



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université SALAH BOUBNIDER Constantine 3



Faculté de Médecine  
Département de Médecine

Thèse de Doctorat en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

# EVALUATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE CHEZ L'ENFANT

Présentée par

**DR BICHA SAMIA**

Maitre-assistante en PEDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement le 10/11/2022

## Jury :

### **Présidente du Jury**

Professeur Benbouabdallah Malika Faculté de Médecine Oran

### **Directrice de thèse**

Professeur BOUMAARAF Habiba Faculté de Médecine Constantine

### **Membres du jury**

Professeur Hamada Ahmed Faculté de Médecine Ouargla

Professeur Bensebti Amina Faculté de Médecine de Constantine

Professeur Belbouab Reda Faculté de Médecine Alger

Professeur Lakehal Abdelhak Faculté de Médecine Constantine

**Année universitaire 2022-2023**

## Dédicaces

Je dédie ce travail à la mémoire de mon père, qui grâce à lui je suis la femme et le médecin que je suis aujourd'hui, j'aurai aimé te voir à mes côtés mais je sais que tu es dans un monde meilleur, reposes en paix mon cher papa et j'espère que tu es fier de ta fille préférée ; je t'aime très fort et je ne cesserai jamais de prier pour toi.

Je dédie ce travail à ma mère qui est ma force pour continuer, je t'aime très fort et je te remercie sans cesse pour tout ce que tu as fait pour moi, tu es mon idole.

A mes sœurs :

Sofia ma confidente, trouves ici toute ma gratitude de m'avoir poussé à finir ce travail.

Sabrina, ma sœur bien aimée tu m'a beaucoup aidé et je t'en remercie beaucoup.

Sanna, Soulef et Sandra.

A mes frères Housseem et Saddam.

A mes chers deux enfants : Khalil, Maroua vous êtes ma lumière dans cette vie, je vous aime très fort.

A ma chère tante Sarab, je te remercie pour tes encouragements et tes prières.

A mes beaux-frères Tarek, Khaled, Moncef, Rafik.

A mes belles sœurs Wissem, Narimène.

A tous mes neveux et mes nièces.

A la mémoire de mes grands-parents.

Je dédie ce travail au Pr May Abd el Ghani, j'ai beaucoup appris avec vous, je vous remercie vivement pour votre gentillesse remarquable et votre aide inestimable.

Je dédie ce travail à Mr Brihmat Abdesselem, votre aide précieuse sera toujours gravée dans ma mémoire, merci pour vos encouragements.

Je dédie ce travail à tous mes professeurs, et maitres qui ont contribué à ma formation tout au long de ma carrière professionnelle.

Je dédie ce travail à tous mes malades et je prie Dieu pour leur rétablissement.

## Remerciements

Je remercie vivement Pr Benbouabdallah Malika qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de soutenance de thèse, je vous remercie pour votre disponibilité et votre rigueur.

Pr Boumaaraf Habiba, je vous remercie vivement d'avoir accepté diriger ce travail, vous m'avez reçu à bras ouverts et j'en suis reconnaissante. Votre aide, votre soutien et votre gentillesse m'ont permis de finir ce travail dans la sérénité absolue.

Professeur Hamada Ahmed, je ne peux vous remercier assez, votre aide et vos conseils sont inestimables, je vous remercie vivement d'avoir accepté juger ce travail

Professeur Bensebti Amina, merci d'avoir accepté Juger ce travail.

Professeur Lakehal Abdelhak, merci de m'avoir aidé et accepté juger ce travail.

Professeur Belbouab Reda, merci d'avoir accepté Juger ce travail.

Veillez agréer chers professeurs mes plus sincères remerciements et toute ma reconnaissance.

Je remercie vivement toutes les personnes qui ont collaboré à ce travail :

Pr Hamada Ahmed : Unité d'explorations digestives pédiatriques de l'HMRUC

Pr Lakehal Abd el Hak : Service d'épidémiologie et de médecine préventive CHUC

Pr Boumendjel Mustapha : Service de gastrologie et d'hépatologie CHUC

Dr KOUT Mounir : Service d'Anatomopathologie CHUC

Dr Aissaoui Bouchra : Service d'épidémiologie et de médecine préventive

Dr Khadri A.Majid : Chirurgie infantile EHS Mansourah

Dr Boubartekh Anis : Chirurgie infantile EHS Mansourah

Centre de radiologie CHUC.

Mr May Abdelghani : Université frères Mentouri UMC1

Je vous exprime mes très vifs remerciements pour le professionnalisme dont vous avez fait preuve.

## Liste des Abréviations

<b>2D SWE</b>	<b>Two-dimensional shear wave elastography</b>
<b>Ag HBs</b>	<b>Antigène de surface de l'hépatite B</b>
<b>ALAT</b>	<b>Alanine Amino transférase</b>
<b>APRI test</b>	<b>aspartate aminotransférase to platelet ratio index</b>
<b>ARFI</b>	<b>Acoustic radiation force impulse elastography</b>
<b>ASAT</b>	<b>Aspartate Amino transférase</b>
<b>ATCDS</b>	<b>Antécédents</b>
<b>AVB</b>	<b>Atrésie des voies biliaires</b>
<b>AUC</b>	<b>Area Under the Curve</b>
<b>AUROC</b>	<b>Area under the ROC Curve</b>
<b>BD</b>	<b>Bilirubine directe</b>
<b>BMI</b>	<b>Body mass index</b>
<b>BT</b>	<b>Bilirubine totale</b>
<b>CCI</b>	<b>Coefficient de corrélation intra-classe</b>
<b>CEF</b>	<b>Cellule étoilée du foie</b>
<b>CHC</b>	<b>Carcinome hépatocellulaire</b>
<b>CHUC</b>	<b>Centre hospitalo-universitaire de Constantine</b>
<b>CVC</b>	<b>Circulation veineuse collatérale</b>
<b>DAH</b>	<b>Diamètre de l'artère hépatique</b>
<b>EASL</b>	<b>European Association for the Study of the Liver</b>
<b>FS</b>	<b>Fibroscan</b>
<b>FIV</b>	<b>Fécondation in vitro</b>
<b>GGT</b>	<b>Gamma glutamyl transferase.</b>
<b>HA</b>	<b>Acide Hyaluronique</b>
<b>HAS</b>	<b>Haute autorité de santé</b>
<b>HPM</b>	<b>Hépatomégalie</b>
<b>HMRUC</b>	<b>Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine</b>
<b>HTP</b>	<b>Hypertension portale</b>

<b>IC VHB</b>	<b>Infection chronique de l'hépatite B</b>
<b>ICC</b>	<b>intraclass correlation coefficient</b>
<b>IHC</b>	<b>Insuffisance hépatocellulaire</b>
<b>IQR</b>	<b>interquartile range</b>
<b>Kpa</b>	<b>kilopascal</b>
<b>MAP</b>	<b>Mitogen-activated protein kinases</b>
<b>MEC</b>	<b>Matrice extra cellulaire</b>
<b>METAVIR</b>	<b>meta-analysis of histological data in viral hepatitis</b>
<b>NAFLD</b>	<b>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</b>
<b>OMS</b>	<b>Organisation Mondiale de la santé</b>
<b>PBF</b>	<b>Ponction biopsie du foie</b>
<b>PFIC</b>	<b>Cholestases intrahépatiques familiales progressives</b>
<b>PDGF</b>	<b><i>platelet-derived growth factor</i> (facteur de croissance des plaquettes)</b>
<b>RCIU</b>	<b>Retard de croissance intrautérin</b>
<b>RTE</b>	<b>real-time elastography</b>
<b>ROI</b>	<b>region of interest</b>
<b>Se</b>	<b>Sensibilité</b>
<b>Sp</b>	<b>spécificité</b>
<b>SPM</b>	<b>Splénomégalie</b>
<b>SSI</b>	<b>Supersonic imagine</b>
<b>SWE</b>	<b>Shear wave elastographie</b>
<b>TE</b>	<b>Transit elastographie</b>
<b>TGF</b>	<b>Groth factor transforming</b>
<b>VHB</b>	<b>Virus de l'Hépatite B</b>
<b>VHC</b>	<b>Virus de l'Hépatite C</b>
<b>VIH</b>	<b>Virus de l'immunodéficience humaine</b>
<b>VO</b>	<b>Varices oesophagiennes</b>
<b>VPP</b>	<b>Valeur Prédictive Positive</b>
<b>VPN</b>	<b>Valeur Prédictive Négative</b>

# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>1 INTRODUCTION – PROBLEMATIQUE .....</b>	<b>2</b>
1.1 INTRODUCTION .....	2
1.2 PROBLEMATIQUE.....	2
<b>REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>4</b>
<b>1 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE LA FIBROSE HEPATIQUE.....</b>	<b>5</b>
1.1 DÉFINITION .....	5
1.2 MÉCANISMES DE LA FIBRINOGENÈSE.....	5
1.2.1 <i>Composition de la matrice extracellulaire</i> .....	5
1.2.2 <i>Origine des cellules fibrogéniques</i> .....	7
1.3 L'ACTIVATION DES CELLULES ÉTOILÉES DU FOIE, PHÉNOMÈNE CENTRAL DE LA FIBROGENÈSE .....	8
1.3.1 <i>Recrutement</i> .....	9
1.3.2 <i>Prolifération</i> .....	9
1.3.3 <i>Modification de synthèse de la matrice extracellulaire. Activation du TGF-1</i> .....	10
1.3.4 <i>Récepteurs purinergiques et fibrose hépatique</i> .....	11
<b>2 MOYENS D'ÉVALUATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE.....</b>	<b>16</b>
2.1 TESTS INVASIFS - LA PONCTION BIOPSIE DU FOIE .....	16
2.2 MÉTHODES NON INVASIVES .....	20
2.2.1 <i>Tests sanguins</i> .....	20
2.2.2 <i>Marqueurs directs de la fibrose hépatique</i> .....	20
2.2.3 <i>Marqueurs indirects de fibrose hépatique</i> .....	21
2.3 SCORES BIOLOGIQUES D'ÉVALUATION DE LA FIBROSE HÉPATIQUE.....	22
2.4 EXAMENS RADIOLOGIQUES .....	24
2.4.1 <i>Principes d'élastographie</i> .....	24
2.4.2 <i>Les techniques d'élastographie</i> .....	27
<b>3 ÉVALUATION DE LA FIBROSE.....</b>	<b>39</b>
3.1 EN PRATIQUE.....	40
3.2 PRÉDICTION DES COMPLICATIONS LIÉES À LA CIRRHOSE.....	40
3.2.1 <i>Prédiction de la survenue de varices Œsophagiennes</i> .....	40
3.2.2 <i>Prédiction de la survenue du Carcinome hépato cellulaire</i> .....	40
3.3 ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ DE TRAITEMENTS ANTIVIRAUX.....	41
3.4 CARACTÉRISATION DES TUMEURS HÉPATIQUES .....	41
<b>4 EN PEDIATRIE .....</b>	<b>42</b>

<b>PARTIE PRATIQUE.....</b>	<b>44</b>
<b>OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>45</b>
<b>1 OBJECTIF PRINCIPAL.....</b>	<b>46</b>
<b>2 OBJECTIFS SECONDAIRES.....</b>	<b>46</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES.....</b>	<b>47</b>
<b>1 TYPE DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>48</b>
<b>2 DURÉE DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>48</b>
<b>3 TAILLE DE L'ÉCHANTILLON.....</b>	<b>48</b>
<b>4 POPULATION CIBLE.....</b>	<b>48</b>
4.1 CRITÈRES D'INCLUSION.....	48
4.2 CRITÈRES DE NON-INCLUSION.....	48
4.3 CRITÈRES D'EXCLUSION.....	48
<b>5 DEROULEMENT DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>49</b>
<b>6 MODALITES DE REALISATION DES EXAMENS.....</b>	<b>50</b>
6.1 LA PONCTION BIOPSIE DU FOIE.....	50
6.2 LE FIBROSCAN.....	51
6.3 ÉCHOGRAPHIE COUPLÉE À LA SHEAR-WAVE DEUX DIMENSIONS :.....	51
6.4 LA BIOLOGIE.....	52
<b>7 RECUEIL DES DONNEES.....</b>	<b>53</b>
<b>8 CONSIDERATIONS ETHIQUES :.....</b>	<b>53</b>
<b>9 SCHEMA DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>54</b>
<b>10 ANALYSE DES DONNEES.....</b>	<b>54</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>56</b>
<b>1 DESCRIPTION GENERALE :.....</b>	<b>57</b>
1.1 RÉPARTITION TOTALE DES MALADES.....	57
1.2 REPARTITION SELON LA REALISATION DES EXAMENS.....	57
1.3 REPARTITION SELON LE NOMBRE DE MESURES.....	58
1.4 RÉPARTITION EN FONCTION DU SEXE.....	58
1.5 REPARTITION EN FONCTION DE L'ÂGE.....	58
1.6 REPARTITION SELON LES TRANCHES D'ÂGE.....	59
1.7 REPARTITION SELON L'ORIGINE.....	59
1.8 REPARTITION SELON LA CONSANGUINITE.....	60

1.9	REPARTITION SELON LES ANTECEDENTS PERSONNELS.....	60
1.10	REPARTITION SELON LES ANTECEDENTS FAMILIAUX .....	61
1.11	REPARTITION SELON LES SYMPTOMES HEPATIQUES .....	61
1.12	REPARTITION SELON LES SYMPTOMES EXTRA HEPATIQUES .....	62
1.13	REPARTITION SELON LES DONNEES DE L'EXAMEN CLINIQUE.....	62
1.14	REPARTITION SELON LES DONNEES BIOLOGIQUES .....	63
1.15	REPARTITION SELON LE DEGRE DE FIBROSE .....	64
<b>2</b>	<b>OBJECTIF PRINCIPAL .....</b>	<b>65</b>
2.1	VALEURS DES DEGRÉS D'ÉLASTICITÉ .....	65
2.2	ÉTUDE DE VALIDITE DE L'ELASTOGRAPHIE .....	65
2.2.1	<i>Validité du FibroScan .....</i>	<i>65</i>
2.2.2	<i>Validité de la Shear-Wave .....</i>	<i>66</i>
2.3	ANALYSE DE CORRELATION DE L'ELASTOGRAPHIE .....	66
2.3.1	<i>La corrélation entre Fibroscan et PBF.....</i>	<i>66</i>
2.3.2	<i>La corrélation entre PBF et 2D-sSWE.....</i>	<i>67</i>
2.4	FIABILITE DE L'ELASTOGRAPHIE .....	67
2.4.1	<i>Fiabilité du Fibroscan.....</i>	<i>67</i>
2.4.2	<i>Fiabilité de 2D-sSWE.....</i>	<i>68</i>
2.5	PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE L'ELASTOGRAPHIE.....	68
2.5.1	<i>Performance diagnostique de FibroScan .....</i>	<i>68</i>
2.5.2	<i>Performance diagnostique de 2D-SWE.....</i>	<i>69</i>
2.6	ANALYSE DE CORRELATION APRI TEST.....	70
2.7	FIABILITÉ DE L'APRI TEST.....	71
2.8	PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE L'APRI TEST.....	71
<b>3</b>	<b>OBJECTIFS SECONDAIRES .....</b>	<b>72</b>
3.1	LA PONCTION BIOPSIE HÉPATIQUE.....	72
3.1.1	<i>Répartition selon le type d'anesthésie.....</i>	<i>72</i>
3.1.2	<i>Répartition selon les complications .....</i>	<i>72</i>
3.1.3	<i>Répartition selon la longueur moyenne du fragment (mm) .....</i>	<i>73</i>
3.1.4	<i>Répartition selon le nombre de passage.....</i>	<i>73</i>
3.1.5	<i>Répartition selon l'aspect de cirrhose.....</i>	<i>73</i>
3.1.6	<i>Répartition selon les indications de la PBF .....</i>	<i>73</i>
3.2	ATRESIE DES VOIES BILIAIRES .....	74
3.2.1	<i>Répartition selon l'âge.....</i>	<i>74</i>
3.2.2	<i>Répartition selon le délai diagnostique .....</i>	<i>74</i>
3.2.3	<i>Répartition selon les symptômes cliniques .....</i>	<i>75</i>



3.2.4	Répartition selon les données de l'examen clinique .....	75
3.2.5	Répartition selon les causes du retard diagnostique .....	75
3.2.6	Répartition selon la place du taux de GGT dans le diagnostic d'Atrésie des voies biliaires .....	76
3.2.7	Répartition selon la place de l'échographie dans le diagnostic d'Atrésie des voies biliaires .....	76
3.2.8	Répartition selon la place de la PBF dans le diagnostic d'Atrésie des voies biliaires : .....	77
3.2.9	Répartition selon les valeurs médianes d'élasticité Shear-Wave dans l'Atrésie des voies biliaires	77
3.2.10	Répartition selon le degré de fibrose Shear-Wave dans l'atrésie des voies biliaire .....	77
3.2.11	Répartition selon les valeurs d'élasticité SWE entre le groupe AVB et groupe non AVB : .....	78
3.2.12	Répartition selon la chirurgie.....	78
3.2.13	Répartition selon le type d'atrésie des voies biliaires : .....	78
3.2.14	Répartition selon l'évolution .....	79
3.3	CHOLESTASES FAMILIALES INTRA HÉPATIQUES PROGRESSIVES.....	79
3.3.1	Répartition selon l'âge et l'âge des premiers symptômes .....	79
3.3.2	Répartition selon le sexe.....	79
3.3.3	Répartition selon la consanguinité .....	79
3.3.4	Répartition selon les symptômes hépatiques .....	80
3.3.5	Répartition selon les symptômes extra hépatique.....	80
3.3.6	Répartition selon les ATCDS familiaux.....	80
3.3.7	Répartition selon le type des PFIC.....	80
3.3.8	Répartition selon le traitement.....	81
3.3.9	Répartition selon l'évolution.....	81
3.3.10	Répartition selon l'intensité du prurit (score de Whintigton).....	81
	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>82</b>
<b>1</b>	<b>OBJECTIF PRINCIPAL .....</b>	<b>83</b>
<b>2</b>	<b>OBJECTIFS SECONDAIRES .....</b>	<b>94</b>
2.1	PONCTION BIOPSIE HÉPATIQUE.....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
2.1.1	Technique .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.2	ATRÉSIE DES VOIES BILIAIRES.....	94
2.2.1	Place de l'échographie dans le diagnostic des atrésies des voies biliaires.....	95
2.2.2	$\gamma$ -Glutamyl Transpeptidase (GGT) .....	96
2.2.3	La biopsie hépatique.....	96
2.2.4	Place de l'élastographie dans le diagnostic de l'atrésie des voies biliaires.....	98
2.3	DESCRIPTION DES CHOLESTASES FAMILIALES PROGRESSIVE INTRAHÉPATIQUE DANS NOTRE SÉRIE .....	100
2.3.1	Approche clinique et biologique : .....	101
<b>3</b>	<b>ÉVALUATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>102</b>
3.1.1	Points forts de l'étude.....	102

3.1.2 Points faibles de l'étude.....	102
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>104</b>
<b>PROPOSITIONS .....</b>	<b>107</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>109</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>142</b>
<b>FICHE PATIENT .....</b>	<b>143</b>
<b>FORMULAIRE DU CONSENTEMENT .....</b>	<b>147</b>
<b>ANNEXE 3 .....</b>	<b>148</b>
<b>FICHE DE SURVEILLANCE (PBF) .....</b>	<b>148</b>
<b>ANNEXE 4 .....</b>	<b>149</b>
<b>PROPOSITION DE CORRESPONDANCE ET DE COMPARAISON ENTRE ISHAK, SYSTEMES DE NOTATION METAVIR ET BATTS-LUDWIG. ....</b>	<b>149</b>
<b>ANNEXE 5 .....</b>	<b>150</b>
<b>AGREMENT ETHIQUE .....</b>	<b>151</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>152</b>

## Liste de Figures

Figure 1: Altérations des cellules hépatiques et de la matrice extracellulaire dans la fibrose hépatique .	6
Figure 2: Initiation et maintien de la fibrogenèse.	8
Figure 3: Voie de signalisation induite par l'activation du récepteur P2X4 impliquée dans la différenciation des cellules stellaires hépatiques et des fibroblastes portaux en myofibroblastes.	14
Figure 4: propagation des ondes de cisaillement	27
Figure 5: L'élastographie statique reconstruit un élastogramme ou « strain image » en calculant les déformations liées à une compression statique imposée par l'opérateur par l'intermédiaire de la barrette échographique .	28
Figure 6: Fibroscan®.	29
Figure 7: Imagerie par impulsion de force de rayonnement acoustique	32
Figure 8: Élastographie Shear- Wave * *les différents stades de fibrose en cartographie couleur	35
Figure 9: Élastographie shear- wave	42
Figure 10: Diagramme de flux	57
Figure 11: Répartition selon le sexe	58
Figure 12: Répartition selon l'origine	59
Figure 13: Répartition selon la consanguinité.	60
Figure 14: Répartition selon les antécédents familiaux	61
Figure 15: Répartition selon les symptômes hépatiques	61
Figure 16: Répartition selon les données de l'examen clinique.	62
Figure 17: Nuages de points indiquant la relation entre PBF et Fibroscan.	66
Figure 18: Nuages de points indiquant la relation entre PBF et 2D-sSWE	67
Figure 19: Courbe ROC montrant la prédiction de la fibrose par FibroScan.	69
Figure 20: Courbe ROC montrant la prédiction de la fibrose par 2D-SWE.	70
Figure 21: Nuages de points indiquant la relation entre PBF et APRI	70
Figure 22: Répartition selon les causes du retard diagnostique	75
Figure 23: Valeurs d'élasticité AVB et non AVB.	78

## Liste de tableaux

Tableau 1: Valeur attendue de la biopsie hépatique dans divers contextes pathologiques chez les enfants .....	18
Tableau 2: Caractéristiques des principaux tests d'évaluation de la fibrose hépatique .....	22
Tableau 3: Répartition selon les examens .....	57
Tableau 4: Répartition selon le nombre de mesures valides de l'élastographie.....	58
Tableau 5: Répartition selon la médiane d'âge .....	58
Tableau 6: Répartition selon les tranches d'âge.....	59
Tableau 7: Répartition selon les antécédents personnels .....	60
Tableau 8: Répartition selon l'examen et les symptômes extra hépatiques .....	62
Tableau 9: Répartition selon les données biologiques .....	63
Tableau 10: Répartition selon les données biologiques .....	63
Tableau 11: Répartition selon le degré de fibrose.....	64
Tableau 12: valeurs d'élasticité hépatique .....	65
Tableau 13: Sensibilité et spécificité du FS comparé au METAVIR .....	65
Tableau 14: Sensibilité et spécificité de la SWE comparé au METAVIR.....	66
Tableau 16: Fiabilité du Fibroscan.....	67
Tableau 17: Fiabilité de 2D-sSWE.....	68
Tableau 18: La performance diagnostique de FibroScan.....	68
Tableau 19 : La performance diagnostique de 2D-SWE.....	69
Tableau 20: la sensibilité de APRI test dans le diagnostic de cirrhose .....	71
Tableau 21: Répartition des malades ayant bénéficié d'une PBF .....	72
Tableau 22: Répartition selon le type d'anesthésie .....	72
Tableau 23: Répartition selon les complications.....	72
Tableau 24: longueur moyenne de la carotte hépatique .....	73
Tableau 25: Nombre de passage.....	73
Tableau 26: répartition selon l'aspect de cirrhose.....	73
Tableau 27: répartition selon les étiologies.....	73
Tableau 28: Répartition selon la médiane d'âge .....	74
Tableau 29: répartition selon le délai diagnostique.....	74
Tableau 30: répartition selon les symptômes cliniques.....	75
Tableau 31: Répartition selon l'examen clinique.....	75

Tableau 32: Fiabilité des GGT dans les AVB.....	76
Tableau 33: Fiabilité et aspect de l'échographie dans l'AVB.....	76
Tableau 34: Fiabilité et aspect de la PBF dans le diagnostic des AVB .....	77
Tableau 35: Valeurs d'élasticité SWE dans les AVB .....	77
Tableau 36: Degrés de fibrose dans l'AVB .....	77
Tableau 37: Répartition selon la chirurgie .....	78
Tableau 38: Répartition selon le type d'AVB (classification Japonaise).....	78
Tableau 39: Répartition selon l'évolution des AVB .....	79
Tableau 40: Répartition selon l'Age .....	79
Tableau 41: répartition selon le sexe.....	79
Tableau 42: répartition selon la consanguinité.....	79
Tableau 43: répartition selon les symptômes .....	80
Tableau 44: répartition selon les signes extra hépatiques .....	80
Tableau 45: répartition selon les ATCDS familiaux .....	80
Tableau 46: Répartition selon le type des PFIC .....	80
Tableau 47: répartition selon le traitement des PFIC .....	81
Tableau 48: répartition selon l'évolution .....	81
Tableau 49: répartition selon l'intensité du prurit.....	81
Tableau 50: type d'aiguille utilisée en fonction des séries.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau 51: type d'anesthésie en fonction des séries.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau 52: Contre-indications de la PBF en fonction des séries...	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau 53: les complications observées selon les séries .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau 54: Age moyen à l'intervention de Kasaï dans différentes séries .....	95
Tableau 55: Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de la ponction biopsie percutanée du foie dans le diagnostic de l'AVB dans différentes séries. .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau 56: Rapport d'échographie standardisé chez les nourrissons cholestatiques .....	99

# **Introduction**

# 1 Introduction – Problématique

## 1.1 Introduction

La fibrose hépatique est un processus cicatriciel dû à une accumulation exagérée de matrice extra cellulaire dans le parenchyme hépatique (1,2). Le stade ultime de la fibrose hépatique est représenté par la cirrhose, celle-ci est une complication évolutive de toutes les hépatopathies chroniques ; parmi elles : la maladie de Wilson, le syndrome d'Alagille, les hépatites auto-immunes, l'atrésie des voies biliaires, le déficit en alpha1antitrypsine, la mucoviscidose, la cholangite sclérosante, la fibrose hépatique congénitale, certaines maladies métaboliques ou virales, la chimiothérapie, l'hépatopathie liée à la nutrition parentérale prolongée, la polykystose hépatorénale, et le kyste du cholédoque (1).

La cirrhose est caractérisée par une fibrose cicatricielle désorganisant l'architecture lobulaire normale et entraînant la formation de nodules de régénération, elle se complique au long cours d'insuffisance hépatique, d'hypertension portale et d'un état précancéreux.

Il y'a bien longtemps le caractère irréversible de la fibrose et de la cirrhose hépatique était reconnu, ceci a été remis en cause par des études expérimentales, principalement conduites par le groupe de J. Iredale (3), et par les résultats des essais multicentriques au cours de l'hépatite chronique C ou B (4,5). Il a ainsi été montré que l'éradication de la cause de l'hépatopathie ou son inactivation prolongée peut s'accompagner d'une diminution de la fibrose, y compris à un stade avancé, et ce indépendamment de l'étiologie (4,6).

Les études les plus récentes indiquent également que, la régression de la cirrhose est associée à une réduction très significative du risque de survenue de complications (7,8), pour ceci les défis majeurs actuels en hépatologie sont la mise au point de traitements antifibrosants, une perspective qui pourrait dans un futur proche remplacer la greffe hépatique.

Ce caractère réversible de la fibrose, y compris en cas de cirrhose (3,8,9) incite qu'un diagnostic adéquat et précis parait nécessaire pour une meilleure prise en charge.

## 1.2 Problématique

Le diagnostic précoce de la fibrose permet, soit de prévenir ou de retarder l'installation de la cirrhose en optimisant le traitement spécifique de la maladie initiale s'il existe (10), soit de guider la recherche et la prise en charge de ses complications parfois asymptomatiques au stade initial.

Donc la quantification de la fibrose hépatique semble être nécessaire et judicieuse devant toutes hépatopathies à potentiel fibrosant afin de mieux codifier la prise en charge.

