, la survie des patients atteints de CHC avec taux sérique d'AFP initialement élevé mais efficacement contrôlé par un traitement de « downstaging » est similaire à celle de patients atteints de CHC avec taux sérique d'AFP normal, justifiant d'un traitement de réduction tumorale le plus efficace possible pendant la période d'attente. Outre le contrôle de l'efficacité du traitement carcinologique, le dosage périodique de l'AFP permet également le dépistage d'une récurrence tumorale soit de même biologie tumorale lorsque le taux sérique initial d'AFP était élevé soit de biologie tumorale plus agressive lorsque le taux sérique initial d'AFP était normal. Les cas d'hépatopathie chronique « active », associés à des élévations modérées de la concentration sérique de l'AFP d'origine non tumorale devraient être désormais rares depuis l'avènement de traitements antiviraux efficaces contre le virus de l'hépatite C.

QUESTION 8

QUEL SUIVI RADIOLOGIQUE EST RECOMMANDÉ POUR ÉVALUER LA RÉPONSE AU TRAITEMENT D'UN CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ? TRAITEMENTS RADICAUX / CURATIFS LOCAUX.

- 1. L'efficacité d'une ablation percutanée doit être évaluée par une imagerie en coupes avec injection de produit de contraste (IRM avec agent extracellulaire en première intention en l'absence de contre-indications) (A1)**
- 2. L'évaluation de la réponse ou progression tumorale doit être mesurée par des critères adaptés à l'évaluation de la viabilité tumorale résiduelle (mRECIST) (B1)**
- 3. La première évaluation après traitement local à visée radicale doit être réalisé entre 4 et 6 semaines après la procédure (D1)**
- 4. Après un traitement local à visée radicale complet, une surveillance rapprochée trimestrielle doit être maintenue au minimum pendant 2 ans en raison du risque de récurrence (B1)**

5. Au-delà de la deuxième année suivant un traitement loco-régional à visée curative/radicale, il est recommandé de réaliser une surveillance semestrielle à vie, fondée sur une imagerie du foie, idéalement par IRM multiphasique et à défaut par TDM, couplée à un dosage sérique d'alphafoetoprotéine (C1)

ACCORD FORT**RADIOFRÉQUENCE, MICRO-ONDES, LASER, CRYOTHÉRAPIE**

L'aspect en imagerie correspond à une zone de nécrose thermique (12-14) :

- Spontanément hypodense au scanner avec parfois des zones centrales hyperdenses (très fréquentes après micro-ondes)
- Non rehaussée après injection mais on peut observer précocement après traitement une prise de contraste périphérique correspondant à de l'inflammation péri-lésionnelle
- De signal variable en pondération T1, souvent entourée d'un halo hyperintense correspondant à la nécrose de coagulation induite par l'hyperthermie
- En hyposignal en pondération T2 en raison de la déshydratation tissulaire mais il peut exister des remaniements liquidiens ou biliomes
- Parfois entourée de troubles de perfusion correspondant à des petites fistules artério-veineuses ou thrombose portales distales
- Plus à distance, il existe une diminution progressive de la taille de la zone de nécrose qui peut se calcifier.

La taille et la forme de la zone traitée dépendent du dispositif utilisé, le plus souvent ovoïde (dispositifs linéaires) ou sphérique (dispositifs déployables). Le trajet intra-hépatique des aiguilles est souvent visualisé puisqu'une thermocoagulation du trajet est réalisée au retrait des aiguilles.

CRITÈRES D'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT

Le suivi initial se fait le plus souvent 4 à 6 semaines après l'intervention, puis la surveillance est plus espacée (trimestrielle pendant 2 ans puis semestrielle à partir de la 3^{ème} année). Il doit comprendre au minimum une imagerie en coupes fines (TDM ou IRM) avec injection de produit de contraste.

La zone d'ablation doit englober la tumeur et dans l'idéal comprendre des marges circonférentielles d'au moins 5 mm de telle sorte que la lésion induite est par définition plus grande que la lésion traitée. Deux cas de figure sont possibles : soit le traitement est complet, soit il existe un reliquat tumoral qui doit faire l'objet d'un traitement complémentaire. Un reliquat tumoral est défini par un rehaussement lésionnel résiduel dont l'aspect est du même type que celui de la tumeur initiale. A distance d'un traitement jugé complet, il n'y a que deux cas de figures : soit il n'y a pas de tumeur viable et on poursuit la surveillance habituelle, soit il existe une récurrence :

- à distance (nouvelle tumeur, on parle de récurrence), en raison d'une carcinogénèse *de novo* ou de métastases intra-hépatiques de la tumeur initiale
- locale (on parle de progression locale), c'est à dire au contact de la zone d'ablation (repousse tumorale) souvent par insuffisance de marges.

QUESTION 9

QUEL SUIVI RADIOLOGIQUE EST RECOMMANDÉ POUR ÉVALUER LA RÉPONSE AU TRAITEMENT D'UN CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ? TRAITEMENTS INTRA-ARTÉRIELS.

- 1. L'efficacité d'un traitement intra-artériel doit être évaluée par une imagerie en coupes avec injection de produit de contraste (IRM avec agent extracellulaire en première intention en l'absence de contre-indications, notamment en cas de chimioembolisation lipiodolée) (A1)**
- 2. L'évaluation de la réponse ou progression tumorale après traitement intra-artériel doit être mesurée par des critères adaptés à l'évaluation de la viabilité tumorale résiduelle (mRECIST) (B1)**
- 3. La première imagerie doit être réalisée 4 à 6 semaines après (chimio)embolisation (D1), et 3 mois après radioembolisation. (D1)**
- 4. Au décours de l'évaluation initiale, le suivi doit être réalisé tous les 3 mois (D1)**

ACCORD FORT

Les traitements intra-artériels hépatiques du CHC induisent de la nécrose tumorale. En revanche, la taille des lésions traitées est peu modifiée, au moins dans les mois suivant le traitement. C'est la raison pour laquelle les critères classiques d'évaluation de la réponse tumorale (RECIST) ne sont pas utilisés car ils ne permettent pas de capturer l'effet anti-tumoral. Des critères alternatifs ont donc été proposés, qui se focalisent sur la partie viable des tumeurs, c'est à dire celle qui prend le contraste en imagerie après injection : les critères de RECIST modifiés (mRECIST) et les critères de l'EASL (Tableau 2). En pratique, ces critères ont des performances identiques, et la plupart des équipes utilisent les critères mRECIST qui sont sensiblement plus simples.

Tableau 2. Critères radiologiques de réponse aux traitements endoartériels hépatiques et systémiques du carcinome hépatocellulaire (EASL, m RECIST, RECIST 1.1) hépatocellulaire (EASL, m RECIST, RECIST 1.1)

EASL indications : traitements endo-artériels

RÉPONSE COMPLÈTE (CR)	RÉPONSE PARTIELLE (PR)	PROGRESSION (PD)	STABILITÉ (SD)
Disparition complète du rehaussement de la zone traitée	Diminution d'au moins 50% de la partie viable de la zone traitée	Augmentation supérieure à 25% de la partie viable de la lésion cible ou nouvelle lésion	Ni CR, ni PR, ni PD

- Mesure bidimensionnelle ou de surface
- Tumeur viable = portion qui prend le contraste après injection de produit de contraste et/ou lavage
- Assez peu utilisé car définition un peu floue ; Pas de méthode précise de mesure

mRECIST indications : thérapies ciblées et traitements intra-artériels

RÉPONSE COMPLÈTE (CR)	RÉPONSE PARTIELLE (PR)	PROGRESSION (PD)	STABILITÉ (SD)
Disparition du rehaussement artériel dans toutes les lésions (mais qui n'ont en général pas disparu)	Diminution d'au moins 30% des sommes des grands diamètres des portions viables des lésions cibles	Augmentation de la somme des portions viables des lésions cibles supérieure à 20% ou nouvelle lésion typique de CHC	Ni CR, ni PR, ni PD

- Mesure unidimensionnelle
- Appliqué à la phase artérielle : Hypervascularisation = portion viable de la tumeur
- Plus simple d'utilisation

RECIST 1.1 indications : thérapies ciblées

RÉPONSE COMPLÈTE (CR)	RÉPONSE PARTIELLE (PR)	PROGRESSION (PD)	STABILITÉ (SD)
Disparition de toutes les lésions (cibles et non cibles), les ganglions (qui ne disparaissent quasiment jamais complètement) doivent être tous devenus « non mesurables » c'est à dire infra-centimétriques	Diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport au baseline en l'absence de progression des lésions non cibles ou d'apparition de nouvelle lésion	Augmentation de la somme des diamètres des cibles supérieure à 20% par rapport à la plus petite somme observée au cours du suivi (baseline ou nadir) et/ou apparition de nouvelles lésions et/ou progression indiscutable des lésions non cibles	Ni CR, ni PR, ni PD

L'évaluation de la réponse tumorale est faite grâce à une imagerie en coupe injectée (scanner ou IRM). Classiquement, celle-ci est réalisée 4 à 6 semaines après les séances d'embolisation ou de chimioembolisation (15). Dans le cas de la radioembolisation, la visualisation des effets anti-tumoraux est retardée. Elle est optimale à partir de 6 mois. Le premier contrôle est donc souvent réalisé à 3 mois (16). Ensuite, le suivi s'effectue tous les 3 mois.

Il n'existe pas de preuve de la supériorité de l'IRM sur la TDM. L'IRM permet de s'affranchir des artéfacts liés à la captation du lipiodol (tumorale et extra tumorale) qui apparaît à la TDM comme des dépôts très denses pouvant masquer les portions viables résiduelles. Toutefois, la TDM offre une analyse fine des tumeurs et apparaît très suffisante dans la plupart des cas, pour un coût moindre et une accessibilité supérieure.

QUESTION 10

QUEL SUIVI RADIOLOGIQUE EST RECOMMANDÉ POUR ÉVALUER LA RÉPONSE AU TRAITEMENT D'UN CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ? TRAITEMENTS ANTI-ANGIOGÉNIQUES.

1. L'évaluation de la réponse ou progression tumorale après traitement systémique par anti-angiogéniques doit être réalisée par des critères d'évaluation adaptés à l'évaluation de la viabilité tumorale résiduelle (mRECIST) par une imagerie injectée en coupes fines (IRM en première intention en l'absence de contre-indications) (B1)
2. Une surveillance trimestrielle est recommandée (B1)

ACCORD FORT

ÉVALUATION DE LA RÉPONSE EN IMAGERIE DES TUMEURS SOLIDES SOUS TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

D'une façon générale en oncologie, la réponse à une thérapeutique systémique est souvent évaluée sur les données de l'imagerie. S'agissant des tumeurs solides, les critères les plus couramment utilisés dans les études cliniques et en pratique quotidienne sont les critères RECIST 1.1 qui ont l'avantage d'être assez simples à appliquer. Ils font appel à des mesures unidimensionnelles du plus grand axe de plusieurs lésions représentatives, qui doivent être facilement repérables et mesurables, appelées « cibles ». Une à cinq cibles doivent être déterminées sur l'imagerie pré-thérapeutique (appelée « baseline ») avec au maximum deux cibles mesurables par organe.

La somme des plus grands diamètres des lésions cibles (ou du plus petit diamètre pour les adénopathies) est calculée tout en vérifiant le profil évolutif des autres lésions potentielles (appelées lésions « non cibles ») et la présence ou non de nouvelles lésions. Cette somme est rapportée à chaque examen de suivi soit à celle qui a été mesurée sur l'examen pré-thérapeutique (baseline) soit à celle de l'examen de contrôle évolutif où celle-ci est devenue la plus faible (nadir), et détermine 4 types de réponses globales (Tableau 2).

CAS PARTICULIER DU CHC SOUS BIOTHÉRAPIE ANTI-ANGIOGÉNIQUE

S'agissant d'une tumeur hypervascularisée, le CHC répondant à un traitement anti-angiogénique évolue davantage vers la nécrose que vers la régression en taille, de façon analogue au cas où il est traité par embolisation.

De ce fait, la mesure du seul grand axe des lésions cibles peut, dans de nombreux cas, sous-estimer l'effet réel du traitement qui est caractérisé, au cours des premières semaines, principalement par une nécrose tumorale. Par exemple, dans le cas assez fréquent d'un patient porteur d'un CHC massivement dévascularisé par le traitement mais stable en diamètre, la maladie est déclarée stable selon les critères RECIST alors que le bénéfice du traitement semble réel.

Les critères RECIST ont d'ailleurs montré leurs limites dans plusieurs essais thérapeutiques de molécules anti-angiogéniques en raison d'un taux de réponse objective souvent très faible dans le groupe traitement (de l'ordre de 2% dans l'étude SHARP par exemple) contrastant avec un gain significatif de survie globale par rapport au placebo (17). Ces critères RECIST 1.1 sont cependant plutôt fiables pour déclarer le patient en progression sous traitement en raison d'une progression des lésions cibles, non cibles ou de l'apparition de nouvelles lésions.

AUTRES CRITÈRES DE RÉPONSE UTILISABLES DANS LE CAS DU CHC SOUS THÉRAPIE CIBLÉE

Suite à l'émergence de la chimioembolisation et des thérapies ciblées, les critères RECIST basés sur la seule taille des tumeurs cibles sont vite devenus inadaptés à l'évaluation de la réponse réelle et de nouveaux concepts basés sur la mesure non pas de la tumeur entière mais seulement de sa partie « viable » ont émergés.

Parmi ceux-ci, les premiers à avoir été proposés lors de la conférence de Barcelone de 2000 sont les critères EASL (18). Ces critères proposaient, sur une TDM ou une IRM injectée, une mesure bidimensionnelle de la surface de la partie viable de la tumeur (= rehaussée au temps artériel) et non plus de sa totalité. Leur définition un peu floue et leur difficulté de mise en pratique a grandement limité l'utilisation de ces critères (19).

Une modification des critères RECIST, nommée mRECIST (Tableau 2), plus adaptée aux thérapies ciblées et traitements intra-artériels a été proposée (20). Ce sont cette fois-ci seulement les plus grands diamètres des portions viables (= prenant le contraste au temps artériel) des cibles qui seront mesurés de façon unidimensionnelle comme pour les critères RECIST classiques (Tableau 2).

Cette adaptation semble permettre de mieux identifier les patients « répondeurs » aux biothérapies anti-angiogéniques, mais la corrélation avec la survie globale n'a que très peu été étudiée, contrairement au cas des patients traités par (chimio)embolisation chez lesquels davantage de données semblent démontrer la valeur prédictive de la réponse mRECIST pour la survie globale. Les critères mRECIST sont actuellement privilégiés dans la plupart des essais thérapeutiques. D'autres études ou méta-analyses sont néanmoins nécessaires afin de mieux définir la valeur pronostique de ces critères de réponse en imagerie chez les patients sous traitement systémique.

Cas particulier du CHC sous immunothérapie. L'évaluation de la réponse au traitement par immunothérapie peut être difficile du fait d'une pseudo-progression tumorale (augmentation transitoire de la taille de la tumeur suivie de la réponse) décrite dans le contexte du traitement systémique du CHC (21,22). Les essais thérapeutiques récents évaluant l'immunothérapie dans la cadre du traitement du CHC ont estimé les taux de réponse par le système RECIST v1.1. Le système mRECIST n'a pas été validé. Le système iRECIST devrait être discuté dans ce contexte (23).

QUESTION 11

QUELS SONT LES PATIENTS CHEZ QUI LE DÉPISTAGE DU CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE EST RECOMMANDÉ, PAR QUELS EXAMENS ET SELON QUELLE PÉRIODICITÉ ?

1. Il est recommandé de dépister périodiquement un CHC chez les patients atteints de cirrhose :

- Child-Pugh A ou B (B1)
- Child-Pugh C susceptibles d'être en attente de transplantation hépatique (B1)

2. En l'absence d'hépatopathie chronique avancée, il est recommandé de dépister périodiquement un carcinome hépatocellulaire chez un patient infecté par le virus de l'hépatite B à risque intermédiaire ou élevé, soit :

- Avec antécédent familial de carcinome hépatocellulaire de premier degré (B1)
- En l'absence d'antécédent familial de carcinome hépatocellulaire, si le score Page-B* est supérieur ou égal à 10, que le patient soit traité (B1) ou non traité (C1), soit en pratique :
 - Hommes à partir de 40 ans (à partir de 30 ans si le taux de plaquettes est inférieur à 100 G/l)

- Femmes à partir de 70 ans (à partir de 60 ans si le taux de plaquettes est inférieur à 100 G/l)

3. Au cours de l'hépatite C, le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être poursuivi chez les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® ≥ 10 kPa ou Fibrotest® $> 0,58$ ou Fibromètre® $> 0,78$ avant initiation du traitement (A1)

4. Pour le dépistage périodique du carcinome hépatocellulaire, il est recommandé une échographie abdominale avec Doppler (B1) et un dosage sérique d'alphafoetoprotéine (B2)

5. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être réalisé tous les 6 mois chez les sujets à risque (A1)

ACCORD FORT

***SCORE PAGE-B (PLAQUETTES, AGE, GENRE) :**

Age évalué par CATEGORIES

- 16 à 29 ans : 0 point
- 30 à 39 ans : 2 points
- 40 à 49 ans : 4 points
- 50 à 59 ans : 6 points
- 60 à 69 ans : 8 points
- ≥ 70 ans : 10 points

Sexe

- Homme : 6 points
- Femme : 0 point

Plaquettes évaluées par CATEGORIES

- ≥ 200 G/l : 0 point
- 100 à 199 G/l : 1 point
- < 100 G/l : 2 points

UN SCORE TOTAL ≤ 9 EST ASSOCIÉ À UN RISQUE DE CHC QUASI NUL À 5 ANS, UN SCORE ENTRE 10 ET 17 EST ASSOCIÉ À UN RISQUE INTERMÉDIAIRE (INCIDENCE DE CHC DE 3% À 5 ANS) ET UN SCORE ≥ 18 EST ASSOCIÉ À UN RISQUE ÉLEVÉ DE CHC (17% À 5 ANS).

Le dépistage périodique du CHC est largement préconisé par les sociétés savantes (1,7,21) mais en pratique peu mis en oeuvre (20 à 25% des CHC).

Les patients à risque de CHC, cibles du dépistage, sont essentiellement les patients avec hépatopathie chronique avancée (F3 ou F4), éligibles pour un traitement à visée curative en cas de diagnostic avéré de CHC (i.e Child-Pugh A ou B sans réserve, et Child-Pugh C uniquement si projet de transplantation hépatique). En dehors du contexte d'hépatopathie chronique avancée et de cirrhose, certains patients infectés par le virus de l'hépatite B sans cirrhose, jugés « à risque », sans définition consensuelle du niveau de risque en dehors de ceux ayant des antécédents familiaux de CHC, devraient être dépistés (1,7,24-27).

L'écho-Doppler hépatique, réalisée par un opérateur expérimenté, est la pierre angulaire du dépistage. Néanmoins, les performances de l'échographie sont décevantes en matière de diagnostic précoce. Une méta-analyse a montré que, si la sensibilité tous stades confondus est de 84% (IC95% 76%-92%), la sensibilité pour le diagnostic de petit CHC n'est que de 47% (IC95% 33%-61%). Les dernières recommandations internationales ne recommandent pas le dosage sérique d'AFP, du fait de sa faible sensibilité et spécificité mais, en pratique clinique, l'AFP sérique augmente significativement la sensibilité de l'échographie pour le diagnostic de petit CHC (28).

La périodicité recommandée de surveillance du CHC est semestrielle. Récemment, il a été montré, par l'analyse de patients suivis pour cirrhose virale dans le cadre de la cohorte française CIRVIR, que le respect strict de cette périodicité permet d'améliorer la survie globale des patients de façon significative (29) en augmentant la proportion de patients éligibles aux traitements à visée radicale. Le niveau de preuve scientifique soutenant ces recommandations est faible. Seules deux études randomisées ont évalué le bénéfice du dépistage du CHC en termes de survie. Ces études, essentiellement menées chez des patients infectés par le virus de l'hépatite B non cirrhotiques et fondées sur le dosage semestriel d'AFP isolé ou couplé à une échographie abdominale, étaient négative pour la première et positive pour la seconde, dont la méthodologie est critiquable montrant un bénéfice de survie à 1 an de 37% chez les patients dépistés par rapport aux contrôles. La méta-analyse des études comparant une population périodiquement surveillée à un groupe contrôle non dépisté et l'essai CHC 2000 (30) suggèrent que le dépistage semestriel du CHC est associé à une augmentation significative de la proportion de petites tumeurs diagnostiquées à un stade curable satisfaisant aux critères de Milan éligibles à un traitement à visée curative (70%) et à une meilleure survie des patients. De plus, ce diagnostic précoce a un rapport coût-efficacité très favorable (31).

QUESTION 12

POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE TUMEUR MALIGNE PRIMITIVE DU FOIE, DANS QUELLES CIRCONSTANCES EST INDISPENSABLE UNE PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE ?

1. Une ponction-biopsie hépatique est indispensable pour le diagnostic d'un carcinome hépatocellulaire (A1) :

- **sur foie non-ecirrhotique**
- **sur foie cirrhotique lorsque les caractéristiques radiologiques ne sont pas typiques**

2. Une ponction-biopsie hépatique est indispensable au diagnostic d'une tumeur maligne primitive du foie en cas de suspicion de (A1) :

- **cholangiocarcinome intra-hépatique**
- **hémangio-endothéliome épithélioïde**
- **angiosarcome**
- **cystadénocarcinome biliaire**
- **lymphome primitif du foie**

ACCORD FORT

Face à une tumeur maligne primitive du foie, les diagnostics différentiels de CHC à évoquer sont le cholangiocarcinome et, plus rarement, d'autres types de cancer primitif du foie.

CHOLANGIOCARCINOME INTRA-HÉPATIQUE (32)

Le cholangiocarcinome intra-hépatique est une lésion nodulaire, à contours polylobés mais bien circonscrits, se comportant après injection comme une tumeur fibreuse, avec un rehaussement progressif central et persistant souvent associée à une rétraction capsulaire, à une dilatation des voies biliaires de voisinage, et à des nodules satellites lors de sa découverte. Le rehaussement vasculaire est le plus marqué en périphérie de la lésion, là où la fibrose est moins dense et les cellules tumorales plus nombreuses, alors que le produit de contraste diffuse lentement et tardivement dans le centre de la lésion, où siège le stroma fibreux dont l'importance va conditionner le mode de rehaussement que l'on peut classer en deux groupes d'évolution différente :

- cholangiocarcinome hyper-rehaussé au temps artériel ou présentant un rehaussement annulaire périphérique précoce, pouvant se laver tardivement (« wash-out ») classiquement de meilleur pronostic. Ces lésions correspondent au groupe de tumeurs développées aux dépens des petits canaux biliaires périphériques (et donc plutôt sur hépatopathie chronique ou cirrhose).
- cholangiocarcinome non hyper-rehaussé au temps artériel (moins bien rehaussé à la phase précoce), mais avec un rehaussement tardif prononcé en rapport avec une fibrose abondante, plus volontiers associé à un envahissement lymphatique ou périnerveux abondant, développé aux dépens des canaux biliaires de plus grand diamètre. Ce deuxième groupe s'accompagne plus fréquemment d'un engainement des voies biliaires de proximité qui peuvent être dilatées.

En échographie avec contraste, ce rehaussement annulaire périphérique, présent dans plus de 50% des cas et rarement retrouvé pour les CHC, est un signe discriminant, ainsi que la rapidité du lavage. Les CHC de petite taille, et donc à priori bien différenciés, ont un lavage absent ou tardif peu marqué, alors que le lavage des cholangiocarcinomes survient précocement, en moyenne moins de 40 secondes après le début de l'injection en échographie avec contraste. En IRM, le cholangiocarcinome intra-hépatique est hypointense en pondération T1 et hyperintense en pondération T2. L'importance de cette hyperintensité et son caractère inhomogène est variable. Une restriction de la diffusion est habituellement présente, surtout en périphérie.

CHOLANGIOCARCINOME DÉVELOPPÉ SUR CIRRHOSE (33)

Chez les patients avec hépatopathie chronique et participant à un programme de dépistage bien conduit, le cholangiocarcinome est habituellement diagnostiqué à un stade plus précoce que dans la population générale. Il n'a alors pas la présentation classique de cholangiocarcinome intra-hépatique d'autant plus qu'il est de petite taille. Concernant les nodules de petite taille (< 3 cm de diamètre) sur cirrhose, les éléments les plus pertinents en faveur du diagnostic de cholangiocarcinome sont :

- Le rehaussement progressif et persistant sans lavage tardif
- Le rehaussement annulaire périphérique
- L'hyperintensité en pondération T2, plutôt annulaire périphérique pour les cholangiocarcinomes intra-hépatiques.

HÉMANGIO-ENDOTHÉLIOME ÉPITHÉLIOÏDE, ANGIOSARCOME, CYSTADÉNOCARCINOME BILIAIRE ET LYMPHOME PRIMITIF DU FOIE

En dehors du CHC et du cholangiocarcinome, qui sont des tumeurs relativement fréquentes et bien étudiées, il existe d'autres types très rares de lésions malignes primitives du foie (Tableau 3). Certaines d'entre elles peuvent parfois être suspectées par leurs caractéristiques en imagerie avant la confirmation histologique qui est de toute façon indispensable (34).