Jusque-là, la ponction biopsie du foie (PBF) était le gold standard de la quantification de la fibrose hépatique, cet examen permet d'évaluer la sévérité de la fibrose et rechercher la cause première de l'hépatopathie, néanmoins cette technique reste coûteuse, invasive non dépourvue de complications, et ses limites dépendent essentiellement de la qualité du prélèvement et de la variabilité inter- et intra-observateur (11,12).

L'étude anatomopathologique pour la quantification de la fibrose hépatique est basée essentiellement sur le score de METAVIR, la fibrose est cliniquement significative si elle correspond aux stades  $\geq$  F2 METAVIR.

Toujours est-il, la fibrose hépatique est un processus dynamique et évolutif dans le temps, ce qui rend une seule évaluation de la fibrose au cours du suivi d'un malade insuffisante, incitant ainsi la nécessité de répéter les évaluations, ceci est difficilement applicable à la biopsie hépatique en pédiatrie.

Compte tenu des contraintes de la PBF, des nouvelles techniques non invasives ont été développées pour l'évaluation de la fibrose hépatique, ces techniques sont représentées essentiellement par les tests sanguins et l'élastométrie, parmi les techniques de l'élastométrie pour lesquelles des publications pédiatriques existent sont la TE (Fibroscan, Echosens), L'ARFI (Siemens) et la SSI ou sSWE (Supersonic Imagine) (13–15).

En ce qui concerne les tests sanguins, ils sont représentés essentiellement par le Fibrotest®, Fibromètre® V, Hépascore® et l'APRI test.

Toutes ces méthodes sont validées chez l'adulte et peu d'études pédiatriques ont étudié les performances diagnostiques des méthodes non invasives dans l'évaluation de la fibrose hépatique, en Algérie il y'a eu le travail de thèse de Dahlouk.D qui a comparé les résultats de la PBF d'une cohorte pédiatrique de 140 enfants et les marqueurs biologiques (BT, ASAT, GGT, Plt, Gammaglobuline, Haptoglobine), le résultat était discriminatif en montrant une AUROC à 0.783.

Alors, afin d'envisager l'utilisation de ces techniques non invasives en pédiatrie, l'objectif principal de ce travail est de :

- Déterminer la corrélation entre la méthode invasive « PBF » et les méthodes non invasives dans l'évaluation de la fibrose hépatique
- Déterminer l'exactitude et les performances diagnostiques des méthodes non invasives dans le diagnostic de la fibrose hépatique.



# **Revue de la littérature**

# 1 Rappel physiologique de la fibrose hépatique

## 1.1 Définition

La fibrose hépatique, définie par l'accumulation excessive de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique, est un processus cicatriciel faisant suite aux lésions chroniques du foie, la fibrose est un mécanisme de cicatrisation pathologique commun à toutes les pathologies chroniques du foie, Elle résulte d'un déséquilibre entre fibrogenèse et fibrolyse. La fibrogenèse, caractérisée par la synthèse de matrice extracellulaire, est au début un mécanisme physiologique qui vise à limiter l'extension de la réaction inflammatoire. La fibrose est consécutive à une fibrogenèse prolongée (plusieurs mois, voire plusieurs années), au cours de laquelle on observe une fabrication excessive et un dépôt anarchique des composants de la matrice extracellulaire (MEC). Ce phénomène se pérennise tant que l'agent agresseur reste présent dans le foie (16,17).

## 1.2 Mécanismes de la fibrinogénèse

La fibrose hépatique apparait quand il y'a une rupture de l'équilibre entre la synthèse et la dégradation de la matrice extracellulaire aboutissant au processus de fibrogénèse.

La plupart des cellules du foie, hépatocytes, cellules épithéliales biliaires, cellules endothéliales sinusoïdales, sont susceptibles de participer à la synthèse matricielle (1), les cellules étoilées du foie (CEF) jouent un rôle primordial dans la fibrogènes (2). Dans les maladies biliaires, les fibroblastes portaux sont probablement également impliqués dans le dépôt de matrice extracellulaire (3).

### 1.2.1 Composition de la matrice extracellulaire

#### 1.2.1.1 Dans le foie normal

La matrice extracellulaire ne représente qu'une faible proportion du volume hépatique. Elle est composée de collagène, de glycoprotéines et de protéoglycanes. Ces composants matriciels sont présents dans les espaces portes, où ils s'organisent en lame basale autour des vaisseaux et des canaux biliaires, dans l'espace périsinusoïdal de Disse, et dans la paroi des veines centrolobulaires. Dans l'espace de Disse, la matrice extracellulaire forme une lame basale discontinue, composée de collagène de type IV, de fibronectine, de laminine, de tenascine et de protéoglycanes riches en heparan sulfates (4). Elle joue un rôle important en contribuant à la différenciation et à la fonction des cellules adjacentes : hépatocytes, cellules endothéliales, et CEF (Figure 1).

### 1.2.1.2 Dans la fibrose

Un foie cirrhotique contient environ six fois plus de matrice extracellulaire qu'un foie normal. La localisation initiale du dépôt de matrice correspond à celle de la lésion causale, par exemple à point de départ portal dans les maladies virales ou cholestatiques, et Centro lobulaire dans les causes cardiaques. La fibrose péri- sinusoidale s'observe toutefois précocement dans la fibrose hépatique quelle que soit son étiologie. Le dépôt de matrice dans l'espace de Disse est constitué initialement de collagènes de type III et V, et de fibronectine (5), puis essentiellement de collagènes de type I et IV, d'élastine et de laminine dans les lésions chroniques (4,6,18,19). Le dépôt de collagène I augmente de façon plus importante que pour les autres collagènes, avec un rapport collagène I sur collagène III ou IV élevé (Figure 1).

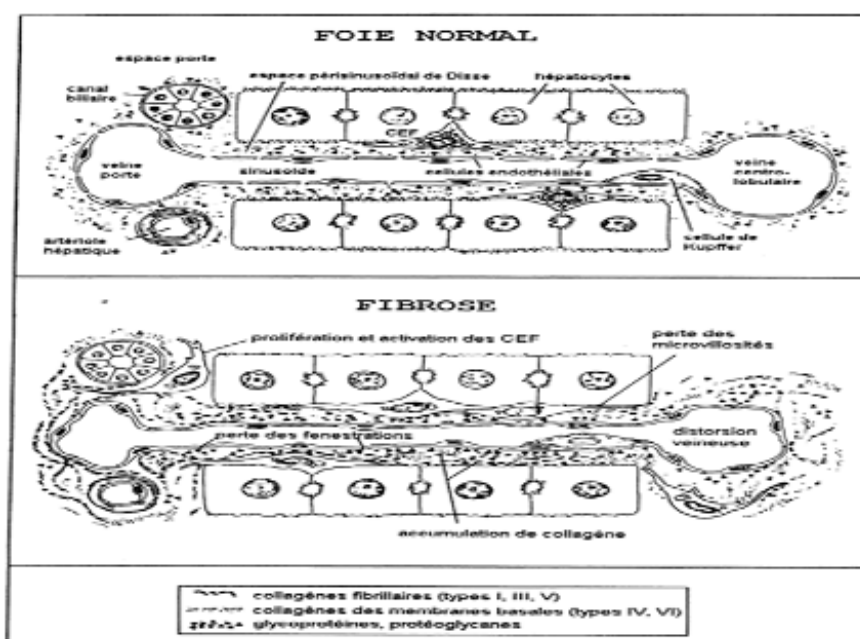


Figure 1: Altérations des cellules hépatiques et de la matrice extracellulaire dans la fibrose hépatique (16).

Dans le foie normal, il existe un dépôt modeste de matrice de faible densité dans l'espace sous-endothélial de Disse. Dans la fibrose, des faisceaux de fibres s'accumulent dans cet espace, les cellules endothéliales perdent leurs fenêtrations entraînant une « capillarisation » de la sinusoiide, et les cellules environnantes changent de morphologie.

## **1.2.2 Origine des cellules fibrogéniques**

Les cellules à l'origine de la fibrose hépatique sont constituées d'une population myofibroblastique hétérogène, d'origine intra- et extra-hépatique. La contribution de ces différentes populations à la fibrose semble varier au cours du temps et selon les étiologies.

### **1.2.2.1 Les cellules étoilées du foie**

Elles jouent un rôle prépondérant et restent aujourd'hui les cellules fibrogéniques les mieux caractérisées (4,5). Dans le foie normal, elles sont localisées dans l'espace sous-endothélial, ont un phénotype quiescent et sont principalement impliquées dans le stockage des rétinoïdes. En réponse à une atteinte hépatique aiguë ou prolongée, les cellules étoilées du foie (CEF) subissent un processus d'activation caractérisé par l'acquisition d'un phénotype fibrogénique myofibroblastique, associant d'importants remaniements morphologiques et fonctionnels (Figure 2).

### **1.2.2.2 Autres cellules fibrogéniques d'origine intra-hépatique**

Les fibroblastes portaux sont également des cellules fibrogéniques, notamment au cours de la fibrose d'origine biliaire ou ischémique (Figure 2) (18). L'acquisition du phénotype myofibroblastique fait intervenir le TGF et des signaux mécaniques transmis par les intégrines, liés aux modifications de la tension de la matrice extracellulaire (19).

Des travaux récents suggèrent également que ces cellules pourraient avoir une origine épithéliale et qu'un mécanisme de transition épithéliomésenchymateuse peut contribuer à la fibrogenèse. Ce phénomène, bien établi dans la fibrose pulmonaire et rénale, est encore peu étudié dans le foie. Une transition épithéliomésenchymateuse d'origine hépatocytaire a été démontrée chez la souris exposée au tétrachlorure de carbone (6). De façon intéressante, le blocage de la transition épithéliomésenchymateuse par administration de BMP7, un inhibiteur des effets du TGF, est associé à une réduction de la fibrose. Une transition épithéliomésenchymateuse à partir de cholangiocytes a également été observée dans un modèle de fibrose d'origine biliaire et ces données viennent d'être confortées par une étude anatomopathologique de pièces d'hépatectomie provenant d'hépatopathies associées à une prolifération ductulaire (7). La réalité de ce mécanisme doit néanmoins être confirmée par des études de lignage cellulaire *in vivo*.

### **1.2.2.3 Cellules fibrogéniques d'origine extra-hépatique**

Des études expérimentales chez l'homme ont clairement montré que des cellules souches médullaires mésenchymateuses contribuent significativement à la population de

myofibroblastes hépatiques associés aux travées de fibrose (Figure 2) (3,8). Ces travaux ont également montré que ces myofibroblastes d'origine médullaire jouent un rôle fonctionnel important dans la progression de la fibrose (8). La proportion de cellules d'origine médullaire pourrait augmenter au cours du temps.

### 1.3 L'activation des cellules étoilées du foie, phénomène central de la fibrogénèse

L'agression des hépatocytes ou des cellules épithéliales biliaires est à l'origine de foyers d'inflammation, infiltrés par les cellules de Kupffer, les macrophages, et les plaquettes. Ces diverses cellules synthétisent des cytokines et facteurs de croissance conduisant au recrutement, à la prolifération des cellules étoilées du foie (CEF) (et/ou des fibroblastes portaux), et à leur transformation en myofibroblastes synthétisant la matrice extracellulaire.

D'autres facteurs, comme les radicaux libres (20), pourraient jouer également un rôle dans certaines maladies chroniques du foie où il n'existe que peu ou pas d'inflammation (21).

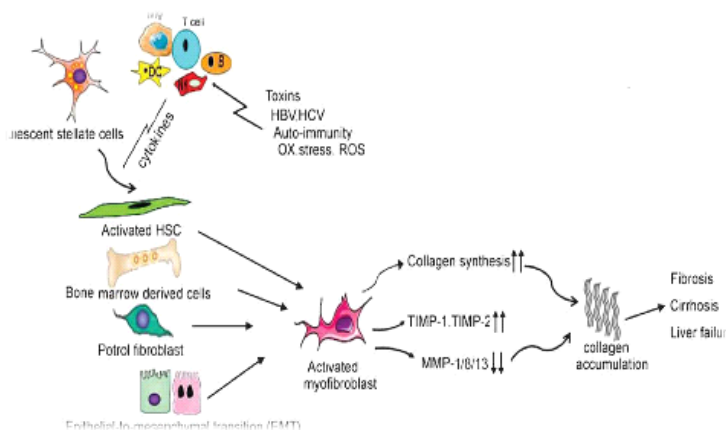


Figure 2: Initiation et maintien de la fibrogénèse (22).

Les cellules étoilées hépatiques activées, les cellules dérivées de la moelle osseuse, les fibroblastes portaux, la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) sont la source des myofibroblastes. Les voies d'activation des CEF comprennent celles qui provoquent l'initiation et celles qui maintiennent la perpétuation. L'initiation est stimulée par des stimuli solubles tels que les toxines, l'infection par le VHB ou le VHC et les signaux de stress oxydant. Après activation, ces myofibroblastes se caractérisent par une prolifération, une migration et une résistance relative à l'apoptose accrues. Les déséquilibres dans la synthèse et la dégradation du collagène entraînent une cirrhose et une insuffisance hépatique. VHB, virus de l'hépatite B ; VHC, virus de l'hépatite C ; CEF, cellule étoilée hépatique ; ROS, espèces réactives de l'oxygène ; TIMP, inhibiteur tissulaire des métalloprotéines.

L'activation des CEF résulterait de l'action combinée des médiateurs solubles et de modifications de la matrice extracellulaire. Il existe plusieurs modèles expérimentaux au cours desquels soit les CEF, soit les fibroblastes portaux sont activés. Après intoxication par le tétrachlorure de carbone, les CEF prolifèrent autour de la veine centro-lobulaire dans la zone de nécrose, sont activées et sont responsables du dépôt matriciel. Après ligature du canal cholédoque, les fibroblastes portaux prolifèrent, se transforment en myofibroblastes et s'organisent autour des conduits ductulaires tandis qu'une fibrose se développe dans la zone portale.

### **1.3.1 Recrutement**

Le recrutement des CEF vers les zones lésées est médié par des facteurs chimiotactiques, comme l'interleukine-1 et le tumor necrosis factor (TNF) alpha, libérés par les cellules inflammatoires. Les CEF contribuent à accentuer l'afflux de ces cellules en libérant des facteurs chimiotactiques pour les cellules mononucléées, comme le monocyte chemotactic protein-1 (23), et des facteurs activant les macrophages comme le macrophage colony-stimulating factor (24).

### **1.3.2 Prolifération**

Le principal facteur mitogène pour les CEF actuellement connu est le platelet derived growth factor (PDGF) (25) produit par les cellules endothéliales, les plaquettes et les CEF elle-mêmes après leur activation. Les gènes codant pour les sous-unités du récepteur du PDGF sont surexprimés dans le foie cirrhotique (26), ce qui suggère un rôle pour le PDGF dans la pathogénie de la fibrose. L'endothéline-1, synthétisée dans le foie cirrhotique par les CEF et à un moindre degré par les cellules endothéliales et les cellules biliaires (27) a également un effet mitogénique sur les CEF quiescentes (27), mais elle a par contre une action antiproliférative sur les CEF activées en culture (28). Les CEF activées synthétisent plusieurs facteurs de croissance favorisant leur propre prolifération, parmi lesquels le TGF- $\alpha$  (29), l'insulin-like growth factor1 (30) et le basic fibroblast growth factor (31). In vitro, les CEF cultivées sur du matrigel (gel dérivé de membranes basales murines) gardent leur phénotype quiescent, riche en vitamine A et peu sécréteur de collagène (32). À l'inverse, cultivées sur un composant isolé du gel, sur du collagène I ou sur du plastique, elles prolifèrent et se transforment en myofibroblastes (33,34). Ces données soulignent l'importance de la composition matricielle sur l'activation et la synthèse de matrice par les CEF. En cas de lésions aiguës, des modifications de la composition matricielle sont médiées par des métalloprotéases produites par les cellules inflammatoires (35)

ou les CEF elles même (36) ou encore liées à la production de fibronectine par les cellules endothéliales.

Il s'en suit des changements du répertoire de molécules d'adhésion comme les intégrines (37,38) qui modifient les interactions cellules-matrice, et, en association avec des facteurs de croissance, contribuent à la prolifération des CEF (39).

### **1.3.3 Modification de synthèse de la matrice extracellulaire. Activation du TGF-1**

Le TGF-1 est l'un des médiateurs les plus importants de la fibrogénèse. Dans le foie, son expression est augmentée dans la fibrose chez l'adulte (40,41) et dans les zones de prolifération ductulaire dans l'atrésie des voies biliaires chez l'enfant (42–44). Il est produit principalement par les cellules de Kupffer et les CEF (45–47), mais probablement également par les cellules endothéliales, les cellules épithéliales biliaires et les hépatocytes (29,40,48).

Il est sécrété sous une forme latente de 112 kDa, constitué d'un homodimère de la forme active de 25 kDa lié de façon non covalente à un homodimère du latency-associated peptide (49) (Figure 2). Il existe un large pool de TGF-1 dans le sérum et dans la matrice extracellulaire, lié aux protéoglycans. Son activation passe par la fixation au récepteur pour l'IGFII/mannose-6-phosphate qui permet le clivage protéolytique par la plasmine et la libération de la forme active homodimérique de 25 kDa (50).

Les CEF contribuent à l'activation du TGF-1 en exprimant le récepteur pour

L'IGFII/mannose-6-phosphate (51) et en produisant de l'urokinase (52) qui permet la libération de la plasmine à partir du plasminogène. Après fixation aux récepteurs membranaires de type I et II, le signal est transmis au niveau nucléaire par les protéines Smad (53).

Le TGF-1 stimule la synthèse des collagènes de type I, III et IV, de protéoglycans, et de glycoprotéines (laminine, entactine, fibronectine, ostéonectine) (54,55) par les CEF. Dans les fibroblastes, il inhibe la production d'enzymes dégradant la matrice, comme la MMP-1, la stromélysine/MMP-3, et augmente l'expression d'antiprotéases, telles que le TIMP-1 et le PAI-1 (54,56).

Par ailleurs, il induit la transformation des CEF en myofibroblastes (57) laquelle s'accompagne d'une augmentation de la production de TGF-1 et de l'expression des récepteurs du TGF-1. Ces derniers comportent plusieurs types, les types I et II qui transmettent le signal profibrogénique, et le type III, non effecteur, qui diminue au contraire les effets du TGF-1 en le séquestrant (Figure 2), suggérant l'existence d'une boucle autocrine d'activation des CEF et soulignant leur

rôle central dans la modulation de la fibrogénèse. Par ailleurs, les souris transgéniques surexprimant le TGF-1 développent des lésions de fibrose (58,59) confirmant *in vivo* le rôle du TGF-1 dans la fibrogénèse hépatique.

### **1.3.4 Récepteurs purinergiques et fibrose hépatique**

Le remodelage de la MEC par les myofibroblastes repose sur des interactions intercellulaires, mais également sur la sécrétion de cytokines, de facteurs de croissance (60) et de molécules de danger, appelées DAMP (danger-associated molecular pattern), comme l'ATP qui est libéré par les cellules en apoptose ou en condition de stress. Deux types de récepteurs de l'ATP coexistent dans le foie, avec des différences d'expression des différentes isoformes selon le type cellulaire. On distingue ainsi les récepteurs P2X, qui sont des canaux ioniques directement activés par l'ATP (parmi ceux-ci, P2X4 et P2X7 sont les plus exprimés), et les récepteurs P2Y qui sont des récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G (61). Alors que, à la suite d'une lésion aiguë, la réparation du foie, par des processus dépendant de l'ATP est documentée (61,62) le rôle des récepteurs P2 dans la fibrogenèse, résultant d'une lésion chronique, a été très peu étudié.

Quelques travaux ont néanmoins montré, par invalidation génique ou pharmacologique, que le récepteur P2X7 était impliqué, selon des mécanismes encore mal compris, dans l'activation et la différenciation des cellules hépatiques stellaires et des fibroblastes portaux en myofibroblastes.

Des études ont révélé le rôle de ce récepteur dans la fibrogenèse induite après ligature des voies biliaires (63) ou après traitement au tétrachlorure de carbone (CCl4) (64,65).

Le rôle de P2X4 dans la fibrogenèse hépatique n'avait en revanche pas encore été étudié dans ces modèles de lésions hépatiques.

Précédemment, l'équipe dirigée par T. Tordjmann avait mis en évidence une forte expression de P2X4 dans le tissu hépatique, et avait décrit son rôle dans la régulation de la sécrétion de médiateurs de l'inflammation, de la réorganisation du cytosquelette et de la formation de dépôts de collagène dans des sites extrahépatiques (66). Dans un article récent, cette même équipe s'est donc intéressée au rôle des récepteurs P2X4 dans l'acquisition d'un phénotype profibrogène, en étudiant les fonctions des myofibroblastes (67).

Le récepteur P2X4 a un effet profibrogénique, quinze jours après avoir induit une fibrose hépatique, soit par ligature des voies biliaires (68) soit en appliquant un régime alimentaire carencé en méthionine et choline à des souris (69), les auteurs ont pu montrer que le foie des souris déficientes pour le gène du récepteur P2X4 (souris P2X4-KO) exprimait moins de



transcrits de collagène par rapport à celui des souris témoins. Toutefois, l'invalidation de P2X4 entraînant parallèlement une diminution de l'expression de P2X7, les auteurs ont répété les mêmes expériences sur des souris P2X7-KO. Dans ce cas, aucune différence de phénotype n'a été observée chez les souris déficientes pour ce récepteur et présentant des lésions hépatiques. Il apparaît donc que la diminution de l'expression de P2X7, observée chez les souris P2X4-KO, n'est pas impliquée dans la diminution de l'apparition du phénotype profibrogénique que l'on note chez les souris P2X4-KO. En utilisant des biopsies de foie de patients, les auteurs ont pu, de plus, montrer une surexpression de P2X4 dans le foie de patients fibrotiques. Ces résultats suggèrent ainsi que l'expression et l'activation de P2X4 jouent un rôle important dans l'apparition de la fibrose hépatique.

P2X4 contribue à l'activation des myofibroblastes hépatiques (70). Les auteurs se sont ensuite intéressés à l'activité des myofibroblastes hépatiques isolés à partir de souris sauvages ou de souris P2X4-KO. Ils ont alors pu montrer, par une analyse en westernblot, que la stimulation de myofibroblastes hépatiques de souris témoins par l'ATP augmente l'expression de l' $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -smooth muscle actin), une isoforme de l'actine des muscles lisses. Cette surexpression n'est pas retrouvée dans les myofibroblastes hépatiques des souris P2X4-KO. La protéine  $\alpha$ -SMA étant un marqueur de l'activation des myofibroblastes hépatiques, ce résultat suggère donc un défaut d'activation des cellules P2X4-KO. Pour le confirmer, les auteurs ont testé la contraction de ces cellules, ainsi que leurs capacités d'adhérence à la fibronectine et de migration. Les résultats obtenus montrent que les Myofibroblastes hépatiques des souris P2X4-KO présentent une perte des capacités de contraction et de migration cellulaire et d'adhérence. Une étude semi-quantitative, par une analyse en western-blot, détectant différentes protéines de la MEC, a, de plus, mis en évidence un rôle de P2X4 dans le contrôle de l'équilibre entre synthèse et dégradation de protéines matricielles. Ces résultats révèlent donc que P2X4 joue un rôle majeur dans l'activation et les propriétés des myofibroblastes hépatiques.

P2X4 permet un influx calcique et l'exocytose de protéines par les myofibroblastes.

Le récepteur P2X4 étant un canal cationique permettant l'entrée des ions  $Ca^{2+}$  dans les cellules, les auteurs ont étudié l'effet du 5-BDBD, un inhibiteur spécifique de P2X4, sur la mobilisation calcique dans les myofibroblastes hépatiques de souris témoins et P2X4-KO.

Alors qu'une stimulation par l'ATP induit un influx de  $Ca^{2+}$  dans les myofibroblastes sauvages pouvant être inhibé par le 5-BDBD, la stimulation des myofibroblastes P2X4-KO n'induit que peu d'influx de  $Ca^{2+}$  et le 5-BDBD n'a aucune efficacité sur ces cellules. En raison du défaut de mobilisation du calcium dans les cellules qui n'expriment pas P2X4, l'exocytose de la

fibronectine et du TGF- $\beta$ , induite par l'ATP, est inhibée dans les myofibroblastes P2X4-KO. Un dosage de la  $\beta$ -hexosaminidase, une enzyme retrouvée dans le milieu extracellulaire après sécrétion lysosomale, révèle, par ailleurs, une altération de l'exocytose des lysosomes. L'ensemble de ces résultats montre donc que le récepteur P2X4 contrôle les capacités de sécrétion des myofibroblastes.

P2X4, une cible thérapeutique (70) dans le traitement des maladies chroniques du foie, Afin de confirmer le rôle de P2X4 dans les fonctions des myofibroblastes hépatiques in vitro, l'expression de la protéine  $\alpha$ -SMA et la capacité de contraction ont été étudiées en présence de 5-BDBD. Alors que cet inhibiteur n'a aucun effet sur les myofibroblastes hépatiques des souris P2X4-KO, le 5-BDBD est capable d'inhiber la surexpression de l' $\alpha$ -SMA et la contraction induite par l'ATP dans les cellules exprimant le récepteur. In vivo, le traitement de souris témoins par le 5-BDBD, durant 7 à 15 jours, après ligature des voies biliaires, réduit fortement la surexpression de l' $\alpha$ -SMA ainsi que l'accumulation de collagène dans le foie, confirmant que l'inhibition de P2X4 permet de réduire l'activation des myofibroblastes hépatiques et de protéger le foie de la fibrose.

Cette étude a permis de mettre en évidence l'implication de la voie de signalisation déclenchée par l'activation du récepteur P2X4 dans le processus de fibrogenèse hépatique induit de manière chronique.

P2X4 activé, via la sécrétion d'ATP par les lysosomes, permet l'entrée de calcium et, en conséquence, l'activation de facteurs de transcription impliqués dans la synthèse de facteurs profibrogéniques, comme la fibronectine (Figure 3). L'inhibition de P2X4 atténue le profil profibrogénique des myofibroblastes hépatiques durant l'induction de la fibrose. L'utilisation d'un antagoniste de P2X4 permet donc de contrôler la balance fibrogénique/fibrolytique. Le récepteur P2X4 constituerait ainsi une cible thérapeutique intéressante pour lutter contre les maladies chroniques du foie.

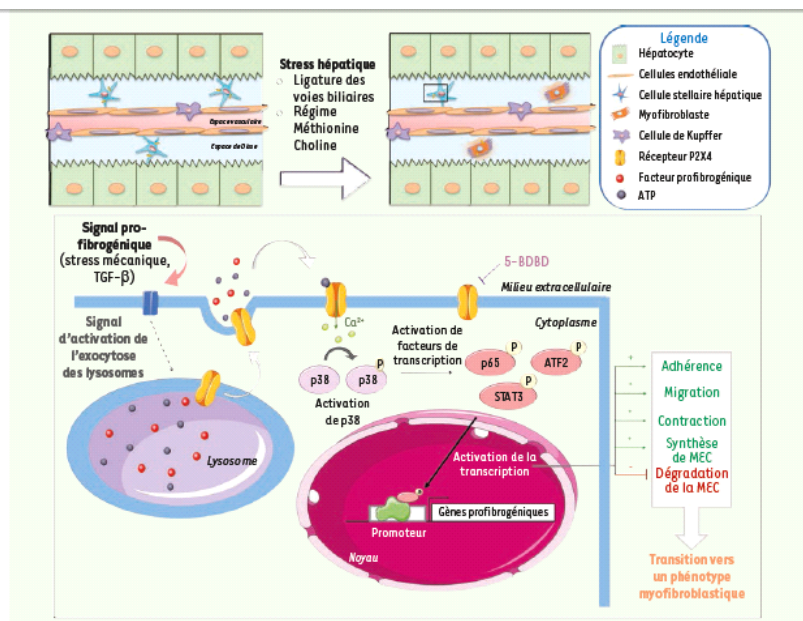


Figure 3: Voie de signalisation induite par l'activation du récepteur P2X4 impliquée dans la différenciation des cellules stellaires hépatiques et des fibroblastes portaux en myofibroblastes (70).