Tableau 3. Caractéristiques épidémiologiques et radiologiques des tumeurs primitives malignes du foie très rares (hors carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome)

	HÉMANGIO-ENDOTHÉLIOME ÉPITHÉLIOÏDE DU FOIE	ANGIOSARCOME DU FOIE	CYSTADÉNOCARCINOME BILIAIRE (CACB) <i>(transformation d'un cystadénome biliaire (CAB) ou forme primitive)</i>	LYMPHOME PRIMITIF DU FOIE <i>(sans autre localisation lymphomateuse décelée jusqu'à 6 mois après le diagnostic)</i>
ÉPIDÉMIOLOGIE	• Rare (incidence annuelle <1/1000000) • Femme (sex ratio 2:1) • Plus fréquent au cours des 3e et 4e décades	• Rare (<2% tumeurs malignes primitives du foie) • Homme (sex ratio 3:1) • Plus fréquent après 50 ans • Exposition professionnelle/ environnementale à l'arsenic, au dioxyde de Thorium, chlorure de vinyle monomère (quasiment disparu)	• Rare (0,4% des tumeurs épithéliales malignes du foie) • Femme autour de 40 ans (transformation d'un CAB) • Homme > 60 ans (forme primitive, moins bon pronostic)	• Très rare, associé aux infections virales (VHC ++ mais aussi VHB, EBV, VIH) • Lymphome hépatique secondaire beaucoup plus fréquent (50% des LNH, 20% des LH)
ASPECT EN IMAGERIE	• Tumeur plutôt périphérique/sous capsulaire • Souvent multiple ± métastases (ganglions, os, poumon, péritoine...) • Contenu fibreux avec rétraction capsulaire, calcifications possibles • Aspect « en cible » en IRM avec centre nécrotique (hyperT2 quasi liquidien) et anneau périphérique (moins hyperT2, restriction de la diffusion) • Rehaussement peu marqué (tumeur hypovasculaire)	• Masse infiltrante ou atteinte multinodulaire • TDM : Spontanément hypodense, remaniements hémorragiques hyperdenses • IRM : HypoT1 hétérogène (thromboses, hémorragies intra tumorales en hyperT1), hyperT2 hétérogène et restriction de la diffusion • Rehaussement variable : « en cible » ; hypovasculaire ; progressif (lacs vasculaires, pouvant parfois se rapprocher de celui des hémangiomes bénins) • Métastases spléniques fréquentes (également os, poumon, péritoine...)	• Tumeur kystique multiloculée de grande taille (souvent > 7cm) • Paroi épaisse, cloisons intra-kystiques (≠ kyste hépatique) souvent mieux visibles en échographie avec prise de contraste • Végétations/nodules muraux (CACB et CAB) • Remaniements hémorragiques, calcifications un peu plus fréquentes en cas de CACB Distinction entre CAB et CACB très difficile en imagerie mais traitement identique (résection) en raison de la transformation potentielle des formes bénignes	Plusieurs modes de présentation : 1. Masse unique ou multiple : • écho : Très hypoéchogène avec renforcement postérieur • IRM : hypoT1, hyperT2 aspécifique, restriction de la diffusion ++ • Hyporehaussé après injection • Absence de reflux vasculaire (vaisseaux « engainés » mais perméables) 2. <u>Infiltration diffuse (plutôt dans les atteintes secondaires)</u> 3. <u>Infiltration lymphatique :</u> Elargissement périportal ± nodulaire, adénomégalies

CONCLUSION

Le diagnostic et le suivi des patients avec CHC reposent sur l'utilisation combinée d'examens radiologiques et du dosage sérique de l'AFP. Néanmoins, ce dernier marqueur manque de sensibilité et de spécificité, et toutes les techniques d'imagerie décrites plus haut comportent chacune leurs limites. Ces éléments doivent faire l'objet d'amélioration continue afin d'optimiser la prise en charge des patients, que ce soit à travers l'innovation technologique de l'imagerie médicale d'une part, et le développement de nouveaux biomarqueurs circulants, d'autre part. L'utilisation dans la pratique clinique de nouveaux biomarqueurs circulants visant à favoriser la détection précoce du CHC et/ou de mieux suivre les patients après traitements est une démarche essentielle pour diminuer la mortalité liée à ce cancer. À ce jour, l'identification de protéines circulantes associées à la présence d'un CHC est prometteuse pour le diagnostic précoce non-invasif du CHC, mais pose des problèmes de sensibilité. Plus récemment, la détection de mutations tumorales circulantes provenant de cellules cancéreuses mourantes (biopsie liquide) a été rendue possible grâce au séquençage nouvelle génération et à la PCR ultra-sensible. En particulier, des études ambitieuses (35) ont rapporté la possibilité de réaliser des tests « multi-analyses » non-invasifs qui ont corrélé la détection de mutations tumorales circulantes couplées à des dosages protéiques sériques et la présence de plusieurs types de cancers. Cette nouvelle génération de marqueurs doit être validée dans le CHC et pourrait permettre une détection plus précoce de ce cancer. Elle faciliterait également le suivi après traitement, que ce soit l'observation dynamique des mutations somatiques/dosages sériques après une procédure curative ou une thérapie ciblée par exemple. De telles approches non-invasives pourraient ouvrir la voie à l'incorporation d'une médecine personnalisée dans les recommandations de prise en charge du CHC.

RÉFÉRENCES

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
2. Elsayes KM, Kielar AZ, Chernyak V, Morshid A, Furlan A, Masch WR, et al. LI-RADS: a conceptual and historical review from its beginning to its recent integration into AASLD clinical practice guidance. *J Hepatocell Carcinoma* 2019;6:49-69.
3. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-80.
4. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:401-21.
5. Chalaye J, Costentin CE, Luciani A, Amaddeo G, Ganne-Carrié N, Baranes L, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18F-fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:336-44.
6. Olthoff KM, Forner A, Hübscher S, Fung J. What is the best staging system for hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation? *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S26-33.
7. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-2.
8. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1450-62.
9. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-94.
10. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2018;154:128-39.
11. Merani S, Majno P, Kneteman NM, Berney T, Morel P, Mentha G, Toso C. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011;55:814-9.
12. Delumeau S, Lebigot J, Ridereau-Zins C, Bouvier A, Boursier J, Aubé C. Aspects et évaluation post-thérapeutiques des lésions du foie après traitement non chirurgical. *J Radiol* 2011;92:632-58.
13. Seror O, N'Kontchou G, Nault J-C, Rabahi Y, Nahon P, Ganne-Carrié N, et al. Hepatocellular carcinoma within Milan criteria: No-touch multipolar radiofrequency ablation for treatment—Long-term results. *Radiology* 2016;280:611-21.
14. Padia SA, Johnson GE, Yeung RS, Park JO, Hippe DS, Kogut MJ. Irreversible electroporation in patients with hepatocellular carcinoma: Immediate versus delayed findings at MR imaging. *Radiology* 2015;278:285-94.
15. Gaba RC, Lokken RP, Hickey RM. Quality improvement guidelines for transarterial chemoembolization and embolization of hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:1210-23.
16. Padia S, Lewandowski RJ, Johnson GE. Radioembolization of hepatic malignancies: Background, quality Improvement guidelines, and future directions. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:1-15.
17. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
18. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
19. Guu B. Surveillance post-thérapeutique du carcinome hépatocellulaire : un pas vers la standardisation. *Cancéro Dig.* 2010; <http://hdl.handle.net/2042/35616>.
20. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
21. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet J, Meyer T et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Supplement_4):iv238-iv255.
22. Mamdani H, Wu H, O'Neil BH, Sehdev A. Excellent response to Anti-PD-1 therapy in a patient with hepatocellular carcinoma: case report and review of literature. *Discov Med* 2017;23:331-6.
23. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18:e143-e152.
24. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:1660-5.
25. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACH-B): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011;12:568-74.
26. Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, et al (R.E.V.E.A.L.-HBV Group). Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013;58:546-54.

27. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016;64:800-6.
28. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706-18.
29. Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis. *Gastroenterology* 2018;155:431-42.
30. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-97.
31. Cadier B, Bulsei J, Nahon P, Seror O, Laurent A, Rosa I, et al. Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatology* 2017;65:1237-48.
32. Lee DH, Lee JM. Primary malignant tumours in the non-cirrhotic liver *Eur J Radiol* 2017;95:349-61.
33. Huang B, Wu L, Lu XY. Small intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers may share similar enhancement patterns at multiphase dynamic MR Imaging. *Radiology* 2016;281:150-7.
34. Ehman EC, Torbenson MS, Wells M L, Welch BT, Thompson SM, Garg I, Venkatesh SK. Hepatic tumors of vascular origin: imaging appearances. *Abdom Radiol* 2018;43:1978-90.
35. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science* 2018;359:926-30.

11 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE TUMEUR BÉNIGNE DU FOIE

Coordonnateur : Jean-Charles Nault (APHP, Hôpital Avicenne)

Rédacteurs : Julien Calderaro (APHP, Hôpital Henri Mondor), Valérie Paradis (APHP, Hôpital Beaujon), Jean-Frédéric Blanc (CHU

Bordeaux), Thôn Dao (CHU Caen), Arnaud Hocquelet (CHU Lausanne), Boris Guiu (CHU Montpellier), Ephrem Salamé (CHU Tours)

Correspondance : Dr Jean-Charles Nault, Service d'Hépatologie, APHP Hôpital Avicenne, Bobigny.

Email : jean-charles.nault@aphp.fr

Parmi les tumeurs hépatiques bénignes, on distingue les angiomes hépatiques, les adénomes hépatocellulaires, les hyperplasies nodulaires focales et les tumeurs dérivées des cholangiocytes les kystes biliaires. En termes de fréquence, les angiomes hépatiques et les kystes biliaires sont plus fréquents (0,5 à 5 % de la population pour les angiomes et 5% pour les kystes biliaires) que les hyperplasies nodulaires focales (0,05 à 0,2% de la population) qui sont plus fréquentes que les adénomes hépatocellulaires (0,003 % des femmes sous contraception orale).

ANGIOME HEPATIQUE

QUESTION 1

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DIAGNOSTIC D'ANGIOME HÉPATIQUE ?

- 1. L'échographie hépatique permet de faire le diagnostic d'angiome pour les nodules de moins de 3 cm, sans hépatopathie sous-jacente, sans antécédent de cancer (C1)**
- 2. Dans les autres cas, l'IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium est l'examen de référence pour le diagnostic non-invasif (C1)**

ACCORD FORT

L'angiome hépatique est une malformation vasculaire faite de cavités sanguines tapissées par des cellules endothéliales, non liée à la prise de contraceptifs oraux (1). C'est la lésion hépatique bénigne la plus fréquente. Elle est asymptomatique dans la très grande majorité des cas. Des exceptionnels cas d'hémorragie, syndrome de Kasabach-Merritt, insuffisance cardiaque à haut débit ou compression des organes de voisinages ont été rapportés dans des angiomes hépatiques géants ou dans le cadre d'une angiomatose (1).

Chez un sujet sans antécédent de cancer et sans hépatopathie sous-jacente, une échographie hépatique standard permet de faire le diagnostic d'angiome hépatique devant un nodule homogène, de petite taille (< 3 à 4 cm), bien limité et hyperéchogène (2,3).

Dans les autres cas (nodule de grande taille, antécédent de cancer, hépatopathie sous-jacente), une imagerie injectée est nécessaire.

Le scanner hépatique sans et avec injection aux trois temps (artériel, portal et tardif) permet de porter le diagnostic non-invasif d'angiome hépatique devant une lésion se rehaussant en motte de la périphérie jusqu'au centre de manière progressive de la phase artérielle à la phase tardive. Toutefois, la performance de l'IRM dans ce contexte est supérieure au scanner pour le diagnostic d'angiome.

L'IRM hépatique T2, T1 sans et avec injection de gadolinium aux temps artériel, portal et tardif est l'examen de référence pour le diagnostic non-invasif des angiomes hépatiques. Un diagnostic formel peut être porté devant les caractéristiques suivantes : hypointensité en T1, hyperintensité en T2, prise de contraste en motte progressive de la périphérie jusqu'au centre de la phase artérielle à la phase tardive (4,5).

Dans de rares cas d'angiome à circulation rapide, on peut observer une prise de contraste totale de la lésion au temps artériel persistante au temps tardif. L'hyperintensité en T2 oriente dans ce cas vers le diagnostic d'angiome à circulation rapide (6).

QUESTION 2

QUAND ET COMMENT SURVEILLER UN ANGIOME HÉPATIQUE?

1. La surveillance d'un angiome hépatique typique chez un patient sans cirrhose n'est pas nécessaire (C1)

ACCORD FORT

Si le diagnostic est certain chez un patient sans hépatopathie chronique, du fait du risque quasiment nul de complications, il n'y a pas nécessité de traitement, ni de surveillance radiologique (7).

Le diagnostic d'angiome hépatique sur des critères radiologiques chez un patient cirrhotique doit être porté avec prudence et une surveillance peut être conseillée chez ces patients afin de s'assurer de l'absence d'évolutivité et éliminer le diagnostic de carcinome hépatocellulaire (8,9).

Si une surveillance est nécessaire, une imagerie (échographie hépatique plutôt pour les lésions uniques ou IRM hépatique) peut être recommandée à 3 mois. Dans ce cas, après confirmation du diagnostic et de la non-évolativité à l'imagerie de contrôle, une surveillance ultérieure n'est pas nécessaire.

HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE

QUESTION 3

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DIAGNOSTIC D'HYPERPLASIE NODULAIRE FOCAL ?

1. L'IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium est l'examen de référence pour le diagnostic non-invasif d'hyperplasie nodulaire focale (C1)
2. L'échographie de contraste peut être utilisée pour le diagnostic non-invasif d'hyperplasie nodulaire focale devant une lésion de petite taille (inférieure à 3 cm) (C1)
3. L'IRM hépatique avec produit de contraste hépato-biliaire doit être effectuée si tous les critères pour le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale ne sont pas présents à l'IRM sans et avec injection de gadolinium (C1)

ACCORD FORT

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF) est une tumeur hépatocytaire rare (deuxième en termes d'incidence après l'angiome hépatique) constituée d'hépatocytes formant des nodules de régénération avec une cicatrice fibreuse centrale parcourue par des artères dystrophiques. La prise de contraceptif oral ne semble pas modifier l'histoire de la maladie (10). L'HNF est le plus souvent asymptomatique, unique, de découverte fortuite et exceptionnellement responsable de douleurs ou de compression de voisinage lorsqu'elle est de grande taille ou pédiculée (10).

L'échographie hépatique standard n'est pas recommandée pour le diagnostic d'HNF. Elle montre une lésion hypo ou isoéchogène.

L'échographie hépatique de contraste permet de faire le diagnostic d'HNF de manière non-invasive principalement pour les lésions de petite taille (< 3 cm). Elle montre une artère centrale au Doppler et une prise de contraste après injection du centre vers la périphérie (11).

Le scanner hépatique montre une lésion homogène, sans capsule, se rehaussant rapidement au temps artériel avec une prise de contraste de la cicatrice centrale au temps portal et tardif (12). Néanmoins, sa performance diagnostique étant moindre que celle de l'IRM hépatique ou de l'échographie hépatique de contraste, celui-ci ne doit être utilisé qu'en cas de contre-indication ou impossibilité de faire une IRM hépatique ou une échographie hépatique de contraste (13,14).

L'IRM hépatique T2, T1 sans et avec injection de gadolinium aux temps artériel, portal et tardifs est l'examen de référence pour le diagnostic non-invasif des HNF (14,15). Les caractéristiques suivantes permettent de faire le diagnostic non-invasif :

- discrète hyper- ou iso-intensité en T2
- absence de capsule
- aspect généralement lobulé
- rehaussement homogène au temps artériel à l'exception de la cicatrice centrale
- rehaussement complet de la cicatrice fibreuse centrale au temps portal et tardif (15,16). La cicatrice centrale peut être absente chez certaines HNF, en particulier de petite taille (15,16)
- absence de « wash-out » (i.e. absence d'aspect hypointense au temps portal ou tardif, comparativement au parenchyme hépatique adjacent).

Si l'ensemble des critères diagnostiques ne sont pas présents, une IRM hépatique avec produit de contraste spécifique hépatobiliaire (multihance) permet de faire le diagnostic d'HNF si la lésion est en iso ou hyper-signal au temps hépatobiliaire (17-19).

Une HNF peut contenir de la graisse et ce d'autant plus qu'elle survient sur un foie stéatosique.

QUESTION 4

QUAND ET COMMENT SURVEILLER UNE HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE ?

1. La surveillance d'une hyperplasie nodulaire focale typique n'est pas nécessaire (C1)

ACCORD FORT

Si le diagnostic est certain, et du fait du risque de complications quasiment nul, il n'y a pas nécessité de proposer un traitement ou une surveillance radiologique (20). Si une surveillance est nécessaire, une imagerie (échographie hépatique plutôt pour les lésions uniques, IRM hépatique) peut être recommandée à 6 mois.

ADENOME HEPATIQUE

QUESTION 5

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DIAGNOSTIC D'ADÉNOME HÉPATIQUE ?

1. Même si l'histologie est l'examen de référence pour le diagnostic d'adénome hépatocellulaire, dans certains cas, un diagnostic non-invasif d'adénome hépatocellulaire inactivé HNF1A par IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium peut être proposé en réunion de concertation pluridisciplinaire (C2)

ACCORD FORT

Les adénomes hépatocellulaires sont des tumeurs bénignes rares d'origine hépatocytaire survenant chez la femme jeune le plus souvent sous contraception orale (21). Les adénomes hépatocellulaires peuvent être soit uniques, soit multiples, et au-dessus de 10 tumeurs on parle d'adénomatose hépatique (22). Les complications associées aux adénomes sont la transformation maligne en carcinome hépatocellulaire et l'hémorragie tumorale (23,24). Différents sous-groupes d'adénomes basés sur des altérations génétiques ont été identifiés : (1) adénomes mutés HNF1A caractérisés par de la stéatose tumorale, (2) adénomes inflammatoires caractérisés par un infiltrat inflammatoire, des artères dystrophiques et des foyers de dilatation sinusoïdale, (3) adénomes mutés CTNNB1 (codant pour la B-caténine) dans l'exon 3, caractérisés par des atypies cytonucléaires, pseudoglandes et cholestase, associés au risque de transformation maligne et (4) adénomes mutés CTNNB1 dans l'exon 7/8 (5,25).

Un sous-type additionnel a été identifié en biologie moléculaire présentant une activation de la voie sonic Hedgehog (shHCA, 4 à 5% des adénomes hépatocellulaires) avec une surexpression de prostaglandines à l'immunohistochimie (26). Une surexpression de l'argininosuccinate synthase 1 a été mise en évidence par protéomique et immunohistochimie, incluant probablement tous les cas shHCA (27). Des études comparatives sur un plus grand nombre de cas sont nécessaires pour caractériser précisément en immunohistochimie ce sous type d'adénome à haut risque hémorragique. Finalement, moins de 5% des adénomes restent non classés. En cas d'adénomatose, une forme familiale secondaire à une mutation germinale d'HNF1A doit être recherchée. En cas d'adénomes multiples, différents sous-types d'adénomes peuvent coexister.

L'échographie hépatique standard et de contraste dans le diagnostic d'adénome hépatocellulaire ne permet pas de faire le diagnostic formel d'adénomes hépatocellulaires. L'échographie hépatique de contraste peut être utile pour éliminer le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale (28). Le scanner hépatique sans et avec injection ne permet pas de faire le diagnostic d'adénome hépatocellulaire.

L'IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium est l'examen de référence devant une suspicion d'adénome hépatocellulaire. Elle permet d'éliminer le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale et d'angiome hépatique (15). S'il existe un doute entre une hyperplasie nodulaire focale et un adénome hépatocellulaire, une IRM hépatique avec produit de contraste hépatobiliaire (multihance) doit être effectuée (prise de contraste iso et hyperdense dans l'hyperplasie nodulaire focale et le plus souvent hypodense dans l'adénome hépatocellulaire) (17).

Le sous-type d'adénome hépatocellulaire inactivé HNF1A peut être suspecté à l'IRM hépatique devant une lésion présentant une stéatose tumorale diffuse avec une chute homogène du signal en opposition de phase. On peut observer une prise de contraste au temps artériel avec parfois un pseudo-wash-out au temps portal dû à la saturation de graisse. Un diagnostic non-invasif d'adénome hépatocellulaire inactivé HNF1A peut être proposé en réunion de concertation pluridisciplinaire devant une lésion hépatique survenant chez une femme jeune sans hépatopathie chronique et ayant des caractéristiques typiques d'adénome hépatocellulaire HNF1A (stéatose homogène et diffuse identifiée avec chute de signal en opposition de phase) à l'IRM (29-31).

Le sous-type d'adénome hépatocellulaire inflammatoire peut être suspecté à l'IRM hépatique devant une lésion hyperintense en T2 (avec saturation du signal de la graisse), iso à hyperintense en T1 et prenant le contraste au temps artériel et persistant au temps tardif (30). Néanmoins, la spécificité paraît insuffisante pour porter un diagnostic non-invasif d'adénome hépatocellulaire inflammatoire (29-31); de plus il existe des associations entre adénome hépatocellulaire inflammatoire et B-caténine exon 3 à risque de transformation maligne qui ne peuvent pas être identifiées à l'IRM hépatique (26).

QUESTION 6

QUAND ET COMMENT SURVEILLER UN ADÉNOME HÉPATIQUE ?

- 1. Une surveillance radiologique est nécessaire pour les adénomes hépatocellulaires ne nécessitant pas de traitement (C2)**
- 2. La modalité et la durée de la surveillance doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (D2)**

ACCORD FORT

La nécessité de traiter les adénomes hépatocellulaires doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Une surveillance radiologique est nécessaire pour les adénomes hépatocellulaires ne nécessitant pas de traitement afin de s'assurer de l'absence d'évolutivité en taille (32,33).

Après le diagnostic et l'arrêt éventuel des contraceptifs oraux, une imagerie doit être répétée à 6 mois et, si la lésion est stable en taille ou décroît de taille, être répétée une fois par an (34). Si la lésion augmente en taille ou change de caractéristiques, le dossier doit être rediscuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. Une échographie hépatique standard ou une IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium peuvent être proposées pour la surveillance des lésions uniques tandis que pour les lésions multiples, l'IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium paraît plus adaptée pour la surveillance (35). L'arrêt de la surveillance peut être discuté après la ménopause chez les patientes avec adénome hépatocellulaire stable ou ayant diminué en taille.

KYSTE BILIAIRE SIMPLE DU FOIE

QUESTION 7

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DE KYSTE BILIAIRE SIMPLE DU FOIE ?

- 1. L'échographie hépatique est suffisante pour le diagnostic de kyste biliaire simple si l'imagerie est typique et le patient asymptomatique (C1)**
- 2. Quel que soit l'examen d'imagerie, la présence de septa, fenestration, calcification, d'un contenu hétérogène ou d'une paroi irrégulière doit faire suspecter un diagnostic différentiel et doit nécessiter un avis spécialisé (C1)**

3. La surveillance d'un kyste biliaire simple chez un patient asymptomatique n'est pas nécessaire (C1)

ACCORD FORT

Le kyste biliaire simple est tapissé de cellules biliaires, non connecté à l'arbre. Le kyste biliaire est une lésion fréquente et le plus souvent asymptomatique. Exceptionnellement, quand le kyste est très volumineux, celui-ci peut entraîner des douleurs de l'hypochondre droit ou se compliquer d'infection ou de saignement intrakystique. Les diagnostics différentiels sont principalement le cystadénome/cystanodécarcinome biliaire mucineux, le kyste hydatique, le kyste hépatique cilié, l'échinococcose alvéolaire et les métastases kystiques.

L'échographie hépatique montre une lésion sphérique ou ovale, à bords nets, hypoéchogène, homogène, sans cloison avec renforcement postérieur. Elle est suffisante pour porter un diagnostic non-invasif si l'aspect est typique et le patient asymptomatique. Dans les autres cas, un scanner hépatique ou une IRM hépatique doit être effectué. Dans tous les cas, et quelle que soit l'imagerie utilisée, la présence de septa, fenestration, calcification, d'un contenu hétérogène ou d'une paroi irrégulière doit faire suspecter un diagnostic différentiel ou une complication du kyste biliaire (36).

Le scanner hépatique permet de porter le diagnostic non-invasif de kyste biliaire devant une lésion hypodense, homogène, sans cloison et sans rehaussement après injection d'iode. Un aspect typique permet de faire un diagnostic non-invasif (37).

L'IRM hépatique, sans et avec injection de gadolinium, permet de porter le diagnostic non-invasif de kyste biliaire devant une lésion hypointense en T1 sans cloison, homogène, hyperintense en T2 et sans rehaussement après injection. Un aspect typique permet de faire un diagnostic non-invasif (37).

Le kyste biliaire simple chez un patient asymptomatique ne nécessite ni traitement, ni surveillance (36,37).

QUESTION 8

AU COURS DU DIAGNOSTIC ET DU SUIVI D'UNE TUMEUR BÉNIGNE DU FOIE, QUAND EST RECOMMANDÉE LA RÉALISATION D'UNE PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE ?

1. La ponction-biopsie en foie tumoral et non tumoral doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée si l'imagerie n'est pas typique d'angiome ou d'hyperplasie nodulaire focale (C1)

2. Il n'y a pas de place pour la ponction-biopsie hépatique, ni pour la ponction du kyste dans le diagnostic de kyste biliaire simple (C1)

3. L'histologie (associée à l'immunohistochimie) (biopsie ou pièce chirurgicale) est la référence pour le diagnostic d'adénome hépatocellulaire, même si, dans certains cas, un diagnostic non-invasif par IRM d'adénome hépatocellulaire inactivé HNF1A peut être proposé. La réalisation d'une ponction-biopsie en foie tumoral et non tumoral doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée (C1)

ACCORD FORT

ANGIOME HÉPATIQUE : PLACE DE LA PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE

Lorsque les critères radiologiques ne permettent pas d'établir de manière formelle le diagnostic d'angiome (souvent dans les formes d'angiome scléreux partiellement thrombosé et/ou fibrosé), une ponction-biopsie en foie tumoral et non tumoral est nécessaire pour le diagnostic (38). Le diagnostic histologique est fiable, plus difficile dans les cas d'angiomes remaniés, en particulier fibreux. La ponction-biopsie doit être décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée. La ponction-biopsie percutanée n'est pas contre-indiquée en cas d'interposition de parenchyme sain entre la capsule hépatique et l'angiome.

HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE : PLACE DE LA PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE (INCLUANT L'IMMUNOHISTOCHIMIE)

La ponction-biopsie en foie tumoral et non tumoral doit être proposée si la lésion n'a pas les caractéristiques radiologiques d'hyperplasie nodulaire focale (incluant une IRM hépatique avec produit de contraste hépatobiliaire). En plus de l'analyse histologique classique, l'immunomarquage par la glutamine synthase (positivité hépatocytaire en « carte de géographie ») améliore la performance diagnostique de la ponction-biopsie (39).

ADÉNOME HÉPATOCELLULAIRE : PLACE DE LA PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE (INCLUANT L'IMMUNOHISTOCHIMIE)

La prise en charge diagnostique et thérapeutique devant une suspicion d'adénome hépatocellulaire doit être discutée dans une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans la prise en charge des tumeurs hépatiques primitive. Un diagnostic non-invasif d'adénome hépatocellulaire HNF1A peut être effectué en réunion de concertation pluridisciplinaire si les caractéristiques radiologiques sont typiques à l'IRM (29-31). Néanmoins, l'analyse histologique (biopsie, pièce de résection) est l'examen de référence pour le diagnostic des adénomes hépatocellulaires. Un sous-typage histologique et immunohistochimique (perte de l'expression de LAFPB dans les adénomes inactivés HNF1A, surexpression de SAA et CRP dans les adénomes inflammatoires, expression diffuse et forte de la glutamine synthase et expression nucléaire de la B-caténine dans les d'adénomes hépatocellulaires mutés CTNNB1 exon 3) permet une aide au diagnostic, de rechercher des éléments morphologiques de transformation maligne et de permettre une stratification thérapeutique dans certains cas (32,40).

KYSTE BILIAIRE SIMPLE : PLACE DE LA PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE (INCLUANT L'IMMUNOHISTOCHIMIE)

La ponction-biopsie en foie tumoral et non tumoral n'a pas de place pour le diagnostic d'un kyste biliaire simple (36). La ponction du kyste hépatique n'a pas de place pour le diagnostic d'un kyste biliaire simple.

RÉFÉRENCES

1. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 2016;65:386-98.
2. Ricci OE, Fanfani S, Calabrò A, Milano M, Ciatti S, Colagrande S, et al. Diagnostic approach to hepatic hemangiomas detected by ultrasound. *Hepatogastroenterology* 1985;32:53-6.
3. Mirk P, Rubaltelli L, Bazzocchi M, Busilacchi P, Candiani F, Ferrari F, et al. Ultrasonographic patterns in hepatic hemangiomas. *J Clin Ultrasound* 1982;10:373-8.
4. Stark DD, Felder RC, Wittenberg J, Saini S, Butch RJ, White ME, et al. Magnetic resonance imaging of cavernous hemangioma of the liver: tissue-specific characterization. *AJR* 1985;145:213-22.
5. Semelka RC, Brown ED, Ascher SM, Patt RH, Bagley AS, Li W, et al. Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology* 1994;192:401-6.
6. Outwater EK, Ito K, Siegelman E, Martin CE, Bhatia M, Mitchell DG. Rapidly enhancing hepatic hemangiomas at MRI: distinction from malignancies with T2-weighted images. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:1033-9.
7. Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. *JAMA Surg* 2014;149:1266-71.
8. Brancatelli G, Federle MP, Blachar A, Grazioli L. Hemangioma in the cirrhotic liver: diagnosis and natural history. *Radiology* 2001;219:69-74.
9. Caturelli E, Pompili M, Bartolucci F, Siena DA, Sperandeo M, Andriulli A, et al. Hemangioma-like lesions in chronic liver disease: diagnostic evaluation in patients. *Radiology* 2001;220:337-42.
10. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000;118:560-4.
11. Roche V, Pigneur F, Tselikas L, Roux M, Baranes L, Djabbari M, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol* 2015;25:186-95.
12. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Blachar A, Peterson MS, Thaete L. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology* 2001;219:61-8.
13. Mortelet KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, Kunnen M, Ros PR. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *AJR* 2000;175:687-92.
14. Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, Lanjouw E, de Rave S, Ijzermans JNM, et al. Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *Radiographics* 2004;24:3-17.
15. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* 2012;262:520-9.
16. Soussan M, Aubé C, Bahrami S, Boursier J, Valla DC, Vilgrain V. Incidental focal solid liver lesions: diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and MR imaging. *Eur Radiol* 2010;20:1715-25.
17. McInnes MDF, Hibbert RM, Inácio JR, Schieda N. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging--A Systematic Review. *Radiology* 2015;277:413-23.
18. Tselikas L, Pigneur F, Roux M, Baranes L, Costentin C, Roche V, et al. Impact of hepatobiliary phase liver MRI versus Contrast-Enhanced Ultrasound after an inconclusive extracellular gadolinium-based contrast-enhanced MRI for the diagnosis of benign hepatocellular tumors. *Abdom Radiol* 2017;42:825-32.
19. Suh CH, Kim KW, Kim GY, Shin YM, Kim PN, Park SH. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015;25:950-60.
20. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, Boulahdour H, Metreau JM, Meignan M, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatology* 1995;22:1674-81.
21. Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470-2.
22. Flejou JF, Barge J, Menu Y, Degott C, Bismuth H, Potet F, et al. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 1985;89:1132-8.
23. van Aalten SM, de Man RA, JN IJ, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012;99:911-6.
24. Nault J-C, Paradis V, Cherqui D, Vilgrain V, Zucman-Rossi J. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol* 2017;67:1074-83.
25. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515-24.
26. Nault J-C, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc J-F, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology* 2017;152:880-94.e6.
27. Henriët E, Abou Hammoud A, Dupuy J-W, Dartigues B, Ezzoukry Z, Dugot-Senart N, et al. Argininosuccinate synthase 1 (ASS1): A marker of unclassified hepatocellular adenoma and high bleeding risk. *Hepatology* 2017;66:2016-28.

28. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Mucelli RP. Contrast-Enhanced Ultrasound of Focal Liver Lesions. *AJR* 2015;205:W56-66.
29. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008;48:808-18.
30. Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, Valla DC, Bedossa P, Belghiti J, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology* 2011;53:1182-91.
31. van Aalten SM, Thomeer MGJ, Terkivatan T, Dwarkasing RS, Verheij J, de Man RA, et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology* 2011;261:172-81.
32. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481-9.
33. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009;137:1698-705.
34. Klompenhouwer AJ, Bröker MEE, Thomeer MGJ, Gaspersz MP, de Man RA, IJzermans JNM. Retrospective study on timing of resection of hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2017;104:1695-703.
35. van Aalten SM, Witjes CD, de Man RA, IJzermans JN, Terkivatan T. Can a decision-making model be justified in the management of hepatocellular adenoma? *Liver Intern* 2012;32:28-37.
36. Borhani AA, Wiant A, Heller MT. Cystic hepatic lesions: a review and an algorithmic approach. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:1192-204.
37. Shaked O, Siegelman ES, Olthoff K, Reddy KR. Biologic and clinical features of benign solid and cystic lesions of the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:547-62 e1-4.
38. Heilo A, Stenwig AE. Liver hemangioma: US-guided 18-gauge core-needle biopsy. *Radiology* 1997;204:719-22.
39. Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji S, Scoazec JY, Leteurtre E, Paradis V, et al. Immunohistochemical markers on needle biopsies are helpful for the diagnosis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma subtypes. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1691-9.
40. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C, Blanc JF, Saric J, Sa Cunha A, et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007;46:740-8.

12 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE MALADIE VASCULAIRE DU FOIE

Coordonnateur : Pierre-Emmanuel Rautou (APHP, Hôpital Beaujon)

Rédacteurs : Laure Elkrief (CHU Tours), Isabelle Ollivier-Hourmand (CHU Caen), Maxime Ronot (APHP, Hôpital Beaujon), Valérie Vilgrain (APHP, Hôpital Beaujon), Aurélie Plessier (APHP, Hôpital Beaujon)

Correspondance : Pr Pierre-Emmanuel Rautou, Service d'Hépatologie, APHP Hôpital Beaujon, Clichy.

Email : pierre-emmanuel.rautou@inserm.fr

Les maladies vasculaires du foie comprennent les obstructions des veines du système porte (thrombose porte récente et cavernome porte), l'obstacle au retour veineux hépatique (syndrome de Budd-Chiari) et les atteintes des petits vaisseaux intra-hépatiques (syndrome d'obstruction sinusoidale ; maladie vasculaire porto-sinusoidale). Il s'agit de maladies rares dont le diagnostic repose pour certaines sur des examens non-invasifs et pour d'autres sur la ponction-biopsie du foie.

MALADIE VASCULAIRE PORTO-SINUSOÏDALE

Le terme maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS) regroupe diverses maladies caractérisées par des anomalies des petits vaisseaux du foie précédemment nommées d'un point de vue histologique «hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)», «veinopathie portale oblitérante», «sclérose hépatoportale», «fibrose septale incomplète», «fibrose portale non cirrhotique». Le diagnostic repose, selon le réseau européen des maladies vasculaires du foie VALDIG, sur l'absence de cirrhose et des lésions histologiques et/ou des signes d'hypertension portale (1). Il existe deux formes de maladie vasculaire porto-sinusoïdale:

- maladie vasculaire porto-sinusoïdale sans hypertension portale,
- maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension portale, précédemment nommée « hypertension portale idiopathique », ou « hypertension portale intrahépatique non cirrhotique ».

QUESTION 1

DANS QUELLES CIRCONSTANCES FAUT-IL SUSPECTER UNE MALADIE VASCULAIRE PORTO-SINUSOÏDALE ?

Il faut suspecter une maladie vasculaire porto-sinusoïdale dans les situations suivantes :

- 1. Hypertension portale avec marqueurs de fonction hépatique (taux de prothrombine, bilirubine) normaux ou quasi normaux (B1)**
- 2. Hypertension portale avec élasticité hépatique inférieure à 10 kPa (C1)**
- 3. Anomalies inexplicées des enzymes hépatiques, même sans hypertension portale (C1)**

ACCORD FORT

QUESTION 2

PEUT-ON UTILISER LES MÉTHODES NON-INVASIVES POUR PORTER UN DIAGNOSTIC FORMEL DE MALADIE VASCULAIRE PORTO-SINUSOÏDALE ?

1. Une ponction-biopsie hépatique de bonne qualité (supérieure à 20 mm et plus de 10 espaces porte ou considérée adéquate par un anatomo-pathologiste expert) montrant l'absence de cirrhose est essentielle au diagnostic (D1)

ACCORD FORT

Sur un scanner, les signes qui doivent faire évoquer le diagnostic de maladie vasculaire porto-sinusoidale sont :

- des anomalies veineuses portales : thromboses extra- ou intra-hépatique, calcifications des parois veineuses
- l'absence de dysmorphie classique de cirrhose (hypertrophie du segment I et atrophie du IV)
- des contours lisses du foie.

Aucun de ces signes n'est cependant spécifique (2).

L'intérêt de la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® pour le diagnostic de maladie vasculaire porto-sinusoidale a été évalué dans 3 études (Tableau 1) (3-5). L'élasticité hépatique est significativement plus basse chez les malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoidale que chez les malades atteints de cirrhose, et généralement < 10 kPa. Par conséquent, le contraste entre une hypertension portale évidente et une élasticité hépatique basse est évocatrice de maladie vasculaire porto-sinusoidale. L'intérêt de l'élasticité splénique pour le diagnostic non-invasif de maladie vasculaire porto-sinusoidale n'a pas été étudié.

Tableau 1. Valeurs d'élasticité hépatique par FibroScan® chez les malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoidale

ETUDE	PATIENTS	PROPORTION DE MALADIE VASCULAIRE PORTO-SINUSOÏDALE AVEC HYPERTENSION PORTALE (%)	ELASTICITÉ HÉPATIQUE (KPA)
Laharie (2010) (3)	27	55	7,9 (3,5-16,8)
Seijo (2012) (4)	30	100	8,4 (± 3,3)
Sharma (2017) (5)	20	100	6,8 (2,8-11,9)

Elasticité hépatique présentée en moyenne (± écart-type) ou médiane (extrêmes).

L'intérêt de la mesure de l'élasticité hépatique par pSWE n'a été évalué que dans une étude japonaise incluant 17 malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension portale (6). L'élasticité hépatique était significativement plus basse chez les malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale que chez les malades atteints de cirrhose (1,56 versus 2,44 m/s). En revanche, l'élasticité splénique était significativement plus élevée chez les malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale que chez les malades atteints de cirrhose (3,88 versus 3,18 m/s).

L'intérêt de la mesure de l'élasticité hépatique par 2D-SWE n'a pas été étudié pour le diagnostic non-invasif de maladie vasculaire porto-sinusoïdale.

Les altérations des tests hépatiques associées à la maladie vasculaire porto-sinusoïdale sont variées et non spécifiques (élévation modérée des transaminases, des phosphatases alcalines, et/ou de la GGT). En cas de maladie vasculaire porto-sinusoïdale, la fonction hépatique est le plus souvent préservée. Aussi, un contraste entre une hypertension portale marquée et des marqueurs de fonction hépatique normaux ou quasi-normaux (taux de prothrombine et bilirubine) doit faire évoquer une maladie vasculaire porto-sinusoïdale. Dans une étude rétrospective, les valeurs de Fibrotest® n'étaient pas différentes entre les individus atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale et des volontaires sains (3).

L'intérêt des marqueurs non-invasifs pour évaluer le pronostic de la maladie vasculaire porto-sinusoïdale n'a pas été étudié.

QUESTION 3

PEUT-ON UTILISER LES MÉTHODES NON-INVASIVES POUR SURVEILLER UNE MALADIE VASCULAIRE PORTO-SINUSOÏDALE ?

- 1. Les marqueurs de fonction hépatique (taux de prothrombine, bilirubine) doivent être évalués régulièrement. Un intervalle de 6 à 12 mois peut être proposé (D1)**
- 2. L'endoscopie œso-gastroduodénale est indispensable pour le dépistage des varices œsophagiennes . Les méthodes non-invasives d'évaluation de l'hypertension portale ne sont pas recommandées chez les patients atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale (C1)**
- 3. La fréquence des endoscopies œso-gastroduodénales de dépistage des varices n'est pas codifiée (B1). Une périodicité similaire à celle proposée chez les malades atteints de cirrhose est recommandée (D1)**

4. En cas de signes d'hypertension portale, il est recommandé de dépister la survenue d'une thrombose porte par une échographie-Doppler hépatique tous les 6 mois (C1)

ACCORD FORT

L'histoire naturelle des formes de maladie vasculaire porto-sinusoïdale sans hypertension portale n'est pas connue.

Chez les malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale avec hypertension portale, l'hémorragie digestive par rupture de varices et la thrombose porte sont les événements les plus fréquents (7). L'intérêt des marqueurs non-invasifs pour estimer la présence de varices œsophagiennes à risque de rupture n'a pas été étudié. L'imagerie permet de dépister la survenue d'une thrombose de la veine porte. Contrairement à la cirrhose, la survenue d'un carcinome hépatocellulaire est exceptionnelle en cas de maladie vasculaire porto-sinusoïdale.

THROMBOSE PORTE AIGÜE ET CHRONIQUE

En cas de cirrhose, la thrombose veineuse portale (TVP) crurique est le plus souvent asymptomatique, et peut se dissoudre partiellement ou complètement sous anticoagulant (72%) mais aussi spontanément (42%). La recherche systématique d'un facteur prothrombotique n'est pas indiquée. Un diagnostic différentiel important est l'envahissement tumoral de la veine porte par un carcinome hépatocellulaire dont la prise en charge est celle du carcinome hépatocellulaire, sans anticoagulation (8). En l'absence de cirrhose, plusieurs facteurs prothrombotiques, généraux ou locaux, sont présents chez un tiers des malades. La thrombose veineuse portale aiguë est volontiers symptomatique et l'absence de reperméabilisation à 3 mois conduit le plus souvent au développement d'un cavernome porte à partir des plexus paracholédochal et epicholédochal (8).

QUESTION 4

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR DÉPISTER UNE THROMBOSE VEINEUSE PORTALE EN CAS DE CIRRHOSE CONNUE ?

1. En cas de cirrhose connue, il est recommandé de dépister une thrombose veineuse portale par échographie-Doppler :

- tous les 6 mois (B1)
- ou en cas de douleur abdominale aiguë (B1)
- ou en cas de décompensation de la cirrhose (C1)

ACCORD FORT

Il n'y a pas de marqueur bien établi permettant de prédire la survenue de thrombose veineuse portale en cas de cirrhose. Un ralentissement de la vitesse du flux sanguin portal a été rapporté comme prédictif de thrombose veineuse portale, mais n'a pas été systématiquement retrouvé (8,9). L'échographie-Doppler est l'examen de référence pour la détection de la thrombose veineuse portale (8). Cette détection se fait en même temps que le dépistage du carcinome hépatocellulaire, tous les 6 mois. Sa sensibilité est de 88 à 98% pour les thromboses veineuses portales complètes, mais est moins bonne pour les thromboses veineuses portales partielles (50%), spléniques ou mésentériques. Sa spécificité est de 80 à 100%. Le thrombus peut être iso, hypo ou hyperéchogène, parfois même anéchogène source de faux négatifs, notamment à la phase aiguë. Le Doppler permet dans ce cas de faire le diagnostic par l'absence de flux enregistrable dans la veine porte. En cas de nodule suspect de carcinome hépatocellulaire, l'injection de produit de contraste échographique (microbulles) permet d'étudier le caractère vasculaire du nodule et du thrombus, qui oriente vers le diagnostic différentiel qu'est l'envahissement tumoral de la veine porte. La sensibilité, la spécificité et la performance diagnostique de l'échographie de contraste pour l'envahissement tumoral de la veine porte sont proches de 100%, mais elle a l'inconvénient d'être opérateur-dépendante (10).

Une thrombose veineuse portale est aussi volontiers mise en évidence lors d'une complication de la cirrhose (hémorragie digestive, ascite) même s'il ne semble pas y avoir de lien de causalité entre les deux événements. Enfin, une douleur abdominale peut parfois révéler une thrombose veineuse portale en cas de cirrhose.

QUESTION 5

QUAND ET COMMENT RECHERCHER L'EXISTENCE D'UNE HÉPATOPATHIE SOUS-JACENTE EN CAS DE THROMBOSE VEINEUSE PORTALE ?

- 1. Il est recommandé de chercher une hépatopathie sous-jacente lors du bilan d'une thrombose du système porte (B1)**
- 2. La mesure de l'élasticité hépatique peut permettre d'écarter une cirrhose sous-jacente à une thrombose porte (C1)**
- 3. La ponction-biopsie hépatique est recommandée en cas de doute diagnostique (B1)**

ACCORD FORT

En cas de thrombose veineuse portale, il convient de rester attentif à une possible cirrhose sous-jacente en cherchant des signes évocateurs à l'examen clinique, et lors des examens complémentaires. Les marqueurs sanguins non-invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique ou la mesure de l'élasticité hépatique ont une excellente performance pour identifier une cirrhose non connue (11). En effet, en cas de thrombose veineuse portale avec cirrhose, l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan® est significativement plus élevée qu'en l'absence de cirrhose ($40,9 \pm 20,5$ kPa versus $6,4 \pm 2,2$ kPa, $p=0,009$) (4). Lorsque le diagnostic de cirrhose est douteux, la ponction-biopsie hépatique peut être utile. En outre, une élasticité hépatique < 10 kPa permet d'exclure une cirrhose chez l'adulte (12). En l'absence de cirrhose évidente, les marqueurs non-invasifs ne sont pas capables de discriminer une thrombose veineuse portale développée sur un foie normal d'une thrombose veineuse portale survenant chez un malade avec maladie vasculaire porto-sinusoidale ($6,4 \pm 2,2$ kPa versus $8,4 \pm 3,3$ kPa, non significatif) (4).

QUESTION 6

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR DIAGNOSTIQUER UNE THROMBOSE VEINEUSE PORTALE (AVEC OU SANS CIRRHOSE) ?

1. Il est recommandé de confirmer le diagnostic de thrombose veineuse portale par un scanner 4 temps, qu'une hépatopathie chronique sous-jacente soit connue ou non (B1)

ACCORD FORT

EN CAS DE CIRRHOSE :

- Un scanner 4 temps (sans injection, artériel, portal précoce et tardif) doit confirmer le diagnostic de thrombose veineuse portale (8). La cirrhose est habituellement responsable d'une dysmorphie, associant hypertrophie du foie gauche et atrophie du segment IV, associé à une surface bosselée mais ces signes ne sont ni constants ni spécifiques de cirrhose. Un flux portal lent peut être à l'origine de faux positifs par retard de remplissage. Le caractère spontanément hyperdense du thrombus riche en protéines est en faveur d'une thrombose veineuse portale chronique récente (9). Le scanner permet également d'écarter le diagnostic différentiel qu'est l'envahissement tumoral de la veine porte caractérisé par une hyperartérialisation du thrombus et un élargissement du diamètre de la veine porte, mais sa performance semble inférieure à celle de l'échographie de contraste (13,14).
- L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) peut être une alternative en cas d'allergie aux produits iodés, ou lorsqu'un nodule est mal caractérisé au scanner. L'association de 2 des 3 critères proposés par Sandrasegaran et al (15) (diamètre tumoral > 5 cm, distance tumeur-thrombus < 2 cm, prise de contraste à la phase artérielle), a une sensibilité et spécificité proches de celle de l'échographie de contraste pour le diagnostic d'envahissement tumoral de la veine porte.
- En cas de doute, l'élévation de l'alphafoetoprotéine peut orienter vers une origine tumorale ou une biopsie du thrombus peut être envisagée.

EN L'ABSENCE DE CIRRHOSE ÉVIDENTE :

- L'échographie-Doppler est souvent faite en première intention pour explorer une douleur abdominale. En cas de thrombose veineuse portale récente, un thrombus hyper- ou anéchogène peut être vu au stade très précoce. Les signes en faveur d'une thrombose veineuse portale chronique sont un réseau de dérivations collatérales (reperméabilisation de la veine paraombilicale, réseau gastroduodénal, splénorénal ou mésentérique inférieur) ou un cavernome, mais un tel cavernome peut se constituer en seulement quelques semaines après une thrombose veineuse portale récente (15 à 30 jours). Un cavernome volumineux, des calcifications pariétales ou une augmentation de flux dans l'artère hépatique plaident pour une thrombose veineuse portale chronique (8,9).

- Le scanner 4 temps est l'examen de référence dans ce contexte. Le radiologue doit être informé de la suspicion diagnostique. Le scanner permet de poser le diagnostic de thrombose veineuse portale récente, mais aussi de chercher une cause locale comme un foyer infectieux ou une tumeur, d'apprécier l'extension intrahépatique, mésentérique et splénique de la thrombose et de chercher des signes évocateurs de la complication principale qu'est l'ischémie mésentérique (épaississement pariétal œdémateux, infiltration de stase du mésentère, défaut de rehaussement de la paroi du grêle, dilatation des anses grêles, pneumatose, aëromésentérie et aéroportie) (8,9). Le scanner permet aussi de poser le diagnostic de thrombose veineuse portale chronique en montrant un cavernome, volontiers associé à une dysmorphie hépatique (hypertrophie des segment I et IV et atrophie du lobe gauche) et d'en apprécier l'extension (16).
- Une cholangio-IRM est utile en cas de suspicion de cholangiopathie portale. Cette atteinte, due à la compression ou l'ischémie des voies biliaires, se caractérise par des irrégularités, sténoses, dilatations, et désaxation des voies biliaires, voire des calculs (8,9). Elle peut apparaître dans les 6 à 12 mois après une thrombose porte aiguë et peut se manifester par une cholestase biologique. Des nodules de type « HNF-like » sont fréquemment mis en évidence lors de l'IRM abdominale (17).
- Dans tous les cas, l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan® ou pSWE, les tests hépatiques (transaminases, phosphatases alcalines, GGT) et les marqueurs de fibrose (Fibrotest®, Fibromètre®, APRI) n'ont pas de valeur diagnostique pour la thrombose veineuse portale.

QUESTION 7

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR SUIVRE UNE THROMBOSE VEINEUSE PORTALE ?

- 1. Pour suivre une thrombose de la veine porte récente chez un patient n'ayant pas de cirrhose, il est recommandé de réaliser un scanner 4 temps injecté entre 6 mois et 12 mois après le diagnostic de thrombose veineuse portale pour juger de la recanalisation veineuse portale (B1)**
- 2. En cas de thrombose porte ancienne (cavernome porte) sans cirrhose ou en cas de thrombose porte dans un contexte de cirrhose, aucune recommandation ne peut être portée (D1)**

ACCORD FORT

En cas de cirrhose, si un traitement anticoagulant est débuté, la thrombose veineuse portale peut être contrôlée à 3 mois de l'instauration du traitement par échographie-Doppler et une imagerie injectée doit être effectuée à 6 mois ou 12 mois du début du traitement (8). Si un traitement anticoagulant n'est pas instauré, l'échographie-Doppler est biannuelle.