En condition de stress, les cellules hépatiques reçoivent différents signaux profibrogéniques (stress mécanique, TGF- $\beta$ ) capables d'activer l'exocytose des lysosomes contenant des facteurs profibrogéniques et de l'ATP. L'ATP libéré est alors capable de se fixer aux récepteurs purinergiques P2X4 exprimés notamment à la surface des cellules stellaires hépatiques et des fibroblastes portaux. L'activation du récepteur entraîne un influx calcique dans ces cellules ainsi que l'activation par phosphorylation de la MAP kinase p38, et des facteurs de transcription ATF2, STAT3 et p65 impliqués dans l'activation de gènes profibrogéniques. Ces modifications de l'expression génique permettent d'augmenter les capacités d'adhérence, de migration, de contraction et de synthèse de la matrice extracellulaire (MEC) et de diminuer la dégradation de la MEC par ces cellules. L'ensemble de ces propriétés est caractéristique d'une transition vers un phénotype myofibroblastique (70).

## En résumé :

Dans le foie normal, la matrice extracellulaire ne représente qu'un faible pourcentage du volume hépatique, Il est maintenant bien établi que les cellules étoilées du foie situées dans l'espace de Disse (cellules de Ito ou lipocytes), et ayant un caractère myofibroblastique quiescent jouent un rôle essentiel, mais non exclusif, dans le développement de la fibrose hépatique.

Au cours de la fibrogenèse hépatique, ces cellules perdent progressivement leur contenu en vitamine A, prolifèrent et acquièrent un phénotype myofibroblastique caractérisé par l'expression d' $\alpha$ -actine de type musculaire lisse. En outre, il est maintenant bien établi que les cellules myofibroblastiques dérivées des CEF synthétisent et sécrètent l'ensemble des molécules composant la fibrose hépatique.

Au cours de la fibrogenèse hépatique, les modifications phénotypiques que subissent les CEF sont sous la dépendance de différents médiateurs, libérés principalement par les macrophages. Le premier de ces médiateurs est certainement le transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1), il accélère la transformation phénotypique des CEF et il stimule la synthèse des composants matriciels par ces cellules, Le TGF-1 stimule la synthèse des collagènes de type I, III et IV, de protéoglycanes, et de glycoprotéines (laminine, entactine, fibronectine, ostéonectine) par les CEF. Dans les fibroblastes, il inhibe la production d'enzymes dégradant la matrice, comme la MMP-1, la stromélysine/MMP-3, et augmente l'expression d'antiprotéases, telles que le TIMP-1 et le PAI-1.

De nombreux autres facteurs sont impliqués dans la régulation de la fibrogenèse hépatique, il faut surtout citer le platelet-derived growth factor (PDGF) et le transforming growth factor  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), dont les effets sont de stimuler la prolifération des cellules myofibroblastiques. Ces cytokines sont sécrétées par les macrophages hépatiques, cellules endothéliales, plaquettes.

Enfin, il a été montré *in vitro* que les hépatocytes eux-mêmes stimulaient la prolifération des cellules stellaires en libérant, à la suite de leur nécrose, des facteurs mitogéniques pour ces cellules. Quelques travaux ont néanmoins montré, par invalidation génique ou pharmacologique l'implication de la voie de signalisation déclenchée par l'activation du récepteur P2X4 dans le processus de fibrogenèse hépatique.

Le récepteur P2X4 activé, via la sécrétion d'ATP par les lysosomes, permet l'entrée de calcium et, en conséquence, l'activation de facteurs de transcription impliqués dans la synthèse de facteurs profibrogéniques, comme la fibronectine (Figure 3). L'inhibition de P2X4 atténue le profil profibrogénique des myofibroblastes hépatiques durant l'induction de la fibrose.

## 2 Moyens d'évaluation de la fibrose hépatique

### 2.1 Tests invasifs - La ponction biopsie du foie

Les premières ponctions abdominales, visant à prélever un fragment d'un organe, ont été effectuées à l'aveugle dès 1883 par Paul Ehrlich pour l'étude du foie diabétique, puis par Lucatello en 1895 (71-74).

En 1939, sous l'impulsion des travaux d'Iversen et Roholm au Danemark (75) et de Baron aux USA (76). Cette technique prend un essor considérable.

L'aiguille utilisée fut d'abord l'aiguille de Silverman qui est une aiguille à excision. Bien qu'Iversen et Roholm étaient les premiers à se servir d'une technique de biopsie-aspiration.

Cette technique s'est généralisée grâce à Menghini en 1956 (77). Son aiguille s'imposant progressivement en raison de sa simplicité d'utilisation.

Dans les années 1980, apparaissent les aiguilles à excision de type Tru-cut® qui sont des versions modifiées de l'aiguille de Silverman et qui sont à déclenchement manuel. Plus récemment, sont apparues des aiguilles à excision à déclenchement automatique ou semi-automatique pouvant être utilisées d'une seule main (78).

La biopsie hépatique percutanée, PBF, a longtemps été considérée la méthode de référence pour l'évaluation et la gestion des patients atteints d'hépatopathies chroniques (79).

La technique est devenue largement acceptée chez les adultes après que Menghini a signalé, en 1958, une technique simplifiée et plus sûre à l'aide de son aiguille (80,81).

En pédiatrie pratique, la PBF percutanée a été signalée pour la première fois à la fin années 1950 et a depuis été considérée comme utile et sûre (82,83).

De nombreuses institutions choisissent maintenant de pratiquer la biopsie hépatique percutanée sous contrôle échographique en temps réel dans un souci de diminuer le taux des complications et atteindre un échantillonnage ciblé (79,84).

La biopsie transjugulaire (BTJ) est sélectionnée pour les patients qui ont une coagulopathie sévère, une ascite, obésité ou une lésion vasculaire (74), mais cette approche est techniquement difficile chez les petits nourrissons.

Récemment, la Société de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) a défini les complications « mineures » de PBF chez les enfants pour inclure : la douleur ; saignement sous-capsulaire qui ne nécessite pas de transfusion ni d'hospitalisation prolongée, infection, fuite biliaire mineure ou hémobilie et fistule artério-veineuse.

Les complications « majeures » de la PBF comprennent : des saignements ou hémorragies nécessitant une transfusion, nécessité d'une intervention chirurgicale ou prise en charge en réanimation, pneumothorax ou hémithorax, et le décès (85).

La PBH transpariétale est contre-indiquée si le nombre des plaquettes est inférieur à 60 G/L, le temps de Quick est inférieur à 50 %, s'il existe un allongement isolé du TCA (sauf si cet allongement isolé est expliqué par un déficit en facteur XII ou la présence d'antiphospholipides).

Une ascite abondante est une contre-indication à la biopsie du foie, les raisons avancées sont d'une part la probabilité de ponction blanche liée à la distance entre la paroi abdominale et le foie, d'autre part le risque de saignement incontrôlable.

La PBH est effectuée par un médecin expérimenté, avec une aiguille de type aspiratif (1,4 mm de diamètre, 17 G, avant l'âge de 3 mois et 1,8 mm de diamètre, 15 G, au delà de 3 mois). Chez l'enfant de moins de 10 kg, il est conseillé de réduire la longueur de l'aiguille à biopsie de façon adaptée.

L'anatomopathologiste évalue le degré de fibrose du foie à l'aide de scores semi-quantitatifs qui décrivent les lésions de fibrose selon 5 à 7 stades (86). Les scores semi-quantitatifs de fibrose les plus utilisés sont : le score Metavir (87) et le score d'Ishak (88), le score de Batts-Ludwig (89). Annexe 4

Une étude récente a montré que le score Ishak avait une bonne valeur pronostique au cours de l'hépatite chronique C (90). En France, le score Metavir est le plus utilisé. Il comprend 5 stades : absence de fibrose (F0), fibrose portale stellaire sans septa (F1 : fibrose minimale), fibrose portale avec quelques septa (F2 : fibrose significative), fibrose portale avec nombreux septa sans cirrhose (F3 : fibrose sévère) et cirrhose (F4). Outre la détermination du stade de fibrose, l'examen histologique d'une PBF permet également d'évaluer l'activité inflammatoire, d'identifier les lésions hépatiques qui influencent la progression de la maladie et la réponse au traitement antiviral (notamment la stéatose et la surcharge en fer hépatique), et enfin d'éliminer les diagnostics différentiels.

L'évaluation histologique de la fibrose hépatique a plusieurs limites, la répartition hétérogène de la fibrose induit un biais d'échantillonnage car le fragment hépatique prélevé ne représente que 1/50 000ème du foie total. Deux facteurs peuvent ainsi influencer la performance de l'évaluation histologique : le site de la PBF et la longueur de la PBF (91).

Schématiquement, l'intérêt de la PBF pourrait se résumer dans ce tableau (92).

Tableau 1: Valeur attendue de la biopsie hépatique dans divers contextes pathologiques chez les enfants

<b>MALADIE</b>	<b>Valeur diagnostique PBF</b>	<b>Valeur pronostique PBF</b>	<b>Alternative non invasive</b>
Atrésie des voies biliaires	Oui	Non	Cholangiographie
PFIC 1	Diagnostic différentiel (IC), PFIC 2 et maladieTJP2	Avant la dérivation biliaire partielle	Analyse moléculaire ATP8B1
PFIC 2	Diagnostic différentiel (IC), PFIC1et maladieTJP2	Avant la dérivation biliaire partielle	Analyse moléculaire ABCB11
PFIC 3	Oui (IC)	En cours d'études	Analyse moléculaire ABCB4
MaladieTJP2	Diagnostic différentiel (IC) PFIC 1 et 2	En cours d'études	Analyse moléculaire TJP2
Défaut de synthèse des acides biliaires	Rarement en rétrospectif peut être	Non	Chromatographie urinaire des acides biliaires
Syndrome d'Alagille	Oui	Oui après chirurgie dans quelques cas	Analyse moléculaire JAG1 and NOTCH2
Déficit en alpha 1antitrypsine	Seulement pour exclure une maladie co-existante	Oui, en rares Cas	Protease-inhibitor (Pi, as PiZZ) phenotype/SERPINA1 genotype

<b>MALADIE</b>	<b>Valeur diagnostique PBF</b>	<b>Valeur pronostique PBF</b>	<b>Alternative non invasive</b>
Maladie du stockage du glycogène	Oui (Types II and IV)	Oui	Sang périphérique leucocytaire, analyse moléculaire
Maladie de Wolman	Non	Non	Réduction de l'activité de la lipase acide dans les cultures
Maladie de Wilson	Teneur en cuivre dans le Foie	Assessment of baseline liver injury	Analyse moléculaire ATP7B
Déficit Carbohydrateglycoprotéine	Non	Oui rares cas	Isoformes de la transferrine
Hépatite virale B	Non	Oui rares cas	Sérologie, élastographie, tests sanguin
Hépatite virale C	Non	Oui rares cas	Sérologie, élastographie, tests sanguin
Cytomegalovirus	Oui, rares cas	Non	Sérologies, analyse moléculaire virale
Epstein-Barr virus	Oui, rares cas	Non	sérologies, analyse moléculaire virale
Syndrome d'activation macrophagique	Non	Non	Critères HLH 2004
Hypertransaminémie cryptogénétique	Oui	Oui dans certains cas	Clinique, biomarqueurs, et résultats de l'imagerie
Maladies du foie liées à l'obésité	Oui	Non	Biomarqueurs de la fibrose hépatique



<b>MALADIE</b>	<b>Valeur diagnostique PBF</b>	<b>Valeur pronostique PBF</b>	<b>Alternative non invasive</b>	<b>tests et</b>
Hépatite auto-immune (HAI)	Oui	Oui	Cliniques, biologiques et radiologiques	tests et
Cholangite sclérosante primitive	Non	Oui dans certains cas	Cliniques, biologiques et radiologiques	tests et
Hépatite auto-immune, overlap syndrome, cholangite primitive	Oui	Oui	Cliniques, biologiques et radiologiques	tests et
Suivi de greffe du foie	Oui	Oui	Cliniques, biologiques et radiologiques	tests et

IC: immunocoloration; PFIC: cholestase familiale intra-hépatique progressive; TJP2: tight junction protein 2 (93).

## 2.2 Méthodes non invasives

### 2.2.1 Tests sanguins

Les progrès réalisés dans la connaissance des mécanismes de la fibrogenèse hépatique ont permis d'identifier différentes substances d'intérêt clinique. Certains paramètres du bilan usuel (transaminases, plaquettes, taux de prothrombine) sont des marqueurs indirects qui apportent des indications sur le développement de la fibrose. Plus récemment, les dosages sériques de composants de la matrice extracellulaire et de leurs produits de dégradation ont été également proposés comme paramètres non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique, Par conséquent on distingue des tests sanguins simples et tests sanguins complexes associant plusieurs paramètres.

### 2.2.2 Marqueurs directs de la fibrose hépatique

Les marqueurs directs de la fibrose hépatique sont des molécules liées au métabolisme de la matrice extracellulaire (MEC), qui diffusent dans la circulation sanguine et sont quantifiables

dans le sérum. Ces molécules sont le reflet de la synthèse ou de la dégradation collagénique. Différents marqueurs ont été étudiés : le collagène de type IV, l'acide hyaluronique (HA), la laminine, le propeptide amino-terminal du procollagène III (PIIINP), les métalloprotéinases (MMP-1, MMP-2) ou encore les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMPs). Parmi les voies de signalisation en cause, citons celle du TGF  $\beta$ 1, qui induit la différenciation des cellules étoilées quiescentes en myofibroblastes sécrétant de la MEC et qui est également impliquée dans divers autres processus inflammatoires. Les marqueurs sériques directs sont donc peu ou non spécifiques de la fibrose hépatique mais augmenteraient également en cas de fibrose d'autres organes ou d'inflammation (94).

Le plus ancien des biomarqueurs sériques est probablement le HA, un polymère de glycosamino-glycanes produit par les cellules étoilées du foie et important constituant de la MEC.

Les taux sériques d'HA sont corrélés à la sévérité de la fibrose dans l'hépatite virale chronique et l'hépatopathie chronique liée à l'alcool, avec une capacité importante à discriminer les stades F0/F1 des stades F2/F3/F4 (95,96).

Dans les autres étiologies de maladies chroniques du foie, l'HA est un bon indicateur de présence d'une fibrose mais n'est pas corrélé à sa sévérité (97).

Un taux d'acide hyaluronique inférieur à 60 mg/l permet d'exclure le diagnostic de fibrose significative ou de cirrhose (98,99).

Son dosage, réalisé par méthode immunoenzymatique ou immunonéphélométrique, est inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale. Le choix de la méthode de dosage de l'HA a un impact considérable sur les performances des scores incluant ce paramètre (100,101).

Le PIIINP est un marqueur associé aux dépôts de collagène et bien que son taux soit augmenté dans les maladies hépatiques aiguës et chroniques, il est assez peu corrélé à la sévérité de la fibrose. Plus récemment, une étude a montré que l'YKL-40, un facteur de croissance des fibroblastes, était corrélé au stade de fibrose chez des patients atteints d'hépatites virales avec une bonne identification des stades  $F \geq 2$  ainsi que de la cirrhose. Ses performances diagnostiques se sont révélées moins intéressantes dans d'autres étiologies de maladies chroniques du foie (100,102).

### **2.2.3 Marqueurs indirects de fibrose hépatique**

Les marqueurs indirects de fibrose hépatique sont des paramètres biologiques qui sont le reflet de l'altération des fonctions hépatiques et non des représentants de la MEC.

Ces paramètres sont liés à l'hypertension portale (taux de plaquettes), aux défauts de synthèse hépatique (albumine plasmatique) ou à la perturbation de la fonction hépatique (aspartate-aminotransférase ou ASAT, alanine-aminotransférase ou ALAT, gamma-glutamyl-transférase ou  $\gamma$ -GT) (103).

### 2.3 Scores biologiques d'évaluation de la fibrose hépatique

La majorité de ces scores est composée de paramètres biochimiques ou hématologiques courants, et possède une bonne reproductibilité inter-laboratoire (Tableau 2).

Tableau 2: Caractéristiques des principaux tests d'évaluation de la fibrose hépatique

(104).

Tests	Variables	Pathologies	Objectifs diagnostiques	Performances (AUROC)
APRI (105)	ASAT, Plaquettes	VHC	F2 F4	0,76/0,80 0,82/0,89
Fib4 (106)	Age, ASAT,ALAT, PLQ	VIH-VHC	F2	0,76-0,85
Fibrotest (107)	A2M, GGT,haptoglobine,apo1A Bilirubine	VHC	F2 F4	0,82 /0,85 0,89/0,95
Hépascore (108)	Age, sexe, AH, A2M, GGT Bilirubine	VHC	F2 F4	0,82/0,85 0,89/0,94
Fibromètre (109)	Age, AH, A2M, Plq, TP, Urée, ASAT	VHC, VHB	F2 F4	0,89 0,9

\*A2M alpha2 macroglobuline ; TP taux de prothrombine ; AH acide hyaluronique ; ASAT aspartate aminotransférase ; GGT gamma glutamyl transpeptidase ; AUROC aire sous la courbe receiver operating characteristic.

Certains de ces scores sont des formules calculées, basées sur des paramètres biologiques communément mesurés (APRI et Index de Forns pour l'hépatite chronique C, score de Zeng pour l'hépatite chronique B, FIB-4 pour la coinfection VIH-VHC, stéatose hépatique (NAFLD)

Fibrosis Score ou NFS pour les stéatopathies métaboliques). D'autres scores sont des formules brevetées, incluant un algorithme protégé ; c'est le cas du Fibrotest® (Biopredictive, Paris, France), du Fibromètre® (Echosens, Paris, France), de l'Hepascore® (Pathwest, Australie) ainsi que du score Enhanced Liver Fibrosis ou ELF™ Test (Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne).

Les recommandations pour la prise en charge de l'hépatite chronique C développées par l'Organisation Mondiale de la Santé et adressées aux professionnels de santé des pays à moyennes ou basses ressources suggèrent l'utilisation de ces tests afin de cibler les populations devant bénéficier en priorité d'un traitement antiviral (103,110,111).

La Haute Autorité de Santé (HAS) date de 2008, valide l'utilisation du Fibrotest®, du Fibromètre V®, de l'Hepascore® et du Fibroscan® pour l'évaluation de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidités. Cette évaluation doit être systématique chez tous les patients atteints d'hépatite chronique C pour diagnostiquer une cirrhose même si celle-ci est cliniquement évidente. Actuellement, un résultat de Fibroscan® > 7 kPa, de Fibrotest® > 0.48 ou de Fibromètre® > 0.41, seuils correspondant au diagnostic d'une fibrose significative, représente une indication à la mise en route d'un traitement antiviral.

La stratégie diagnostique consiste en la réalisation d'un test non invasif et en cas de résultat non concluant, d'un second test non invasif différent du premier est demandé, une biopsie hépatique est réalisée en cas de discordance entre les deux tests et seulement si le résultat est susceptible de modifier la prise en charge clinique ou thérapeutique (112).

Cette stratégie est actuellement remise en question par les experts, qui considèrent qu'il n'est pas éthique d'effectuer une biopsie hépatique en l'existence de traitements antiviraux efficaces et ayant peu d'effets indésirables.

Il est donc recommandé, en cas de résultats discordants, de prendre en compte le résultat du test non invasif interprétable le plus défavorable. L'efficacité et l'innocuité des antiviraux à action directe pourraient élargir l'indication du traitement antiviral à tous les patients atteints d'hépatite chronique C, indépendamment du stade de fibrose (113).

Ceci est particulièrement vrai chez les patients bi-contaminés VIH-VHC, dont les lésions de fibrose hépatique progressent plus vite que chez les patients mono-infectés VHC.

En pédiatrie, le but des traitements est d'éradiquer le virus du foie et des sites extra-hépatiques et d'atteindre une réponse virologique durable qui se traduit par un ARN viral indétectable à 12 ou 24 semaines. Cela permet de réduire les risques de transmission et de prévenir les dommages tissulaires au long cours.

La réalisation systématique d'une biopsie hépatique pour déterminer le degré d'atteinte hépatique n'est pas recommandée chez les enfants, mais doit être discutée cas par cas.

Les tests sanguins de fibrose ne peuvent pas être transposés chez l'enfant, aussi la surveillance par Fibroscan® n'est pas encore validée chez l'enfant mais représente un espoir sérieux de surveillance non invasive de la fibrose dans cette indication.

## **2.4 Examens radiologiques**

L'échographie joue un rôle majeur dans le diagnostic, le suivi régulier et les décisions thérapeutiques liées aux hépatopathies chroniques. Elle est utilisée dans de nombreuses applications cliniques : examen morphologique du parenchyme hépatique et évaluation du risque de maladie hépatique chronique par la recherche de signe de dysmorphie, et/ou d'HTP ; détection et caractérisation de lésions hépatiques ; monitoring des traitements locaux (radiofréquence percutanée par exemple) ; évaluation de la réponse thérapeutique.

Cependant, l'échographie conventionnelle ne fournit aucun renseignement sur le degré d'élasticité des organes qui est modifié en cas de fibrose.

L'élastographie est un nouveau procédé d'imagerie qui permet l'étude des propriétés mécaniques des tissus et en particulier leur dureté.

Ces techniques d'élastographie, en plein essor, présentent un grand nombre d'applications (sein, thyroïde, prostate, reins vaisseaux, foie, etc.). Dans le domaine de la pathologie hépatique, plusieurs techniques d'élastographie ultrasonores se sont développées ces dernières années.

### **2.4.1 Principes d'élastographie**

L'élastographie, développée depuis une vingtaine d'années dans les laboratoires de recherche, permet de donner accès à l'information de dureté des tissus, soit par l'étude de la déformation du tissu soumis à une contrainte, soit par la mesure des ondes de cisaillement, sensibles à la dureté.

D'un point de vue physique, l'élastographie vise à imager quantitativement le module d'Young  $E$ , paramètre physique de la dureté. Cela comporte deux avantages importants :

- Le module d'Young a une dynamique importante entre les différents tissus biologiques, ce qui le rend idéal pour la caractérisation des différents tissus (114).
- Le module d'Young correspond à la mesure quantitative du geste qualitatif de la palpation du médecin. Cette correspondance simple et intuitive de ce paramètre permet d'envisager de nombreuses applications à l'imagerie palpation.

Les applications phares où la palpation revêt un intérêt particulier sont par exemple le diagnostic du cancer du sein ou l'évaluation de la fibrose hépatique.

Cependant, le geste clinique de palpation nécessite un contact physique direct et il ne peut donc concerner que les organes superficiels. En revanche, les techniques d'élastographie permettent également cette mesure pour des organes profonds (115).

Le concept de l'élastographie repose toujours sur la même base : accéder au module d'Young  $E$ . Pour ce faire, il faut observer les mouvements des tissus étudiés suite à l'application d'une force extérieure qui va le perturber.

Cette force extérieure peut être classée selon trois régimes d'excitation du milieu : le régime statique (ou plutôt quasi statique), le régime stationnaire et le régime transitoire.

### **2.4.1.1 Les différents régimes**

#### **2.4.1.1.1 Régime quasi-statique**

Dans le cas de l'élastographie quasi-statique, on applique une contrainte continue au milieu. Le déplacement généré est alors estimé entre la position de repos et la position sous contrainte. On peut ainsi en déduire la déformation  $\varepsilon$  et calculer le module d'Young par l'intermédiaire de la loi de Hooke ( $= E \cdot \varepsilon$ ). Dans la pratique, l'estimation du déplacement est réalisée par corrélation bidimensionnelle des images échographiques, ce qui donne une image de déformation. La contrainte étant inconnue, on représente le plus souvent uniquement la déformation dans l'image finale, c'est l'élastogramme également appelé en anglais « strain image ». Cette technique a l'avantage d'être simple à mettre en place. En revanche, l'absence de la connaissance des conditions aux limites de la contrainte en fait une technique non quantitative, incapable de donner une image quantifiée en kilo-Pascal du module d'Young local. Ce mode est cependant très développé sur les échographes commerciaux car il constitue une façon simple de faire de l'élastographie qualitative (115).

#### **2.4.1.1.2 Régime dynamique**

Dans le cas dynamique, le milieu doit avant tout être excité par une impulsion mécanique brève (élastographie impulsionnelle ou transitoire) ou avec une fréquence déterminée permanente, excitation continue (élastographie stationnaire principalement utilisée en élastographie par résonance magnétique). Cette perturbation mécanique va se propager de proche en proche sous la forme d'ondes mécaniques dans les tissus étudiés. Ces ondes mécaniques sont des ondes de compression et des ondes de cisaillement (Figure 4). Les ondes de compression se propagent très rapidement dans le corps humain ( $\sim 1500$  m/s) et permettent d'imager les tissus à haute

fréquence ; ce sont typiquement les ultrasons, base de l'échographie. À basse fréquence, environ de 10 Hz à 2000 Hz, les ondes de cisaillement se propagent plus lentement et leur vitesse ( $\sim 1$  à 50 m/s) est directement reliée au module de cisaillement ( $= \sqrt{VS^2}$ , où  $S$  est la densité du milieu  $\sim 1000 \text{ kg/m}^3$ ). Or, dans les tissus biologiques, quasi incompressibles, le module d'Young peut s'écrire très simplement en fonction du module de cisaillement ( $E = 3$ ). Aussi, de l'équation de propagation des ondes de cisaillement, on peut relier le champ de vitesse des ondes de cisaillement à la carte du module d'Young dans le cas de petites déformations. On peut retrouver la carte du module d'Young des tissus à partir de l'observation des ondes de cisaillement (115).

Les techniques d'élastographie dynamique ont l'avantage très important de permettre une imagerie quantitative et de meilleure résolution que les méthodes statiques. Elles nécessitent cependant un matériel plus complexe permettant la génération des ondes de cisaillement (vibreux ou pression de radiation ultrasonore) et un dispositif de détection des ondes de cisaillement plus sensibles à des petites déformations (échographie ultrarapide ou stroboscopique).

#### **2.4.1.2 Comparaison des deux régimes**

Les régimes statique et dynamique sont des méthodes ultrasonores qui concernent les milieux diffusants pour lesquels l'évolution temporelle du signal acoustique dans l'image permet de mesurer les déplacements. Les modes d'élastographie en régime statique et en régime dynamique peuvent être considérées comme deux variantes d'une même méthode d'investigation. Elles utilisent toutes les deux les ultrasons et l'application d'une contrainte extérieure, ces contraintes s'effectuent à des gammes de fréquence différentes ; 0 Hz pour l'élastographie en régime statique et de 50 à 500 Hz pour le régime dynamique. L'élastographie quasi-statique permet d'estimer théoriquement le module d'Young du milieu étudié, mais l'absence d'information quant à la contrainte à l'intérieur du milieu rend cette mesure imprécise. En utilisant l'équation des ondes en milieu viscoélastique, l'élastographie dynamique permet de s'affranchir du besoin de la connaissance en tout point de la contrainte. Cependant, cette technique souffre de la présence d'ondes de compression et de cisaillement dans le milieu étudié. Cette superposition de modes de propagation nécessite ainsi l'utilisation d'outils qui vont réduire la qualité des estimations. De plus, cette technique est très sensible aux conditions aux limites (les ondes rebondissent aux interfaces et se mélangent), ce qui rend la distinction des ondes de compression et de cisaillement très difficile (115).

Devant ces limitations, l'élastographie impulsionnelle s'est développée parallèlement à différentes améliorations technologiques.

L'intérêt d'une excitation impulsionnelle est de séparer naturellement les ondes de cisaillement et les ondes de compression puisque les premières sont de trois ordres de grandeur plus lente que les secondes. Ensuite, les mesures de vitesse de propagation sont relativement aisées.

La grande différence avec les techniques d'élastographie impulsionnelle réside dans la source d'excitation mécanique.

En étudiant la propagation des seules ondes de cisaillement induites par l'excitation mécanique, il est possible d'estimer les propriétés viscoélastiques des tissus sondés. Sarvazyan proposa une expression reliant l'élasticité des tissus et la mesure de la vitesse des ondes transitoires de cisaillement induites par la vibration mécanique locale et impulsionnelle (115).