En l'absence de cirrhose, la recanalisation de la veine porte peut survenir jusqu'à 12 mois après une thrombose veineuse récente. L'ascite et l'obstruction de la veine splénique sont des facteurs pronostiques indépendants de non-recanalisation de la veine porte malgré un traitement anticoagulant (18). Une imagerie en coupe injectée doit être réalisée entre 6 et 12 mois du diagnostic (8). L'intérêt d'une imagerie de suivi en cas de cavernome n'est pas clairement établi. Une imagerie en coupe injectée doit être effectuée en cas de symptômes. Chez les malades avec cavernome porte, la rupture de varices gastro-œsophagiennes est une des complications principales. En cas de cavernome porte, une élasticité hépatique mesurée par FibroScan®, à plus de 5,9 kPa, a une sensibilité et une spécificité médiocres, respectivement de 67% et 75% pour la détection du risque d'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes. Un seuil d'élasticité splénique de 42,8 kPa a une sensibilité de 88% et une spécificité de 94% pour la rupture de varices œsophagiennes (12).

SYNDROME DE BUDD-CHIARI

Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) est la conséquence d'une altération partielle ou complète du retour veineux hépatique responsable d'une congestion, entraînant des lésions de souffrance hépatocytaire et une hypertension portale (8). On distingue les formes primitives dues à une thrombose du réseau veineux hépatique dans un contexte de maladie prothrombotique, et les formes secondaires à un envahissement ou une compression veineuse hépatique et/ou cave. La plupart des patients ont des épisodes subaigus qui sont expliqués par des obstructions veineuses successives et sont responsables d'une hépatopathie chronique fibrosante non cirrhotique. Les formes aiguës ou suraiguës sont rares. Le diagnostic repose en grande partie sur l'imagerie hépatique qui montre un obstacle au retour veineux hépatique.

QUESTION 8

DANS QUELLES CIRCONSTANCES SUSPECTER UN SYNDROME DE BUDD-CHIARI ?

1. Il faut évoquer le diagnostic de syndrome de Budd-Chiari au cours de toute maladie aiguë ou chronique du foie sans cause évidente (B1)

ACCORD FORT

QUESTION 9

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR DIAGNOSTIQUER UN SYNDROME DE BUDD-CHIARI ?

1. Pour porter le diagnostic de syndrome de Budd-Chiari, il est recommandé de faire une échographie-Doppler hépatique par un opérateur averti et expérimenté (B1)

2. Il est recommandé de compléter l'évaluation par TDM et/ou IRM injectés (B1)**3. Il n'est pas recommandé de faire de ponction-biopsie hépatique pour établir le diagnostic si le syndrome de Budd-Chiari est confirmé par les examens d'imagerie (C1)****ACCORD FORT**

L'imagerie joue trois rôles :

- affirmer le diagnostic de syndrome de Budd-Chiari
- aider à la planification des traitements endovasculaires
- caractériser et suivre les lésions hépatiques focales pour différencier les lésions régénératives bénignes fréquentes des carcinomes hépatocellulaires plus rares (19).

La présentation radiologique dépend du stade de la maladie. Il n'existe pas de travaux évaluant la valeur des différentes techniques d'imagerie pour le diagnostic de syndrome de Budd-Chiari. L'échographie est l'examen de première ligne, le scanner et l'IRM sont utiles pour confirmation (8,19). Les signes évocateurs du diagnostic sont séparés en deux groupes : 1) les signes directs d'atteinte veineuse hépatique (occlusion veineuse, flux veineux stagnant ou inversé, et réseau collatéral veineux hépatique) et 2) les signes indirects traduisant le retentissement de la maladie (dysmorphie avec hypertrophie des territoires non atteints, hétérogénéité parenchymateuse, rehaussement hétérogène en « mosaïque », signes d'hypertension portale, inversion du flux portal).

L'intérêt de la mesure de l'élasticité hépatique n'a pas été évalué pour le diagnostic ou le pronostic du syndrome de Budd-Chiari.

Les altérations des tests hépatiques associées au syndrome de Budd-Chiari sont variées et non spécifiques (élévation modérée des transaminases, des phosphatases alcalines, et/ou de la GGT). En phase aiguë, l'élévation des transaminases prédomine. La fonction hépatique peut être altérée (8). Le Fibrotest® et le score APRI n'ont pas été étudiés dans le syndrome de Budd-Chiari.

L'imagerie est importante pour la sélection des patients et la planification des traitements endovasculaires (angioplastie ou stent des veines hépatiques, transjugular intrahepatic portosystemic shunt) (19). Elle doit analyser :

- le nombre de veines hépatiques atteintes
- la longueur de l'atteinte veineuse
- la présence et le calibre des collatérales veineuses intrahépatiques
- l'atteinte ou non de la veine cave inférieure
- la direction du flux porte
- la présence et le calibre des veines du lobe caudé ou des veines hépatiques accessoires.

QUESTION 10

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR SUIVRE UN SYNDROME DE BUDD-CHIARI ?

- 1. Il est recommandé de dépister un carcinome hépatocellulaire avec une échographie-Doppler abdominale et un dosage d'alphafoetoprotéine sérique tous les 6 mois (C1)**
- 2. Un dosage d'alphafoetoprotéine sérique au-dessus du seuil de 15 µg/l doit orienter vers une IRM abdominale (C1)**

ACCORD FORT

QUESTION 11

COMMENT CARACTÉRISER ET SUIVRE LES LÉSIONS HÉPATIQUES FOCALES AU COURS DU SYNDROME DE BUDD-CHIARI ?

- 1. Il est recommandé de caractériser les nodules par une IRM abdominale (C1)**
- 2. Il est recommandé de discuter de la prise en charge des lésions hépatiques focales en réunion de concertation pluridisciplinaire de tumeurs hépatiques dans un centre de compétence maladies rares (B1)**

ACCORD FORT

Les lésions hépatiques focales qui se développent sur syndrome de Budd-Chiari sont la plupart du temps bénignes, mais les patients sont aussi à risque de carcinome hépatocellulaire. La caractérisation des nodules hépatiques associés au syndrome de Budd-Chiari repose en premier lieu sur l'imagerie, et en particulier sur l'IRM avec injection de chélates de gadolinium extracellulaires. L'utilisation des agents de contraste hépatospécifiques est prometteuse, mais encore insuffisamment évaluée. Le dosage de l'alphafoetoprotéine sérique est utile : un taux supérieur à 15 ng/ml est exceptionnel en cas de lésions bénignes (19,20).

Le suivi des patients après traitement endovasculaire repose sur l'échographie hépatique avec analyse Doppler des vaisseaux et des stents/TIPS à la recherche d'une dysfonction (sténose, thrombose). Les examens d'imagerie en coupe sont rarement réalisés, en deuxième ligne, pour confirmation. C'est l'angiographie veineuse diagnostique qui doit être effectuée en cas de suspicion de thrombose ou sténose (8,21).

SYNDROME D'OBSTRUCTION SINUSOÏDALE

Le syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), autrefois appelé maladie veino-occlusive, est caractérisé par la perte de l'intégrité de la paroi sinusoidale, et est défini par l'obstruction non thrombotique des sinusoides et/ou de la lumière des veinules hépatiques, en l'absence de lésion primitive ou de thrombose des veines hépatiques. Le syndrome d'obstruction sinusoidale survient après transplantation de cellules souches hématopoïétiques, après des chimiothérapies contenant de l'oxaliplatine ou, plus rarement en France, après exposition à un toxique dérivé des alcaloïdes de la pyrrolizidine (8).

QUESTION 12

QUAND SUSPECTER UN SYNDROME D'OBSTRUCTION SINUSOÏDALE ?

- 1. Après transplantation de cellules souches hématopoïétiques, il est recommandé de chercher un syndrome d'obstruction sinusoidale en cas de prise de poids, avec ou sans ascite, hépatomégalie et ictère (B1)**
- 2. Après transplantation de cellules souches hématopoïétiques, ou chimiothérapie, il est recommandé de chercher un syndrome d'obstruction sinusoidale en cas d'anomalie du bilan sanguin hépatique (B1)**

ACCORD FORT

SYNDROME D'OBSTRUCTION SINUSOÏDALE APRÈS TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

La suspicion clinique de syndrome d'obstruction sinusoidale repose sur les critères de Seattle modifiés (22,23), puis les critères de l'EBMT (European society for Blood and Marrow Transplantation) modifiés, proposant notamment d'inclure la définition de syndrome d'obstruction sinusoidale retardé au-delà du 21^e jour post-greffe (tableau 2) (24).

Tableau 2. Nouveaux critères de l'European society for Blood and Marrow Transplantation pour le diagnostic du syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) chez l'adulte

SOS CLASSIQUE DANS LES 21 PREMIERS JOURS APRÈS TCSH	SOS RETARDÉ PLUS DE 21 JOURS APRÈS TSCH
Bilirubine $\geq 34\mu\text{mol/l}$ ET la présence de deux des critères suivants : • Hépatomégalie douloureuse • Gain pondéral $>5\%$ • Ascite	Critères du SOS classique au-delà du 21^e jour OU SOS prouvé histologiquement OU La présence de deux des critères suivants : • Bilirubine $\geq 34\mu\text{mol/l}$ • Hépatomégalie douloureuse • Gain pondéral $>5\%$ • Ascite ET Arguments hémodynamiques ou échographiques de SOS

SOS : Syndrome d'Obstruction Sinusoïdal; TCSH : Transplantation de Cellules Souches Hématopoïétiques

Ces critères sont cependant imparfaits puisqu'une étude ancienne a montré qu'en cas de suspicion clinique de syndrome d'obstruction sinusoidale, selon les critères de Seattle, la ponction-biopsie hépatique ne confirmait le diagnostic que dans 58% des cas, et qu'à l'inverse un syndrome d'obstruction sinusoidale était présent chez 6% des patients ne remplissant pas les critères de suspicion clinique (25).

L'échographie-Doppler hépatique permet d'écarter des diagnostics différentiels de syndrome d'obstruction sinusoidale (syndrome de Budd-Chiari) et peut montrer des signes évocateurs de syndrome d'obstruction sinusoidale : hépatosplénomégalie, ascite, reperméabilisation de la veine para-ombilicale, épaississement de la paroi de la vésicule biliaire, modification de l'index de résistance de l'artère hépatique, démodulation du flux dans les veines hépatiques, inversion du flux portal (8). Le scanner n'est pas recommandé à cause de la toxicité des agents de contraste. L'IRM peut montrer des troubles de perfusion, avec un aspect du foie en mosaïque qui n'est pas spécifique. Des cas cliniques suggèrent que le TEP 18F-fluorodeoxyglucose positron pourrait être utile.

La mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® et pSWE a été évaluée avant et après transplantation de cellules souches hématopoïétiques dans plusieurs études rassemblant plus de 100 patients au total. Les patients qui avaient des complications hépatiques sévères, toutes complications confondues, avaient une augmentation des valeurs de l'élasticité hépatique après transplantation de cellules souches hématopoïétiques, par rapport à ceux qui n'avaient pas de complications hépatiques. Des résultats similaires ont été obtenus par

mesure de l'élasticité hépatique par 2D-SWE chez quelques enfants ayant un diagnostic clinico-biologique de syndrome d'obstruction sinusoidale après transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Plusieurs marqueurs sanguins ont été proposés, mais ne sont pas utilisables en routine.

Le pronostic est fondé sur des critères biologiques (bilirubine, transaminases, fonction rénale) et cliniques (délai diagnostic, prise de poids) de sévérité classant le syndrome d'obstruction sinusoidale en forme légère, modérée, sévère, très sévère. Il n'y a pas de marqueur non-invasif validé pour le suivi.

SYNDROME D'OBSTRUCTION SINUSOÏDALE APRÈS DES CHIMIOTHÉRAPIES CONTENANT DE L'OXALIPLATINE

Le syndrome d'obstruction sinusoidale à l'oxaliplatine a un impact clinique beaucoup plus faible que le syndrome d'obstruction sinusoidale après transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Il survient typiquement après chimiothérapie à l'oxaliplatine en particulier pour les métastases hépatiques de cancer du côlon. Dans ce contexte, le syndrome d'obstruction sinusoidale est associé à une diminution de la détection des métastases hépatiques, un risque hémorragique opératoire plus élevé, une insuffisance hépatique post-opératoire, ou un retard à la régénération hépatique.

Le scanner et l'IRM peuvent montrer des troubles de perfusion hépatique et/ou une splénomégalie évocateurs. L'IRM supramagnétique avec oxyde de fer et à l'acide gadotérique semblent prometteurs. L'APRI élevé suggère un syndrome d'obstruction sinusoidale, un seuil de 0,36 ayant été proposé. D'autres validations sont nécessaires.

QUESTION 13

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR DIAGNOSTIQUER UN SYNDROME D'OBSTRUCTION SINUSOÏDALE ?

1. Aucune méthode non-invasive ne permet un diagnostic fiable de syndrome d'obstruction sinusoidale. La ponction-biopsie hépatique est l'examen clef du diagnostic. La voie trans-jugulaire avec évaluation hémodynamique doit être préférée après transplantation de cellules souches hématopoïétiques (C1)

ACCORD FORT

Le diagnostic de syndrome d'obstruction sinusoidale est posé par la ponction-biopsie hépatique réalisée par voie transjugulaire, associée à la mesure du gradient de pressions veineuses hépatiques. Cependant, compte tenu de la complexité de la situation en post-transplantation de cellules souches hématopoïétiques (thrombopénie sévère, aplasie), dans la plupart des études, le diagnostic reste uniquement suspecté sur des critères cliniques et des résultats d'examens non-invasifs mentionnés ci-dessous. Une forte limite des examens non-invasifs est qu'ils ont été testés en prenant pour référence le diagnostic clinique et non la preuve histologique.

RÉFÉRENCES

1. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, Rubbia-Brandt L, Leebeek F, Trebicka J, Murad SD, et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:399-411.
2. Glatard AS, Hillaire S, d'Assignies G, Cazals-Hatem D, Plessier A, Valla DC, Vilgrain V. Obliterative portal venopathy: findings at CT imaging. *Radiology* 2012;263:741-50.
3. Laharie D, Vergniol J, Bioulac-Sage P, Diris B, Poli J, Foucher J, Couzigou P, et al. Usefulness of noninvasive tests in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:487-93.
4. Seijo S, Reverter E, Miquel R, Berzigotti A, Abraldes JG, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. *Dig Liver Dis* 2012;44:855-60.
5. Sharma P, Agarwal R, Dhawan S, Bansal N, Singla V, Kumar A, Arora A. Transient Elastography (Fibroscan) in Patients with Non-cirrhotic Portal Fibrosis. *J Clin Exp Hepatol* 2017;7:230-4.
6. Furuichi Y, Moriyasu F, Taira J, Sugimoto K, Sano T, Ichimura S, Miyata Y, et al. Noninvasive diagnostic method for idiopathic portal hypertension based on measurements of liver and spleen stiffness by ARFI elastography. *J Gastroenterol* 2013;48:1061-8.
7. Siramolpiwat S, Seijo S, Miquel R, Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, Turon F, et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. *Hepatology* 2014;59:2276-85.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64:179-202.
9. Berzigotti A, Garcia-Criado A, Darnell A, Garcia-Pagan JC. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:308-16.
10. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Esposito F, Giorgio A, Sorrentino P, de Stefano G, et al. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. *Abdom Imaging* 2006;31:537-44.
11. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
12. Sharma P, Mishra SR, Kumar M, Sharma BC, Sarin SK. Liver and spleen stiffness in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Radiology* 2012;263:893-9.
13. Tublin ME, Dodd GD, 3rd, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:719-23.
14. Rossi S, Ghittoni G, Ravetta V, Torello Viera F, Rosa L, Serassi M, Scabini M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography and spiral computed tomography in the detection and characterization of portal vein thrombosis complicating hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2008;18:1749-56.
15. Sandrasegaran K, Tahir B, Nutakki K, Akisik FM, Bodanapally U, Tann M, Chalasani N. Usefulness of conventional MRI sequences and diffusion-weighted imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombus in cirrhotic patients. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:1211-9.
16. Vilgrain V, Condat B, Bureau C, Hakime A, Plessier A, Cazals-Hatem D, Valla DC. Atrophy-hypertrophy complex in patients with cavernous transformation of the portal vein: CT evaluation. *Radiology* 2006;241:149-55.
17. Marin D, Galluzzo A, Plessier A, Brancatelli G, Valla D, Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia-like lesions in patients with cavernous transformation of the portal vein: prevalence, MR findings and natural history. *Eur Radiol* 2011;21:2074-82.
18. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, Heller J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010;51:210-8.
19. Van Wettere M, Bruno O, Rautou PE, Vilgrain V, Ronot M. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:1896-907.
20. Moucari R, Rautou PE, Cazals-Hatem D, Geara A, Bureau C, Consigny Y, Francoz C, et al. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors. *Gut* 2008;57:828-35.
21. Hayek G, Ronot M, Plessier A, Sibert A, Abdel-Rehim M, Zappa M, Rautou PE, et al. Long-term Outcome and Analysis of Dysfunction of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement in Chronic Primary Budd-Chiari Syndrome. *Radiology* 2017;283:280-92.
22. Shulman HM, Hinterberger W. Hepatic veno-occlusive disease--liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:197-214.
23. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, et al. Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778-83.
24. Mohty M, Malard F, Abecassis M, Aerts E, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:906-12.
25. Carreras E, Granena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, Tassies MD, et al. Transjugular liver biopsy in BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:21-6.

13 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF D'UNE MALADIE GÉNÉTIQUE RARE DU FOIE

Coordonnateur : Rodolphe Sobesky (APHP, Hôpital Paul Brousse)

Rédacteurs : Olivier Guillaud (CHU Lyon), Philippe Sogni (APHP, Hôpital Cochin), Aurélia Poujois (APHP, Hôpital Lariboisière), France Woimant (APHP, Hôpital Lariboisière), Jean Charles Duclos-Vallée (APHP, Hôpital Paul Brousse)

Correspondance : Dr Rodolphe Sobesky, Centre hépato-biliaire, APHP Hôpital Paul Brousse, Villejuif.

Email : rodolphe.sobesky@aphp.fr

MALADIE DE WILSON

La maladie de Wilson est une affection génétique autosomique récessive à l'origine d'une accumulation tissulaire de cuivre dans plusieurs organes dont le foie, le cerveau et la cornée (1,2). On estime entre 1000 et 1500 le nombre de sujets atteints de la maladie de Wilson en France. Le gène Wilson, localisé sur le chromosome 13 code une protéine intracellulaire, l'ATP7B, transporteuse du cuivre. Cette protéine permet l'excrétion cellulaire du cuivre excédentaire. Au cours de la maladie de Wilson, le déficit fonctionnel en ATP7B entraîne un défaut d'élimination du cuivre dans la bile qui s'accumule dans le foie puis est libéré sous forme libre dans la circulation sanguine. Ainsi, la maladie de Wilson est initialement une affection hépatique. Non diagnostiquée à ce stade, elle évolue vers une affection systémique, avec une accumulation de cuivre dans d'autres organes dont le cerveau et l'œil.

QUESTION 1

DANS QUELLES CIRCONSTANCES EST-IL RECOMMANDÉ DE RECHERCHER UNE MALADIE DE WILSON ?

- 1. La maladie de Wilson doit être recherchée chez tout patient qui a une maladie du foie inexpliquée et/ou des troubles neurologiques ou neuropsychiatriques inexpliqués (B1)**
- 2. Le diagnostic ne doit pas être éliminé sur l'âge seul (B1)**

ACCORD FORT

Les signes de la maladie sont très polymorphes et surviennent dans la majorité des cas chez l'enfant ou l'adulte jeune. Les patients ayant une présentation initiale avec des symptômes neurologiques ou psychiatriques sont le plus souvent un peu plus âgés que les patients ayant une présentation hépatique de la maladie. Les atteintes neurologiques sont pour la plupart déjà associées une atteinte hépatique dont les symptômes sont le plus souvent passés inaperçus.

Le diagnostic est porté sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques (IRM cérébrale) voire histologiques. La biologie moléculaire permet de confirmer le diagnostic dans plus de 90% des cas. Le traitement associe régime, chélateurs du cuivre ou sels de zinc. La transplantation hépatique est le traitement des formes hépatiques fulminantes et des cirrhoses décompensées. Elle reste discutée dans les formes neurologiques très sévères. Cette maladie génétique rare a un bon pronostic si le traitement est initié précocement et poursuivi à vie.

QUESTION 2

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE WILSON ?

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques :

- La céruloplasmine abaissée et l'élévation de l'excrétion urinaire du cuivre des 24 heures (B1)**
- Le REC (Relative Exchangeable Copper = cuivre échangeable/cuivre total) est actuellement l'examen biochimique le plus sensible et le plus spécifique pour le diagnostic de maladie de Wilson. Un seuil supérieur ou égal à 18 est très en faveur de la maladie de Wilson (B1)**

- Une recherche d'anneau de Kayser-Fleischer par un examen à la lampe à fente doit être réalisée par un examinateur expérimenté. Son absence n'exclut pas le diagnostic (B1)
- L'imagerie du cerveau par IRM avec un avis neurologique spécialisé sont recommandés (B1)
- L'analyse moléculaire par séquençage complet du gène ATP7B est recommandée pour confirmer le diagnostic, après avis du centre de compétence (B1)

ACCORD FORT

Le diagnostic clinique de la maladie de Wilson ne repose pas sur un seul élément mais sur un faisceau d'arguments avec un ensemble de symptômes, le plus souvent non spécifiques, atteignant plusieurs organes, d'où une confusion possible avec d'autres maladies. Classiquement au cours de la maladie de Wilson, le bilan de routine met en évidence un dosage du cuivre sanguin bas, une céruloplasmine effondrée et un dosage du cuivre urinaire élevé. Le diagnostic peut être facile à établir en cas de trouble neurologique ou d'une cirrhose chez un jeune, associée à un anneau de Kayser-Fleischer et une céruloplasmine basse. L'absence d'anneau de Kayser-Fleischer n'exclut pas le diagnostic mais celui-ci est presque toujours présent dans les formes neurologiques.

La maladie est due à des anomalies sur le gène codant l'ATP7B. Actuellement, plus de 500 mutations sont identifiées ainsi que quelques délétions sur le gène. L'analyse des mutations par séquençage complet du gène est actuellement possible.

LE BILAN CUPRIQUE SANGUIN ET URINAIRE (DIAGNOSTIC ET SUIVI)

Les examens réalisés de première intention pour le bilan du cuivre sont non-invasifs et réalisables en routine. La céruloplasmine est en général abaissée, voire effondrée. Le dosage de cette protéine sérique repose sur des techniques néphélométriques et une concentration inférieure à 0,2 g/l est en général observée au cours de la maladie (normales de 0,2 à 0,5 g/l). Chez les patients adultes, la céruloplasmine est abaissée chez environ 95% des patients homozygotes et chez 20% des patients hétérozygotes (3). Chez les enfants, dans 15 à 36% des cas, la céruloplasmine est dans les valeurs normales (4). Dans certaines études, jusqu'à 50% des personnes atteintes ayant une maladie hépatique décompensée ont des concentrations normales en céruloplasmine (5).

Le cuivre urinaire est un paramètre important du diagnostic, est presque toujours élevé, supérieur à 100 µg/24 h (1,6 µmol/24 h). Ce dosage est aussi d'un grand intérêt pour suivre l'efficacité et la compliance au traitement. Cependant, l'interprétation du dosage du cuivre urinaire peut être difficile dans d'autres cas de maladie du foie, en particulier en cas de maladie sévère. Chez les patients hétérozygotes, l'excrétion urinaire de cuivre peut être modérément augmentée.

L'excrétion urinaire de cuivre après administration de D-pénicillamine a été proposé comme test diagnostique (6,7). Ce test est encore proposé chez l'enfant. Après une administration de 500 mg de D-pénicillamine par voie orale au début et 12 heures plus tard, un recueil d'urine des 24 h est effectué. La mise en évidence ensuite d'une excrétion urinaire du cuivre supérieure à 25 µmol/24 h (1600 µg/24 h) est considérée comme en faveur

de la maladie de Wilson. Les modalités d'administration de la D-pénicillamine et des valeurs seuils varient selon les études. Ce test n'a pas permis d'exclure le diagnostic chez des frères et sœurs asymptomatiques. Chez les adultes atteints de la maladie, les valeurs prédictives et l'utilité de ce test sont encore mal définies (8). Ce test n'est donc pas actuellement recommandé chez les adultes.

LE CUIVRE ÉCHANGEABLE

LE CUIVRE RELATIF ÉCHANGEABLE POUR LE DIAGNOSTIC

Compte tenu du caractère invasif de la ponction-biopsie du foie et des délais souvent longs des analyses génétiques, l'intérêt d'arriver rapidement au diagnostic par des méthodes non-invasives demeure pertinent. C'est dans ce contexte qu'a été développé le dosage du cuivre échangeable qui est un bon reflet du cuivre toxique circulant. Après incubation avec un chélateur (EDTA), le sérum est ultrafiltré sur une membrane (éliminant les principales protéines vectrices du cuivre), puis centrifugé, libérant le cuivre échangeable (et laissant le Cuivre lié à la ceruloplasmine) (9). Le cuivre échangeable est stable 24 heures à température ambiante et jusqu'à 14 jours, congelé. Un nouveau marqueur a été établi ; le REC (relative exchangeable copper) = cuivre échangeable/cuivre total. Dans une étude de 16 patients atteints de la maladie, un REC supérieur à 18,5% semblait être un bon marqueur pour le diagnostic de maladie de Wilson avec une sensibilité et une spécificité voisines de 100% (10). Ainsi le REC est un examen non-invasif dont le résultat peut être obtenu en seulement quelques jours, qui peut être très utile pour le diagnostic des patients index (10,11). Le REC a été évalué chez 127 parents asymptomatiques de patients atteints de maladie de Wilson et comparé aux tests standards (cuivre sérique, céruloplasmine, excrétion urinaire de cuivre et analyse moléculaire). Avec un seuil de 15%, la détermination du REC a permis de différencier de manière significative les sujets non malades des patients atteints de la maladie (11).

LE CUIVRE ÉCHANGEABLE POUR ÉVALUER LA GRAVITÉ DE L'ATTEINTE.

Dans une étude chez 48 patients avec diagnostic récent de maladie de Wilson, les valeurs de cuivre échangeable étaient significativement plus élevées chez les patients présentant une atteinte oculaire ou/et cérébrale. De plus, le cuivre échangeable au moment du diagnostic était positivement corrélé à un score évaluant les symptômes neurologiques et l'invalidité, à la gravité des dépôts cornéens de cuivre aux lésions cérébrales en IRM (10,12). Ainsi, le cuivre échangeable semble être un reflet de la gravité des lésions extra hépatiques. Cependant, dans le cas de maladies purement hépatiques, le cuivre échangeable ne semble pas être un marqueur de gravité des lésions hépatiques

IRM CÉRÉBRALE

L'IRM cérébrale (séquences T1, T2 et FLAIR) est un outil important du diagnostic de la maladie, même si les anomalies détectées ne sont pas spécifiques. Les patients avec des symptômes neurologiques en particulier mais aussi certains patients asymptomatiques ou ayant une forme hépatique de la maladie peuvent avoir des anomalies de signal au sein du parenchyme cérébral. L'atteinte concerne essentiellement la substance grise. Les localisations principales sont les noyaux gris centraux, le noyau dentelé, et la substance noire. Cette atteinte est habituellement symétrique. L'aspect en « face de panda géant » a été décrit pour l'atteinte mésentérique. Les lésions apparaissent le plus souvent en hyposignal T1 plus ou moins marqué et en hypersignal T2 généralement franc. Une atrophie cérébrale diffuse est fréquente (17,18).

QUESTION 3

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DÉPISTAGE FAMILIAL DE MALADIE DE WILSON ?

- 1. Lors de la découverte d'un cas de maladie de Wilson dans une famille, un dépistage est recommandé pour la fratrie du cas index et pour les enfants du cas index à partir de l'âge de 3 ans (B1)**
- 2. Il est recommandé d'élargir le dépistage aux parents du cas index (D2)**
- 3. Le dépistage familial de la maladie de Wilson doit associer :**
 - **Le bilan du cuivre : ceruloplasmine, cuprémie et cuprurie des 24 heures (B1)**
 - **Le dosage du Cuivre Relatif Echangeable (REC) (B1)**
 - **L'analyse moléculaire du gène ATP7B (B1)**

ACCORD FORT

Le REC (Cuivre Relatif Echangeable) est un examen qui peut être très utile pour le dépistage des sujets apparentés. Le dépistage spécifique des mutations connues ou l'analyse des haplotypes devrait être le mode principal de dépistage des parents au premier degré des patients atteints de la maladie. Ainsi, l'analyse moléculaire du gène ATP7B est longue et fastidieuse et peut prendre plusieurs semaines à plusieurs mois. Toutefois, grâce à l'avancée des techniques de biologie moléculaire, seuls 6% des cas ne sont pas confirmés dans les familles les plus récemment diagnostiquées.

QUESTION 4

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE WILSON ?

- 1. Pour la surveillance de routine spécifique sous chélateurs du cuivre, les tests hépatiques, le cuivre échangeable et le cuivre urinaire doivent être effectués régulièrement, deux fois par an chez un patient équilibré (B2)**

- 2. En cas de cirrhose, il est nécessaire rechercher une hypertension portale et de faire un dépistage du carcinome hépatocellulaire (A1)**
- 3. En cas d'anneau de Kayser-Fleischer, et ou de lésions à l'IRM cérébrale, un contrôle à distance est recommandé (B2)**
- 4. La mesure de l'élasticité hépatique pourrait permettre d'identifier les patients avec cirrhose et suivre l'évolution de la maladie (C2)**

ACCORD FORT

Le cuivre urinaire est d'un grand intérêt pour suivre l'efficacité et la compliance au traitement par chélateur du cuivre.

L'échographie, comme pour d'autres maladies chroniques du foie, est utile pour le diagnostic de cirrhose. L'existence d'anomalies morphologiques hépatiques et de signes d'hypertension portale permet de suspecter l'existence d'une cirrhose. L'échographie abdominale semestrielle permet également dépister un carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques. Le scanner et l'IRM permettent ensuite de caractériser certaines anomalies constatées à l'échographie et/ou des nodules suspects. Le cuivre n'ayant pas les propriétés magnétiques du fer, la quantification du cuivre par IRM ne peut donc pas être réalisée.

Avec les possibilités d'arriver au diagnostic de la maladie de Wilson par des méthodes non-invasives (faisceau d'arguments, cuivre relatif échangeable, génétique moléculaire) la ponction-biopsie du foie est devenue un élément moins déterminant pour le diagnostic de la maladie. De plus, il existe souvent des réticences à la réalisation de cette ponction-biopsie dans un contexte d'âge souvent très jeune ou de mouvement anormaux. Cependant, il demeure utile d'avoir une estimation de la fibrose lors du diagnostic et au cours du suivi sous traitement pour mieux adapter le suivi (dépistage de nodules chez le patient cirrhotique, argument pour une hypertension portale).

Ainsi, comme pour les autres hépatopathies, en particulier virales, les marqueurs non-invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique sont de plus en plus utilisés en pratique courante chez les patients atteints de maladie de Wilson. Même s'il existe actuellement quelques résultats préliminaires, il existe peu de données permettant de faire des corrélations entre les valeurs d'élasticité hépatique et les scores de fibrose pour la maladie de Wilson avec des cohortes importantes. Dans une étude où 35 patients en cours de traitement avaient eu une mesure de l'élasticité hépatique associée à une ponction-biopsie hépatique, la limite de mesure d'élasticité hépatique pour le diagnostic de fibrose significative était de 6,6 kPa, avec une sensibilité de 66,7%, une spécificité de 81,2%, une valeur prédictive positive de 67%, une valeur prédictive négative de 82%, et une performance diagnostique de 79,9% (AUROC 0,799). La meilleure limite de mesure de l'élasticité hépatique pour le diagnostic de la fibrose sévère était de 8,4 kPa, avec une sensibilité de 89,5%, une spécificité de 88,9%, une valeur prédictive positive de 94%, une valeur prédictive négative de 80%, et une performance diagnostique de 90,6% (AUROC 0,906) (13). Par ailleurs, chez les enfants, des données préliminaires montrent que l'élasticité hépatique est élevée au moment du diagnostic et diminue au cours du traitement spécifique (14-16).

Les lésions cérébrales observées en IRM peuvent être réversibles sous traitement chélateur du cuivre (19). Ainsi, pour suivre l'efficacité du traitement, il est souhaitable de renouveler cette IRM cérébrale à un an du début de traitement puis ultérieurement en fonction de l'évolution clinique.

QUESTION 5

DANS QUELLES SITUATIONS LA PONCTION-BIOPSIE DU FOIE EST-ELLE NÉCESSAIRE POUR LE DIAGNOSTIC OU LE SUIVI DE LA MALADIE DE WILSON ?

- 1. Une ponction-biopsie hépatique doit être réalisée en cas de doute diagnostique. Un dosage du cuivre hépatique doit être réalisé lors de la ponction-biopsie hépatique (B1)**
- 2. La ponction-biopsie hépatique avec un dosage du cuivre hépatique est à discuter par un centre de compétence pour les patients asymptomatiques avec des mutations isolées en faveur de la maladie (D2)**
- 3. La ponction-biopsie hépatique peut aussi être réalisée en cas de comorbidités ou en cas d'autre maladie hépatique associée (C2)**

ACCORD FORT

Chez les patients avec une présentation « hépatique » précoce de la maladie, le diagnostic peut parfois être difficile. Dans ce cas ou en cas de doute diagnostique, la ponction-biopsie hépatique avec la mise en évidence d'un dosage du cuivre intra-hépatique élevé peut confirmer le diagnostic. Il est souvent observé un aspect d'hépatite chronique avec, dans environ 50% des cas, une cirrhose déjà constituée.

La ponction-biopsie hépatique peut apporter d'autres informations. Il peut être observé de façon précoce une stéatose, des inclusions glycogéniques des noyaux et une nécrose hépatocellulaire focale. Le marquage à la rhodamine peut être augmentée mais son expression reste hétérogène et très variable (en particulier aux stades précoces de la maladie). Des marquages positifs à la rhodamine peuvent être observés au cours de cholestases chroniques intenses.

La fluorescence X permet une analyse quantitative de plusieurs éléments dans les tissus. Sur des ponction-biopsies à l'aiguille, fixées au formol et incluses en paraffine, il a été possible de déterminer en quelques minutes l'intensité du cuivre mais aussi d'autres métaux tel que le fer dans les ponction-biopsies hépatiques. Il a ainsi été possible de différencier de manière significative les patients atteints de maladie de Wilson par rapport à d'autres maladies chroniques du foie avec spécificité de 97,6% et une sensibilité de 100% (20). Cette méthode rapide et polyvalente qui peut être réalisée sur biopsies fixées en paraffine pourrait être facilement mise en œuvre dans un contexte clinique.

DÉFICIT EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE

Le déficit en alpha-1 antitrypsine est une maladie génétique qui se manifeste surtout par une atteinte pulmonaire avec un emphysème et une hépatopathie cirrhogène. Le déficit en alpha-1 antitrypsine est caractérisé par un déficit d'un important inhibiteur de protéases, l'alpha-1 antitrypsine (21). La maladie est souvent sous-diagnostiquée ou diagnostiquée à tort comme une maladie asthmatique, une broncho-pneumopathie chronique obstructive ou une maladie « cryptogénique » du foie.

La prévalence dans la population générale d'Europe de l'Ouest est d'environ 1/2500 et elle dépend fortement du nombre de descendants scandinaves dans la population (22). Le déficit en alpha-1 antitrypsine est dû à des mutations du gène SERPINA1 (14q32.1) codant pour l'alpha-1 antitrypsine. Sa transmission est autosomique récessive.

QUESTION 6

DANS QUELLES CIRCONSTANCES EST-IL RECOMMANDÉ DE RECHERCHER UN DÉFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE ?

1. Un dépistage du déficit en alpha-1 antitrypsine est recommandé chez les patients qui ont une pathologie chronique obstructive pulmonaire ou une maladie chronique du foie (B1)

ACCORD FORT

Les manifestations cliniques peuvent largement varier entre les patients, certains pouvant être asymptomatiques et d'autres pouvant présenter une maladie hépatique ou pulmonaire sévère.

Les phénotypes ZZ et SZ sont des facteurs de risque pour le développement de symptômes respiratoires (dyspnée, toux), pour l'apparition précoce d'emphysème et pour l'apparition d'un syndrome obstructif au début de la vie adulte. Les facteurs environnementaux, tels que le tabagisme et l'exposition à la poussière, sont des facteurs de risque supplémentaires et ils ont été reliés à une progression accélérée de la maladie. Il existe plusieurs allèles pouvant être déficitaires. En Europe du Nord, les allèles de déficiences les plus fréquents sont PI*Z et PI*S. La majorité des patients présentant une forme sévère de déficit en alpha-1 antitrypsine sont homozygotes pour l'allèle Z (PI*ZZ). Le phénotype ZZ chez les patients atteints de déficit en alpha-1 antitrypsine conduirait également au développement d'une hépatopathie subaiguë ou chronique dans l'enfance ou à l'âge adulte : un ictère persistant associé à une élévation de la bilirubine conjuguée après la naissance et des anomalies d'enzymes hépatiques sont des signes caractéristiques. La cirrhose peut survenir autour de l'âge de 50 ans après une longue période asymptomatique. Dans de très rares cas, une panniculite nécrosante et une vascularite secondaire peuvent se manifester.

QUESTION 7

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DIAGNOSTIC DE DÉFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE ?

- 1. Le dépistage du déficit en alpha-1 antitrypsine est basé sur la mise en évidence d'une diminution de la concentration sérique d'alpha-1 antitrypsine (A1)**
- 2. En cas de déficit avéré, un phénotypage peut être réalisé par focalisation isoélectrique sur électrophorèse permettant d'identifier les allèles normaux (M), les variants les plus fréquents (S ou Z) ainsi que des variants plus rares (Mmalton) (B1)**
- 3. En cas de doute, un génotypage ciblé par recherche des mutations les plus fréquentes (S et Z) peut confirmer le diagnostic mais doit être interprété en fonction de la concentration sérique d'alpha-1 antitrypsine (B2)**
- 4. Un séquençage complet du gène SERPINA-1 peut être nécessaire afin d'identifier la cause d'un déficit inexpliqué (B2)**

ACCORD FORT

Le diagnostic peut être établi par la détection de taux sériques diminués d'alpha-1 antitrypsine (23). En cas de déficit, un phénotype par focalisation isoélectrique par électrophorèse est réalisé. Le diagnostic différentiel doit écarter d'autres causes d'hépatopathie chronique. La majorité des patients présentant une forme sévère de déficit en alpha-1 antitrypsine sont homozygotes pour l'allèle Z (PI*ZZ). Cette technique, commercialisée, permet d'identifier les variants les plus courants (24). L'allèle normal PiM est caractérisé par une mobilité électrophorétique à vitesse moyenne, l'allèle déficitaire PiS est plus lent, l'allèle PiZ est très lent. Certains états pathologiques tels que l'inflammation, peuvent faire varier la concentration plasmatique de base en alpha-1 antitrypsine, qui augmente en réponse aux stimuli inflammatoires. L'existence d'une telle condition pourrait fausser les résultats du dosage de l'alpha-1 antitrypsine obtenus et surtout masquer la détection des sujets présentant un déficit intermédiaire (sujets hétérozygotes pour un allèle muté).

Malgré l'établissement de cette technique comme référence dans l'exploration de l'alpha-1 antitrypsine, des moyens d'analyse complémentaire offerts par les techniques de biologie moléculaire sont de plus en plus utilisés dans le diagnostic du déficit en alpha-1 antitrypsine. La première approche moléculaire consiste à rechercher les deux allèles déficitaires PiS et PiZ qui sont les plus communément rapportés (23). Toutefois, des cas déficitaires ne présentant aucune mutation au niveau des exons codants de l'alpha-1 antitrypsine ont été rapportés. Dans ces cas particuliers, l'analyse des polymorphismes du gène de l'alpha-1 antitrypsine (exons non codants, introns, régions en 3' et 5') et/ou des gènes d'autres serpins à proximité pourrait élucider la cause du déficit pour le moment inexpliqué.

QUESTION 8

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR ÉVALUER LA SÉVÉRITÉ D'UN DÉFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE ?

- 1. Pour évaluer la sévérité de la maladie hépatique, il est recommandé de rechercher de signes de maladie chronique du foie : tests hépatiques, évaluation morphologique par échographie abdominale et/ou imagerie en coupe (B2)**
- 2. La mesure de l'élasticité hépatique pourrait permettre d'identifier les patients ayant une cirrhose (C2)**
- 3. Pour évaluer la sévérité de la maladie extra-hépatique, un avis spécialisé est recommandé (A1)**

ACCORD FORT

Les tests diagnostiques sont non-invasifs et comprennent actuellement la détermination de la concentration sanguine en alpha-1 antitrypsine, le phénotype par focalisation isoélectrique par électrophorèse et le génotypage. Cependant, étant donné le caractère silencieux de la maladie hépatique, en particulier aux stades précoces, l'utilisation de méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique se développe de plus en plus en pratique courante comme dans d'autres hépatopathies chroniques.

L'échographie abdominale, comme pour d'autres maladies chroniques du foie, est utile pour le diagnostic de cirrhose. L'existence d'anomalies morphologiques hépatiques et de signes d'hypertension portale fait suspecter l'existence d'une cirrhose. L'échographie abdominale semestrielle permet également de dépister un carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques. Le scanner et l'IRM permettent ensuite de caractériser certaines anomalies constatées à l'échographie et/ou des nodules suspects.

La ponction-biopsie hépatique est la méthode de référence pour la quantification de la fibrose hépatique.

Cependant, en raison de son caractère invasif (douleur, risque de complications) et de ses limites diagnostiques, la ponction-biopsie du foie ne semble pas être adéquate pour le dépistage ou le suivi des patients asymptomatiques.

Il existe peu de données sur les méthodes non-invasives pour évaluer la fibrose hépatique chez les patients ayant un déficit en alpha-1 antitrypsine. Une étude pilote de 33 patients a suggéré que la mesure de l'élasticité hépatique par résonance magnétique pourrait être un moyen précis d'estimer la fibrose hépatique chez les patients ayant un déficit en alpha-1 antitrypsine (26). La mesure de l'élasticité hépatique par résonance magnétique avait une AUROC de 0,90 ($p < 0,0001$). La valeur seuil de 3,0 kPa avait une précision de 89%, avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 100% pour détecter une fibrose de stade 1 selon la classification Ishak. Dans une autre étude de 15 patients avec déficit

en alpha-1 antitrypsine sans manifestation clinique hépatique, différentes méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ont été évaluées : la mesure de l'élasticité hépatique par IRM et la mesure de l'élasticité hépatique par pSWE et 2D-SWE (27). Il a été mis en évidence que ces différentes méthodes de mesure de l'élasticité hépatique permettaient d'identifier de façon précoce et cohérente les patients avec fibrose hépatique par rapport à des sujets sains (27).

QUESTION 9

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE SUIVI DES PATIENTS AVEC DÉFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE ?

- 1. Une surveillance de l'atteinte hépatique pourrait être recommandée au minimum une fois par an (B2)**
- 2. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être réalisé à un rythme semestriel en cas de cirrhose (A1)**
- 3. Les modalités et le rythme de surveillance d'un patient n'ayant pas d'argument en faveur d'une atteinte hépatique au cours d'un déficit sévère en alpha-1 antitrypsine PiZZ ne sont pas connues mais devraient prendre en compte la présence ou non de cofacteurs de maladie hépatique (syndrome métabolique, consommation excessive d'alcool...) (C2)**

ACCORD FORT

QUESTION 10

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DÉPISTAGE FAMILIAL DU DÉFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE ?

- 1. Le dépistage familial doit comporter la réalisation d'un dosage sérique ainsi qu'un phénotypage ou génotypage ciblé (B1)**
- 2. Il est recommandé de dépister les parents au premier degré du cas index (B1)**

ACCORD FORT

QUESTION 11

DANS QUELLES SITUATIONS LA PONCTION-BIOPSIE DU FOIE EST-ELLE NÉCESSAIRE POUR LE DIAGNOSTIC OU LE SUIVI DU DÉFICIT EN ALPHA-1 ANTITRYPSINE ?

- 1. La ponction-biopsie hépatique doit être discutée :**
 - Lors du bilan pré-transplantation pulmonaire en cas de doute sur une maladie hépatique avancée (C2)**
 - Chez un patient qui a des comorbidités ou une autre maladie hépatique chronique associée (C2)**

ACCORD FORT

La ponction-biopsie du foie permet de mettre en évidence des inclusions cytoplasmiques PAS positives en particulier dans la région périportale, correspondant à l'accumulation de l'alpha-1 antitrypsine. La ponction-biopsie permet d'évaluer l'importance de la fibrose et de déterminer l'existence ou non d'une cirrhose (25). D'autres lésions peuvent être plus ou moins associées, en particulier à type d'obstacle biliaire.

MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques de l'enfant dans les populations d'origine européenne. Sa transmission est autosomique récessive et on compte 5000 à 6000 patients en France, dont la moitié sont adultes. Environ 200 nouveaux patients naissent chaque année de cette maladie (28).

L'anomalie génétique est située sur le chromosome 7 qui code pour la synthèse de la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), composée de 1480 acides aminés et qui régule le transport des ions sodium et chlore de part et d'autre de la membrane apicale des cellules épithéliales. Près de 2000 mutations ont été décrites depuis la découverte du gène, dont la plus fréquente porte sur l'élimination d'un acide aminé (phénylalanine) situé en position 508 sur la protéine CFTR (mutation delta F 508), présente chez 70 à 75% des patients.

Le dysfonctionnement du gène CFTR a pour conséquence l'altération des sécrétions muqueuses, en particulier au niveau broncho-pulmonaire et digestif. L'expression clinique de la maladie est très hétérogène d'un patient à l'autre. Cette hétérogénéité de la maladie n'est pas seulement due au nombre élevé de mutations ; d'autres gènes que le gène CFTR, dits modificateurs, influencent l'expression clinique de la maladie.

L'atteinte pulmonaire apparaît dès les premiers mois de vie, en raison de l'inflammation et de l'obstruction des bronches qui favorisent les surinfections broncho-pulmonaires, en particulier par staphylococcus aureus et pseudomonas aeruginosa. La colonisation par le pyocyanique atteint environ 50% des patients, et plus de 80% des adultes. Elle représente un tournant dans l'évolution de la mucoviscidose, avec le risque d'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique.

L'insuffisance pancréatique externe est présente dès la naissance chez 70 à 80% des patients. Le dysfonctionnement de la protéine CFTR est responsable de l'hyperviscosité des sécrétions pancréatiques, qui obstruent les canaux pancréatiques et contribuent à la destruction secondaire des acini. L'insuffisance de sécrétion externe de lipase entraîne un syndrome de mal digestion et de malabsorption qui a un effet délétère sur l'état nutritionnel, et est responsable de carences vitaminiques.

L'anomalie d'expression de la protéine CFTR dans les cellules épithéliales biliaires peut provoquer une obstruction des canalicules biliaires. Ces lésions, initialement en foyers (cirrhose biliaire focale), progressent pour aboutir à une cirrhose biliaire multilobulaire. L'incidence de l'atteinte hépatique varie selon que l'on considère l'importance des anomalies. Même s'il existe des anomalies histologiques à l'autopsie de patients décédés d'autres complications, la présence d'une cirrhose biliaire compliquée ou non d'hypertension portale n'est présente que chez environ 10% des patients (29).

Le pronostic de la mucoviscidose, qui dépend avant tout de l'atteinte respiratoire, s'est considérablement amélioré grâce au diagnostic plus précoce permis par le dépistage néonatal (généralisé en France), à la mise en place d'équipes multidisciplinaires dans des centres de soins spécialisés. La mucoviscidose a longtemps été une maladie exclusive de l'enfant. Alors que la médiane de survie ne dépassait pas 5 ans il y a 60 ans, la quasi-totalité des enfants suivis actuellement dans les centres pédiatriques spécialisés deviendront des adultes, avec une espérance de vie de l'ordre de 45 ans.

Le dépistage de la mucoviscidose chez les nouveau-nés est maintenant appliqué dans la plupart des pays à prévalence élevée (28). Les programmes de dépistage néonatal réduisent la gravité de la maladie, préviennent les diagnostics retardés et améliorent le pronostic. Un échantillon de sang est prélevé peu après la naissance par

piqûre au talon pour le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) correspondant à un ensemble de molécules apparentées à une enzyme pancréatique dont l'élévation dans le sang en cas de mucoviscidose a été mise en évidence. Ce dosage fait à partir de sang séché fournit une information sur le risque de mucoviscidose et doit conduire à des investigations diagnostiques. L'augmentation de la TIR n'est pas spécifique de la mucoviscidose car une obstruction temporaire des canaux peut également entraîner une élévation de la TIR dans le sang.

Un test de la sueur doit être fait ensuite comme test de diagnostic final. Après stimulation de la sudation, la sueur est recueillie et la concentration de chlorure est mesurée. Lorsque ce taux est inférieur à 40 mmol/l (30 mmol/l chez le nourrisson), le test est considéré comme normal. Si deux taux supérieurs ou égaux à 60 mmol/l sont retrouvés, alors le diagnostic est positif. Lorsque le taux est compris entre 40 (30 chez le nourrisson) et 60 mmol/l, l'interprétation est douteuse et le diagnostic de mucoviscidose ne peut pas être écarté. Il est alors nécessaire de répéter les tests et de s'aider d'autres arguments cliniques et/ou paracliniques comme la différence de potentiel nasal. Le transport d'ions à travers l'épithélium respiratoire génère une différence de potentiel transépithélial qui peut être mesurée *in-vivo*, notamment au niveau de la muqueuse nasale (30,31).

Il est aussi possible d'améliorer le dépistage en couplant à celui de la TIR le dosage de la « protéine associée à la pancréatite » (pancreatitis-associated protein) protéine synthétisée en grande quantité par le pancréas lorsqu'il est soumis à un stress, et ce dès la vie *in-utero* pour les enfants atteints de mucoviscidose (32,33).

La recherche de mutations les plus fréquentes du gène CFTR par des techniques de biologie moléculaire est envisageable pour confirmer ou infirmer le diagnostic de mucoviscidose. La plupart des mutations du gène CFTR sont des altérations faux-sens, mais des décalages de cadre de lecture, des mutations d'épissage, des non-sens, des délétions et des insertions ont été décrites. Environ 15% des variants génétiques identifiés ne sont pas associés à la maladie. Les mutations de CFTR peuvent être divisées différentes classes en fonction de leurs effets sur la fonction des protéines (28).