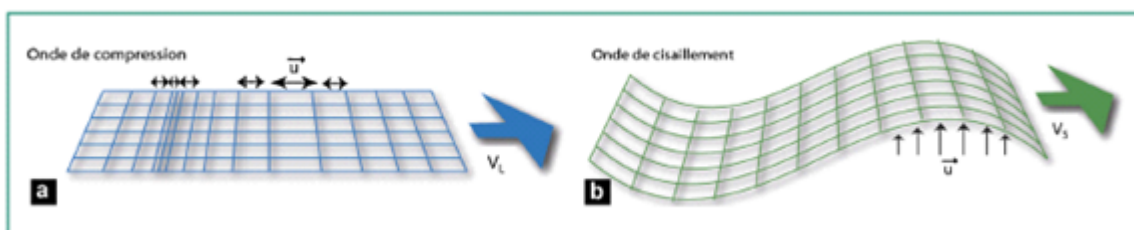


Figure 4: propagation des ondes de cisaillement

a : l'onde de compression (P) se propage par des variations de volume successives du milieu. Le déplacement du milieu  $u$  est parallèle à sa direction de propagation avec une vitesse  $V_L$ . Les ultrasons, utilisés en échographie, sont des ondes de compression (115).

## 2.4.2 Les techniques d'élastographie

### 2.4.2.1 Élastographie en régime quasi-statique

Comme son nom l'indique, il s'agit d'une technique reposant sur une déformation quasi-statique  $\varepsilon$  du milieu :

Une compression est appliquée sur le tissu et on extrait une image des déformations réalisées entre l'image de référence et l'image comprimée (Figure 5). Le plus souvent, les déplacements, relativement importants, sont calculés par corrélation 2D des images échographiques conventionnelles (dites images B-mode). Les déformations sont ensuite calculées par dérivation spatiale suivant une, voire deux directions pour les approches les plus évoluées.

Il s'agit de la première technique d'élastographie, développée par le groupe d'Ophir (2).



Aujourd'hui la technique est testée sur les cancers du sein avec des résultats intéressants (3). Plusieurs implémentations commerciales de ce procédé ont parallèlement été développées par différents constructeurs, comme :

- Hitachi avec son « Real-time Tissue Elastography ». Basé sur un mode d'élastographie statique, il permet d'afficher qualitativement la dureté du tissu en couleur sur l'image D'échographie standard ; Siemens avec son mode « eSie Touch Elastography Imaging».

Les limites principales de cette technique restent le contrôle de la contrainte appliquée qui demeure opérateur dépendante, ainsi que l'absence de quantification précise.

De plus, l'utilisation d'une contrainte appliquée par l'opérateur limite la technique aux organes superficiels, principalement le sein ou la thyroïde. Cette technique est simple à mettre en oeuvre et s'est largement diffusée dans le monde de la radiologie ; elle peut permettre d'améliorer la classification des lésions (4).

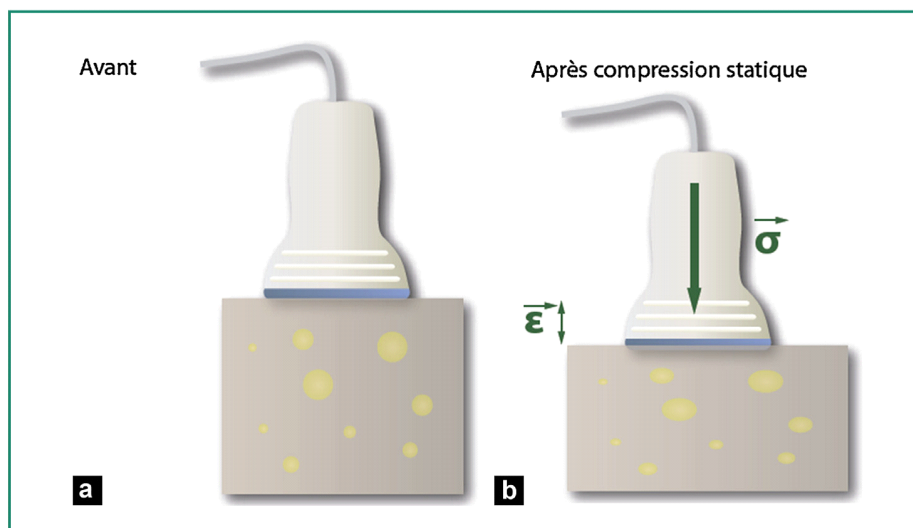


Figure 5: L'élastographie statique reconstruit un élastogramme ou « strain image » en calculant les déformations liées à une compression statique imposée par l'opérateur par l'intermédiaire de la barrette échographique (115).

## 2.4.2.2 Les différentes techniques d'élastographie ultrasonore

### 2.4.2.2.1 Élastographie impulsionnelle

Elle utilise une impulsion mécanique (FS) ou ultrasonore (ARFI et SWE) pour produire des ondes de cisaillement. La mesure de la vitesse de propagation des ondes de cisaillement «  $V_c$  » en mètre par seconde est effectuée par les US, dans le tissu étudié, pour évaluer la dureté.

## 2.4.2.2.2 Élastographie transitoire unidimensionnelle FibroScan®

### 1.1.1.1.1 Principe

Le FS (Échosens, Paris, France) est un système mis au point il y a une dizaine d'années environ, basé sur la technique de l'élastographie impulsionnelle. La sonde consiste en un transducteur ultrasonore (3,5 MHz) monté sur l'axe d'un transducteur électrodynamique (vibreur). Le FS calcule une estimation de l'élasticité du tissu à partir de la mesure de la vitesse de propagation de l'onde engendrée par une vibration (impulsion mécanique). La vitesse de propagation est directement reliée à la dureté du milieu et est définie par le module de Young. Plus la vitesse de l'onde est rapide, plus le milieu est dur. Cette estimation est exprimée en kilopascal.

Le score d'élasticité est mesuré entre 25 et 65 mm de profondeur à partir de la surface de la peau dans une fenêtre de 1×4 cm : le volume hépatique évalué est donc 100 fois plus important que le volume apprécié lors d'une biopsie. Les valeurs obtenues sont comprises entre 2,5 et 75 kPa. La valeur moyenne d'élasticité hépatique chez les sujets « normaux » est de  $5,81 \pm 1,54$  kPa chez l'homme et de  $5,23 \pm 1,59$  kPa chez la femme (116).

L'examen est indolore, sa durée n'excède pas cinq à dix minutes (Figure 6).

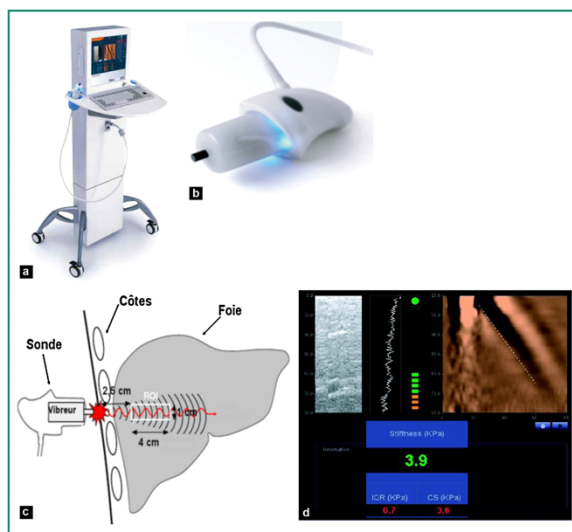


Figure 6: Fibroscan®

a : appareil Fibroscan® ; b : sonde Fibroscan® ; c : schéma résumant le principe d'une mesure ; d : exemple de résultat fourni par l'appareil (117).

### 2.4.2.2.2.1 Déroulement d'un examen

Le patient est placé en décubitus dorsal, bras droit levé placé sous la tête pour dégager l'hypochondre droit. Les mesures s'effectuent dans le foie droit au travers d'un espace intercostal, à l'intersection de la ligne axillaire moyenne et de la ligne transversale à hauteur de

l'appendice xiphoïde. L'examen est constitué de dix mesures. Le résultat donné par l'appareil est exprimé en kilo-pascal et correspond à la médiane des dix mesures. L'interprétation du résultat en équivalant Métavir (F0 à F4) est déterminée par le médecin expert, en fonction notamment de la valeur seuil d'élasticité établie dans la littérature. L'appareil affiche aussi l'IQR et le taux de réussite (nombre de mesures obtenues par rapport au nombre de tirs effectués) (117).

#### **2.4.2.2.2 Avantages**

Les avantages du FS sont les suivants :

- Technique rapide, indolore ;
- Résultat immédiatement disponible ;
- Peut être réalisé par le personnel paramédical préalablement formé ;
- Excellente reproductibilité intra et inter-observateurs avec un ICC de 0,98 (118).
- Bonne performance diagnostique. Cette technique a fait l'objet de nombreuses publications.
- Validé par la HAS dans « l'évaluation d'une hépatite C chronique non traitée et sans comorbidité chez l'adulte hors diagnostic évident de cirrhose » et dans « l'évaluation d'une hépatite chronique virale C non traitée avec coinfection par le VIH chez l'adulte hors diagnostic évident de cirrhose » ;
- Recommandé par l'EASL dans la prise en charge des patients porteurs d'une hépatite chronique virale C (119).

#### **2.4.2.2.3 Inconvénients**

Les inconvénients sont les suivants :

- Difficulté de mesures en cas d'espace intercostal étroit, de paroi thoracique épaisse, d'obésité, mesure impossible en cas d'ascite, avec un taux d'échec moyen de 3,1 %, et des résultats non fiables dans 15,8% (120). Le problème du surpoids est en passe d'être contourné par la mise au point d'une sonde « XL probe » qui serait adaptée à la réalisation de l'élastométrie chez les patients obèses (diminution du taux d'échec qui, pour les patients dont le BMI dépasse 40 kg/m<sup>2</sup>, passe de 59 à 4,9 %) (121) ;
- Absence de visualisation de la zone explorée, et donc pas de connaissance précise du segment étudié. L'absence de visualisation de la zone explorée reste une contrainte majeure, car le foie peut être hétérogène avec des plages de stéatose, des régions plus ou moins fibreuses
- Impossibilité d'explorer le foie gauche
- Appareillage coûteux

- Courbe d'apprentissage pour arriver à réaliser une acquisition correcte sans écho-guidage
- Le système n'étant pas couplé à « un échographe clinique standard », il ne permet pas de réaliser une étude morphologique hépatique dans le même temps.

Pour ce qui est de la qualité technique, un examen est considéré comme « valide » si le taux de réussite est supérieur à 60 %, que l'IQR n'excède pas 30 % de la valeur médiane et même pour certains que le rapport IQR/médiane reste inférieur à 0,21 (118,122).

Par ailleurs, il convient d'interpréter avec prudence les valeurs d'élasticité chez les sujets maigres car l'index de masse corporelle inférieur à  $19\text{k/m}^2$  est associé à une plus grande discordance entre la fibrose et l'élasticité hépatique.

Pour ce qui est de la pathologie étudiée, il faut différencier les hépatites aiguës au cours desquelles les valeurs « d'élasticité » sont élevées et corrélées au taux de transaminases, des hépatopathies chroniques. Pour les hépatopathies chroniques, il est primordial d'interpréter les valeurs d'élasticité hépatique en fonction de l'étiologie de la maladie. En effet, les valeurs seuil permettant d'obtenir les meilleures valeurs pour la Se, la Sp, et les VPP et VPN varient en fonction de l'étiologie de l'hépatopathies sous-jacente et pour une même étiologie d'une étude à l'autre.

#### 2.4.2.2.3 Élastographie en mode acoustique radiation force impulse imaging

##### 2.4.2.2.3.1 Principe

L'ARFI est une nouvelle technologie qui permet de visualiser et quantifier la « rigidité » tissulaire, sans compression manuelle en calculant la vitesse de déplacement de l'onde de cisaillement à la suite d'une impulsion ultrasonore focalisée source. Initialement développée par la société Siemens, elle est disponible sur les échographes Acuson S2000 et S3000, mais aussi chez la société Philips sur la plateforme iU22. Cette technique quantitative fournit une mesure de l'élasticité au niveau de la région d'excitation. Il s'agit d'une technique unidimensionnelle au même titre que le FS, mais la zone de mesure peut être positionnée sur une image en mode bidimensionnelle. La région d'excitation correspond à une ROI rectangulaire de  $1 \times 0,5$  cm que l'on peut déplacer librement dans les tissus jusqu'à une profondeur maximale de 8 cm par rapport au plan cutané. La mesure est proportionnelle à l'élasticité tissulaire et s'exprime en mètre par seconde, correspondant à la vitesse de l'onde de cisaillement perpendiculaire à l'impulsion source. Cette technique est utilisable avec la sonde échographique dédiée à l'exploration de la cavité abdominale (Figure 7).

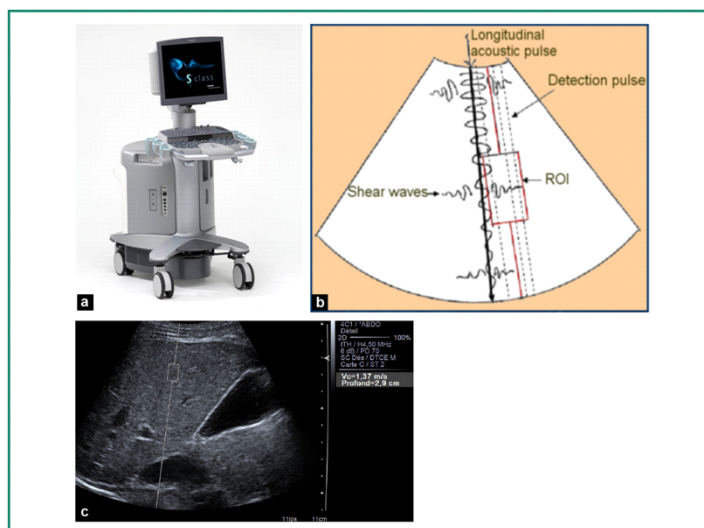


Figure 7: Imagerie par impulsion de force de rayonnement acoustique

(117).

a : échographe clinique standard dans lequel est implémenté le logiciel Acoustic radiation force impulse imaging® ; b : schéma résumant le principe d'une mesure avec le système « Virtual Touch Tissue Quantification Imaging » ; c : exemple de résultat fourni par l'appareil (117).

#### 2.4.2.2.3.2 Déroulement d'un examen acoustic radiation force impulse imaging

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

Le patient est installé en décubitus dorsal, le bras droit placé derrière la tête pour dégager l'hypochondre droit.

Le ROI est positionné au sein du parenchyme hépatique sous contrôle visuel du mode bi-dimensionnel à distance des vaisseaux et à 2 cm sous la capsule (123).

La mesure (mètre par seconde) s'affiche après quelques secondes sur l'écran, après avoir appuyé sur le bouton dédié à ce mode. Aucune recommandation n'a été donnée par le constructeur quant au déroulement pratique d'un examen. En revanche, en pratique, dix mesures sont effectuées dans le foie droit en intercostal en apnée douce. Il faut éviter d'effectuer les mesures après une inspiration profonde qui augmente les valeurs d'ARFI significativement de 13 % en moyenne (124).

La médiane, la moyenne et l'écart-type des dix mesures sont calculées.

#### 2.4.2.2.3.3 Avantages

Les avantages du ARFI sont comme les suivants :

- Technique rapide, indolore, facile
- Résultat immédiatement disponible
- Bonne reproductibilité intra-observateur (ICC = 0,9) et inter-observateur (ICC = 0,81) (125)
- Contrôle visuel des mesures par opposition au FS avec la possibilité :
- D'éviter des structures vasculaires pour la réalisation des mesures.
- D'étudier des zones d'intérêt (plage de stéatose, foie tumoral).
- De relier l'élasticité à l'architecture tissulaire observée (nécrose, stéatose. . .).
- D'étudier le foie droit et le foie gauche.
- Possibilité de choisir la profondeur de la mesure par opposition au FS.
- Bonne performance diagnostique : cette technique, bien qu'en cours d'évaluation, a déjà fait l'objet de nombreuses publications.
- Système intégré à un échographe clinique « standard » avec possibilité de coupler dans le même temps l'élastographie quantitative à l'analyse morphologique hépatique qui permet de rechercher des signes de cirrhose, d'HTP et de dépister des lésions focales.

#### **2.4.2.2.3.4 Limites**

Les limites de cette technique sont :

- La mesure de l'élasticité n'est pas délivrée en temps réel.
- La mesure de l'élasticité ne peut pas être effectuée rétrospectivement.
- Seule une acquisition peut être effectuée à la fois.
- La zone de mesure est une petite zone prédéterminée dont la taille ne peut être modifiée.
- Seule l'élasticité moyenne de la zone de mesure est calculée sans renseignement sur l'écart type.
- Absence de critère de qualité permettant de retenir ou éliminer la mesure.
- Technique plus récente que le FS.

#### **2.4.2.2.3.5 Application et performances diagnostiques**

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

#### **2.4.2.2.3.6 Performance diagnostique pour l'évaluation de la fibrose hépatique.**

Les performances diagnostiques de l'ARFI sont prometteuses. Dans l'étude de Sporea et al effectués sur 274 patients mono-infectés par le VHC, les AUROC étaient calculées

respectivement à 0,893, 0,908 et 0,937 pour prédire un stade de fibrose  $F \geq F2$ ,  $F \geq F3$  et  $F = F4$  (126).

Dans la méta-analyse de Friedrich-Rust et al. qui inclue 518 patients toutes hépatopathies confondues, les AUROC sont calculées respectivement à 0,87 pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \geq 2$ ), 0,91 pour le diagnostic de fibrose sévère ( $F \geq 3$ ), et 0,93 pour le diagnostic de cirrhose (127).

Au total, l'ARFI peut être considéré comme un « bon outil » diagnostique dans l'évaluation de la fibrose, en particulier pour les hépatites virales C chroniques (AUROC > 0,8 quel que soit le stade de fibrose). Cependant, l'étude comparative des performances diagnostiques de l'ARFI et du FS retrouve des résultats variables en fonction des études. Pour prédire une fibrose sévère, quels que soient les auteurs, la performance diagnostique est identique entre ARFI et FS (123,128,129).

Pour prédire  $F \geq 1$  ou  $F \geq 2$ , la performance diagnostique du FS apparaît supérieure à l'ARFI pour certains auteurs (123,129), alors qu'elle est la même pour d'autres (128).

Plus récemment, Rizzo et al. ont montré que l'ARFI est plus performant que le FS quel que soit le stade de fibrose (130). Dans la méta-analyse de Friedrich-Rust et al., la comparaison de l'ARFI et du FS réalisée sur 312 patients issus de quatre études différentes, montre des résultats comparables entre les deux techniques pour prédire une fibrose sévère, et une performance un peu supérieure pour le FS pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose (127).

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

L'interprétation d'un examen ARFI dépend entre autres de la qualité de l'examen technique et de la pathologie étudiée. Même si le constructeur n'a fourni aucune recommandation sur la qualité technique d'un examen, certains auteurs recommandent d'utiliser les mêmes critères que pour le FS (taux de réussite supérieur ou égal à 60 % et un IQR < 30 %) (131).

Les valeurs seuils utilisées pour déterminer les différents stades de fibrose en équivalant Métavir varient en fonction de l'étiologie et des publications. Dans la méta-analyse de Friedrich-Rust et al., les valeurs seuil optimales sont respectivement de 1,34, 1,55 et 1,80 m/s pour prédire la présence d'une fibrose  $F \geq 2$ ,  $F \geq 3$  et  $F = 4$ , toutes hépatopathies confondues (127).

Dans l'étude multicentrique de Sporea, les valeurs seuil sont de 1,33 (AUROC = 0,792), 1,43 (AUROC = 0,829) et 1,55 m/s (AUROC = 0,842) pour prédire la présence d'une fibrose  $F \geq 2$ ,  $F \geq 3$  et  $F = 4$  respectivement, pour des patients présentant une hépatite chronique C (132).

#### 2.4.2.2.4 Élastographie Shear- Wave® (SWE)

##### 2.4.2.2.4.1 Principe

La SWE, qui repose sur la mesure de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement dans les tissus, a été introduite en 2005 (échographe AixPlorer, SuperSonic Imagine, Aix-en Provence, France). Cette technologie fournit une cartographie bidimensionnelle couleur, affichée en temps réel avec une résolution de l'ordre du millimètre.

Dans la fenêtre cartographique couleur, il est possible de faire des mesures quantitatives en positionnant une ou plusieurs ROI appelées Q-Box. Les Q-Box sont de taille variable (de 3 à 700 mm<sup>2</sup>). Les mesures peuvent être réalisées rétrospectivement à partir de l'image ou du cineloop sauvegardé. Les mesures données par la Q-Box sont la moyenne, l'écart type, la valeur minimale et maximale des valeurs d'élastographie. Les données sont fournies en m/s ou en kPa (Figure 8) (117).

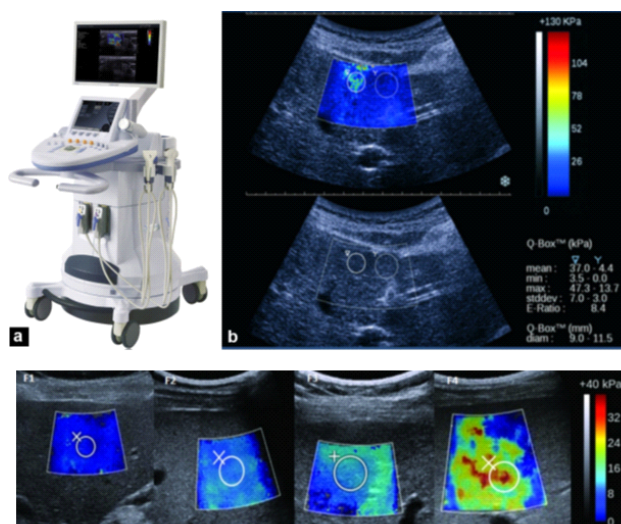


Figure 8: Élastographie Shear- Wave \*

\*les différents stades de fibrose en cartographie couleur (117).

##### 2.4.2.2.4.2 Déroulement d'un examen

Comme pour l'ARFI, l'examen consiste dans un premier temps en une échographie morphologique du foie avec analyse Doppler puis dans un deuxième temps à l'élastographie.

La sonde est positionnée dans l'espace intercostal au niveau du foie droit et la fenêtre d'acquisition est placée à plus de 1 cm sous la capsule, à distance des gros vaisseaux. Il est essentiel d'attendre deux à trois secondes pour que le signal se stabilise avant d'effectuer la mesure. Cette fenêtre d'acquisition 2D fournit une approche qualitative de la dureté du tissu par cartographie couleur. Les mesures sont effectuées en apnée douce sans inspiration profonde.



Le constructeur recommande de réaliser trois acquisitions sur la même zone de parenchyme hépatique et de moyenner les valeurs moyennes fournies par les Q-Box (Figure 8).

#### **2.4.2.2.4.3 Avantages**

Les avantages de cette technique sont :

- Technique rapide, indolore, facile ;
- Bonne reproductibilité intra-observateur avec un ICC de 0,95 lorsque les mesures sont effectuées le même jour et de 0,84 lorsqu'elles sont effectuées à des jours différents par le même observateur (133).
- Bonne reproductibilité inter-observateur (ICC = 0,88) (133). ;
- Résultat immédiatement disponible ;
- Système intégré à un échographe clinique standard avec possibilité de coupler dans le même temps l'élastographie et l'analyse morphologique hépatique, pour rechercher des signes de cirrhose, d'HTP et de dépister des lésions focales ;
- Contrôle visuel des mesures avec la possibilité d'éviter des structures vasculaires pour la réalisation des mesures, et d'étudier des zones d'intérêt (plage de stéatose, foie non tumoral versus foie tumoral, etc.) ;
- Étude qualitative et quantitative ;
- Acquisition en temps réel ;
- Possibilité d'effectuer plusieurs mesures à posteriori sur des images sauvegardées dans le système ;
- Possibilité de choisir la taille de la « Q-Box » ;
- Mesures exprimées en kilo-pascal et en mètre par seconde.

#### **2.4.2.2.4.4 Limites**

La technique est récente et nécessite d'être évaluée, même si les premiers résultats sont encourageants.

#### **2.4.2.2.4.5 Applications et performance diagnostique**

Comme pour l'ARFI, les applications principales sont l'évaluation de la fibrose hépatique et l'étude des tumeurs hépatiques.

#### 2.4.2.2.5 Élastographie statique

##### 2.4.2.2.5.1 Principe

Les premiers systèmes ont été développés par Hitachi (EUB- 8500, EUB-900). L'opérateur applique manuellement de légères pressions avec la sonde d'échographie afin de soumettre les tissus sous-jacents à une contrainte de faible importance. Dans ce cas, on ne mesure que la déformation du milieu engendrée par la pression manuelle et pas directement l'élasticité. On considère que la déformation est l'inverse de l'élasticité. On obtient une cartographie couleur de l'élasticité du tissu : c'est une approche qualitative (Figure 8). D'autres systèmes plus récents utilisent la simple déformation du parenchyme hépatique résultant des battements vasculaires ou de la respiration (Philips, Hitachi. . .) (117).

##### 2.4.2.2.5.2 Avantages

Les avantages de cette technique sont comme suit :

- Technique rapide, indolore, reproductible.
- L'ascite n'est pas un facteur limitant.
- Contrôle visuel des mesures.
- Résultat immédiatement disponible.
- Système intégré à un échographe clinique standard avec possibilité de coupler dans le même temps l'élastographie à l'analyse morphologique hépatique qui permet de rechercher des signes de cirrhose, d'HTP et de dépister des lésions focales.

##### 2.4.2.2.5.3 Limites

Les limites de cette technique sont comme suit :

- Technique non quantitative.
- Opérateur dépendant (pour les systèmes par compression manuelle).
- Manque de données dans la littérature.
- Manque de standardisation dans la technique.

##### 2.4.2.2.5.4 Déroulement d'un examen

La profondeur des mesures d'élastographie varie de 20 à 50 mm avec une ROI de 350 à 500 mm<sup>2</sup>.

Les résultats sont considérés comme « valides » si la pression manuelle exercée est de 3—4 sur une échelle arbitraire fixée de 0 à 6. Dix acquisitions sont effectuées dans le foie droit en intercostal et en respiration libre. « L'élasticité relative » du tissu est déterminée et représentée

par une cartographie couleur sur l'imagerie conventionnelle en mode B. Les tissus durs apparaissent en bleu alors que les tissus mous apparaissent en rouge. Différents scores d'élasticité ont été décrits (134–136).

#### **2.4.2.2.5.5 Application et performance diagnostique**

Les applications principales sont la mesure de la fibrose hépatique et l'étude des tumeurs hépatiques.

#### **2.4.2.2.5.6 Performance diagnostique pour l'évaluation de la fibrose hépatique et base d'interprétation**

Jusqu'à présent, différents scores d'élasticité ont été proposés dans la littérature :

- Le score « d'élasticité allemand » : (compris entre 65 et 122), avec des AUROC calculées respectivement à 0,75 pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \geq 2$ ), 0,73 pour le diagnostic de fibrose sévère ( $F \geq 3$ ), et 0,69 pour le diagnostic de cirrhose (134).
- Le score « d'élasticité japonais » (compris entre 0 (bleue) et 255 (rouge)) (135) ;
- Et l'index de fibrose hépatique, avec des AUROC de 0,784 pour différencier F0-F1 de F3-F4, et de 0,803 pour différencier F0-F3 de F4 (135).
- Si les premières publications ont montré que le système RTE (real-time elastography) n'était pas plus performant que les autres méthodes non invasives, cette technologie a depuis été améliorée, et des travaux plus récents montrent des résultats plus encourageants (137,138). Colombo et al. Ont comparé les performances diagnostiques de trois techniques d'élastographie ultrasonore : ARFI, FS et un nouveau système de RTE. Pour le diagnostic de cirrhose, il n'y a pas de différence significative entre les trois techniques (AUROC calculée à 0,922, 0,934 et 0,852, respectivement pour FS, ARFI et RTE). En revanche, pour prédire une fibrose significative le FS est aussi performant que l'ARFI mais significativement plus performant que RTE (AUROC calculée à 0,897, 0,815 et 0,751, respectivement) (139). Finalement, même si les derniers résultats obtenus avec le nouveau système RT-E( real time elastography) semblent ouvrir de nouvelles perspectives pour ce type d'élastographie hépatique, cette approche est encore trop limitée pour qu'elle soit recommandée en pratique clinique.