QUESTION 12

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR ÉVALUER L'ATTEINTE HÉPATIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ?

- 1. Une évaluation de l'atteinte hépatique est recommandée par la réalisation de tests hépatiques et d'une échographie abdominale (B2)**
- 2. L'absence d'atteinte hépatique est affirmée par la normalité des examens répétés annuellement : examen clinique, échographie abdominale (à l'exception de la stéatose), ALAT et GGT (critères composites) (B2)**

3. Différents marqueurs de diagnostic de la fibrose hépatique (APRI, FIB-4, Fibrotest®, élasticité hépatique) pourraient permettre d'identifier les patients avec une cirrhose (C2)

ACCORD FORT

Le diagnostic de l'atteinte hépatique se fait habituellement sur des critères composites associant anomalies répétées des tests hépatiques et des anomalies à l'échographie abdominale en dehors de la stéatose (et en l'absence d'autre cause chez les patients atteints de mucoviscidose : sepsis, dénutrition, insuffisance cardiaque droite). Il s'agit d'une atteinte diffuse du parenchyme hépatique avec des voies biliaires intra-hépatiques non dilatées et pouvant évoluer vers une cirrhose très macro-nodulaire (décrits comme cirrhose biliaire focale puis cirrhose biliaire multilobulaire).

L'intérêt des marqueurs non-invasifs pour le diagnostic de l'atteinte hépatique n'a pas encore été montré. Cependant les marqueurs non-invasifs pourraient avoir un intérêt dans la détection ou l'évaluation de la gravité de l'atteinte hépatique.

La mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan®, l'APRI et le Fibrotest® ont été comparés pour diagnostiquer l'atteinte hépatique de la mucoviscidose dans une cohorte Canadienne de 127 patients (15). La prévalence d'une hépatopathie fibrosante associée à la maladie était de 14%. L'AUC pour le diagnostic de l'hépatopathie associée à la maladie par le FibroScan®, l'APRI et le Fibrotest® était respectivement de 0,78 (IC95% 0,65 à 0,92), 0,72 (IC95% 0,56 à 0,87) et 0,76 (IC95% 0,62 à 0,90), sans différence significative entre les méthodes. À un seuil de 5,2 kPa, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de l'élasticité hépatique par FibroScan® pour la détection d'une maladie chronique du foie étaient respectivement de 67%, 83%, 40% et 94%.

QUESTION 13

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR ÉVALUER L'HYPERTENSION PORTALE SIGNIFICATIVE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ?

1. L'élasticité hépatique pourrait être utile pour évaluer une hypertension portale significative (C2)

ACCORD FORT

L'échographie abdominale est utile pour l'évaluation de l'atteinte hépatique et en particulier pour la recherche de signe d'hypertension portale. L'existence d'anomalies morphologiques hépatiques et de signes d'hypertension portale fait suspecter l'existence d'une cirrhose. L'échographie abdominale semestrielle permet de dépister un carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques. Le scanner et l'IRM permettent ensuite de caractériser certaines anomalies constatées à l'échographie et/ou des nodules suspects.

QUESTION 14

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ?

- 1. Au cours du suivi des patients, il est recommandé la réalisation d'un bilan hépatique et d'une échographie abdominale à la recherche d'anomalies de l'échostructure du foie et/ou l'existence de signes d'hypertension portale (B2)**
- 2. Différents marqueurs non-invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique (APRI, FIB-4, Fibrotest®, élasticité hépatique) pourraient permettre d'identifier les patients ayant une hépatopathie avec un risque d'hypertension portale associée à la maladie (C2)**

ACCORD FORT

Dans une étude allemande, 36 patients ont été suivis prospectivement pendant 4 à 5 ans par FibroScan®, APRI et FIB-4 (34). Un sous-groupe de 9 des 36 patients a présenté une élévation de l'élasticité $> 6,3$ kPa au cours du suivi avec un delta $> 0,38$ kPa. Les scores APRI et FIB-4 ont confirmé la justification du regroupement de ces 9 patients avec une élévation significative de la fibrose.

QUESTION 15

DANS QUELLES SITUATIONS LA PONCTION-BIOPSIE DU FOIE EST-ELLE NÉCESSAIRE POUR L'ÉVALUATION DE L'ATTEINTE HÉPATIQUE AU COURS DE LA MUCOVISCIDOSE ?

- 1. Aucune recommandation ne peut être formulée (B2)**

ACCORD FORT

La ponction-biopsie hépatique est rarement nécessaire. Elle peut mettre en évidence l'élément le plus typique, une cirrhose marconodulaire avec initialement la description cirrhose biliaire focale ou cirrhose biliaire multilobulaire.

RÉFÉRENCES

- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007;369:397-408.
- Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089-111.
- Gromadzka G, Chabik G, Mendel T, Wierzchowska A, Rudnicka M, Czlonkowska A. Middle-aged heterozygous carriers of Wilson's disease do not present with significant phenotypic deviations related to copper metabolism. *J Genet* 2010;89:463-7.
- Sanchez-Albisua I, Garde T, Hierro L, Camarena C, Frauca E, de la Vega A, Diaz MC, et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:186-90.
- Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, Maier-Dobersberger T, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;113:212-8.
- Martins da Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson's disease. *Hepatology* 1992;15:609-15.
- Foruny JR, Boixeda D, Lopez-Sanroman A, Vazquez-Sequeiros E, Villafruela M, Vazquez-Romero M, Rodriguez-Gandia M, et al. Usefulness of penicillamine-stimulated urinary copper excretion in the diagnosis of adult Wilson's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:597-603.
- Muller T, Koppikar S, Taylor RM, Carragher F, Schlenck B, Heinz-Erian P, Kronenberg F, et al. Re-evaluation of the penicillamine challenge test in the diagnosis of Wilson's disease in children. *J Hepatol* 2007;47:270-6.
- El Balkhi S, Poupon J, Trocello JM, Leyendecker A, Massicot F, Galliot-Guilley M, Woimant F. Determination of ultrafiltrable and exchangeable copper in plasma: stability and reference values in healthy subjects. *Anal Bioanal Chem* 2009;394:1477-84.
- El Balkhi S, Trocello JM, Poupon J, Chappuis P, Massicot F, Girardot-Tinant N, Woimant F. Relative exchangeable copper: a new highly sensitive and highly specific biomarker for Wilson's disease diagnosis. *Clin Chim Acta* 2011;412:2254-60.
- Trocello JM, El Balkhi S, Woimant F, Girardot-Tinant N, Chappuis P, Lloyd C, Poupon J. Relative exchangeable copper: a promising tool for family screening in Wilson disease. *Mov Disord* 2014;29:558-62.
- Poujois A, Trocello JM, Djebrani-Oussedik N, Poupon J, Collet C, Girardot-Tinant N, Sobesky R, et al. Exchangeable copper: a reflection of the neurological severity in Wilson's disease. *Eur J Neurol* 2017;24:154-60.
- Sini M, Sorbello O, Civolani A, Liggi M, Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease. *Dig Liver Dis* 2012;44:487-91.
- Karlas T, Hempel M, Troltsch M, Huster D, Gunther P, Tenckhoff H, Mossner J, et al. Non-invasive evaluation of hepatic manifestation in Wilson disease with transient elastography, ARFI, and different fibrosis scores. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1353-61.
- Sadler MD, Crotty P, Fatovich L, Wilson S, Rabin HR, Myers RP. Noninvasive methods, including transient elastography, for the detection of liver disease in adults with cystic fibrosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:139-44.
- Stefanescu AC, Pop TL, Stefanescu H, Miu N. Transient elastography of the liver in children with Wilson's disease: Preliminary results. *J Clin Ultrasound* 2016;44:65-71.
- Favrole P, Chabriet H, Guichard JP, Woimant F. Clinical correlates of cerebral water diffusion in Wilson disease. *Neurology* 2006;66:384-9.
- Zhong W, Huang Z, Tang X. A study of brain MRI characteristics and clinical features in 76 cases of Wilson's disease. *J Clin Neurosci* 2019;59:167-74.
- Trocello JM, Woimant F, El Balkhi S, Guichard JP, Poupon J, Chappuis P, Feillet F. Extensive striatal, cortical, and white matter brain MRI abnormalities in Wilson disease. *Neurology* 2013;81:1557.
- Kascakova S, Kewish CM, Rouziere S, Schmitt F, Sobesky R, Poupon J, Sandt C, et al. Rapid and reliable diagnosis of Wilson disease using X-ray fluorescence. *J Pathol Clin Res* 2016;2:175-86.
- Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225-36.
- Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M, Ottaviani S, Imboden M, Schindler C, von Eckardstein A, et al. Serum levels and genotype distribution of alpha1-antitrypsin in the general population. *Thorax* 2012;67:669-74.
- Ferrarotti I, Scabini R, Campo I, Ottaviani S, Zorzetto M, Gorrini M, Luisetti M. Laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Transl Res* 2007;150:267-74.
- Zerimech F, Hennache G, Bellon F, Barouh G, Jacques Lafitte J, Porchet N, Balduyck M. Evaluation of a new Sebia isoelectrofocusing kit for alpha 1-antitrypsin phenotyping with the Hydrasys System. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:260-3.
- Clark VC, Marek G, Liu C, Collinsworth A, Shuster J, Kurtz T, Nolte J, et al. Clinical and histologic features of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency in a non-cirrhotic cohort. *J Hepatol* 2018;69:1357-64.
- Kim RG, Nguyen P, Bettencourt R, Dulai PS, Haufe W, Hooker J, Minocha J, et al. Magnetic resonance elastography identifies fibrosis in adults with alpha-1 antitrypsin deficiency liver disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:287-99.

27. Reiter R, Wetzel M, Hamesch K, Strnad P, Asbach P, Haas M, Siegmund B, et al. Comparison of non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alpha1-antitrypsin deficiency using magnetic resonance elastography (MRE), acoustic radiation force impulse (ARFI) Quantification, and 2D-shear wave elastography (2D-SWE). *PLoS One* 2018;13:e0196486.
28. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016;388:2519-31.
29. Chrysostalis A, Hubert D, Coste J, Kanaan R, Burgel PR, Desmazes-Dufeu N, Soubrane O, et al. Liver disease in adult patients with cystic fibrosis: a frequent and independent prognostic factor associated with death or lung transplantation. *J Hepatol* 2011;55:1377-82.
30. Knowles MR, Paradiso AM, Boucher RC. In vivo nasal potential difference: techniques and protocols for assessing efficacy of gene transfer in cystic fibrosis. *Hum Gene Ther* 1995;6:445-55.
31. Sermet-Gaudelus I, Dechaux M, Vallee B, Fajac A, Girodon E, Nguyen-Khoa T, Marianovski R, et al. Chloride transport in nasal ciliated cells of cystic fibrosis heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1026-31.
32. Sarles J, Barthelémy S, Ferec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, Toutain A, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F118-22.
33. Sarles J, Berthezene P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, Mirallie S, et al. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 2005;147:302-5.
34. Karlas T, Neuschulz M, Oltmanns A, Guttler A, Petroff D, Wirtz H, Mainz JG, et al. Non-invasive evaluation of cystic fibrosis related liver disease in adults with ARFI, transient elastography and different fibrosis scores. *PLoS One* 2012;7:e42139.

14 | DIAGNOSTIC ET SUIVI NON-INVASIF DE LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Coordonnateur : Jérôme Dumortier (CHU Lyon)

Rédacteurs : Camille Besch (CHU Strasbourg), Audrey Coilly (APHP, Hôpital Paul Brousse), Filomena Conti (APHP, Hôpital Pitié Salpêtrière), Christophe Corpechot (APHP, Hôpital Saint Antoine), Arnaud Del Bello (CHU Toulouse), François Faitot (CHU Strasbourg), Claire Francoz (APHP, Hôpital Beaujon), Marie-Noëlle Hilleret (CHU Grenoble), Pauline Houssel-Debry (CHU Rennes), Caroline Jezequel (CHU Rennes), Guillaume Lassailly (CHU Lille), Laurence Lavayssière (CHU Toulouse), Martine Neau-Cransac (CHU Bordeaux), Domitille Poinot (CHU Lyon), José Ursic-Bedoya (CHU Montpellier)

Correspondance. Pr Jérôme Dumortier, Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Edouard Herriot, Centre Hospitalier Universitaire, Lyon.

Email : jerome.dumortier@chu-lyon.fr

Le champ de la transplantation hépatique inclus, de près ou de loin, l'ensemble des maladies du foie. De nombreux aspects du diagnostic non-invasif ont donc été traités dans les autres chapitres de ces recommandations. Ils sont souvent « extrapolés » aux patients transplantés même si des données robustes manquent habituellement. Nous avons donc choisi certaines thématiques les plus spécifiques à la transplantation et nous paraissant pertinentes dans le suivi quotidien des patients greffés.

QUESTION 1

QUEL SCORE UTILISER POUR ÉVALUER LA GRAVITÉ DE LA CIRRHOSE ET POSER L'INDICATION DE TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ?

- 1. La méthode non-invasive recommandée pour poser l'indication de la transplantation hépatique est le score MELD (Model for End stage Liver Disease), à partir duquel est calculé le score F d'attribution de greffon (B1)**
- 2. Le score alphafoetoprotéine doit être utilisé pour évaluer l'indication de transplantation hépatique en cas de carcinome hépatocellulaire (B1)**

ACCORD FORT

Les deux principaux scores qui ont été proposés pour évaluer le pronostic de la cirrhose sont (1) le score de Child-Pugh et (2) le score MELD (Model for End stage Liver Disease).

Le score de Child-Pugh inclut trois variables quantitatives, la bilirubine, le taux de prothrombine et l'albumine, et deux variables qualitatives, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique. Ce score va de 5 à 15. Initialement conçu pour évaluer le pronostic au cours de la chirurgie de l'hypertension portale, de nombreuses études ont montré qu'il était robuste pour prédire le pronostic des patients atteints de cirrhose dans de très nombreuses situations (hémorragie digestive, ascite, chirurgie hépatique, cirrhose alcoolique, cholangite biliaire primitive, carcinome hépatocellulaire...) (1). Les limites de son utilisation sont les suivantes (1) :

- les variables choisies, leurs seuils et le poids attribué à chacune des variables ont été choisis de façon totalement empirique (2)
- le score ne prend pas en compte la cause de la cirrhose (3)
- le score ne prend pas en compte la dysfonction rénale, dont l'impact pronostique est important (2).

Le score MELD est plus récent, créé pour prédire la mortalité après mise en place d'un TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) (3,4). Il s'agit d'une formule qui résulte d'une analyse multivariée, identifiant plusieurs variables significativement associées au risque de décès : la bilirubine, la créatinine et l'INR (International Normalized Ratio). Par définition, il va de 6 à 40. Le score MELD est un outil robuste pour prédire la mortalité à court terme au cours de la cirrhose (4).

Le score MELD est aussi utilisé pour classer les candidats à la transplantation hépatique et attribuer les greffons, avec l'objectif de transplanter en priorité les patients qui ont les maladies les plus sévères et réduire la mortalité en attente de greffe (5). Un seuil de 15 est classiquement retenu pour poser l'indication de transplantation. Cependant, ce score seul n'est pas un indicateur de sévérité au cours de plusieurs complications de la cirrhose qui sont pourtant de bonnes indications de transplantation. De la même façon, certaines maladies sont de bonnes indications de transplantation mais ne s'accompagnent pas de cirrhose. Pour pouvoir permettre l'accès à la transplantation des patients ayant un score MELD bas, des exceptions au score MELD ont été créées (6). Plusieurs scores dérivés du score MELD ont été proposés pour améliorer la valeur pronostique, aucun d'entre eux n'a toutefois remplacé le score MELD pour l'instant.

Le petit carcinome hépatocellulaire est une bonne indication de transplantation hépatique. Il survient dans la grande majorité des cas chez des patients qui ont une cirrhose compensée, et donc un score MELD bas, soulignant le fait que, seul, le score MELD ne peut être utilisé pour l'attribution des greffons. Les critères de transplantation pour carcinome hépatocellulaire sont élaborés pour évaluer le pronostic de la récurrence du carcinome hépatocellulaire après transplantation hépatique.

Compte tenu de la pénurie d'organe, il faut utiliser des critères de transplantation stricts qui confèrent un pronostic similaire aux patients transplantés pour cirrhose décompensée ou carcinome hépatocellulaire. Pour cela, seuls les patients ayant un risque de récurrence < 15% sont éligibles. Sont donc exclus d'emblée les patients ayant une thrombose vasculaire tumorale et ceux ayant un carcinome hépatocellulaire métastatique.

Les critères de Milan sont les critères les plus utilisés dans le monde (7). Ils sont définis par la présence d'une tumeur unique de diamètre maximal 5 cm ou de trois tumeurs maximum d'un diamètre maximal de 3 cm. Les patients remplissant ces critères ont un risque de récurrence de 8 à 15% (8).

Néanmoins, ces critères sont restrictifs puisque de nombreux patients transplantés avec des caractéristiques tumorales en dehors de ces critères peuvent survivre sans récurrence après greffe. Plusieurs critères élargis ont été proposés comme les critères UCSF, up-to-seven, de Toronto, Kyoto, tenant compte du volume tumoral et parfois du taux d'alpha-fœtoprotéine (9). Ces critères ont une précision prédictive inégale allant de 9 à 70% de récurrence à 5 ans.

En 2013, un score pronostique développé par le groupe français d'étude de la transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire a remplacé les critères de Milan en France. Ce score composite intègre la taille du plus gros nodule, le nombre de lésions tumorales et trois niveaux d'alpha-fœtoprotéine, <100, [100-1 000] et >1 000 ng/ml. La combinaison des valeurs associées à chaque paramètre du score alpha-fœtoprotéine permet de définir des patients à faible risque de récurrence (8 à 13%) quand le score alpha-fœtoprotéine est ≤ 2 qui est aujourd'hui retenu comme indication de transplantation et des patients à fort risque de récurrence (> 45%) quand le score alpha-fœtoprotéine est > 2 (10). Ce score a été validé dans plusieurs séries européennes.

L'ascite réfractaire et l'encéphalopathie hépatique sont des indications de transplantation hépatique en l'absence d'alternative thérapeutique (TIPS pour l'ascite) et quel que soit le score MELD, et font l'objet d'attribution de points pour le score F d'attribution de greffon.

D'autres complications de la cirrhose justifient la transplantation hépatique et ne s'accompagnent pas obligatoirement d'un MELD élevé (hémorragies digestives réfractaires au traitement médical et endoscopique, syndrome hépato-pulmonaire, prurit réfractaire pour les maladies biliaires).

En conclusion, aucun score ne permet à lui seul de poser l'indication de transplantation hépatique. Les scores ou critères utilisés actuellement sont des scores pronostiques permettant soit de prédire la mortalité à court terme sans transplantation pour les patients ayant une cirrhose grave décompensée soit de prédire le risque de récurrence du carcinome hépatocellulaire après transplantation afin d'utiliser au mieux les greffons. Ces scores sont donc des outils utiles, mais qui ne remplacent pas les décisions collégiales qui prennent en compte beaucoup d'autres facteurs.

QUESTION 2

PEUT-ON UTILISER LES MÉTHODES NON-INVASIVES POUR FAIRE LE DIAGNOSTIC DE REJET, IDENTIFIER LES PATIENTS À RISQUE DE REJET OU IDENTIFIER LES PATIENTS TOLÉRANTS APRÈS TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ?

- 1. Aucune méthode non-invasive n'est recommandée pour faire le diagnostic de rejet (cellulaire ou humoral). Le rejet et sa sévérité doivent être diagnostiqués par ponction-biopsie hépatique (B1)**
- 2. Aucune méthode non-invasive n'est recommandée pour identifier les patients à risque de rejet (D2)**
- 3. Aucune méthode non-invasive n'est recommandée pour identifier les patients tolérants (D2)**

ACCORD FORT

LA TOLÉRANCE : UNE SPÉCIFICITÉ DU PATIENT TRANSPLANTÉ HÉPATIQUE

Le foie est considéré comme un organe plus tolérogène que les autres greffes d'organe solide (11). Le taux de rejet est plus bas, et le pourcentage de patients dits 'en situation de tolérance opérationnelle', (patient libre de tout traitement immunosuppresseur sans argument clinique, biologique ou histologique pour un rejet), y est plus élevé que dans les autres greffes. Bien qu'incomplètement élucidé, ce phénomène est probablement lié aux caractéristiques anatomiques, micro-environnementales et immunologiques hépatiques (11). Toutefois, à ce jour, aucun biomarqueur ou signature biologique n'a pu être identifié pour détecter les patients pour lesquels l'immunosuppression peut être stoppée sans risque de rejet (12).

IDENTIFIER UNE POPULATION À RISQUE DE DÉVELOPPER UN REJET : SOUS EXPOSITION ET VARIABILITÉ DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN ANTI-CALCINEURINES (ACN)

Une méta-analyse comportant 64 études, dont 32 randomisées contrôlées, a montré que la concentration plasmatique moyenne de tacrolimus durant le premier mois suivant la greffe était corrélée à la dégradation de la fonction rénale à 1 an. Parmi ces études, deux ont confirmé que des concentrations plasmatiques de tacrolimus de 6 à 10 ng/ml durant le premier mois suivant la greffe réduisait de 50% l'insuffisance rénale sans pour autant d'augmentation de l'incidence du rejet. La définition de la dégradation de la fonction rénale était soit une augmentation de la créatinine > 120 µmol/l soit une baisse de la clairance de la créatinine > 20%. Un taux plasmatique > 7 ng/ml durant les 15 premiers jours de la greffe était associé à un taux de rejet tardif (suivi sur 7 ans) modéré ou sévère significativement plus faible (13).

Plusieurs études ont rapporté en lien avec le défaut d'observance, l'impact de la variabilité de la concentration plasmatique de tacrolimus sur l'incidence du rejet cellulaire et humoral avec notamment l'émergence d'anticorps spécifiques du donneur.

Dans une étude rétrospective récente de 116 patients transplantés hépatiques, sur une période de 24 mois post-greffe, 18,5% de rejets prouvés par ponction-biopsie hépatique ont été rapportés. Le délai médian d'apparition du rejet était de 3,5 mois. Les facteurs prédictifs indépendants de rejet étaient les suivants : tacrolémie < 5 ng/ml (odds ratio = 3,68), et une « forte » variabilité individuelle de la concentration plasmatique du tacrolimus (IPV) estimée par un coefficient de variabilité (CV) comme suit : $CV-IPV (\%) = (\text{déviation standard} / \text{concentration plasmatique tacrolimus}) \times 100$. $CV-IPV > 35\%$ (odds ratio = 3,07) et $CV-IPV > 40\%$ (odds ratio = 4,16) (14).

Une autre étude prospective pédiatrique de 379 patients a montré qu'un fort degré de variabilité du tacrolimus plasmatique dans les 2 ans qui suivent la greffe était associé au risque de rejet tardif (médication level variability index : 2,4 versus 1,6). De plus, un seuil de variabilité de 2 durant la première année prédisait un risque de rejet dans les 2 ans (15).

Dans une étude de 189 patients, une réduction significative des fluctuations plasmatiques individuelles lors de la conversion tardive (> 1 mois) de tacrolimus (2 prises par jour) en tacrolimus à absorption prolongée s'associait à une réduction significative de l'incidence du rejet (16) renforçant l'hypothèse d'une meilleure observance.

MARQUEURS DE REJET AIGU

ENZYMES HÉPATIQUES

Plusieurs études anciennes ont rapporté une faible sensibilité et spécificité de l'augmentation des ASAT et ALAT dans le rejet. Plus récemment, Rodriguez-Peralvarez et al (17) ont montré des taux plus élevés de bilirubine et GGT chez les patients qui avaient un rejet modéré à sévère par rapport à ceux qui avaient un rejet « border line » ou pas de rejet avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 53%.

CYTOKINES ET AUTRES MARQUEURS RELATIFS À L'INFLAMMATION

De nombreuses études portant sur les cytokines pro-inflammatoires et immuno-régulatrices prédictives du rejet aigu ont été effectuées durant les 10 dernières années (IL2, IL2r, IL4, IFN γ , TNF α , IL18, IL15, IL23). Toutes ont montré leur surexpression au moment du rejet, avec même parfois une corrélation avec le score histologique de rejet. Néanmoins l'utilisation en clinique est restreinte en raison d'une faible spécificité. En effet, une augmentation de l'expression cytokiniques est de la même façon observée au cours des infections (18).

ANTICORPS ANTI-HLA SPÉCIFIQUES DU DONNEUR

La détection des anticorps anti-HLA spécifiques du donneur, préformés ou *de novo* post-transplantation, a modifié de manière majeure la prise en charge des patients greffés rénaux, pancréatiques ou cardiaques (19). En greffe rénale, la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur à titre élevé lors d'une greffe peut entraîner un rejet hyperaigu (19). En greffe hépatique, il a été suggéré que les patients qui avaient des anticorps anti-HLA avec crossmatch positif avaient une moindre survie patient et greffon par rapport aux patients qui avaient un crossmatch négatif (20). La présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur est aussi associée à un risque de rejet aigu plus important (21). L'apparition d'anticorps spécifiques du greffon a aussi été associée au développement de rejet aigu anticorps médié (22). La détection de DSA (Donor Specific Antigens) peut être considérée comme un biomarqueur particulièrement utile dans le dépistage du rejet médié par anticorps (12). Cependant, la spécificité de ce marqueur pris isolément est faible (12), et la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique afin d'affirmer le diagnostic de rejet est actuellement indispensable.

FUTURS MARQUEURS

CYLEX IMMUKNOW ASSAY

ImmuKnow est un marqueur non-invasif pour évaluer de façon reproductible la fonction immunitaire cellulaire, permettant d'identifier des situations à risque de sous ou sur immunodépression après transplantation d'organes solides. ImmuKnow mesure la synthèse intracellulaire d'ATP dans les lymphocytes TCD4+ du sang total. Le test propose 3 zones de réponse immune : forte, modérée et faible. L'utilisation d'ImmuKnow chez les patients transplantés hépatiques a été évaluée dans une revue systématique et méta-analyse (23). Cinq études analysaient la performance de la technique pour prédire une infection, et cinq pour prédire un rejet. Pour les infections, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 84% et 75% avec un odds ratio de 14,6 tandis que pour le rejet la sensibilité et la spécificité étaient de 66% et 80% avec un odds ratio de 8,8. Une autre étude de 42 patients ayant une cytolysé hépatique et une histologie peu contributive a montré que ce test permettait de distinguer le rejet aigu (réponse immune très élevée) d'une récurrence virale C (réponse immune faible) (24). Ces résultats ont été confirmés dans une analyse rétrospective de 54 patients infectés par le virus de l'hépatite C. Une valeur seuil de 220 ng/ml ATP permettait de distinguer la récurrence virale C du rejet aigu avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 91% (25). Dans une étude de suivi de 34 patients, la dose d'immunosuppresseur était adaptée selon les valeurs du test. Un patient sur trois a bénéficié d'une réduction de dose de 50%. Parmi les patients qui ont développé un rejet (n=8), aucun n'avait une valeur élevée correspondant à une forte réponse immune (26).

IMAGERIE

L'analyse du flux artériel, veineux portal ou hépatique a déjà montré un intérêt dans le dépistage du rejet aigu (27). Toutefois ces tests ont une sensibilité et une spécificité insuffisantes pour sursoir à la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique (27).

De nombreux biomarqueurs peuvent aider à identifier les patients les plus à risque de développer un rejet. Cependant, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique est encore indispensable pour affirmer le diagnostic de rejet et en apprécier sa sévérité. De plus, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique est indispensable pour différencier un rejet T-médié d'un rejet anticorps-médié. De même, si des travaux de recherche sont en cours, il n'est pas possible d'identifier les patients chez qui le traitement immunosuppresseur pourrait être arrêté (28).

QUESTION 3

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR FAIRE LE DIAGNOSTIC DES COMPLICATIONS BILIAIRES OU VASCULAIRES APRÈS TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ?

- 1. Le diagnostic des complications biliaires après transplantation hépatique doit être évoqué devant des anomalies biologiques (cholestase) et/ou radiologiques (cholangio-IRM) (B1)**
- 2. Le diagnostic de complications vasculaires après transplantation hépatique doit être évoqué devant des anomalies des enzymes hépatiques ou des anomalies du Doppler systématique en post-opératoire précoce, puis angio-scanner (B1)**

ACCORD FORT

Les complications vasculaires et biliaires après transplantation hépatique sont une cause majeure de perte de greffon, particulièrement durant la première année (29). Leur diagnostic, associé à une prise en charge précoce, améliore la survie du greffon. Les signes cliniques et biologiques sont non spécifiques et inconstants, particulièrement en post-greffe immédiat. Le diagnostic repose sur des examens radiologiques non-invasifs réalisés systématiquement ou en cas d'évolution anormale : échographie-Doppler du greffon, angioscanner abdominal et cholangio-IRM.

COMPLICATIONS VASCULAIRES

Les complications artérielles après transplantation hépatique sont rares mais graves, avec une incidence globale évaluée entre 0,8 et 20% (30). Toute atteinte de l'artère hépatique peut avoir des conséquences sur les voies biliaires (sténose biliaire, cholangite ischémique). L'incidence de la thrombose artérielle varie de 0,7 à 7% avec jusqu'à 75% de mortalité et 50% de re-transplantation hépatique (31). L'incidence de la sténose artérielle est de 2 à 13%. Le pseudo-anévrisme artériel est très rare mais source d'une mortalité élevée en cas de rupture. Les complications portales et veineuses sont rares (1 à 6% avec une incidence réduite depuis l'avènement de la conservation cave).

Un certain nombre de facteurs pré- et per-opératoires sont associés à un risque accru de complications artérielles et doivent conduire à rapprocher ou répéter les examens de surveillance. Il s'agit principalement de données techniques concernant l'anastomose (conduit aortique, longueur de l'artère (32), interposition de greffon autologue ou de synthèse, nombre d'anastomoses lié aux variations anatomiques du greffon), de données du donneur (greffon limite (33), sexe féminin, petit greffon, statut lipidique (34)), de données du receveur (antécédent de chimioembolisation inconstamment retrouvé). A long terme, le principal facteur de risque de thrombose artérielle tardive est l'infection à cytomegalovirus.

Le diagnostic des complications artérielles nécessite une collaboration étroite entre les hépatologues, les radiologues et les chirurgiens transplantateurs. Une bonne connaissance de l'anatomie vasculaire du donneur et du receveur, ainsi que le type d'anastomoses réalisées, est essentielle pour aider au diagnostic d'éventuelles complications. Les signes cliniques et biologiques peuvent manquer dans 60% des cas de complications artérielles (35).

Echographie Doppler hépatique

Il s'agit de l'examen de première intention, réalisé dès la phase per-opératoire et systématiquement dans les premiers jours après la transplantation hépatique. L'examen doit être réalisé par un opérateur entraîné au suivi des patients transplantés hépatiques. Il est rapide, peu coûteux, non-invasif et peut être réalisé au lit du patient (29,35). Les mesures doivent être réalisées au niveau du hile hépatique ainsi que dans les branches de l'artère hépatique droite et gauche, et doivent comprendre : la présence et la vitesse du flux sanguin, les index de résistances et les temps d'ascension systoliques (30,35). L'absence de flux dans l'artère hépatique au niveau du hile doit faire évoquer une thrombose de l'artère hépatique. Les signes indirects d'anomalies artérielles au niveau du hile ou dans les branches intra hépatiques sont :

- Un index de résistance inférieur à 0,5
- Un temps d'ascension systolique supérieur à 80 ms.

La présence de ces deux éléments définit l'onde de tardus parvus. Elle signe une anomalie artérielle avec une sensibilité de 97%, une spécificité de 64% et une valeur prédictive positive de 100% (30,36,37). L'élévation des index de résistance durant les trois premiers jours ne semble pas associée à un risque accru de complications (38).

Le diagnostic des complications veineuses peut se faire par échographie Doppler qui montre un flux turbulent et une vitesse augmentée dans la veine cave inférieure avec un ratio 3 sur 1 entre la vitesse pré et post-anastomotique. La présence d'un flux monophasique dans une veine hépatique est en faveur d'une sténose (29,35). Une accélération de la vitesse du flux porte au niveau de l'anastomose doit faire suspecter une sténose.

Une échographie avec injection de produit de contraste per-opératoire permet d'augmenter la détection d'anomalies artérielles sans toutefois diminuer le risque de complication à court et long terme (39). L'injection de produit de contraste augmente la sensibilité et la spécificité de l'examen, notamment dans les premiers jours après la transplantation hépatique. Du fait d'une meilleure visualisation du flux artériel et de sa vitesse, elle permet de faciliter la détection d'une thrombose, de poser le diagnostic de sténose et d'évoquer le diagnostic de syndrome de vol de l'artère splénique (38). Des dispositifs de Doppler implantable sont en développement pour mesurer de manière continue le flux dans l'artère hépatique en post opératoire (40).

Angioscanner abdominal

L'angioscanner abdominal est un examen de deuxième intention et doit être réalisé en cas d'anomalies détectées à l'échographie Doppler hépatique ou en cas de difficultés techniques de réalisation du Doppler (29,35). Il doit être réalisé avec et sans injection de produit de contraste iodé, et avec 4 temps d'acquisition. Sa sensibilité pour le diagnostic des thromboses et sténoses de l'artère hépatique est de 100% et sa spécificité de 97%, comparé à des techniques invasives d'angiographies qui doivent être réservées à une prise charge thérapeutique (35). Certains centres proposent la réalisation d'un scanner systématique entre J7 et J10 pour détecter précocement les sténoses de l'artère hépatique, afin de prévenir le risque de thrombose par angioplastie des sténoses supérieures à 50%, et pour diminuer le risque de cholangite ischémique (41).

Imagerie par résonance magnétique

L'IRM n'est pas l'examen de choix pour l'étude de la vascularisation hépatique du greffon (42). Toutefois, dans le cadre du diagnostic des complications artérielles, la cholangio-IRM doit être réalisée pour évaluer les conséquences de l'ischémie sur les voies biliaires.

La majorité des centres de transplantation hépatique réalisent des échographies Doppler systématiques après la greffe. Les protocoles de suivi varient selon les centres. Le suivi est rapproché, voire quotidien, durant la première semaine après la transplantation hépatique, puis espacé progressivement (30,38,43). Les examens d'imagerie en coupes sont réalisés en cas d'anomalie à l'échographie ou parfois de façon systématique en post-transplantation hépatique précoce.

COMPLICATIONS BILIAIRES

Leur incidence globale est évaluée entre 25 et 30% (44). La sténose biliaire est la complication la plus fréquente (10 à 15% pour les sténoses biliaires précoces). Elle est le plus souvent située au niveau de l'anastomose. Les autres complications sont la fuite biliaire (5 à 10%), le biliome, la lithiase biliaire et la dysfonction du sphincter d'Oddi. Les facteurs de risque d'apparition des complications biliaires sont principalement liés aux pathologies de l'artère hépatique (sténose et thrombose), mais aussi à des facteurs per-opératoires (temps d'ischémie, syndrome d'ischémie-reperfusion, complications techniques chirurgicales), à des facteurs liés au donneur (âge du donneur, donneur vivant (45), incompatibilité ABO) ou liés au receveur (infection à cytomegalovirus).

Les signes cliniques peuvent faire suspecter le diagnostic, comme un prurit, un ictère ou de la fièvre en cas d'angiocholite, mais l'absence de symptôme n'exclut pas le diagnostic (46,47). Les signes biologiques sont souvent les premiers signes d'alarme, de découverte fortuite sur un bilan systématique, avec l'apparition d'une cholestase et d'une cytolyse, de gravité variable.

Echographie Doppler du greffon

L'échographie Doppler est l'examen réalisé de manière systématique après la transplantation hépatique, mais avec une sensibilité très variable de 28 à 75% pour le diagnostic de complications biliaires. Une dilatation des voies biliaires est parfois visualisée, mais l'absence de dilatation des voies biliaires ne doit pas faire écarter le diagnostic (46,47).

Cholangio-IRM

La cholangio-IRM est l'examen de choix pour le diagnostic des complications biliaires après une transplantation hépatique. C'est le seul examen non-invasif de certitude (48). Sa sensibilité est de 96% et sa spécificité de 94%, non significativement différentes de la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (49). L'IRM permet de confirmer la sténose biliaire, tout en apportant des informations importantes pour le bilan morphologique pré-thérapeutique (situation de la sténose, longueur). Il s'agit d'un examen rapide, reproductible, non-invasif, et accessible. L'injection de produit de contraste n'est pas systématique, mais peut être réalisée pour augmenter la sensibilité de l'examen (46,50).

Il n'existe aucune donnée pour établir les modalités et le rythme de suivi. La plupart des équipes réalisent une surveillance biologique et morphologique plus ou moins rapprochée en fonction de l'évolution et des facteurs de risque de complications biliaires. Il existe un lien entre l'augmentation de l'élasticité hépatique mesurée de façon itérative et les complications biliaires, laissant une place pour la mesure de l'élasticité hépatique dans les années futures pour le suivi des greffés (51).

QUESTION 4

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DIAGNOSTIC DE LA RÉCIDIVE DE LA MALADIE INITIALE (MALADIES AUTO-IMMUNES DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES) APRÈS TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ?

- 1. Aucune méthode non-invasive n'est recommandée pour le diagnostic de récurrence de cholangite biliaire primitive après transplantation hépatique. Le diagnostic de récurrence de cholangite biliaire primitive après transplantation hépatique doit être porté sur le résultat de la ponction-biopsie hépatique (D1)**
- 2. En cas d'apparition d'une cholestase avec ou sans cytolyse, la réalisation d'une cholangio-IRM couplée à une angio-IRM est recommandée à la recherche d'images typiques de cholangite sclérosante primitive et pour éliminer un problème vasculaire (D1). La recherche d'auto-anticorps n'est pas utile au diagnostic de récurrence de cholangite sclérosante primitive (D1)**
- 3. Aucune méthode non-invasive n'est recommandée pour le diagnostic de récurrence d'hépatite auto-immune après transplantation hépatique (D1). Le diagnostic de récurrence d'hépatite auto-immune après transplantation hépatique doit être porté sur le résultat de la ponction-biopsie hépatique. Le suivi régulier des auto-anticorps et des gammaglobulines de façon systématique n'est pas recommandé (D1)**

ACCORD FORT

RÉCIDIVE DE LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE APRÈS TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

La récurrence de la cholangite biliaire primitive après transplantation hépatique n'est pas rare. A 10 ans, son taux d'incidence est compris entre 25 et 50% (52). Son impact sur la morbi-mortalité n'est pas clairement établi, mais une étude multicentrique récente suggère qu'elle diminue la survie du greffon et également la survie globale (53). Il est donc important d'en faire le diagnostic, de la traiter et de la surveiller.

DIAGNOSTIC POSITIF

Chez un patient greffé pour cholangite biliaire primitive, la récurrence de la maladie sur le greffon doit être évoquée devant toute cholestase non expliquée, après avoir éliminé en particulier une sténose de l'anastomose biliaire par cholangio-IRM.

Les causes de cholestase intra-hépatique chez le patient greffé sont multiples (rejet aigu ou chronique, infections, maladie vasculaire du foie, médicaments) de sorte qu'une augmentation des phosphatases alcalines et de la GGT ne suffit pas à porter un diagnostic de récurrence. L'apparition d'un prurit associé à la cholestase n'est pas non plus spécifique.

Les anticorps anti-mitochondrie et anti-nucléaires spécifiques de la cholangite biliaire primitive persistent après transplantation hépatique. Ils ne peuvent donc pas être utilisés comme des marqueurs spécifiques de récurrence de la maladie. L'augmentation des IgM sériques associée à la cholestase est évocatrice d'une récurrence de la cholangite biliaire primitive sur le greffon (sensibilité et spécificité dépassant 80%) (52).

En pratique, il n'existe pas de marqueur non-invasif permettant de porter un diagnostic de récurrence de cholangite biliaire primitive sur le greffon et la ponction-biopsie du foie est recommandée (54). Les critères diagnostiques histologiques de récurrence de cholangite biliaire primitive après transplantation hépatique incluent les lésions élémentaires portales suivantes (55) :

- Infiltrat mononucléé
- Nodules lymphoïdes
- Granulomes épithélioïdes
- Lésions de cholangite destructrice granulomateuse ou lymphocytaire.

Le diagnostic de récurrence est considéré comme certain s'il existe au moins 3 des 4 critères et comme probable s'il n'en existe que 2 (55). Ces lésions ne doivent pas être associées à des lésions d'endothélite portale ou centro-lobulaire afin d'écartier toute ambiguïté avec un éventuel rejet aigu, les deux diagnostics n'étant toutefois pas mutuellement exclusifs.

DIAGNOSTIC DE SÉVÉRITÉ

Il n'existe pas d'étude ayant caractérisé les critères de sévérité de la cholangite biliaire primitive après transplantation. Les critères proposés sont donc ceux qui ont été établis chez les patients non greffés. Les marqueurs d'évaluation non-invasifs de sévérité de la cholangite biliaire primitive du greffon sont : la bilirubine totale, l'albumine, la numération plaquettaire, l'élasticité hépatique du greffon, et la réponse biologique au traitement par l'acide ursodésoxycholique (56). Un prurit permanent, un ictère et l'apparition de xanthomes sont des critères cliniques de sévérité. La ponction-biopsie hépatique étant nécessaire au diagnostic, elle participe aussi à l'évaluation de la sévérité. Les marqueurs de sévérité histologiques sont le degré de ductopénie (rapport entre le nombre d'espaces porte sans canal biliaire et le nombre total d'espaces porte), le stade de fibrose et le degré d'hépatite d'interface.

SUIVI SOUS TRAITEMENT

La réintroduction d'un traitement par l'acide ursodésoxycholique est recommandée dès que le diagnostic de récurrence est porté. Ce traitement est généralement associé à une amélioration des paramètres biologiques hépatiques (comme avant la greffe), mais son efficacité sur la progression histologique et le pronostic de la récurrence n'est pas montrée (57). Il n'existe pas de critère de suivi de la récurrence de la cholangite biliaire primitive après transplantation hépatique dont l'intérêt pratique est montré. Cependant, les données récentes suggèrent que la maladie peut progresser malgré le traitement et altérer la survie du greffon et la survie globale, indiquant la nécessité d'un suivi spécifique (53).

La récurrence de la cholangite biliaire primitive après transplantation doit être suivie selon les mêmes modalités que celles recommandées chez les patients non greffés, à savoir :

- L'évaluation sous traitement des marqueurs biologiques d'intérêt pronostique, c'est à dire la bilirubine totale, les phosphatases alcalines, les transaminases, l'albumine et la numération plaquettaire, dont la répétition doit être dictée par la sévérité initiale de la récurrence (56)
- La mesure de l'élasticité du greffon hépatique, dont la fréquence (tous les ans ou tous les 2 ans) est également dictée par la sévérité de la maladie (56)
- L'échographie de dépistage du carcinome hépatocellulaire tous les 6 mois en cas de cirrhose du greffon.

La ponction-biopsie hépatique de contrôle après 2 ans de traitement par acide ursodésoxycholique doit être envisagée s'il persiste des anomalies franches des tests biologiques hépatiques, en particulier des transaminases dans l'hypothèse d'une forme mixte associée à une hépatite auto-immune (syndrome de chevauchement), et/ou une augmentation progressive de l'élasticité hépatique.

Il n'y a pas de définition établie de la réponse biologique incomplète à l'acide ursodésoxycholique dans le cas de la récurrence de la cholangite biliaire primitive sur le greffon. On peut proposer l'utilisation des critères de Paris-2 (phosphatases alcalines $> 1,5N$, ou ASAT $> 1,5N$, ou bilirubine totale $> 17 \mu\text{mol/l}$) ou de Toronto (phosphatases alcalines $> 1,67N$) pour décider d'ajouter ou non un traitement de deuxième ligne après 6 à 12 mois de traitement par acide ursodésoxycholique (57).

La décision de retransplantation repose sur les mêmes critères décisionnels que ceux utilisés chez les patients non greffés : bilirubine totale $> 100 \mu\text{mol/l}$, ou MELD > 15 , ou cirrhose décompensée, ou prurit chronique sévère résistant aux traitements médicaux.

RÉCURRENCE DE LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE APRÈS TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

L'incidence de la récurrence de la cholangite sclérosante primitive après transplantation hépatique varie de 8,6 à 27%, avec un délai post greffe médian de 4,5 ans (0,7 à 5 ans). Parmi les maladies auto-immunes, c'est pour la récurrence de la cholangite sclérosante primitive que le risque de perte du greffon est le plus élevé (60). La récurrence de la cholangite sclérosante primitive sur le greffon est évoquée devant la mise en évidence d'une cholestase et le diagnostic repose sur plusieurs éléments (61) :

- diagnostic de cholangite sclérosante primitive confirmé sur le foie natif
- et plus de 90 jours après la transplantation, mise en évidence sur la cholangiographie de sténoses non anastomotiques des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques semblables à celles observées dans la cholangite sclérosante primitive hors transplantation
- ou présence de lésions histologiques à type de cholangite fibreuse et/ou lésions fibro-oblitératives des canaux biliaires +/- ductopénie, fibrose biliaire ou cirrhose biliaire
- et exclusion des critères suivants : sténose ou thrombose artérielle, rejet chronique ductopénique, sténose biliaire anastomotique, sténose(s) non anastomotique(s) dans les 90 jours post-transplantation, incompatibilité ABO entre donneur et receveur.

La cholangiographie est réalisée par cholangio-IRM (si possible en 3 D), couplée à une angio-IRM dans le même temps pour éliminer un problème vasculaire hépatique. La sensibilité et spécificité de la cholangio-IRM pour la cholangite sclérosante primitive sont bonnes, mais elles n'ont pas été évaluées dans le cadre de la récurrence de la cholangite sclérosante primitive sur le greffon (62). Ce n'est qu'en l'absence d'images typiques à la cholangio-IRM, qu'une

ponction-biopsie hépatique peut être nécessaire pour le diagnostic positif de récurrence et pour le diagnostic différentiel (rejet chronique). La recherche d'auto-anticorps en post greffe (pANCA, anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-muscle lisse) n'est pas utile au diagnostic de récurrence (61,63).

La mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® est un facteur pronostique de la cholangite sclérosante primitive hors transplantation (64). En l'absence de données suffisantes, elle ne peut pas être recommandée dans le suivi de la récurrence de la cholangite sclérosante primitive en post-transplantation.

Au sein de la population des patients transplantés hépatiques, les patients transplantés pour cholangite sclérosante primitive ont un risque de cancer plus élevé avec une incidence cumulée des cancers *de novo* hors cancers cutanées de 2,1%, 8,6%, 18,7% et 27% respectivement à 1, 5, 10 et 20 ans post-transplantation, en particulier une incidence élevée de cancer colorectal si une maladie inflammatoire chronique de l'intestin est associée. La survenue de cholangiocarcinome post-transplantation est rare (5,5%). En dehors du cancer colorectal, la stratégie de dépistage des cancers n'est pas différente par rapport aux autres indications de transplantation hépatique (65).

S'il existe une déminéralisation osseuse associée à la cholangite sclérosante primitive en pré-transplantation, le suivi de l'ostéodensitométrie est nécessaire. La transplantation hépatique et les cholangites sclérosantes primitives ne font pas partie des situations pour lesquelles le dosage de vitamine D est reconnu utile par la Haute Autorité de Santé.

RÉCURRENCE DE L'HÉPATITE AUTO-IMMUNE APRÈS TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Les résultats de la transplantation hépatique pour hépatite auto-immune montrent une survie globale des patients de 88% et 80% et de 84% à 72% pour le greffon, respectivement à 1 et 5 ans post-transplantation (60). La poursuite des corticoïdes après transplantation est discutée (67,68). L'incidence de la récurrence de l'hépatite auto-immune en post-transplantation est variable. Le taux pondéré de récurrence serait de 22%, le délai médian de récurrence de 26,4 mois (14,4 à 55,2 mois). Le risque de perte de greffon lié à la récurrence est évalué à 6,2% (68).

Il n'existe pas de critère établi pour le diagnostic de la récurrence de l'hépatite auto-immune après transplantation. Il est évoqué devant une cytolysé hépatique. Les critères les plus communément retenus sont les mêmes que pour l'hépatite auto-immune. La ponction-biopsie hépatique est nécessaire au diagnostic. Le principal diagnostic différentiel est le rejet aigu (67,68).

Plus de 50% des patients transplantés pour hépatite auto-immune gardent un taux d'auto-anticorps positif en l'absence de récurrence. Par ailleurs, l'hypergammaglobulinémie et/ou la présence des auto-anticorps au moment de la récurrence n'est pas constante (69). Enfin, les auto-anticorps sont fréquemment détectés après transplantation hépatique dans des pathologies non auto-immunes (63).

QUESTION 5

QUELLES SONT LES MÉTHODES NON-INVASIVES RECOMMANDÉES POUR LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DE LA FIBROSE DU FOIE TRANSPLANTÉ ?

1. Chez le patient transplanté hépatique, aucune méthode non-invasive n'est actuellement recommandée pour le diagnostic et le suivi de la fibrose hépatique quelle que soit son origine (C2)

ACCORD FORT

La progression de la fibrose impactant la survie du greffon, des protocoles de ponction-biopsies hépatiques systématiques après transplantation hépatique ont été proposés à visée diagnostique. Néanmoins, il s'agit d'un geste invasif chez des patients à risque. Des méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique, marqueurs sanguins ou mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan®, ont été proposées pour évaluer la fibrose sur le greffon quelle qu'en soit la cause.

La prévalence moyenne de la fibrose significative ($\geq F2$) estimée par les marqueurs non-invasifs sanguins est $> 35\%$ et varie en fonction du délai post-greffe et de l'étiologie de l'hépatopathie initiale (70). La majorité des études en transplantation hépatique ayant étudié ces marqueurs sanguins pour le diagnostic de fibrose significative ont évalué l'APRI (rapport ASAT/plaquettes) et le FIB-4 (âge, ASAT, ALAT et le taux de plaquettes). Dans une méta-analyse récente comparant ces deux marqueurs à la ponction-biopsie hépatique pour l'évaluation de la fibrose significative (la majorité des patients étaient des patients infectés par le virus de l'hépatite C), l'AUC de l'APRI variait de 0,5 à 0,83 (valeur seuil de 0,4 à 1,4) et celui du FIB-4 de 0,66 à 0,81 (valeur seuil de 2,8 à 4,09) (71).

Le Fibrotest® ainsi que le score de Forns (plaquettes, GGT, âge, cholestérol) apparaissent peu adaptés aux patients transplantés hépatiques du fait de la cholestase, l'inflammation chronique, l'hémolyse et les traitements inducteurs enzymatiques administrés après transplantation hépatique (72,73). Leur performance pour différencier la fibrose F0-F1 d'une fibrose significative $\geq F2$ sur le greffon infecté par le virus de l'hépatite C ou non est insuffisante (AUC 0,562 pour le Fibrotest® et 0,710 pour le score de Forns). Le rapport ASAT/ALAT a également été évalué dans une cohorte de patients transplantés hépatiques pédiatriques (74). Il n'y avait pas de différence significative en termes d'index moyen de ratio ASAT/ALAT entre les patients avec une fibrose F0-F1 et les patients avec une fibrose $F \geq 2$ (1,37 versus 0,94, $p=0,162$).