### 3 Évaluation de la fibrose

Pour le diagnostic de cirrhose (140) :

- En cas d'hépatite C chronique isolée sans comorbidités et jamais traitée : en première intention, un test non invasif (élastographie impulsionnelle ou Fibrotest® ou FibroMètre® ou Hepascore®) est préconisé. En deuxième intention, un second test non invasif et/ou une ponctionbiopsie hépatique sont recommandés.
- En cas de co-infection VIH-VHC : en première intention, un test non invasif (élastographie impulsionnelle) est préconisé et en deuxième intention, une PBF.
- Pour toute autre étiologie : une ponction-biopsie hépatique doit être réalisée.

Pour le diagnostic de fibrose, quel que soit le stade (141), en cas d'infection chronique C chez un adulte non traité et en l'absence de cause ou de comorbidité associée, l'évaluation de la fibrose hépatique peut reposer en première intention sur la réalisation d'un test non invasif (élastographie impulsionnelle ou Fibrotest®). Les limites d'utilisation de ces deux techniques doivent être connues.

Leurs résultats doivent donc être interprétés en tenant compte du contexte et par un clinicien expérimenté. En cas de non-concordance du résultat du test non invasif avec la situation clinique, en cas d'échec technique de sa réalisation (élastographie impulsionnelle) ou en cas d'anomalie associée perturbant son interprétation (Fibrotest®), la réalisation d'une autre méthode diagnostique est nécessaire.

La réalisation de la seconde méthode non invasive validée paraît logique si elle semble réalisable et interprétable. Le recours à la PBF est également une option possible, soit d'emblée, soit en cas de discordance entre les résultats des deux tests non invasifs.

Dans les autres situations : infection chronique C chez un malade traité ou en présence de cause ou de comorbidité associée et hépatopathie chronique d'autre étiologie (en particulier **alcool** ou VHB) ou en cas d'hépatopathie de l'enfant, la seule méthode d'évaluation de la fibrose hépatique actuellement validée reste la PBF.

De même, pour la surveillance des patients atteints de maladie chronique du foie ou pour l'évaluation du résultat des traitements antiviraux :

- La répétition des deux tests (élastographie impulsionnelle/Fibrotest®) pour évaluer l'évolution des lésions hépatiques n'est pas validée à ce jour en raison de données insuffisantes
- Enfin, ces deux tests (élastographie impulsionnelle/Fibrotest®) n'ont pas encore été validés pour l'évaluation du résultat des traitements antiviraux.

### **3.1 En pratique**

Il paraît évident dans un futur proche, qu'il n'y aura pas une méthode préférentiellement utilisée mais la combinaison de plusieurs méthodes non invasives aboutissant à des algorithmes de prise en charge des patients. En effet, afin d'augmenter les performances diagnostiques, de nouvelles approches consistant à combiner les méthodes non invasives ont récemment été établies. L'algorithme de Castera combinant FS et Fibrotest® permet quant à lui d'éviter la biopsie dans 75 % des cas environ (142,143).

L'algorithme de Boursier et al. Combinant Fibromètre® et FS permet d'éviter le recours à la biopsie dans 80 % des cas (144).

Sporea et al. Ont aussi montré que la combinaison du FS et de l'ARFI permet d'augmenter la Sp pour le diagnostic de fibrose significative : ainsi, quand les deux techniques sont combinées, pour prédire ( $F \geq 2$ ), la VPP de 96,8 % et pour prédire F4 la VPN est de 94,4 %

### **3.2 Prédiction des complications liées à la cirrhose**

#### **3.2.1 Prédiction de la survenue de varices Œsophagiennes**

Différentes publications ont évalué l'intérêt du FS et de l'ARFI pour prédire la survenue d'une HTP et de VO (145–149).

Plusieurs études ont montré une corrélation significative entre les valeurs du FS et la présence de VO (145–147).

Bien que les résultats soient encourageants, les performances diagnostiques varient en fonction des études (AUROC variant de 0,76 à 0,85 pour le FS et de 0,58 à 0,9 pour l'ARFI), de même il existe de grandes variations pour les valeurs seuil.

Pour ces raisons, l'élastographie impulsionnelle ne peut pas à l'heure actuelle être utilisée pour sélectionner les patients qui doivent avoir une endoscopie. D'autres études sont donc nécessaires avec probablement dans l'avenir la combinaison de plusieurs facteurs qui permettra d'augmenter la précision diagnostique.

#### **3.2.2 Prédiction de la survenue du Carcinome hépato cellulaire**

Plusieurs travaux ont montré que le risque de développer un Carcinome hépato cellulaire (CHC), évolue de manière parallèle aux valeurs d'élasticité hépatique : les patients avec des valeurs plus élevées du FS ont un risque plus élevé de développer un CHC. De plus, les valeurs d'élasticité sont considérées comme un facteur de risque indépendant de développer un CHC (150).

Vermehren et al. ont comparé les performances diagnostiques de l'ARFI dans le foie et la rate, à celle du FS et du Fibrotest® pour prédire la survenue de CHC chez les patients cirrhotiques. Les performances diagnostiques (AUROC) pour prédire la survenue d'un CHC étaient de 0,54, 0,58, 0,56 et 0,72, respectivement pour l'ARFI dans le foie, l'ARFI dans la rate, le FS et le Fibrotest® (149).

### **3.3 Évaluation de l'efficacité de traitements antiviraux**

Plusieurs publications ont étudié l'apport des techniques d'élastographie pour évaluer l'efficacité d'un traitement antiviral et/ou anti-fibrosant en monitorant les changements « d'élasticité » hépatique dans les populations de mono-infectés VHC et VHB (151–153).

L'élasticité hépatique diminue après le traitement antiviral et ce de façon parallèle à la réponse virologique. Néanmoins, l'interprétation de ces valeurs basses reste délicate et ne doit pas modifier la prise en charge habituelle des malades.

### **3.4 Caractérisation des tumeurs hépatiques**

Seuls quelques auteurs ont étudié l'apport de l'élastographie pour caractériser les tumeurs hépatiques et différencier les tumeurs bénignes et malignes (154–160).

Le Tableau 5 résume les résultats, les conclusions et limites de chacune de ces publications. Il existe des résultats variables en fonction des publications, avec pour certains auteurs, la possibilité de différencier tumeurs bénignes et tumeurs malignes (154,156,157,159), alors que pour d'autres non (158,160).

Ces différences observées dépendent en fait d'un grand nombre de facteurs : de la proportion et du type de tumeur inclus dans chacun des deux groupes bénin et malin, de l'homogénéité ou non de la tumeur ; de la composition de la tumeur, des régions où sont effectuées les mesures, en particulier avec le système ARFI où la ROI est de petite taille. Nous avons corrélé les valeurs quantitatives d'ARFI obtenues dans chaque type tumoral avec les données histologiques, montrant que d'importantes variations des mesures d'ARFI peuvent être observées entre chaque type tumoral mais aussi au sein d'une même tumeur, en raison de l'hétérogénéité tissulaire (160). Ces variations sont d'autant plus marquées que la tumeur est volumineuse et hétérogène. Les mesures d'élastographie sont en effet très dépendantes de la composition tissulaire (nécrose, remaniements hémorragiques, présence de contingent colloïde, congestion, distension sinusoidale, péliose, fibrose. . .) fréquemment observés dans les tumeurs, qu'elles soient bénignes ou malignes à des proportions variables (Figure 9). Les traitements (chimiothérapie, anti-angiogénique...) peuvent aussi modifier la dureté tumorale et du foie adjacent.

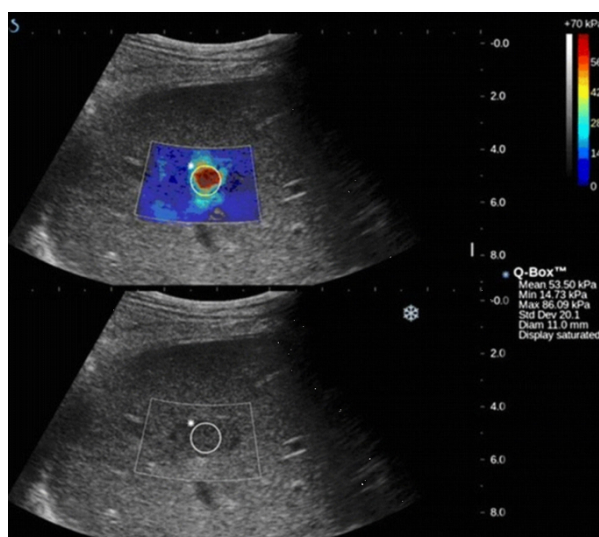


Figure 9: Élastographie shear- wave

Exemple d'un cholangiocarcinome La cartographie couleur en mode d'élastographie Shear Wave retrouve une lésion dure (rouge) au sein d'un foie « mou » (bleu). La moyenne d'élasticité obtenue par la Q-box est de 53,5 kPa ( $\pm 20$ ) (159).

## 4 En pédiatrie

Étant donné que les études montrent des résultats similaires concernant la mise en œuvre et la précision comme chez l'adulte, l'utilisation de l'élastographie comme outil de suivi chez les enfants semble être faisable, et peut être complémentaire à l'échographie en mode B, des examens biologiques sanguins et de l'examen clinique dans le suivi des enfants atteints d'hépatopathies chroniques, et probablement ses indications seront larges notamment :

- Dans les cholestases néonatales où certaines études ont montré une élévation significative des valeurs d'élastographie hépatique dans l'atrésie des voies biliaires en comparaison avec les autres cholestases néonatales (161,162).

Cependant des valeurs normales d'élastographie ne permettent pas d'exclure le diagnostic d'AVB et d'autres causes de cholestase néonatale peuvent s'associer à des valeurs élevées de dureté du foie.

- Chez le prématuré, l'élastographie permet une meilleure prédiction des prématurés avec RCIU enclins à développer une cholestase durant les 1ères semaines de vie (163).

L'élévation précoce des valeurs de dureté du foie après l'intervention de Kasai permettrait le diagnostic de la fibrose hépatique (164) et pourrait donc constituer un élément pronostique pour l'hypertension portale et la survie sans greffe hépatique.

L'élastographie pourrait permettre d'éviter la biopsie pour le suivi évolutif et l'évaluation sous traitement. Cette évaluation peut s'appliquer au suivi des foies cardiaques (après chirurgie des cardiopathies par exemple (165,166) des atrésies de voies biliaires après chirurgie de Kasai (167), en cas de mucoviscidose (168–170), de maladie de Wilson (171).

En l'absence de maladie connue, l'élastographie du foie pourrait aider au dépistage d'une anomalie hépatique et à la décision pour la réalisation d'une biopsie dans un but diagnostique notamment en cas d'anomalies biologiques minimales ou modérées.

-Suivi longitudinal des transplantés hépatiques :

La cinétique des valeurs d'élastographie hépatique après transplantation a été décrite chez quelques patients essentiellement adultes dans la littérature (172).

En l'absence de complication, l'élasticité hépatique est augmentée la première semaine post-greffe puis diminue progressivement durant les semaines suivantes, pour atteindre des valeurs proches de la normale dès la 4ème semaine post-greffe. La connaissance de cette cinétique permettrait un monitoring de la dureté du greffon à la phase précoce de la greffe, et au cours du suivi à distance.

En effet l'élasticité du foie peut augmenter en raison de complications post-greffes comme : l'inflammation lors d'un rejet ou d'une infection, une obstruction à la vidange veineuse (sténose hépatique ou cave), une cholestase lors d'un obstacle biliaire (172,173) .

Lors du suivi à long terme des transplantés hépatiques, l'élastographie ultrasonore peut permettre d'évaluer la fibrose du greffon (174,175).



## **Partie pratique**

## **Objectifs de l'étude**

---

## 1 Objectif principal

- Déterminer l'exactitude diagnostique et la corrélation dans l'évaluation de la fibrose hépatique entre la méthode non invasive d'élastographie impulsionnelle ultrasonore « la 2D-SWE » et la méthode invasive « la ponction biopsie hépatique » chez des enfants suivis ou suspects d'hépatopathies.
- Déterminer l'exactitude diagnostique et la corrélation dans l'évaluation de la fibrose hépatique entre la méthode non invasive d'élastographie impulsionnelle mécanique « le Fibroscan® » et la méthode invasive « la ponction biopsie hépatique » chez des enfants suivis ou suspects d'hépatopathies.
- Déterminer l'exactitude diagnostique et la corrélation dans l'évaluation de la fibrose hépatique de l'APRI test.

Répondre à l'objectif principal, en ayant déterminé l'aspect de la corrélation nous permet d'évaluer l'équivalence diagnostique de la fibrose hépatique entre les méthodes non invasives et la méthode invasive (PBF), suggérant ainsi l'usage de ces méthodes en pédiatrie.

Aussi, déterminer l'exactitude diagnostique de ces méthodes nous permet non seulement d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des enfants présentant une hépatopathie chronique, en incriminant les valeurs d'élasticité hépatique dans un faisceau d'arguments diagnostiques cliniques, biologiques et radiologiques, mais aussi de répéter l'évaluation de la fibrose dans le temps avec sécurité.

## 2 Objectifs secondaires

- Décrire les indications, contre-indications et les complications de la PBF dans notre série.
- Évaluer La place de l'élastographie dans le diagnostic des atrésies des voies biliaires.
- Décrire le profil clinique et les moyens diagnostiques des atrésies des voies biliaires dans notre série.
- Décrire les causes du retard diagnostique des atrésies des voies biliaires.
- Décrire le profil clinique et évolutif des cholestases intrahépatiques familiales progressives dans notre série.

## **Patients et méthodes**

## 1 Type de l'étude

Étude transversale, comparative, monocentrique, avec un recrutement prospectif.

## 2 Durée de l'étude

- Recensement prospectif sur deux ans : 23/12/2018 au 23/12/2020.

## 3 Taille de l'échantillon

Pour une puissance à 90% et un risque alpha bilatéral à 5% dans un calcul de corrélation, il est nécessaire d'inclure au minimum 38 patients selon la formule suivante (176) :

$$\text{Total sample size} = N = [(Z\alpha + Z\beta) / C]^2 + 3 = 38$$

$$Z\alpha = 1.96 \text{ pour } \alpha = 0.05 \text{ ou } 5\%$$

$$Z\beta = 1.2816 \text{ pour } 1 - \beta = 90\%$$

$$C = 0.5 * \ln[(1+r) / (1-r)]$$

**r est le coefficient de corrélation attendu (r=0.5)**

## 4 Population cible

### 4.1 Critères d'inclusion

- Enfants âgés de 01mois-15ans, suivi et/ou hospitalisés au service de pédiatrie'' B'' CHU Constantine pour pathologies hépatiques.
- Enfants âgés de 01mois-15ans suivis et/ou hospitalisés au service de pédiatrie'' B'' CHU Constantine pour hypertension portale.
- Délai de réalisation entre la PBF et l'élastographie est de moins de 03 mois.
- Elastographie valide: IQR/Mesures valides <30%.

### 4.2 Critères de non-inclusion

- Opposition des parents ou du sujet lui-même (adolescents) à la réalisation de la PBF.

### 4.3 Critères d'exclusion

- Délai entre la réalisation de la PBF et l'élastographie dépassant les 03mois.
- Orientation diagnostique vers autres pathologies hépatiques non fibrosantes.

---

## 5 Déroulement de l'étude

- Ont été inclus les enfants ayant une hépatopathie potentiellement fibrosante au stade ou non d'hypertension portale âgés de 01mois-15ans.
- Ces enfants ont bénéficié d'une PBF, élastographie impulsionnelle mécanique Fibroscan®, élastographie impulsionnelle ultrasonore 2D-SWE.
- Le délai entre les différents examens ne doit pas dépasser les 03mois.
- La PBF était réalisée au service de pédiatrie " B " CHUC sous anesthésie locale ou au service de pédiatrie de l'hôpital militaire " HMRUC " si une sédation était nécessaire.
- La lecture Anatomopathologique de la pièce de la PBF, était réalisée au service Anapath CHU Constantine ; aucun renseignements cliniques ou paracliniques n'a été attribué au médecin, la classification de la fibrose était basée sur le score METAVIR, allant de F0 à F4.
- Le Fibroscan® et la 2D-SWE étaient réalisés par des opérateurs différents (respectivement un gastroentérologue et un radiologue), sans que les résultats de l'un ou de l'autre examen ne soit connu à priori.
- Les enfants ayant une contre-indication à la PBF ; un taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm<sup>3</sup> avec une ascite, ont été considéré au stade de cirrhose et donc à un stade avancé de fibrose F4.
- Les autres examens biologiques entre autres l'APRI test et la fibroscopie digestive haute sont analysés s'ils sont réalisés dans ce délai de 03 mois.
- Le diagnostic des PFIC était retenu dans notre étude sur l'association de cholestase à GGT normale, la présence de prurit et l'élévation du taux des acides biliaires dans le sang.
- La différenciation entre PFIC 1 et 2 s'est basée sur l'anamnèse (âge du début), la clinique (signes accompagnateurs diarrhées, retard statural ...) la biologie et la PBF quand c'est possible (l'immuno-marquage de la PBF ne se fait malheureusement pas (MEE de le BSEP).
- L'évaluation du prurit dans le groupe des PFIC était étudiée sur l'échelle de Whitington (0, aucun ; 1+, frottement ou grattage léger en l'absence de distraction ; 2+, grattage actif sans abrasions cutanées évidentes ; 3+, abrasions évidentes ; 4+, mutilations cutanées, hémorragie et cicatrices évidentes)
- Le diagnostic de déficit de synthèse des acides biliaires primaires a été retenu sur l'association d'une cholestase à GGT normale sans prurit, un taux des acides biliaires normal ou bas et confirmé par la présence d'acides biliaires anormaux dans les urines.

- Dans le groupe des atrésies des voies biliaires, on a étudié l'aspect clinique « la décoloration des selles », le taux de GGT, les données de l'échographie abdomino-pelvienne, les données de la PBF, les données de l'élastographie.
- Le délai diagnostique était défini par le délai entre les premiers symptômes et l'âge au diagnostic.
- La définition du succès du Kasai était basée dans notre étude sur la disparition de l'ictère, la recoloration des selles, et la normalisation du taux de BRB au bout de 03mois de l'intervention.
- Le diagnostic d'HTP était porté sur les données de l'échographie et de l'échodoppler.
- Le diagnostic de cirrhose était porté sur les données de l'étude anatomopathologique.

## 6 Modalités de réalisation des examens

### 6.1 La ponction biopsie du foie

La PBF était réalisée au service de pédiatrie B en unité d'exploration sous anesthésie locale, ou au service de pédiatrie HMRUC, si une sédation est indiquée ou si l'enfant ouvre droits aux soins au niveau de l'HMRUC.

La biopsie était réalisée à l'aiguille fine'' hépafix Lueur Lock (18G soit 1,6 mm, 16 G soit 1,8 mm), le malade est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche modéré, le bras droit en abduction maximale. Les limites du foie sont déterminées par la percussion et la palpation, Le point de ponction se situe en pleine matité hépatique sur la ligne médio-axillaire. Après désinfection de la peau, cet espace est infiltré plan par plan à l'aide d'un anesthésique local (lidocaïne 2%) jusqu'à la capsule de Glisson, l'aiguille passant au bord supérieur de la côte inférieure. Une petite incision cutanée est effectuée par le bistouri. L'aiguille à biopsie est introduite dans l'espace intercostal puis rapidement enfoncée dans le foie sur une profondeur de 3 à 3,5 cm. L'aiguille comporte un couperet qui, en coulissant, découpe une carotte hépatique. Puis l'aiguille est retirée. L'enfant est surveillé à l'hôpital pendant 24H.

Les pièces des biopsies hépatiques ont été adressées au service d'Anatpath CHUC avec une fiche nominative sans qu'il y'ait de renseignements cliniques et/ou para cliniques notamment biologiques et élastographiques.

L'analyse histologique et le degré de la fibrose est établi selon le score METAVIR :

- F0 : pas de fibrose ;

- F1 : élargissement fibreux des espaces portes ;
- F2 : discrets septas fibreux ;
- F3 : nombreux septas fibreux ;
- F4 : cirrhose.

**Les données relevées pour l'étude ont été :** le stade histologique METAVIR, la qualité du prélèvement histologique, le nombre de passage, les complications survenues dans les 24 heures suivant la PBF.

## 6.2 Le Fibroscan

Le Fibroscan® est réalisé selon les procédures habituelles du service de gastroentérologie, hépatologie du CHUC.

Il est effectué sur un appareil standard (EchoSens) à l'aide de la sonde M.

Le patient étant allongé dos à plat, le bras droit en abduction et la main droite posée en arrière de la tête si possible. Une impulsion mécanique indolore est appliquée par la sonde en regard du foie au dernier ou avant dernier espace intercostal droit, au niveau médio-axillaire, Dix mesures seront réalisées et moyennées par l'appareil après contrôle interne de validité.

**Les données relevées ont été :** l'élasticité hépatique exprimée en kPa, le stade de fibrose évalué par l'opérateur, le nombre de mesures réalisées, le type de sonde utilisée,

Les normes de valeur utilisées seront celles publiées par Fitzpatrick et al. (122) chez l'enfant atteint d'hépatopathie : en se référant à la classification histologique METAVIR,

Le stade F0 correspond à une élasticité < 6,1kPa ;

Le stade F1 est compris entre 6,1kPa et 6,9kPa,

Le stade F2 entre 6,9kPa et 7,5kPa,

Le stade F3 entre 7,5kPa et 14,1kPa ;

Le stade F4 correspond à une élasticité >14,1kPa.

L'opérateur procède aux mesures et à leur interprétation sans connaissance de l'examen clinique, des résultats de la biologie, des résultats de la 2D-SWE et de l'éventuelle PBF. Les résultats sont transmis au médecin référent de l'enfant.

## 6.3 Échographie couplée à la Shear-wave deux dimensions :

La 2D-SWE est réalisée lors des échographies abdominales prévues pour le diagnostic ou le suivi de patients suspects ou atteints de pathologies hépatiques (service radiologie CHUC et/ou Centres d'imageries médicales privés).



Elle sera effectuée par un opérateur entraîné, sur un échographe Applio 500 (Toshiba Medical) avec la sonde abdominale PVT 375 BT/SC.

Une impulsion ultrasonore est émise à l'aide du transducteur échographique en regard du foie au niveau intercostal droit sous la ligne médio-axillaire, l'enfant est à jeun, positionné dos à plat avec si possible le bras droit sous la tête pour dégager l'hypochondre droit. 10 mesures sont réalisées par patients.

La mesure hépatique est couplée au doppler pour évaluer l'hypertension portale.

**Les données relevées ont été :** les valeurs d'élasticité hépatique exprimée en kPa et le stade de fibrose évalué par l'opérateur, présence ou pas d'hépatomégalie, la présence ou pas d'HTP à l'écho doppler.

En l'absence de normes de valeurs établies dans la littérature chez les enfants atteints d'hépatopathies, nous utiliserons celles fournis par le constructeur (Toshiba) : mis en rapport avec la classification histologique METAVIR,

Le stade F0 correspond à une élasticité <7kPa,

Le stade F1 est compris entre 7kPa et 9kPa,

Le stade F2 entre 9kPa et 11,5 kPa,

Le stade F3 entre 11,5kPa et 14,5kPa,

Le stade F4 est >14,5kPa.

L'opérateur procédera aux mesures et à leur interprétation sans avoir connaissance des résultats du Fibroscan® et de l'éventuelle PBF. Les résultats seront transmis au médecin référent de l'enfant.

## 6.4 La biologie

Les examens biologiques seront demandés dans le cadre du diagnostic initial ou du suivi des enfants, ils comportent essentiellement : TGO, TGP, PAL, GGT, BRBT, BRBD, TP, glycémie, taux d'Albumine, dosage des Acides biliaires totaux, taux d'alphafoetoprotéine, taux de plaquettes.

L'APRI test témoigne de l'HTP, il est calculé selon la formule :

$$\text{(ASAT / limite supérieure de la normal} \times 100) / \text{Taux de plaquettes (177,178).}$$

Ce test a une valeur prédictive négative fiable pour une maladie hépatique avancée (13,177–179).

La fibroscopie digestive haute, à la recherche de varices œsophagienne, était analysée si elle était pratiquée dans le délai de 03 mois de réalisation des différents examens.

## 7 Recueil des données

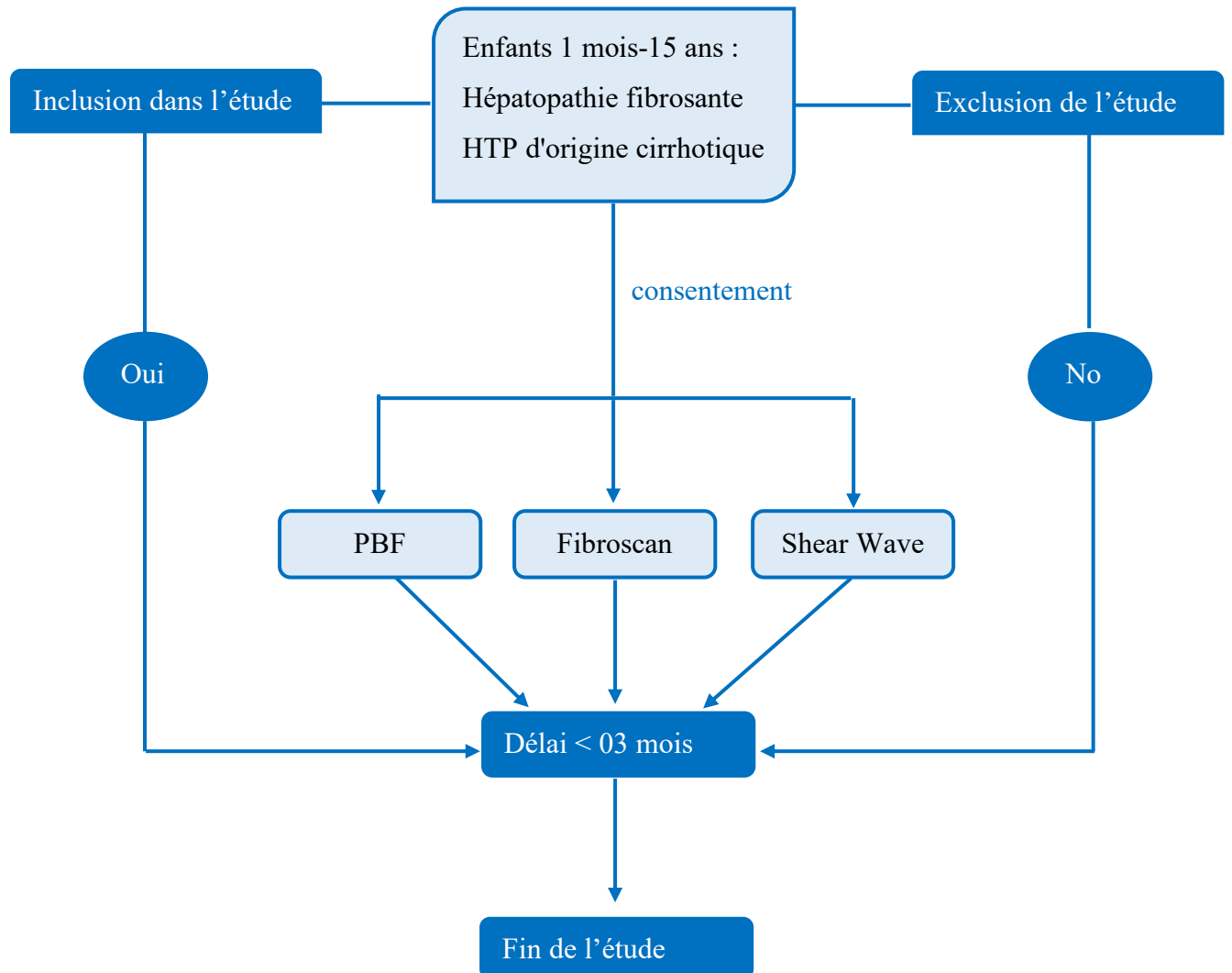
On a élaboré un questionnaire comportant les données suivantes (annexe 1)

- Données socio-démographiques
- Données socio-économiques.
- Données concernant la maladie hépatique.
- Résultats des données de l'examen clinique, du bilan sanguin, APRI test, score METAVIR, données de l'échographie couplée à la 2D-SWE, données du fibroscan, données de la fibroscopie digestive haute, autres ....