DEUX MARQUEURS SANGUINS DÉDIÉS AUX PATIENTS TRANSPLANTÉS HÉPATIQUES ONT AUSSI ÉTÉ PROPOSÉS :

- Benlloch index (75) (rapport albumine/protides, taux de prothrombine, ASAT, temps depuis la transplantation hépatique en mois). Une valeur seuil de 0,2 permettait de différencier une fibrose F0-F1 d'une fibrose F3-F4 après transplantation hépatique pour infection par le virus de l'hépatite C avec une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative respectivement de 74%, 69%, 42% et 90%. Il a été validé prospectivement pour identifier les patients à faible risque de fibrose significative.

- Fibro transplant score (76) (indication de transplantation hépatique (infection par le virus de l'hépatite C ou non), temps depuis la transplantation hépatique en mois, protides, INR, glycémie, phosphatases alcalines, alpha 2 macroglobuline). Une valeur seuil de 0,55 permettait d'identifier les patients ayant une fibrose significative $\geq F3$ avec une spécificité, une sensibilité, une valeur prédictive positive et une valeur prédictive négative respectivement de 90,2%, 61,8%, 77,2% et 81,4%. Cette sélection des patients à risque de fibrose significative a été également validée prospectivement.

LES MARQUEURS SANGUINS DE FIBROSE ONT ÉGALEMENT ÉTÉ ÉTUDIÉS POUR LES AUTRES HÉPATOPATHIES AVEC DE FAIBLES EFFECTIFS:

- Maladie alcoolique. Une étude prospective (77) a évalué l'APRI et le FIB-4 (n=41) chez des patients transplantés pour cirrhose. L'APRI et le FIB-4 ne permettaient pas de faire le diagnostic de fibrose significative avec une AUROC respectivement de 0,53 et 0,5.
- Stéatopathie métabolique. Une étude rétrospective américaine (73) incluant 50 patients avec stéatopathie métabolique post-transplantation hépatique a évalué la performance du FIB-4 et de l'APRI pour le diagnostic de fibrose $\geq F3$. L'AUC pour l'APRI et le FIB-4 étaient respectivement de 0,64 et 0,59, avec une valeur seuil respectivement à 1,2 et 3,2.
- Autres étiologies. Une étude rétrospective française (79) incluant 50 patients dont 14% d'hépatite B, 19% de maladies cholestatiques, et 11% d'autres étiologies a évalué la performance de l'APRI et du FIB-4. L'AUC pour l'APRI et le FIB-4 était respectivement de 0,87 et 0,78 avec une valeur seuil respectivement à 0,5 et 3,25.

La mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® est maintenant un outil reconnu pour l'évaluation de la fibrose en particulier en cas d'hépatite C chez l'immunocompétent mais, après transplantation hépatique, son utilisation est encore discutée. Toutefois, la majorité des études montrent que l'évaluation de l'élasticité hépatique est meilleure pour le diagnostic de fibrose significative après transplantation hépatique que les marqueurs sanguins (71).

Les études après transplantation hépatique sont peu nombreuses, pour la plupart monocentriques, et ont inclus un petit nombre de patients. La majorité des études ont évalué la récurrence de l'hépatite C chez des receveurs infectés par le virus de l'hépatite C (76,79-83).

Chez les patients receveurs infectés par le virus de l'hépatite C, les résultats sont encourageants et la mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® semble un outil performant pour l'évaluation de la fibrose en cas de récurrence de l'hépatite C (79,81,82) après transplantation hépatique. C'est également la conclusion des méta-analyses (81,83). La mesure séquentielle de l'élasticité hépatique ou la combinaison avec des marqueurs sanguins directs de fibrose pourraient permettre de suivre la progression de la fibrose durant la première année post-transplantation hépatique (84). Enfin, la mesure de l'élasticité hépatique pourrait permettre d'évaluer la régression de la fibrose chez les patients avec réponse virologique soutenue après transplantation hépatique (85).

En ce qui concerne les patients non infectés par le virus de l'hépatite C, peu d'études sont disponibles. L'élasticité hépatique pourrait être utile pour détecter la fibrose avancée mais sans remplacer la ponction-biopsie hépatique (77). L'élasticité hépatique pourrait aider dans la décision de faire une ponction-biopsie hépatique (82). En effet, une étude de 43 patients a montré que la mesure de l'élasticité hépatique permettait de diminuer le nombre de ponction-biopsies (86). Une étude prospective de 157 patients transplantés hépatiques a montré que la mesure de l'élasticité hépatique pourrait être utilisée après transplantation hépatique pour le diagnostic de cirrhose (76). Enfin, la plus importante étude prospective sur 267 patients transplantés hépatiques qui ont eu une ponction-biopsie hépatique et une mesure de l'élasticité hépatique a montré une bonne performance de l'élasticité hépatique pour prédire la fibrose (80).

RÉFÉRENCES

1. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the œsophagus for bleeding œsophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
2. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42 Suppl:S100-7.
3. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
4. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
5. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-6.
6. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouillères O, Duclos-Vallee JC, Duvoux C, Lerut J, et al. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl* 2011;17:1137-51.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
8. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, Mariani L. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 2:S44-57.
9. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:203-17.
10. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-994 e83; quiz e914-85.
11. Demetris AJ, Bellamy CO, Ghandi CR, Prost S, Nakanuma Y, Stolz DB. Functional Immune anatomy of the liver-as an allograft. *Am J Transplant* 2016;16:1653-80.
12. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant* 2016;16:2816-35.
13. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs a. K. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2012;12:2797-814.
14. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, Muscari F, Lavayssière L, Esposito L, Hebral AL, Bellière J, Kamar N. High tacrolimus intra-patient variability is associated with graft rejection, and de novo donor-specific antibodies occurrence after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2018;24:1795-802.
15. Shemesh E, Bucuvalas JC, Anand R, Mazariegos GV, Alonso EM, et al. The Medication Level Variability Index (MLVI) Predicts Poor Liver Transplant Outcomes: A Prospective Multi-Site Study. *Am J Transplant* 2017;17:2668-78.
16. Considine A, Tredger JM, Heneghan M, Agarwal K, Samyn M, Heaton ND, et al. Performance of modified-release tacrolimus after conversion in liver transplant patients indicates potentially favorable outcomes in selected cohorts. *Liver Transpl* 2015;21:29-37.
17. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Tsochatzis E, Rolando, N, Luong TV, Dhillion AP, et al. Predicting severity and clinical course of acute rejection after liver transplantation using blood eosinophil count. *Transpl Int* 2012;25: 555-63.
18. Germani G, Rodriguez-Castro K, Russo FP, Senzolo M, Zanetto A, Ferrarese A, et al. Markers of acute rejection and graft acceptance in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015;21: 1061-8.
19. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med* 2018;379:1150-60.
20. Muro M, Marin L, Miras M, Moya-Quiles R, Minguela A, Sánchez-Bueno F, et al. Liver recipients harbouring anti-donor preformed lymphocytotoxic antibodies exhibit a poor allograft survival at the first year after transplantation: experience of one centre. *Transplant Immunol* 2005;14:91-7.
21. O'Leary JG, Kaneku H, Banuelos N, Jennings LW, Klintmalm GB, Terasaki PI. Impact of IgG3 subclass and C1q-fixing donor-specific HLA alloantibodies on rejection and survival in liver transplantation. *Am J Transplant* 2015;15:1003-13.
22. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, Muscari F, Lavayssière L, Esposito L, et al. De novo donor-specific anti-HLA antibodies mediated rejection in liver-transplant patients. *Transpl Int* 2015;28:1371-82.
23. Rodrigo E, López-Hoyos M, Corral M, Fábrega E, Fernández-Fresnedo G, San Segundo D, et al. ImmuKnow as a diagnostic tool for predicting infection and acute rejection in adult liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:1245-53.
24. Cabrera R, Ararat M, Soldevila-Pico C, Dixon L, Pan JJ, Firpi R, et al. Using an immune functional assay to differentiate acute cellular rejection from recurrent hepatitis C in liver transplant patients. *Liver Transpl* 2009;15:216-22.
25. Hashimoto K, Miller C, Hirose K, Diago T, Aucejo F, Quintini C, et al. Measurement of CD4+ T-cell function in predicting allograft rejection and recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Clin Transplant* 2010;24:701-8.

26. Millán O, Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Guillen D, Hidalgo S, Benitez C, et al. Is the intracellular ATP concentration of CD4+ T-cells a predictive biomarker of immune status in stable transplant recipients? *Transplantation* 2009;88:S78-84.
27. Kumar S, Mohapatra N, Borle DP, Choudhury A, Sarin S, Gupta E. Non invasive diagnosis of acute cellular rejection after liver transplantation - Current opinion. *Transpl Immunol* 2018;47:1-9.
28. Newell KA, Turka LA. Tolerance signatures in transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20: 400-5.
29. Girometti R. Post-operative imaging in liver transplantation: State-of-the-art and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014;20:6180.
30. Frongillo F, Lirosi MC, Nure E, Inchingolo R, Bianco G, Silvestrini N, et al. Diagnosis and Management of Hepatic Artery Complications After Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2015;47:2150-5.
31. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation *J Hepatol* 2016;64:433-85.
32. Herrero A, Souche R, Joly E, Boisset G, Habibeh H, Bouyabrine H, et al. Early Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation: What is the Impact of the Arterial Reconstruction Type? *World J Surg* 2017;41:2101-10.
33. Giretti G, Barbier L, Bucur P, Marques F, Perarnau J-M, Ferrandière M, et al. Recipient Selection for Optimal Utilization of Discarded Grafts in Liver Transplantation. *Transplantation* 2018;102:775-82.
34. Oberkofler CE, Reese T, Raptis DA, Kuemmerli C, de Rougemont O, De Oliveira ML, et al. Hepatic artery occlusion in liver transplantation: What counts more, the type of reconstruction or the severity of the recipient's disease? *Liver Transpl* 2018;24:790-802.
35. Boraschi P, Della Pina MC, Donati F. Graft complications following orthotopic liver transplantation: Role of non-invasive cross-sectional imaging techniques. *Eur J Radiol* 2016;85:1271-83.
36. Tamsel S, Demirpolat G, Killi R, Aydin U, Kilic M, Zeytinlu M, et al. Vascular complications after liver transplantation: evaluation with Doppler US. *Abdom Imaging* 2007;32:339-47.
37. De Gaetano AM, Cotroneo AR, Maresca G, Di Stasi C, Evangelisti R, Gui B, et al. Color Doppler sonography in the diagnosis and monitoring of arterial complications after liver transplantation. *J Clin Ultrasound* 2000;28:373-80.
38. García-Criado A, Gilabert R, Nicolau C, Real I, Arguis P, Bianchi L, et al. Early detection of hepatic artery thrombosis after liver transplantation by Doppler ultrasonography: prognostic implications. *J Ultrasound Med* 2001;20:51-8.
39. Golse N, Santoni S, Karam V, Ciacio O, Pittau G, Allard M-A, et al. Is Routine Intraoperative Contrast-Enhanced Ultrasonography Useful During Whole Liver Transplantation? *World J Surg* 2018;42:1523-35.
40. de Jong KP, Bekker J, van Laarhoven S, Ploem S, van Rheeën PF, Albers MJJ, et al. Implantable continuous Doppler monitoring device for detection of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 2012;94:958-64.
41. Memeo R, Ciacio O, Pittau G, Cherqui D, Castaing D, Adam R, et al. Systematic Computer Tomographic Scans 7 Days After Liver Transplantation Surgery Can Lower Rates of Repeat-transplantation Due to Arterial Complications. *Transplant Proc* 2014;46:3536-42.
42. Boraschi P, Donati F, Rossi M, Ghinolfi D, Filippini F, Falaschi F. Role of MDCT in the detection of early abdominal complications after orthotopic liver transplantation. *Clinical Imaging* 2016;40:1200-6.
43. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant* 2009;9:746-57.
44. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *Transplant Proc* 2012;44:1545-9.
45. Shin M, Joh J-W. Advances in endoscopic management of biliary complications after living donor liver transplantation: Comprehensive review of the literature. *World J Gastroenterol* 2016;22:6173-91.
46. Boraschi P, Donati F. Postoperative biliary adverse events following orthotopic liver transplantation: assessment with magnetic resonance cholangiography. *World J Gastroenterol* 2014;20:11080-94.
47. Memeo R, Piardi T, Sangiuolo F, Sommacale D, Pessaux P. Management of biliary complications after liver transplantation. *World J Hepatol* 2015;7:2890-5.
48. Xu Y-B, Min Z-G, Jiang H-X, Qin S-Y, Hu B-L. Diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography for biliary complications in orthotopic liver transplantation: a meta-analysis. *Transplant Proc* 2013;45:2341-6.
49. Jorgensen JE, Waljee AK, Volk ML, Sonnenday CJ, Elta GH, Al-Hawary MM, et al. Is MRCP equivalent to ERCP for diagnosing biliary obstruction in orthotopic liver transplant recipients? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;73:955-62.
50. Kinner S, Schubert TB, Said A, Mezrich JD, Reeder SB. Added value of gadoteric acid-enhanced T1-weighted magnetic resonance cholangiography for the diagnosis of post-transplant biliary complications. *Eur Radiol* 2017;27:4415-25.
51. Rinaldi L, Valente G, Piai G. Serial Liver Stiffness Measurements and Monitoring of Liver-Transplanted Patients in a Real-Life Clinical Practice. *Hepat Mon* 2016;16:e41162.
52. Bosch A, Dumortier J, Maucourt-Boulch D, Scoazec JY, Wendum D, Conti F, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015;63:1449-58.
53. Montano-Loza A, Hansen B, Roccarina D, et al. Recurrence of Primary Biliary Cholangitis after Liver Transplantation Affects Graft Survival: A Multi-Center Study from the Global PBC Study Group. *Hepatology* 2017;66:163A.

54. Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl* 2003;9:539-46.
55. Hubscher SG, Elias E, Buckels JA, Mayer AD, McMaster P, Neuberger JM. Primary biliary cirrhosis. Histological evidence of disease recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 1993;18:173-84.
56. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-72.
57. Charatcharoenwithaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, Enders FT, Lindor KD, Krom RA, et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1236-45.
58. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary Sclerosing Cholangitis : a comprehensive review. *J Hepatol* 2017;67:1298-323.
59. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the european liver transplant registry. *J Hepatol* 2012;57:675-88.
60. Steenstraten IC, Korkmaz KS, Trivedi PJ, Inderson A, Van Hoek B, Rodriguez Gironde M DM, Maljaars PW J. Systematic review with meta-analysis: risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:636-43.
61. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology* 1999;29:1050-6.
62. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010;256:387-96.
63. Stanca CM, Aloman C, Fiel MI, Raja K, Uskudar O, Florman S, Schiano TD. The dynamic and clinical significance of autoantibodies and immunoglobulins in liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2016;630:241-6.
64. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar M, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, 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;4:970-9.
65. Mouchli MA, Singh S, Loftus EV Jr, Boardman L, Talwalkar J, Rosen CB. Risk factors and outcomes of de novo cancers (Excluding Nonmelanoma Skin Cancer) after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2017;10:1859-66.
66. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: auto-immune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.
67. Krishnamoorthy TL, Miezyńska-Kurtycz J, Hodson J, Gunson BK, Neuberger J, Milkiewicz P, Oo YH. Long term corticosteroids use after liver transplantation for autoimmune hepatitis is safe and associated with a lower incidence of recurrent disease. *Liver Transplant* 2016;22: 34-41.
68. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, Bastiampillai RJ, Bain VG, Tandon P. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transplant* 2009;15:1254-61.
69. Edmunds C, Ekong UD. Autoimmune liver disease post-liver transplantation : a summary and proposed areas for the future research. *Transplantation* 2016;100:515-24.
70. Bhat M, Ghali P, Rollet-Kurhajec KC, Bhat A, Wong P, Deschenes M, Sebastiani G. Serum fibrosis biomarkers predict death and graft loss in liver transplantation recipients. *Liver Transpl* 2015;21:1383-94.
71. Bhat M, Tazari M, Sebastiani G. Performance of transient elastography and serum fibrosis biomarkers for non-invasive evaluation of recurrent fibrosis after liver transplantation: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;27:12.
72. Corradi F, Piscaglia F, Flori S, D'Errico-Grigioni A, Vasuri F, Tamé MR, et al. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis* 2009;41:217-25.
73. Pissia A Jr, Borderie D, Bernard D, Scatton O, Calmus Y, Conti F. APRI and FIB-4 Scores Are Useful After Liver Transplantation Independently of Etiology. *Transplant Proc* 2009;41:679-81.
74. Pinto J, Matos H, Nobre S, Cipriano MA, Maria A Cipriano MA, Margarida Marques, João M S Pereira et al. Comparison of acoustic radiation force impulse/ serum noninvasive markers for fibrosis prediction in liver transplant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:382-6.
75. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, Aguilera V, Berenguer J. Prediction of fibrosis in HCV-infected liver transplant recipients with a simple noninvasive index. *Liver Transpl* 2005;11:456-62.
76. Beckebaum S, Iacob S, Klein CG, Dechêne A, Varghese J, Baba HA, et al. Assessment of allograft fibrosis by transient elastography and noninvasive biomarker scoring systems in liver transplant patients. *Transplantation* 2010;89:983-93.
77. Kamphues C, Lotz K, Röcken C, Berg T, Eurich D, Pratschke J, et al. Chances and limitations of non-invasive tests in the assessment of liver fibrosis in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2010;24:652-9.
78. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Guirguis J, Rivas J, Akkas Z, et al. Accuracy of Noninvasive Fibrosis Scores in Predicting the Presence of Fibrosis in Patients after Liver Transplantation. *Exp Clin Transplant* 2018;16:562-7.
79. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1791-8.
80. Della-Guardia B, Evangelista AS, Felga GE, Marins LV, Salvalaggio PR, Almeida MD. Diagnostic Accuracy of Transient Elastography for Detecting Liver Fibrosis After Liver Transplantation: A Specific Cut-Off Value Is Really Needed? *Dig Dis Sci* 2017;62:264-72.

81. Cholongitas E, Tsochatzis E, Goulis J, Burroughs AK. Noninvasive tests for evaluation of fibrosis in HCV recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2010;23:861-70.
82. Rigamonti C, Fraquelli M, Bastiampillai AJ, Caccamo L, Reggiani P, Rossi G, et al. Transient Elastography Identifies Liver Recipients with Nonviral Graft Disease After Transplantation: A Guide for Liver Biopsy. *Liver Transpl* 2012;18:566- 76.
83. Adebajo CO, Talwalkar JA, Poterucha JJ, Kim, WR Charlton MR. Ultrasound-Based Transient Elastography for the Detection of Hepatic Fibrosis in Patients With Recurrent Hepatitis C Virus After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Transpl* 2012;18:323-31.
84. Carrión JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, García-Valdecasas JC, Navasa M, Forns X. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2010;51:23-34.
85. Mauro E, Crespo G, Montironi C, Londoño MC, Hernández-Gea V, Ruiz P, et al. Portal Pressure and Liver Stiffness Measurements in the Prediction of Fibrosis Regression After Sustained Virological Response in Recurrent Hepatitis C. *Hepatology* 2018;67:1683-94.
86. Barrault C, Roudot-Thoraval F, Tran Van Nhieu J , Atanasiu C, Kluger MD, Medkour F, et al. Non-invasive assessment of liver graft fibrosis by transient elastography after liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:347-52.

LIENS D'INTÉRÊT

ASSELAH Tarik	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
AUBÉ Christophe	Bayer, GE Healthcare, Guerbet, Siemens Healthineers, Supersonic Imagine
BARBARE Jean-Claude	AstraZeneca, Bayer, BMS, Ipsen
BARDOU-JACQUET Edouard	Gilead, Intercept, La Jolla, Novartis, Synageva
BESCH Camille	aucun lien d'intérêt
BLANC Jean-Frédéric	AbbVie, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, Lilly, Roche, Servier
BOURLIÈRE Marc	Abbott, BMS, Boehringer Ingelheim, Gilead, GSK, Idenix, Intercept, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Vertex
BOURSIER Jérôme	AbbVie, BMS, Echosens, Gilead, Intercept, Inventiva, Siemens Healthineers
BOUZBIB Charlotte	AbbVie, Gilead, Novartis
BUREAU Christophe	AbbVie, Gilead, Gore
CALDERARO Julien	aucun lien d'intérêt
CARIOU Bertrand	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
CASSINOTTO Christophe	aucun lien d'intérêt
CASTÉRA Laurent	Allergan, Gilead, Intercept, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Servier
CAUSSE Xavier	AbbVie, Gilead, MSD, Takeda
CHALAYE Julia	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
CHAZOUILLÈRES Olivier	Intercept, Genfit, PeptiMimesis Pharma, Pliant Therapeutics
CHEVALIEZ Stéphane	Abbot, Cepheid, Gilead, Hologic
COILLY Audrey	AbbVie, Astellas, Gilead, Ipsen, Intercept, Novartis, Sandoz
CONTI Filomena	n'a pas déclaré de liens d'intérêt

CORPECHOT Christophe	Arrow Génériques, Cymabay, Genkyotex, Intercept, Siemens Healthineers
DAO Thông	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
DE LÉDINGHEN Victor	AbbVie, Alfasigma, BMS, Diafir, Echosens, Gilead, Indivior, Intercept, Medac, Myr Pharma, Pfizer, Promethera, Spimaco, Supersonic Imagine
DECRAECKER Marie	aucun lien d'intérêt
DEL BELLO Arnaud	Astellas, Chiesi
DUCLOS-VALLÉE Jean-Charles	aucun lien d'intérêt
DUMORTIER Jérôme	AbbVie, Astellas, Chiesi, Gilead, Intercept, Novartis
DURANTEL David	Gilead, Janssen
ELKRIEF Laure	Bayer, Gilead
FAITOT François	Astellas, Novartis, Sandoz
FRANCOZ Claire	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
GANNE-CARRIÉ Nathalie	Bayer, Gilead, Ipsen, Roche, Shionogi
GOURNAY Jérôme	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
GUILLAUD Olivier	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
GUILLAUME Maeva	AbbVie, Gilead, Novartis
GUIU Boris	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
HAMDI-ROZE Houda	aucun lien d'intérêt
HANSLIK Bertrand	AbbVie, Echosens, Gilead, Intercept, MSD
HEURGUE Alexandra	aucun lien d'intérêt
HILLERET Marie-Noëlle	AbbVie
HOCQUELET Arnaud	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
HOUSSEL-DEBRY Pauline	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
JEZEQUEL Caroline	n'a pas déclaré de liens d'intérêt

LANNES Adrien	aucun lien d'intérêt
LASSAILLY Guillaume	Gilead, Intercept, Novartis
LAVAYSSIÈRE Laurence	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
LEMOINNE Sara	Intercept
LEROY Vincent	AbbVie, Gilead, Intercept, Siemens Healthineers
LUCIANI Alain	Bracco, Guerbet, GE Healthcare, Siemens Healthineers
MOGA Lucile	aucun lien d'intérêt
NAHON Pierre	AbbVie, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Gilead, Ipsen, Roche
NANA Jean	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
NAULT Jean-Charles	Bayer
NEAU-CRANSAC Martine	Biotest
NGUYEN-KHAC Eric	AbbVie, Bayer, Gilead, Intercept, MSD, Sequana Medical
OBERTI Frédéric	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
OLLIVIER-HOURMAND Isabelle	AbbVie, Bayer, Gilead, Intercept, Ipsen
PAIS Raluca	Intercept
PAISANT Anita	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
PARADIS Valérie	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
PLESSIER Aurélie	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
POINSOT Domitille	aucun lien d'intérêt
POTIER Pascal	aucun lien d'intérêt
POUJOIS Aurélia	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
RAUTOU Pierre-Emmanuel	Enterome, MedEdGS, Terra Firma
RODE Agnès	aucun lien d'intérêt

RONOT Maxime	aucun lien d'intérêt
ROULOT Dominique	Gilead
RUDLER Marika	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
RUIZ Isaac	AbbVie
SALAMÉ Ephrem	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
SEROR Olivier	AstraZeneca, Bayer, GE Healthcare
SERSTE Thomas	aucun lien d'intérêt
SHILI-MASMOUDI Sarah	aucun lien d'intérêt
SMATI Sarra	aucun lien d'intérêt
SOBESKY Rodolphe	n'a pas déclaré de liens d'intérêt
SOGNI Philippe	AbbVie, BMS, Galmed, Genfit, Gilead, Intercept, Janssen, MSD, Viking
SOUSSAN Michael	aucun lien d'intérêt
SUTTER Olivier	aucun lien d'intérêt
TANNE Florence	AbbVie, Bayer, Gilead, Ipsen, Mayoli
THABUT Dominique	AbbVie, Alfasigma, Gilead, Gore, Medday
THIBAUT Vincent	AbbVie, Gilead, MSD
TRAN Albert	AbbVie, BMS, Gilead, MSD
URSIC-BEDOYA José	AbbVie, Astellas, Gilead
VILGRAIN Valérie	aucun lien d'intérêt
WEIL-VERHOEVEN Delphine	aucun lien d'intérêt
WOIMANT France	n'a pas déclaré de liens d'intérêt