## 8 Considérations éthiques :

- Un consentement préalable éclairé et libre pour la PBF était demandé aux parents après avoir expliqué les modalités de réalisation de l'examen, les complications possibles de cette technique, et que le dossier médical était inclus dans une étude scientifique sans qu'il y'ait divulgation des données civiles de l'enfant. (Annexe2).
- On a obtenu un accord explicite du comité d'éthique local du CHUC pour la réalisation de ce travail de thèse (Annexe 5).

## 9 Schéma de l'étude



## 10 Analyse des données

La saisie des données s'est effectuée sur Excel, et l'analyse statistique a été faite sur le logiciel SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) version 26.

Différentes analyses statistiques ont été utilisées :

- Application d'un test de normalité (Kolmogorov-Smirnov) sur la distribution des variables continues pour pouvoir faire le choix entre la représentation en Moyenne±Ecart-typet ou Médiane [Min, Max].
- Mesures de l'exactitude du test diagnostique :

- Mesures de validité du test diagnostique ont été évaluées par la sensibilité (Se), la spécificité (SP), la valeur prédictive négative (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP).
- Mesures de fiabilité du test diagnostique ont été évaluées à l'aide du coefficient de corrélation intra-classe (ICC) et de l'indice Kappa ( $\kappa$ ).
- Selon Landis et Koch (180), les valeurs de l'indice kappa inférieures à 0,40 doivent considérer le niveau d'agrément comme médiocre, entre 0,41 et 0,60 comme moyen, entre 0,61 et 0,80 comme bon et supérieures à 0,81 doivent être considérées très bonne (181).
- Le Niveau de corrélation est faible quand le coefficient de corrélation intra-classe (CCI) est inférieur à 0,60, satisfaisant quand l'CCI est compris entre 0,60 et 0,79, et bonne quand l'CCI est compris entre 0,80 et 1,00 (182).
- L'CCI retenu dans cette étude est calculé selon le « modèle à effets aléatoires bidirectionnels » et de type « accord absolu » (183).
- Pour examiner la corrélation entre les méthodes invasives et non invasives, nous avons utilisé le coefficient de corrélation de Spearman. Selon la classification de Hully (184), si la valeur du coefficient de Spearman est supérieure à 0,6, la corrélation est considérée comme forte.
- Les performances diagnostiques des méthodes non invasives sont évaluées par l'estimation de l'aire sous la courbe ROC (AUROC).
- Un outil diagnostique est défini comme parfait lorsque l'AUROC est estimée à 100 %, excellent si l'AUROC est supérieure à 90 %, et bon si l'AUROC est supérieure à 80 % (185).
- Avec la courbe ROC, on a calculé les meilleurs seuils du Fibroscan et 2D-SWE pour le diagnostic de fibrose significative ( $F \geq 2$ ), de fibrose sévère ( $F \geq 3$ ), et de cirrhose (F4). Les meilleurs seuils (Cut-off) sont ceux qui correspondent à la valeur maximale de la somme (sensibilité + spécificité).
- L'AUROC est calculée pour les paires des stades de fibroses comme suit : F2 versus F0+F1 ; F3 versus F0+F1+F2 ; F4 versus F0+F1+F2+F3.
- Le score METAVIR est utilisé comme le gold standard.
- Comparaison des pourcentages par test Khi-2
- Degré de signification retenu :  $p < 0,05$

## **Résultats**

## 1 Description générale :

### 1.1 Répartition totale des malades

Nous avons colligé 97 malades dont :

Nombre des malades inclus : 88

Nombre des malades non inclus : 07

Nombre des malades exclus : 02

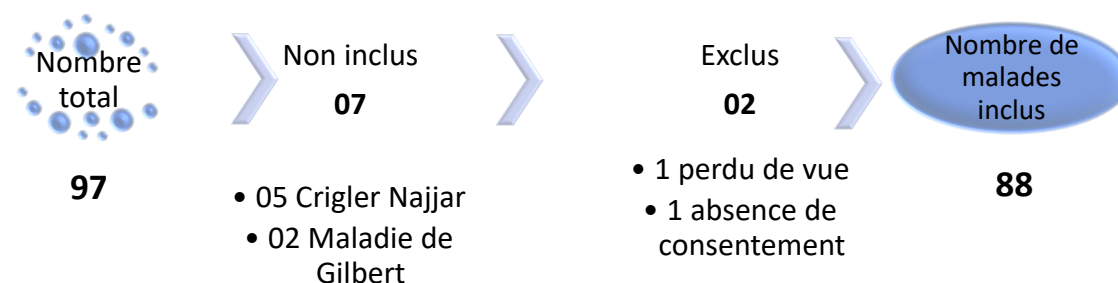


Figure 10: Diagramme de flux

### 1.2 Répartition selon la réalisation des examens

Tableau 3: Répartition selon les examens

	<b>PBF</b>	<b>SWE</b>	<b>FS (mesures valides)</b>	<b>APRI test</b>
<b>N</b>	74	88	47	88
<b>Pourcentage%</b>	84.09	100	53.4	100

Tous les malades ont bénéficié d'une SWE (100%), 74(84.09%) malades ont bénéficié d'une PBF, et 47(53.40%) malades ont bénéficié d'un fibroscan et l'APRI test était calculé chez tous les malades (88malades).

### 1.3 Répartition selon le nombre de mesures

Tableau 4: Répartition selon le nombre de mesures valides de l'élastographie

	Échecs	mesures valides=10	mesures valides8-10	Mesures valides <8	Total des mesures valides	IQR
<b>FS</b>	16	21	20	06	47	<30%
<b>SWE</b>	0	80	8	0	88	<30%

On a pu obtenir des mesures valides 8-10 chez tous les malades (88) avec la 2D-SWE, cependant les mesures valides au FS étaient moins représentatives.

### 1.4 Répartition en fonction du sexe

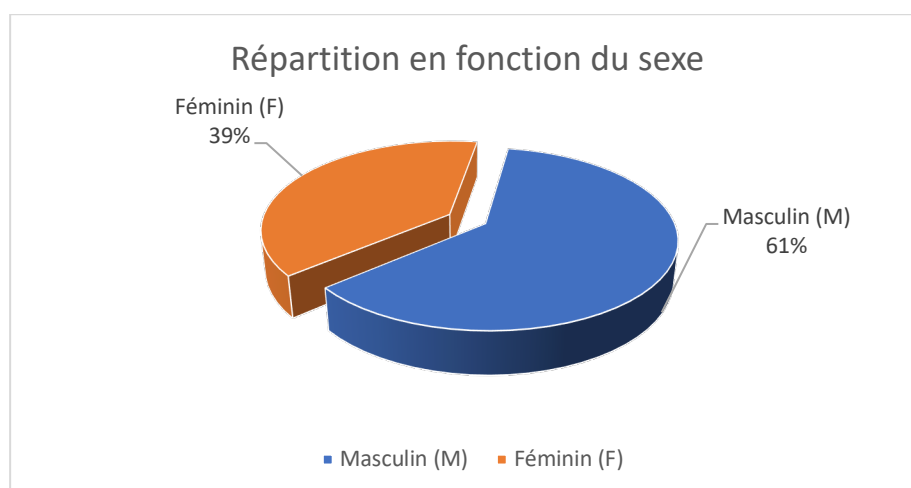


Figure 11: Répartition selon le sexe

Parmi les 88 patients, il y a 54 (61 %) Masculin et de 34 (39 %) Féminin, soit une sex-ratio H/F de 1.59.

### 1.5 Répartition en fonction de l'âge

Tableau 5: Répartition selon la médiane d'âge

	Nombre	Médiane	Min	Max
<b>Age (mois)</b>	88	38.12	1.3	168

L'âge des 88 patients variait entre 1,3 mois et 14 ans, et 50 % d'entre eux avaient moins de 38,12 mois.

## 1.6 Répartition selon les tranches d'âge

Tableau 6: Répartition selon les tranches d'âge

	Les tranches d'âge (mois)					Total
	1-3	3-12	12-24	24-60	60-180	
<b>Nombre</b>	21	24	8	17	18	88
<b>Pourcentage%</b>	23,9	27,3	9,1	19,3	20,5	100

Le Tableau 6 montre que la majorité des patients ont moins de deux ans (60.3%).

## 1.7 Répartition selon l'origine

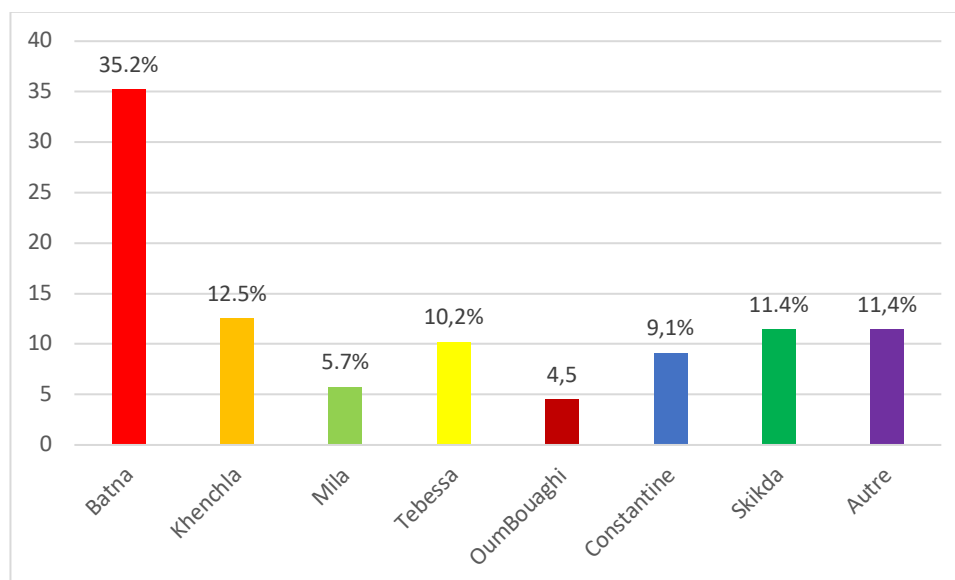


Figure 12: Répartition selon l'origine

La majorité des patients semblent originaire de l'extérieur de Constantine, en particulier de la wilaya de Batna (35.2%), comme l'illustre la Figure 12.



## 1.8 Répartition selon la consanguinité

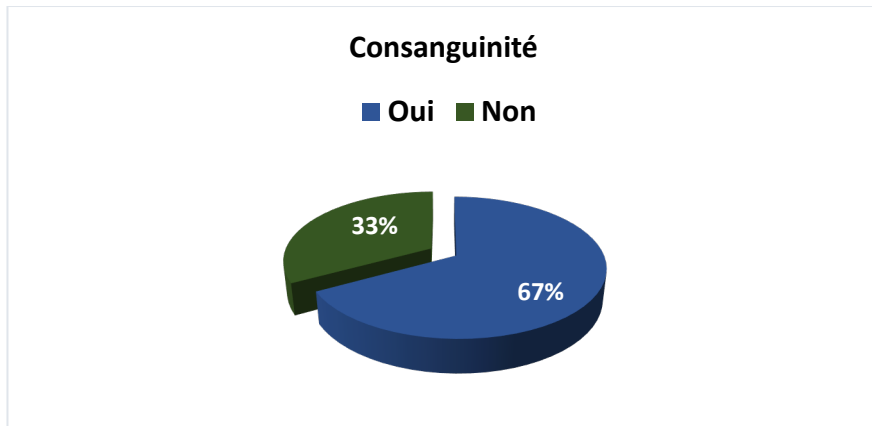


Figure 13: Répartition selon la consanguinité

La Figure 13 montre clairement que la plupart des patients sont issus de mariages consanguins.

## 1.9 Répartition selon les antécédents personnels

Tableau 7: Répartition selon les antécédents personnels

ATCDS	Pas d'antécédents	Prématurité	Maladie cœliaque	Malaises	FIV	Total
<b>Nombre</b>	82	3	1	1	1	88
<b>Pourcentage %</b>	93,2	3,4	1,1	1,1	1,1	100

Aucun antécédent pathologique particulier n'a été souligné chez la plupart des patients (93.2%).

## 1.10 Répartition selon les antécédents familiaux

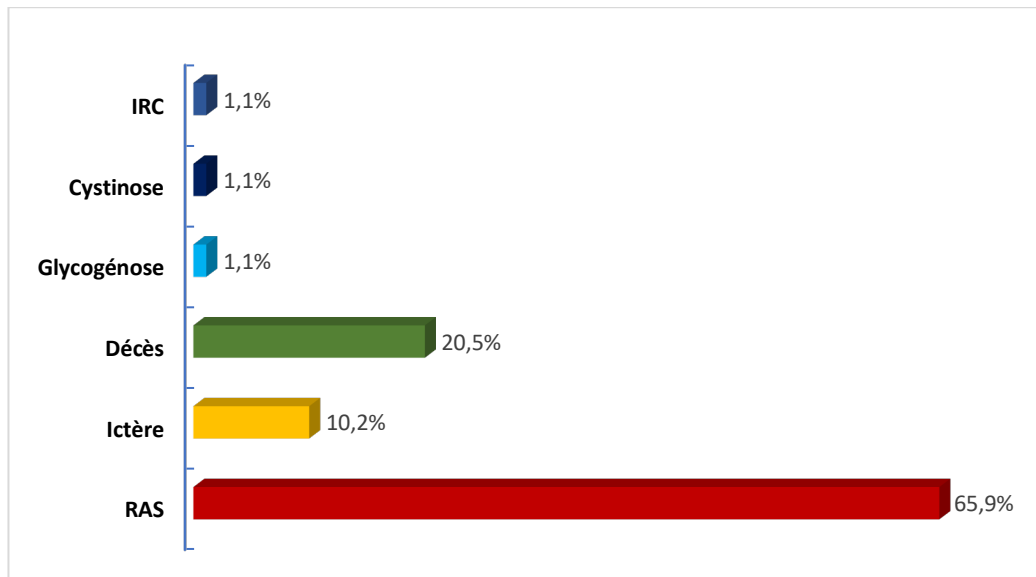


Figure 14: Répartition selon les antécédents familiaux

Chez 65.9% des malades aucun antécédent familial particulier n'a été retrouvé néanmoins on note dans 20.5% la notion de décès dans la fratrie par pathologies hépatiques.

## 1.11 Répartition selon les symptômes hépatiques

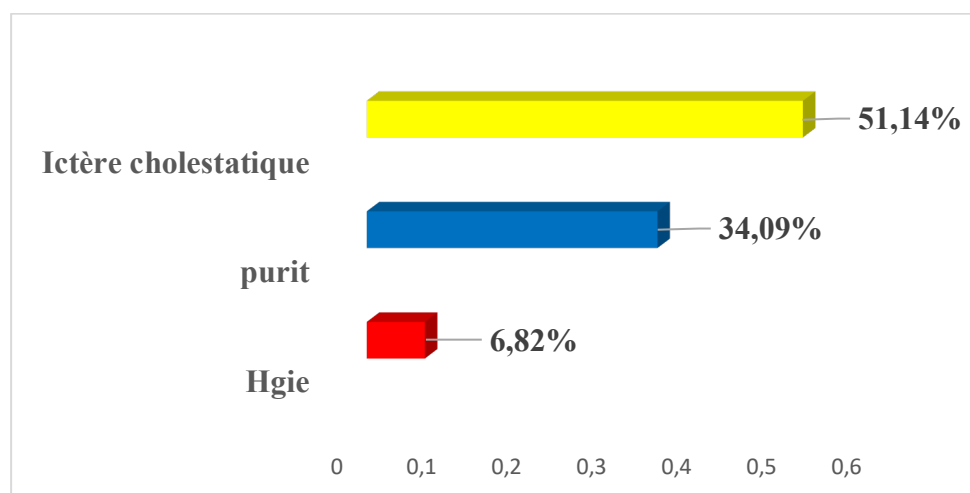


Figure 15: Répartition selon les symptômes hépatiques

L'ictère cholestatique est le symptôme dominant.

## 1.12 Répartition selon les symptômes extra hépatiques

Tableau 8: Répartition selon l'examen et les symptômes extra hépatiques

Symptômes	RAS	Diarrhées	Retard PM	Pneumopathies récidivantes	Facies particulier	Souffle cardiaque	Total
Nombre	65	12	5	1	3	2	88
Pourcentage%	73,9	13,6	5,7	1,1	3,4	2,3	100

Les symptômes extra hépatiques sont dominés par les diarrhées chroniques chez 13.6% des enfants

## 1.13 Répartition selon les données de l'examen clinique

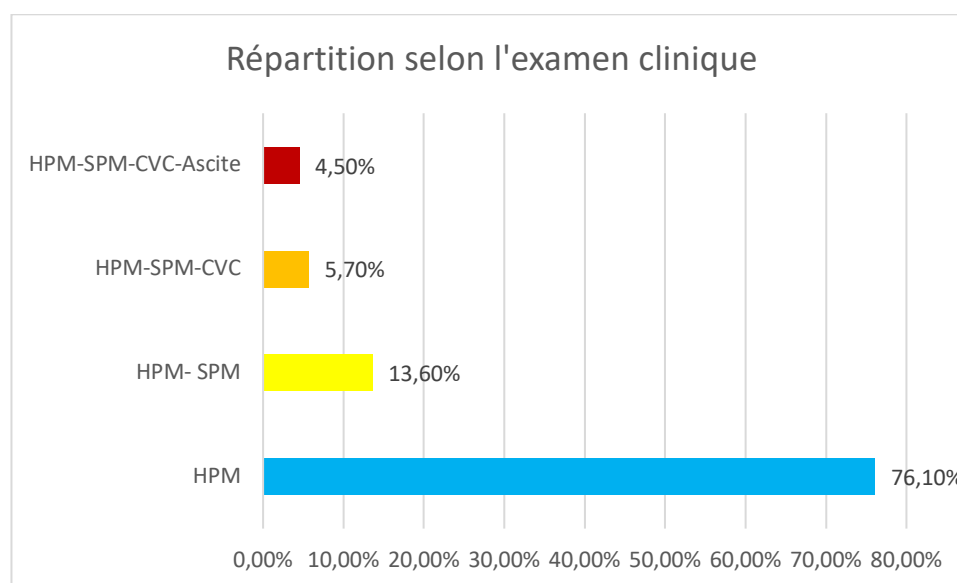


Figure 16: Répartition selon les données de l'examen clinique

L'hépatomégalie était retrouvée dans 76.10%.

## 1.14 Répartition selon les données biologiques

Tableau 9: Répartition selon les données biologiques

<b>Bilans</b>	<b>TGO UI/L</b>	<b>TGP UI/L</b>	<b>PAL UI/L</b>	<b>GGT UI/L</b>	<b>BRB Tmg/L</b>	<b>BRB Dmg/L</b>	<b>Gly G/L</b>	<b>TP %</b>	<b>Alb G/L</b>
<b>Médiane</b>	448,96	502,49	1551	229	110	84,5	0,8	80	32
<b>Min</b>	11	29	55	6,89	2,0	0,45	0,3	13	21
<b>Max</b>	1654	1234	9879	776	388	234	1,7	100	46
<b>N</b>	88	88	88	88	88	88	88	88	88

Tableau 10: Répartition selon les données biologiques

<b>Bilans</b>	<b>Acides biliaires</b>	<b>FactV (%)</b>	<b>AFP UI/L</b>	<b>Plaquet tes</b>	<b>Calcémi e mg/l</b>	<b>Phospho rémie</b>	<b>Chol g/l</b>	<b>TG g/l</b>	<b>Vit D3 ng/ml</b>
<b>Médiane</b>	261	40	1734	824	88,0	36,2	2,3	2,0	20.9
<b>Min</b>	2	20	0.03	53	65	23	0.34	0.4	3.09
<b>Max</b>	987	73	23456	57000	100,0	53.4	4.78	10,9	49
<b>N</b>	33	7	59	88	88	88	88	88	39

Tous les malades présentent un syndrome biologique de cytolyse et de cholestase selon les données biologiques, Tableau 9

## 1.15 Répartition selon le degré de fibrose

Tableau 11: Répartition selon le degré de fibrose

Degré de fibrose	METAVIR	FS	SWE
F0	1	3	8
F1	2	3	5
F2	14	10	13
F3	18	4	15
F4	39	27	47
N	74	47	88

Selon le score METAVIR, la plupart des patients sont cirrhotiques (44.59%). Alors que ceux qui présentent une fibrose significative et sévère constituent 24% et 18%, aussi le nombre de malades cirrhotique est très élevé avec les deux autres méthodes FS, SWE.

## 2 Objectif principal

### 2.1 Valeurs des degrés d'élasticité

Tableau 12: valeurs d'élasticité hépatique

Degrés de fibrose	SHEAR-WAVE	FibroScan
<b>F0</b>	5.03 (4.30-5.07)	4.30 (4.09- 4.71)
<b>F1</b>	5.72 (4.86-6.00)	6.20 (5.60- 6.70)
<b>F2</b>	7.10 (6.19-7.30)	6.30 (5.60-7.04)
<b>F3</b>	8.00 (7.60-8.70)	10.20 (7.20- 12)
<b>F4</b>	14.90 (12.60-19.60)	27.30 (16.80- 40.80)
<b>Total</b>	88	47

Les données du Tableau 12 révèlent clairement que les valeurs d'élasticité hépatique augmentent avec l'augmentation du degré de fibrose, et que la valeur la plus élevée de cette élasticité est chez les cirrhotiques(F4).

### 2.2 Étude de validité de l'élastographie

#### 2.2.1 Validité du FibroScan

Tableau 13: Sensibilité et spécificité du FS comparé au METAVIR

	<b>F0</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>
<b>Sensibilité %</b>	100	75.00	99.3	86.7	94.4
<b>Spécificité %</b>	97.3	91.4	96.7	89.5	85.7
<b>VPN</b>	100	96.97	90.62	89.19	97.14
<b>VPP</b>	66.66	50.00	85.71	80.95	100

Le Tableau 13, a montré une bonne sensibilité, spécificité et valeurs prédictives positives et négatives dans la détection de la cirrhose.

## 2.2.2 Validité de la Shear-Wave

Tableau 14: Sensibilité et spécificité de la SWE comparé au METAVIR

	<b>F0</b>	<b>F1</b>	<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>
<b>Sensibilité %</b>	66.67	50.00	99.67	87.14	93.94
<b>Spécificité %</b>	92.96	98.53	98.18	91.67	85.37
<b>VPN</b>	98.51	95.71	90.00	90.16	94.59
<b>VPP</b>	68.57	75.00	92.31	90.54	83.78

La Shear -Wave a montré une bonne spécificité et valeurs prédictives négatives pour la détection des fibroses hépatiques importantes ( $\geq F2$ ), sévères ( $\geq F3$ ) et cirrhoses (F4).

En outre, cette technique montre une forte sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négative, pour la détection de la cirrhose (F4).

## 2.3 Analyse de Corrélation de l'élastographie

### 2.3.1 La corrélation entre Fibroscan et PBF

Comme l'illustre la Figure 17, il existe une corrélation linéaire positive forte ( $r = 0,921$ ,  $p < .05$ ) entre PBF et Fibroscan

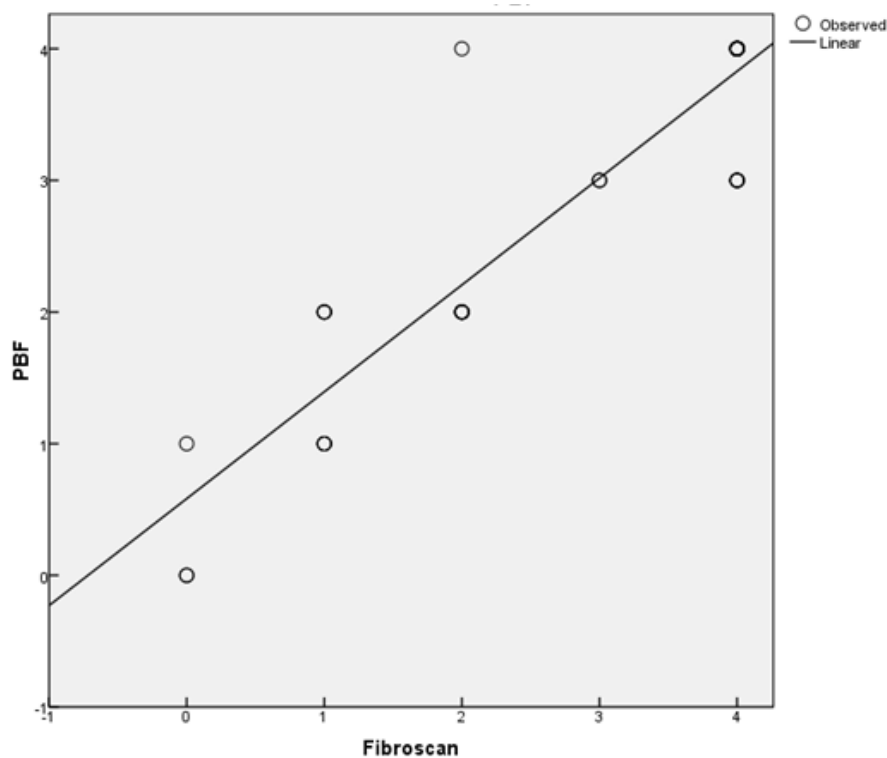


Figure 17: Nuages de points indiquant la relation entre PBF et Fibroscan

### 2.3.2 La corrélation entre PBF et 2D-sSWE

La Figure 20 a révélé une forte corrélation linéaire positive ( $r = 0,932$ ,  $p < .05$ ) entre Fibroscan et 2D-SWE

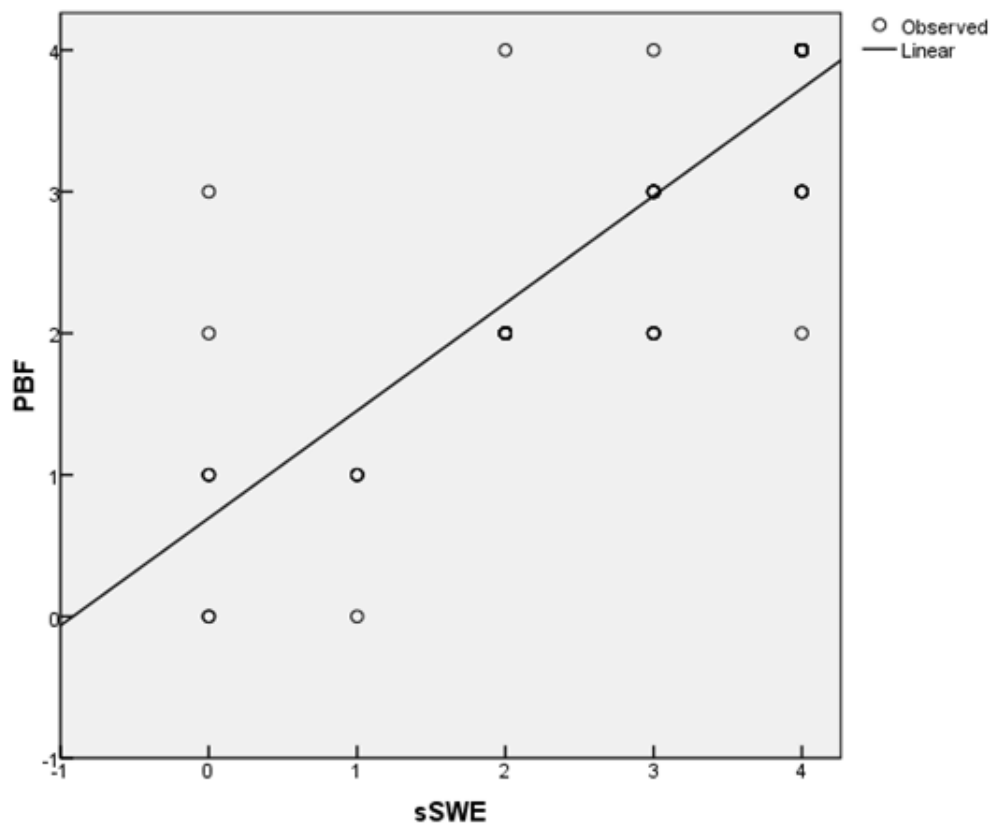


Figure 18: Nuages de points indiquant la relation entre PBF et 2D-sSWE

## 2.4 Fiabilité de l'élastographie

### 2.4.1 Fiabilité du Fibroscan

Le niveau de concordance entre Fibroscan et PBF a été jugé excellent (coefficient de corrélation intra classe=0,915,  $p < .05$ ). Par ailleurs, un test d'accord Kappa a montré un accord fort entre les deux technique (coefficient Kappa de 0,662 ( $p < .05$ )).

Tableau 15: Fiabilité du Fibroscan

Les coefficients	Valeur de coefficients	La valeur du p	Les effectifs
Intra classe	0.915	9.35E-17	31
Kappa	0.662	1.78E-13	31



## 2.4.2 Fiabilité de 2D-sSWE

Le niveau de concordance entre 2D-sSWE et PBF a été jugé excellent (coefficient de corrélation intra classe=0,850,  $p < .05$ ). Par ailleurs, un test d'agrément Kappa a révélé une concordance forte entre les deux approches (coefficient Kappa= 0.649,  $p < .05$ ).

Tableau 16: Fiabilité de 2D-sSWE

Les coefficients	Valeur de coefficients	La valeur du p	Les effectifs
Intra classe	0.850	4.06E-22	74
Kappa	0.649	3.46E-22	74

## 2.5 Performance diagnostique de l'élastographie

### 2.5.1 Performance diagnostique de FibroScan

Tableau 17: La performance diagnostique de FibroScan

	Seuils en (Kpa)	AUROC	Sensibilité	Spécificité	P
F $\geq$ F2	5.75	0.806	0.778	0.833	<0.016
F $\geq$ F3	7.9	0.978	1.00	0.93	<0.0001
F=F4	13,32	0.898	0.833	0.857	<0.0001

Les données du Tableau 17 montrent que l'aire sous la courbe ROC(AUROC), la sensibilité et la spécificité sont supérieures à 0,77, ce qui implique que les performances diagnostiques du FibroScan sont très satisfaisantes.

Les seuils d'élasticité sont également indiqués dans le tableau : 5.75 Kpa pour la fibrose F2, 7.9 Kpa pour la fibrose F3 et 13.32 Kpa pour la cirrhose.

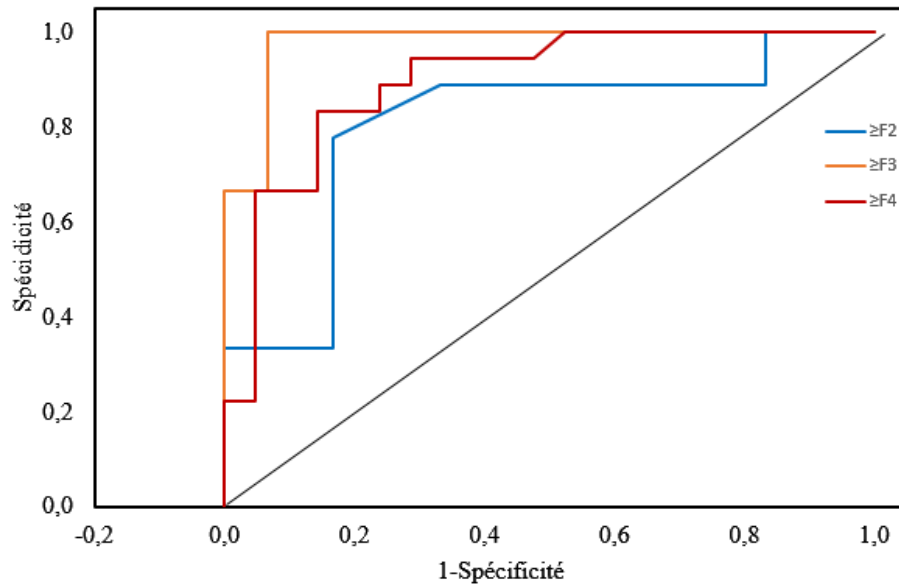


Figure 19: Courbe ROC montrant la prédiction d'une fibrose importante ( $\geq F2$  ; ligne Blue), d'une fibrose sévère ( $\geq F3$  ; ligne orange) et cirrhoses ( $F4$  : ligne rouge), par FibroScan.

### 2.5.2 Performance diagnostique de 2D-SWE

Tableau 18 : La performance diagnostique de 2D-SWE

	Seuils (Kpa)	AUROC	Sensibilité	Spécificité	P
$F \geq F2$	5.86	0.944	0,889	0.889	<0.0001
$F \geq F3$	7.50	0.872	0.929	0.778	<0.0001
$F = F4$	9.63	0.903	0.939	0.854	<0.0001

Les valeurs de l'aire sous la courbe ROC, de la sensibilité et de la spécificité, confirment que les performances diagnostiques de 2D-SWE sont très satisfaisantes.

Le stade F2 si le seuil d'élasticité est supérieur à 5.86 Kpa, F3 et F4 si le seuil était supérieur à 7,5 et 9,63 Kpa, respectivement.

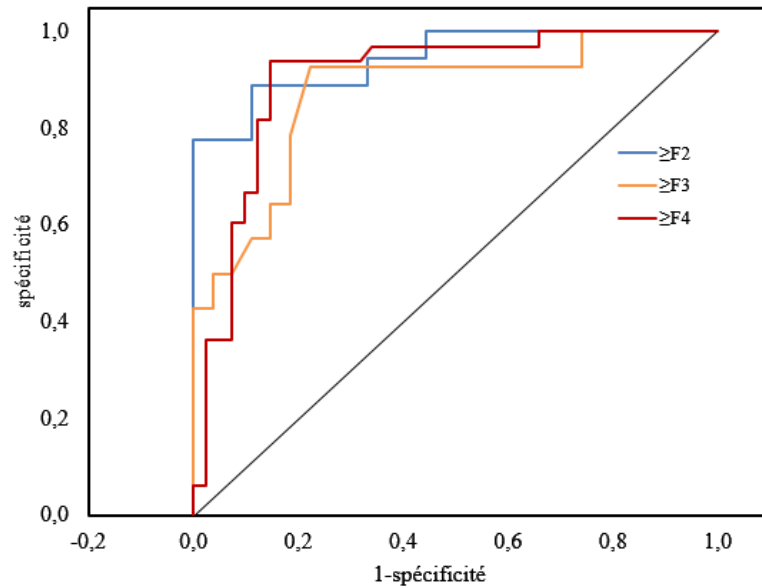


Figure 20: Courbe ROC montrant la prédiction d'une fibrose importante ( $\geq F2$  ; ligne Blue), d'une fibrose sévère ( $\geq F3$  ; ligne orange) et cirrhoses (F4 : ligne rouge), par 2D-SWE.

## 2.6 Analyse de Corrélation APRI test

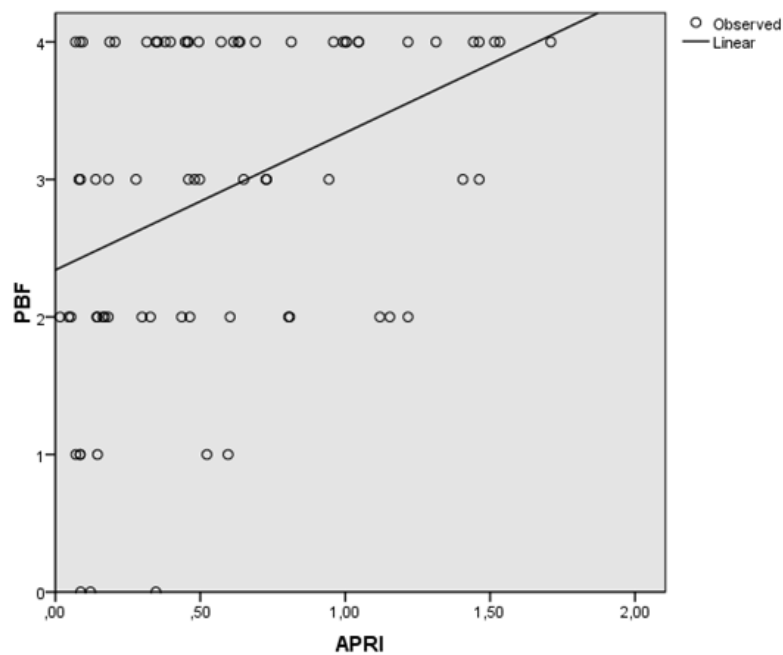


Figure 21: Nuages de points indiquant la relation entre PBF et APRI

Il existe une corrélation statistiquement significative entre le score APRI et le score METAVIR ( $r = 0,393$ ,  $P < 0.0001$ ).

## 2.7 Fiabilité de l'APRI test

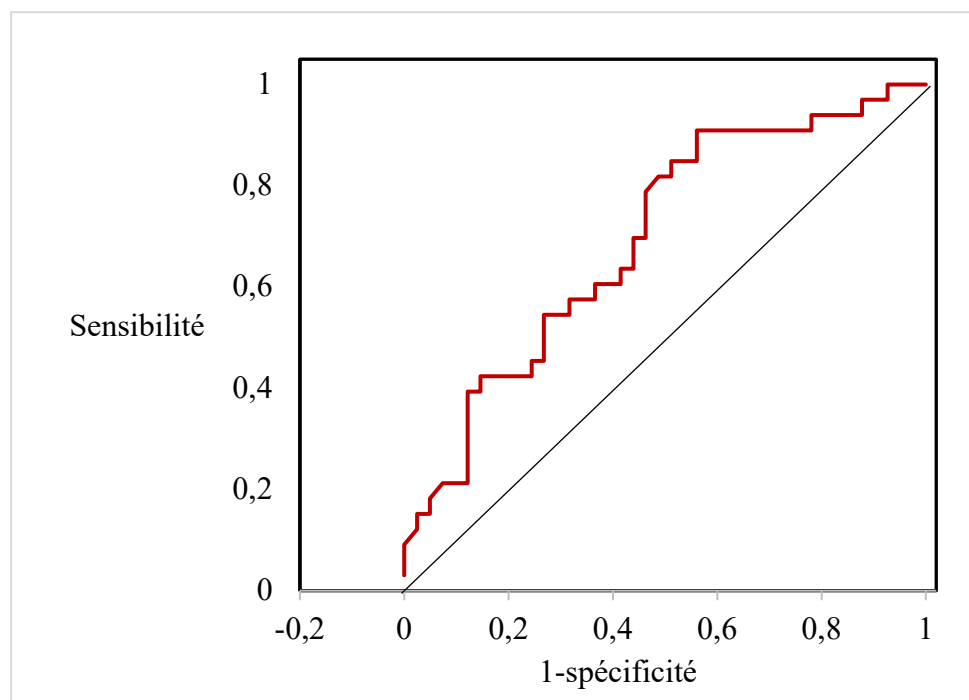
Tableau 19: la sensibilité de APRI test dans le diagnostic de cirrhose

	Sensibilité %	Spécificité %	VPN%	VPP%
<b>APRI &gt;0,60</b>	54.54	70.73	65.90	60.00

La valeur de la spécificité indique que le score APRI serait un outil fiable pour exclure les enfants cirrhotiques.

## 2.8 Performance diagnostique de l'APRI test

	Seuils	AUROC	Sensibilité	Spécificité	P
APRI Test	0.602	0.700	54.55	70.73	0.0018



Courbe ROC de APRI test

Les valeurs de la surface sous la courbe ROC (0.70), la sensibilité et la spécificité, montrent que l'APRI test est performant pour exclure les patients cirrhotiques.

### 3 Objectifs secondaires

#### 3.1 La ponction biopsie hépatique

Tableau 20: Répartition des malades ayant bénéficié d'une PBF

	<b>PBF Transpariétale</b>	<b>PBF chirurgicale</b>	<b>Total</b>
<b>Nombre</b>	<i>66</i>	<i>8</i>	<i>74</i>
<b>Pourcentage (%)</b>	<i>89.18</i>	<i>10.81</i>	<i>100</i>

La PBF transpariétale était réalisée chez 89.18% des malades.

##### 3.1.1 Répartition selon le type d'anesthésie

Tableau 21: Répartition selon le type d'anesthésie

<b>Type d'anesthésie</b>	<b>Locale</b>	<b>Sédation</b>	<b>Total</b>
<b>Nombre</b>	<i>51</i>	<i>15</i>	<i>66</i>
<b>Pourcentage (%)</b>	<i>79.73</i>	<i>20.27</i>	<i>100</i>

La plupart des malades ont bénéficié d'une anesthésie locale 79.73%, les 20.27% ayant bénéficié d'une sédation sont des malades ayant droits aux soins à l'HMRUC ou adolescents non coopérants.

##### 3.1.2 Répartition selon les complications

Tableau 22: Répartition selon les complications

	<b>Pas de complications majeures</b>	<b>Douleur</b>	<b>Vomissements</b>
<b>Nombre</b>	<i>66</i>	<i>11</i>	<i>4</i>
<b>Pourcentage (%)</b>	<i>100</i>	<i>16.66</i>	<i>6.06</i>

La majorité des malades n'ont pas eu de complications majeures au cours de la PBF.

### 3.1.3 Répartition selon la longueur moyenne du fragment (mm)

Tableau 23: longueur moyenne de la carotte hépatique

	<b>Moyenne</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Total</b>
<b>Longueur fragment (mm)</b>	<i>16.52</i>	<i>0.5</i>	<i>30</i>	<i>74</i>

La longueur moyenne du fragment est de 16.52mm

### 3.1.4 Répartition selon le nombre de passage

Tableau 24: Nombre de passage

	<b>1 Passage</b>	<b>2 Passage</b>	<b>Total</b>
<b>Nombre</b>	63	3	66
<b>Pourcentage (%)</b>	<i>95.45</i>	<i>4.54</i>	<i>100</i>

Tous les malades ont bénéficié d'un seul passage de l'aiguille au moment de la PBF.

### 3.1.5 Répartition selon l'aspect de cirrhose

Tableau 25: répartition selon l'aspect de cirrhose

	<b>Cirrhose</b>		<b>Total</b>
	<b>Présence</b>	<b>Absence</b>	
<b>Nombre</b>	39	35	74
<b>Pourcentage (%)</b>	<i>54.05</i>	<i>45.95</i>	<i>100</i>

La majorité des malades étaient au stade de cirrhose selon les données de la PBF (54.05%).

### 3.1.6 Répartition selon les indications de la PBF

Tableau 26: répartition selon les étiologies

<b>Etiologies</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Atrésie des voies biliaires</b>	21	<i>23.86</i>
<b>Budd Chiari</b>	1	<i>1.14</i>
<b>Cholangite</b>	7	<i>7.95</i>
<b>Déficit en acides biliaires</b>	6	<i>6.82</i>
<b>Etiologies indéterminée</b>	3	<i>3.41</i>

<b>Etiologies</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Fructosémie</b>	1	1.14
<b>Glycogénose type 1</b>	6	6.82
<b>Hépatite auto-immune</b>	4	4.55
<b>Maladie de Wilson</b>	4	4.55
<b>Mucoviscidose</b>	2	2.27
<b>PFIC</b>	25	28.41
<b>SD Dorfman</b>	1	1.14
<b>SD d'Alagille</b>	5	5.68
<b>Tyrosinémie</b>	2	2.27
<b>Total</b>	88	100

Les étiologies étaient dominées par les syndromes de cholestases (Atrésie des voies biliaires, PFIC, Déficit en acides biliaires, syndrome d'Alagille).

## 3.2 Atrésie des voies biliaires

### 3.2.1 Répartition selon l'âge

Tableau 27: Répartition selon la médiane d'âge

	<b>Total</b>	<b>Médiane</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Écart type</b>
<b>Age (mois)</b>	21	3	1.3	6	1.34

L'âge médian des malades avec AVB était de 3mois.

### 3.2.2 Répartition selon le délai diagnostique

Tableau 28: répartition selon le délai diagnostique

<b>Dg (mois)</b>	<b>Total</b>	<b>Médiane</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Écart type</b>
	21	3	0.2	6	1.66

Le délai diagnostique de l'AVB dans notre série était de 90jours.

### 3.2.3 Répartition selon les symptômes cliniques

Tableau 29: répartition selon les symptômes cliniques

Symptômes	Ictère	Urines foncées	Selles décolorées	SD hgique
Nombre	21(100%)	15(71.42%)	21(100%)	03(14.28%)

La décoloration complète et totale des selles était retrouvée chez tous les malades 100%

### 3.2.4 Répartition selon les données de l'examen clinique

Tableau 30: Répartition selon l'examen clinique

Examen clinique	HPM	HPM+SPM	HPM+SPM+CVC	TOTAL
Nombre	14	4	3	21
Pourcentage (%)	66.67	19.05	14.28	100

L'HPM était retrouvée chez la plupart des malades de l'AVB.

### 3.2.5 Répartition selon les causes du retard diagnostique

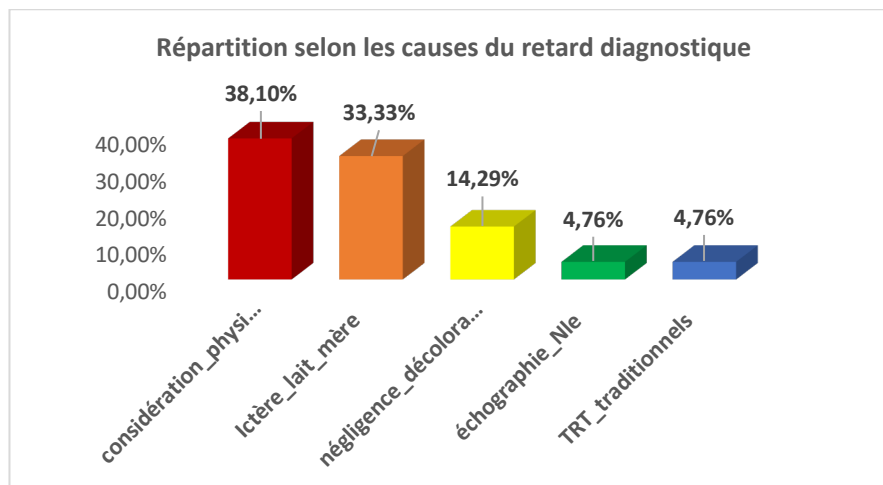


Figure 22: Répartition selon les causes du retard diagnostique

La considération physiologique de l'ictère était le premier diagnostic reporté lors de la première consultation 38.10%.



### 3.2.6 Répartition selon la place du taux de GGT dans le diagnostic d'Atrésie des voies biliaires

Tableau 31: Fiabilité des GGT dans les AVB

<b>GGT&gt;300</b>	<b>AVB</b>	<b>Non AVB</b>
<b>AVB</b>	(90.4%) 19	(9.5%) 1
<b>Non AVB</b>	(7.6%) 2	(92.3%) 24
<b>Total</b>	21	25

Un taux de GGT>300UI/L était sensible à 90.4% et spécifique à 92.3% pour le diagnostic d'AVB.

### 3.2.7 Répartition selon la place de l'échographie dans le diagnostic d'Atrésie des voies biliaires

Tableau 32: Aspect échographique dans l'AVB

<b>Echographie</b>	<b>Normale</b>	<b>Microcholécyste+Mauvaise vidange+Paroi irrégulière</b>	<b>Kyste sous hépatique</b>	<b>HPM SPM</b>	<b>polysplénie</b>
<b>N</b>	4	10	2	4	1

Tableau 33: Fiabilité et aspect de l'échographie dans l'AVB

<b>Échographie</b>	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>
<b>AVB</b>	81.0%	92.3%

L'échographie était sensible à 81.0% et spécifique à 92.3% pour le diagnostic d'AVB en montrant essentiellement l'aspect de micro cholécyste à paroi irrégulière avec une mauvaise vidange de la VB.

### 3.2.8 Répartition selon la place de la PBF dans le diagnostic d'Atrésie des voies biliaires :

Tableau 34: Aspect de la PBF dans le diagnostic des AVB

Aspect Histologique	Thrombi biliaires	Prolifération néoductulaire	Fibrose portale	Cellules gigantomaculaires	Cirrhose
N	21	21	21	02	20

Tableau 35: Fiabilité de la PBF dans le diagnostic des AVB

PBF	Sensibilité	Spécificité
AVB	90.0%	95.8%

La PBF était sensible à 90.0% et spécifique à 95.8% pour le diagnostic d'AVB en montrant essentiellement l'aspect d'obstruction biliaires.

### 3.2.9 Répartition selon les valeurs médianes d'élasticité Shear-Wave dans l'Atrésie des voies biliaires

Tableau 36: Valeurs d'élasticité SWE dans les AVB

	Médiane	Min	Max	Ecart type	Total
Elasticité Kpa	16.54	5.02	32.09	6.03	21

Les valeurs d'élasticité étaient élevées arrivant jusqu'au 32.09 Kpa chez les enfants avec AVB.

### 3.2.10 Répartition selon le degré de fibrose Shear-Wave dans l'atrésie des voies biliaire

Tableau 37: Degrés de fibrose dans l'AVB

Degré de fibrose	F0	F2	F4	Total
Nombre	1	1	19	21
Pourcentage (%)	4.76	4.76	90.48	100

Les enfants avec AVB étaient déjà au stade de cirrhose selon les données de la Shear-wave 90.48%.

### 3.2.11 Répartition selon les valeurs d'élasticité SWE entre le groupe AVB et groupe non AVB :

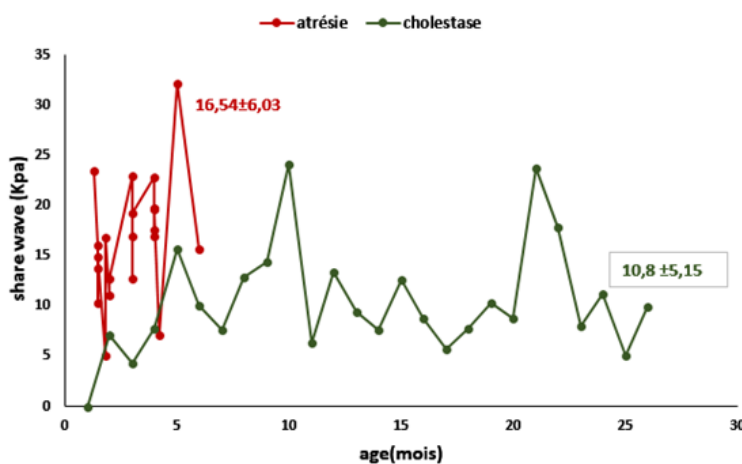


Figure 23: Valeurs d'élasticité AVB et non AVB

Les valeurs d'élasticité sont plus élevées 16.54+/-6.03 KPa dans le groupe AVB »

### 3.2.12 Répartition selon la chirurgie

Tableau 38: Répartition selon la chirurgie

	Chirurgie	Pas de chirurgie	Total
N	16	5	21
Pourcentage %	76.19	23.81	100

La chirurgie était pratiquée chez 76.19% des malades, les enfants n'ayant pas bénéficié d'une chirurgie 23.81% était diagnostiqués tardivement.

### 3.2.13 Répartition selon le type d'atrésie des voies biliaires :

Tableau 39: Répartition selon le type d'AVB (classification Japonaise)

Type d'AVB	Type 1	Type 2	Type 3	Total
Nombre	3	2	11	16
Pourcentage %	18.75	12.5	68.75	100

Le type 3 est plus fréquent dans notre série 68.75%.

### 3.2.14 Répartition selon l'évolution

Tableau 40: Répartition selon l'évolution des AVB

Évolution	Cirrhose compensée	Cirrhose décompensée	Décès	Total
Nombre	8	3	10	21
Pourcentage %	38.09	14.28	47.61	100

L'évolution était défavorable chez 47% des malades.

## 3.3 Cholestases familiales intra hépatiques progressives

### 3.3.1 Répartition selon l'âge et l'âge des premiers symptômes

Tableau 41: Répartition selon l'Age

	Nombre	Min	Max	Médiane	Écart type
Age mois	25	2	96	22.80	24.40
APS	25	1	3650	529.96	820.86

L'âge médian est de 22.80 mois et l'âge des premiers symptômes (APS) était à un mois.

### 3.3.2 Répartition selon le sexe

Tableau 42: répartition selon le sexe

	Nombre	Pourcentage (%)
Masculin	17	68
Féminin	8	32
Total	25	100

On note une prédominance masculine 68%

### 3.3.3 Répartition selon la consanguinité

Tableau 43: répartition selon la consanguinité

	Nombre	Pourcentage (%)
Consanguinité	25	100

La consanguinité dans le groupe PFIC était à 100%.

### 3.3.4 Répartition selon les symptômes hépatiques

Tableau 44: répartition selon les symptômes

Symptômes	Ictère	Selles décolorées	Urines foncées	Prurit
<b>Nombre</b>	25(100%)	19 (76%)	20 (80%)	25(100%)

L'ictère est le symptôme dominant 100%

### 3.3.5 Répartition selon les symptômes extra hépatique

Tableau 45: répartition selon les signes extra hépatiques

Symptômes	RAS	Diarrhées chroniques	Retard des acquisitions psychomotrices	Facies particulier
<b>Nombre</b>	16	6	2	1
<b>Pourcentage%</b>	64	24	8	4

Les symptômes extra-hépatiques sont représentés essentiellement par les diarrhées chroniques 24%

### 3.3.6 Répartition selon les ATCDS familiaux

Tableau 46: répartition selon les ATCDS familiaux

ATCDS	RAS	Ictère	Décès	Total
<b>Nombre</b>	9	8	8	25
<b>Pourcentage%</b>	36	32	32	100

Les antécédents familiaux sont dominés par l'ictère et le décès chez la fratrie.

### 3.3.7 Répartition selon le type des PFIC

Tableau 47: Répartition selon le type des PFIC

Type	PFIC 1	PFIC2	PFIC3
<b>Nombre</b>	7	16	2
<b>Pourcentage %</b>	28	64	8

Les PFIC de type 2 sont le type dominant dans notre série.

### 3.3.8 Répartition selon le traitement

Tableau 48: répartition selon le traitement des PFIC

TRT	Ursolvan	Vit A	Vit D	Vit E	Vit K	Rifadine
<b>Nombre</b>	25	13	25	13	25	21
<b>Pourcentage (%)</b>	100	52	100	52	100	84

Tous les malades étaient sous Ursolvan et vitaminothérapie (D et K).

### 3.3.9 Répartition selon l'évolution

Tableau 49: répartition selon l'évolution

Évolution	Décès	Cirrhose compensée	Cirrhose décompensée	Greffe hépatique
<b>Nombre</b>	2	19	3	1
<b>Pourcentage %</b>	8	76	12	4

Une seule malade a bénéficié d'une greffe hépatique, 76% des malades étaient en cirrhose compensée.

### 3.3.10 Répartition selon l'intensité du prurit (score de Whintigton)

Tableau 50: répartition selon l'intensité du prurit

Score	1	2	Total
<b>Nombre</b>	6	19	25
<b>Pourcentage %</b>	24	76	100

Le prurit était intense chez 76% des malades

## **Discussion**

## 1 Objectif principal

L'examen de référence pour l'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques est la biopsie hépatique dont on connaît les limites (morbidité et problèmes d'échantillonnages). La répétition de cet examen est nécessaire au cours du suivi des malades vu que la fibrose hépatique est un processus dynamique et évolutif, néanmoins en pédiatrie, ce geste est difficilement acceptable (12,74,186).

Le développement de méthodes d'évaluation dites non invasives, dont l'élastographie par ultrasons qui couvre une gamme d'approches techniques, toutes avec le même objectif : « évaluation de la rigidité des tissus car l'activité pathologique modifie les propriétés élastiques d'un tissu » (187), pourrait représenter un élément clef de la prise en charge des enfants présentant une hépatopathie chronique.

Ainsi les techniques d'élastographie pour lesquelles des publications pédiatriques existent sont la TE (Fibroscan, Echosens), L'ARFI (Siemens) et la SSI ou sSWE (Supersonic Imagine).

Les deux méthodes d'élastographie choisies dans notre étude sont le fibroscan et la SWE.

Commercialisé en 2002, l'élastographie impulsionnelle EI « Fibroscan » est utilisée pour évaluer l'élasticité hépatique et considérée comme une alternative non invasive.

À ce jour, plus de 300 études accumulées ont démontré la faisabilité et l'utilité du « Fibroscan » chez les patients adultes atteints de diverses affections hépatiques, y compris les hépatites C, hépatite B, NASH, hépatite alcoolique (188–198).

Récemment la 2D Shear-wave élastographie est introduite au marché, et elle a certains avantages comparés au fibroscan.

Le système est intégré à un échographe standard avec possibilité de coupler dans le même temps l'élastographie, l'analyse morphologique hépatique et splénique, rechercher les signes de cirrhose, d'HTP et dépister des lésions hépatiques focales, l'avantage majeur est la non nécessité de l'apnée au cours de l'examen.

Mais peu d'études ont examiné la faisabilité et l'utilité de l'élastographie SWE dans les populations pédiatriques (13,179,199–201).

### **La fiabilité et les performances diagnostiques de l'élastographie**

Notre étude est prospective, descriptive, mono centrique, comparative ayant inclus 88 enfants âgés de 01mois-15ans avec un âge médian de 38.12 mois et un sexe ratio de 1.58 présentant des hépatopathies à potentiel fibrosant, l'objectif principal de notre étude est de déterminer la



corrélation dans l'évaluation de la fibrose hépatique entre l'élastographie et le score METAVIR(PBF) et les performances diagnostiques de ces méthodes non invasives.

Le « Fibroscan » est précis du point de vue diagnostique pour déterminer divers degrés de fibrose et de cirrhose (127,198,202).

Cela dit, la sensibilité et la spécificité clinique du fibroscan atteignent 90 % pour le diagnostic de cirrhose, toutes étiologies confondues, avec des aires sous la courbe de ROC (AUROC) comprises entre 0.90 et 0.95. Elle est en revanche moins performante pour le diagnostic des stades F2 et F3 (spécificité et sensibilité diagnostiques de l'ordre de 70 à 80 % et AUROC comprises entre 0.65 et 0.97) (122,203).

Ses performances pour l'évaluation de la fibrose sont équivalentes pour l'hépatite chronique B, C et la coïnfection VIH-VHC (104,204).

Le FS est essentiellement utilisé pour évaluer la fibrose hépatique dans les hépatopathies chroniques, ces dernières années, de nombreuses études prospectives ont évalué les performances diagnostiques du FS pour mesurer la fibrose hépatique, au cours des hépatopathies chroniques : hépatites virales C (205), hépatites virales B (206), co-infections VIH-VHC (185,207), hépatopathies alcooliques (208), NAFLD (209).

La PBF reste, à ce jour, considérée comme le test de référence pour évaluer la fibrose hépatique. Par conséquent, toutes les études de performance diagnostique des méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose, dont le FS, ont été faites en comparaison à la PBF, par la mesure de l'AUROC pour prédire les différents stades de fibroses établis par le score histologique (Métavir).

Les études ont montré, dans le cadre de l'hépatite chronique virale C, d'une part, une corrélation significative entre les valeurs du FS et le stade de fibrose histologique et, d'autre part, une précision diagnostique du FS identique ou supérieure à d'autres méthodes non invasives telles que le Fibrotest®, par exemple. Dans ces publications, les valeurs d'AUROC du FS varient de 0,77 à 0,90, pour les scores Métavir de fibrose  $F \geq 2$  et de 0,90 à 0,97 pour le diagnostic de cirrhose (20,142,205,210).

Des résultats comparables ont été retrouvés dans d'autres pathologies telles que l'hépatite chronique B, les co-infections VIH-VHC. Il semblerait cependant que la performance du FS soit un peu moindre pour le diagnostic de cirrhose d'origine alcoolique (AUROC = 0,88) que pour les cirrhoses d'origine virale (AUROC = 0,94).

Concernant l'hépatite chronique virale B, les valeurs d'AUROC varient de 0,81 à 0,95, pour les scores Métavir de fibrose  $F \geq 2$  et de 0,80 à 0,98 pour le diagnostic de cirrhose (151,206,211,212).

Concernant la co-infection VIH-VHC, les valeurs d'AUROC varient de 0,72 à 0,87 pour les scores Métavir de fibrose  $F \geq 2$  et de 0,87 à 0,99 pour le diagnostic de cirrhose (185,207).

Enfin, plus récemment, des études ont montré l'intérêt du FS pour évaluer la fibrose dans le cadre d'hépatopathies non virales telles que la cirrhose biliaire primitive, les cholangites sclérosantes primitives, la maladie de Wilson et même chez les patients sous méthotrexate (213–216).

Quatre méta-analyses ont évalué les performances diagnostiques du FS (29–32,122,217–219). Dans la méta-analyse intégrant le plus grand nombre d'études ( $n = 50$ ), les AUROC moyennes pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose étaient de 0,84 et 0,94, respectivement (122).

Dans notre étude la corrélation dans l'étude de la fibrose entre le FS et le score METAVIR est linéaire positive forte ( $r$ ) à 0.921,  $p < 0.005$  déterminant ainsi une corrélation forte entre les deux examens.

Les aires sous la courbe de ROC (AUROC) sont comprises entre 0.806 pour  $F \geq 2$ , 0.978  $F_3$ , 0.898  $F_4$  montrant ainsi une discrimination forte pour tous les stades de fibrose ceci peut être expliqué par le type des hépatopathies dans notre série dominée par les atrésies des voies biliaires extra hépatique (23.86%) et les cholestases familiales progressives (28.41%) qui restent des pathologies à haut potentiel fibrosant.

Le FS est particulièrement intéressant pour écarter le diagnostic de cirrhose, avec une valeur prédictive négative de l'ordre de 96 %, contre 74 % de valeur prédictive positive (220).

Ceci rejoint les résultats de notre étude où la sensibilité et la spécificité du FS dans le diagnostic de la cirrhose est de 94.4% et 85.7% (Tableau 13) respectivement et une VPN à 97.14% et VPP à 100% (Tableau 13) avec AUROC 0.898 (Figure 19).

Dans les autres étiologies de maladies chroniques du foie (stéatopathie métabolique principalement), l'intérêt de l'EI est moins évident que dans les hépatopathies virales (203).

Dans notre étude, l'élastographie SWE était réalisée chez tous les malades avec une bonne corrélation linéaire positive dans l'évaluation de la fibrose entre la SWE et le score METAVIR avec un indice de corrélation (ICC) à 0.850 et un indice Kappa à 0.649, Tableau 16, aussi la corrélation était linéaire positive ( $r$  0.932,  $p < 0.005$ ), Figure 18.

Ceci rejoint l'étude Marie Byenfeldt, où la corrélation entre la SWE et le score METAVIR était aussi linéaire positive avec un  $r^2$  0.436 (221).

Les aires sous la courbe de ROC (AUROC) sont comprises entre 0.944 pour le stade  $\geq$ F2, 0.872 pour F3, 0.903 pour F4 montrant ainsi une très bonne performance diagnostique pour le stade de cirrhose.

### **Valeurs d'élasticité**

Les valeurs normales d'élasticité hépatique disponibles dans la littérature sont 4.40-5.1 kPa Fibroscan TE, 1.12 m/s ARFI , 6.58 kPa (+/- 1.46) SWE (13–15).

Les enfants sains ne présentant aucune pathologie hépatique ont des valeurs d'élasticité comparables à ceux de l'adulte (124,222,223).

Les valeurs de TE variaient de 4,3 à 5,0 kPa avec des limites supérieures rapportées de 5,63 à 6,5kPa (13,199,224).

Les mesures du Fibroscan en phase aigüe surestimerait le degré de fibrose (225,226).

Arena et al. (225) ont montré une décroissance des mesures d'élasticité parallèlement à la décroissance des transaminases.

Six études comparaient l'élastographie des enfants avec et sans maladies hépatiques. Toutes les études ont trouvé une différence statistiquement significative de la rigidité hépatique entre les deux groupes. Les valeurs TE variaient de 4,3 à 5,0 kPa avec des limites supérieures rapportées de 5,63 à 6,5kPa et Les valeurs de SWE allaient de 5.12 à 8.04 kPa soit 1,07 à 1,19 m/s (13,199,224).

Quatre études comparaient la raideur hépatique mesurée et les stades histologiques de fibrose chez les enfants sans maladie hépatique ; l'une des études a permis de distinguer les stades  $\geq$  F1 du foie sain (14,227,228). Seuls les enfants atteints de NAFLD étaient significativement différents des cas controle (229).

Dans l'étude de Behairy BE et al, les valeurs seuils d'élasticité au FS étaient plus élevées au cours des hépatites auto-immunes, arrivant à 21.43+/- 12.19 au stade F4 selon le score Ishak.

Aussi dans cette étude, les valeurs d'élasticité pour la maladie de wilson (20 malades) étaient de F2 6.00kpa, F3 8.30+/- 0.84Kpa, F4 15.75+/-0.96, F5 28.49+/-4.93 etF6 30.33+/-9.87.

Trois études ont révélé une augmentation de la raideur hépatique avec des stades de fibrose croissants définis par l'élastographie en mode B (168,230,231).

Ce qui rejoint les résultats de notre étude où les valeurs médianes d'élasticité sont croissantes avec le degré de fibrose, F2 7.10 Kpa (6.19-7.30), F3 8Kpa (7.60-8.70), F4 14.90 (12.60-19.60), Tableau 12.

Les Cut-off sont : F2 5.75 KPa, F3 7.9 KPa, F4 13.32 KPa, Tableau 17, pour le FS.

Dans notre étude les valeurs seuils pour les différents stades de fibrose dans une population à pathologies hépatiques hétérogènes étaient de F2 5.86 KPa, F3 7.50 KPa, F4 9.63 KPa pour la SWE, Tableau 18. Ce qui rejoint en partie les résultats de littérature avec des valeurs seuil optimales pour SWE sont respectivement de 7,1 kPa pour  $F \geq 2$  ; de 8,7 kPa pour  $F \geq 3$  et de 10,4 kPa pour  $F = 4$  (232).

Dans l'étude de Ferraioli et al, les AUROC calculées sont respectivement pour la SWE et pour le FS de 0,92 et de 0,84 pour différencier F0-F1 versus F2-F4, de 0,98 et de 0,96 pour différencier F0-F2 versus F3-F4 et de 0,98 et 0,96 pour différencier F0-F3 versus F4. D'après cette étude, la SWE est plus performante que le FS pour diagnostiquer la fibrose significative ( $\geq F2$ ) (232).

Les seuils spécifiques de la fibrose chez les enfants n'ont pas encore été établis comme chez les adultes (233) mais l'élastographie pourrait être un moyen d'éviter des biopsies inutiles. Un des problèmes de l'élastographie du foie est le chevauchement entre les mesures et la plage de mesures à faible taux de fibrose (F0-1) et de fibrose significative (F2). Cela peut conduire à des valeurs pathologiques dans des foies sains et provoquent des inquiétudes inutiles.

### **La faisabilité de l'élastographie en pédiatrie :**

La faisabilité du fibroscan repose principalement sur la précision des mesures (interquartile (IQR) < 30 % de la valeur de la médiane), mais aussi sur le pourcentage de mesures valides (au minimum 60 %) (203,234).

Pour la SWE, la bonne faisabilité des techniques est jugée sur le nombre de mesures valides (minimum 10 mesures, IQR < 30%).

Dans notre étude, on a eu un échec de mesures avec le fibroscan pour les enfants de moins de 02ans (16 échecs), et 26 malades ont eu des mesures inférieures à 10 mesures valides probablement en rapport avec l'utilisation de la sonde M, l'IQR était inférieur < 30%.

Et on a noté une bonne faisabilité avec la Shear Wave avec un taux de succès de mesures à 100% même pour les enfants en bas âge, le nombre de mesures valides varie de 08 à 10 mesures. Ceci rejoint les résultats de l'étude Lédinghen (200) qui ont rapporté les résultats d'une cohorte de 115 malades âgés de 2 mois à 20 ans, porteurs d'une maladie chronique du foie.

Les mesures d'élasticité au fibroscan avaient pu être réalisées pour chaque malade, même si 3 patients avaient un indice de masse corporelle supérieur au 97<sup>e</sup> percentile.

Dans d'autres études, le taux d'échec le plus élevé a été enregistré pour les jeunes enfants (13,14,199,235–238).

Dans une autre étude Japonaise, Parmi les 214 enfants obèses examinés, des Fibroscan ont été réalisés avec succès chez 201 enfants âgés de 01 mois à 18 ans avec un âge médian de 11,5 ans et un intervalle de 1,3 à 17,6 ans (114).

Marianne Alison et al ont rapporté les résultats de l'élastographie par ondes de cisaillement du foie chez les nouveau-nés prématurés avec retard de croissance intra-utérin (RCIU), et ont montré que l'élastographie Shear-wave supersonic permet une meilleure prédiction des prématurés avec RCIU enclins à développer une cholestase durant les premières semaines de vie avec une bonne faisabilité et reproductibilité (115).

Dans l'ensemble, les études utilisant TE étaient conformes aux directives des fabricants concernant le nombre des mesures valides, sauf pour une étude où seulement cinq mesures valides ont été collectées (116).

Le nombre de mesures valides avec SWE variait de 2 à 18, le taux d'échec était estimé seulement 0 à 5,5% (115,116,199,237,239). Le taux d'échec lors de l'utilisation de FS a été rapporté dans trois études et variait de 4 à 15% et rapporté dans deux études utilisant SWE allant de 0 à 5,5% (115,116,199,237,239).

Dans notre étude, le nombre de mesure valides pour la SWE était de 8-10 mesures, par contre les mesures valides égales à 10 étaient seulement pratiquées chez 5enfants probablement en rapport avec la sonde M.

Toutefois, l'obésité, l'ascite, l'inflammation aiguë ou l'hypertension portale réduisent sensiblement ses performances diagnostiques en diminuant le nombre de mesures valides et en augmentant la variabilité des mesures. De plus, des résultats faussement augmentés ont été rapportés en période postprandiale, ou en situation de stéatose hépatique (240,241).

La valeur d'élasticité augmente aussi parallèlement à l'indice de masse corporelle et en présence d'un syndrome métabolique. L'hépatite aiguë cytolytique modifie également les valeurs d'élasticité dès lors que les taux de transaminases sériques dépassent 5 fois la limite supérieure des valeurs usuelles (LSVU). L'interprétation correcte de l'élastographie doit impérativement prendre en compte tous les paramètres suscités (104).

Dans notre étude, tous les enfants étaient à jeun de 04h et les mesures étaient pratiquées sur le foie droit, en utilisant la sonde M pour le TE et la sonde convexe pour la SWE.

La plupart des études mesuraient dans le lobe hépatique droit, une étude n'a pas mentionné le site (227) et une autre mesurait au site de la biopsie (161).

La sonde spécifique de choix pour TE variait selon les études. Certaines études n'ont pas précisé quel type de sonde était utilisé (167,224,242).

Une autre étude a utilisé la Sonde M (243). Une n'a utilisé que la sonde S (179). Quatre n'ont utilisé que la sonde M (235,237,244,245) et une étude a choisi la sonde S chez les enfants de poids inférieur 15 kg (230). Les autres études ont utilisé les sondes selon les circonférences et la morphologie thoracique de l'enfant : la sonde S1 si le périmètre du thorax est inférieur à 45cm, la sonde S2 si le périmètre du thorax est compris entre 45 et 75cm, et la sonde M si le périmètre du thorax est supérieur à 75cm. Le périmètre xyphoïdien est mesuré au niveau xiphoidien par un mètre ruban (13,199,246).

Pour SWE, la sonde de choix variait également entre études, la plupart des études ont utilisé soit une sonde convexe de 4 MHz, une sonde linéaire de 9 MHz ou toutes les deux. La plupart des études ne mentionnaient pas de protocole de jeûne, mais dans cinq études, les enfants jeûnaient entre trois et six heures avant l'examen (14,161,168,228,243).

La respiration n'a été mentionnée que dans quelques études : dans six études, les mesures étaient obtenues pendant l'apnée si possible (14,168,236,247), une étude a utilisé une respiration lente (227) et dans deux études, la respiration était normale (161,239).

Chez les adultes, l'âge n'a pas d'influence sur la rigidité hépatique (222,223,248–250), comme dans la majorité des études chez les enfants.

Six études ont révélé une tendance à une rigidité hépatique augmentée avec l'âge (224,235,239,243,251,252).

Dans l'une des six études, l'âge n'a eu d'influence que chez les enfants malades et non les enfants indemnes de pathologies hépatiques (235).

Dans une autre étude, la rigidité hépatique n'était faible que chez les enfants de moins d'un mois par rapport au reste des enfants (239).

Huit études n'ont trouvé aucune influence de l'âge sur la rigidité hépatique (14,199,236,237,245,246,253).

Certaines études chez les adultes ont révélé des valeurs de rigidité hépatique plus faibles chez les femmes (116,250), d'autres études ne l'ont pas fait (222,223,248), ressemblant aux résultats mitigés chez les enfants.

Les garçons avaient des valeurs de rigidité hépatique plus élevées par rapport aux filles dans deux études (13,247), mais dans six études le sexe n'avait aucun effet sur les mesures (14,199,224,239,245,252).

L'IMC n'a pas d'influence sur la rigidité hépatique dans quatre études (224,239,246,250), tandis qu'un IMC élevé conduit à l'échec de la mesure dans d'autres études (199,244,245).

Les valeurs de rigidité hépatique étaient également plus élevées dans le lobe hépatique gauche que dans le droit chez les adultes (124,254).

La rigidité du foie augmente de manière significative avec une diminution de la taille de la sonde (S1> S2> M) (199,255,256), la prise alimentaire augmente la rigidité du foie (199).

Des valeurs de rigidité hépatique plus élevées ont été retrouvées dans le lobe hépatique gauche par rapport au droit dans trois études utilisant SWE (239,247,252).

Une autre étude a révélé que les enfants sans maladies du foie et les enfants atteints de NAFLD avaient des valeurs de rigidité du segment 1 (lobe gauche) basse par rapport au segment 8 (lobe droit), mais cette tendance était non trouvée chez les enfants atteints de diverses maladies chroniques du foie ou de tumeurs malignes (229).

Avec TE, la rigidité hépatique augmentait avec la diminution de la taille de la sonde (199) .

Aussi, les taux de succès étaient plus élevés avec la sonde S qu'avec la sonde M (116).

Dans SWE aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la sonde linéaire et la sonde convexe (14,239) .

Enfin, une étude a révélé que la rigidité hépatique augmentait après consommation alimentaire chez 75% des enfants (199).

Dans notre étude, tous les enfants étaient à jeun pendant 04 heures.

L'avantage majeur est que les mesures SWE sont réalisables par voie intercostale et épigastrique, y compris chez le petit enfant et le nouveau-né, sans influence de l'apnée (15).

La population étudiée dans notre étude comprenait des patients hétérogènes atteints de diverses maladies hépatiques notamment : Atrésie des voies biliaires, cholestases familiales progressives, hépatites auto-immunes, syndrome d'Alagille, maladie de Wilson, glycogénoses type1, cholangite, déficit en acides biliaires (Tableau 26).

Les études (227–229,245) avaient aussi des populations atteintes de diverses maladies. Celles-ci comprenaient des stéatoses hépatiques (NAFLD), atrésie biliaire, fibrose kystique, thalassémie, fibrose hépatique post-transplantation, hépatite virale, VIH, hépatites auto-immunes, maladies du foie suite à des tumeurs malignes solides et hématologiques, métaboliques, cholestases familiales et hépatopathie non étiquetées.

Le système du score de fibrose METAVIR est validé pour l'hépatite C chez l'adulte (11), mais il est utilisé pour de nombreux diagnostics chez les enfants (14,243,245,246) celui-ci était utilisé dans quatre études (14,243,246,253) .

Dans notre étude on a comparé les résultats de l'élastographie au score de METAVIR pour tous les malades.

Deux études ont utilisé le système Brunt (257). spécifique pour NAFLD (228,244), une étude a utilisé le système Kleiner (258), également spécifique pour NAFLD (179) et une étude a utilisé à la fois les systèmes METAVIR et Kleiner (245).

Deux études ont utilisé le système Batts et Ludwig (89,227,259), le système Ishak (88) a été utilisé dans une étude (119) et une étude n'a pas mentionné le système de notation utilisé (229). Et toutes ces études ont montré la bonne concordance entre les valeurs d'élasticité et le score histologique de fibrose.

Concomitamment, Le grade nécro-inflammatoire semble être corrélé à la raideur hépatique, qui a également été montré chez l'adulte (225).

Le grade nécro-inflammatoire croissant était corrélé à l'augmentation de la rigidité hépatique dans deux études (253,259) .

Une autre étude a trouvé un enfant avec une rigidité hépatique élevée et un faible grade de fibrose mais l'activité nécro-inflammatoire était modérée (246).

#### **Autres tests non invasifs**

Pour améliorer l'exactitude du diagnostic trois études utilisent une combinaison de l'élastographie et d'autres marqueurs non invasifs (179,246,259).

De Lédinghen et al. (200) sur une cohorte de 115 enfants avec 33 PBF avaient trouvé une corrélation entre Fibroscan et le score METAVIR, corrélé également au score d'APRI.

De Lédinghen et al. (200) ont retrouvé une corrélation significative entre la mesure d'élastométrie, le taux de plaquettes et la présence d'une splénomégalie. Ce même type de corrélation a été réalisé par Foucher et al. (13) dans une étude incluant 711 patients porteurs d'hépatopathies. La présence d'une splénomégalie à l'échographie et le taux de plaquettes étaient corrélés au score d'élastographie.

Dans notre étude l'APRI test  $<1.5$  était spécifique à 98.3% pour prédire l'absence d'HTP et donc l'absence de cirrhose, Tableau 19.

Dans d'autres études, différents biomarqueurs sériques (Fibrotest, sRAGE, ALAT, bilirubine) étaient corrélés à la raideur hépatique (235,242).

Il semble exister une relation entre la gravité de la cirrhose et la mesure d'élastographie. Sur les 711 patients de l'étude de Foucher et al. (13) 95 étaient porteurs d'une cirrhose avérée, les résultats du Fibroscan étaient corrélés à la gravité de la maladie, notamment au score de Child Pugh.

Kazemi et al (145) ont montré sur une population de 165 patients une corrélation entre la valeur d'élastographie et le grade de varices œsophagiennes. Ce résultat n'a pas été retrouvé par



Vizzutti et al (260) mais il notait, néanmoins, une corrélation entre les résultats de Fibroscan et la présence de varices œsophagiennes.

Dans notre étude les résultats les plus élevés d'élasticité étaient retrouvés chez les malades porteurs d'atrésie des voies biliaires, avec des valeurs arrivant jusqu'au 70 kPa associés aux varices œsophagiennes pour les malades non opérés.

Enfin, une étude a trouvé que la rigidité élevée hépatique était un prédicteur du développement de complications telles que l'ascite, saignement variqueux et décès (167).

En conséquent, les mesures répétées chez les mêmes enfants au fil du temps amélioreraient probablement la précision. Les études chez les adultes ont montré que l'élastographie par ultrasons peut être utilisée comme un outil d'observation de la progression de la maladie (261,262).

Dans notre étude on a noté une supériorité de disponibilité et de faisabilité de SWE par rapport au TE; mais en raison de l'hétérogénéité des études en littérature la comparaison entre les deux méthodes ne semble pas être possible.

Une étude a trouvé un bon accord inter-observateur pour TE (244), tandis qu'une autre a constaté que si deux examinateurs effectuaient leurs mesures au même point, l'accord inter-observateur était bon, mais si le point d'examen était choisi indépendamment, la variation augmentait(199).

Des études chez l'adulte ont montré une variabilité inter-observateur et l'inexpérience comme limites de l'élastographie échographique (120,263).

Le Temps entre la biopsie et l'examen d'élastographie échographique variait de 24 heures à un an (227), et certaines études ne mentionnaient aucun intervalle de temps (179,229,243,246) causant une incertitude concernant le stade histologique au moment de l'élastographie. Aussi, cinq différents des systèmes de notation histologique ont été utilisés (11,88,89,257,258).

Il n'est pas clair si les stades de la fibrose hépatique sont comparables entre les différentes maladies du foie, et si le stade choisi le système est approprié ; le système METAVIR est validé pour l'hépatite C chez l'adulte (11) mais il est utilisé pour de nombreux diagnostics chez les enfants (116,245,246,264).

Des études prospectives à population homogène chez les enfants sont nécessaires pour comparer davantage les deux méthodes.

Une méta-analyse sur des adultes atteints de fibrose hépatique a montré un taux d'échec inférieur avec SWE par rapport à TE (125), la SWE est avantageuse car elle est réalisée avec une image en mode B, permettant une évaluation échographique simultanée, et possibilité de

mesurer aussi l'élasticité splénique, Les valeurs normales sont moins bien connues que celles du foie, estimées autour de 16 kPa chez l'adulte en SWE (265) et autour de 2.46 m/s en ARFI (266). Les mesures de dureté de la rate sont en revanche difficile à réaliser en TE.

L'hypertension portale prolongée entraîne des remaniements histologiques (fibrose, congestion veineuse...) de la rate, augmentant sa dureté. Les valeurs sont significativement plus élevées en cas de splénomégalie et de varices œsophagiennes (267) reflets de cette hypertension portale.

L'étude de la dureté de la rate pourrait donc présenter un intérêt diagnostique pour l'hypertension portale et pronostique pour le risque de complications relatives à l'hypertension portale (268,269).

La dureté de la rate pourrait également servir pour le suivi évolutif de l'hypertension portale notamment après transplantation hépatique, Néanmoins plus d'études prospectives à population homogène chez les enfants sont nécessaires pour comparer davantage les deux méthodes.

Il est certain que l'élastographie par résonance magnétique (MRE) est une méthode alternative pour déterminer la raideur du foie, la méthode est sûre et de haute précision pour la détection d'une fibrose significative chez les enfants (263,270).

Il est alors clair que l'élastographie permet de diagnostiquer la cirrhose et de distinguer les tissus hépatiques sains et fibreux, mais des études prospectives chez des patients homogènes sont nécessaires pour évaluer toute l'utilité de l'élastographie échographique dans le suivi de la progression de la pathologie hépatique et pour prédire les événements cliniques au cours du suivi des enfants.

## 2 Objectifs secondaires

### 2.1 Atrésie des voies biliaires

L'atrésie biliaire des voies biliaires (AVB) est une cholangiopathie néonatale dévastatrice d'étiologie inconnue. L'AVB se caractérise par une obstruction fibro-oblitérante et une atrésie de l'arbre biliaire, ce qui conduit à une cholestase sévère et à une cirrhose biliaire. En dépit d'être une entité relativement rare dont le taux d'incidence d'environ 1 tous les 5000 - 18000 naissances vivantes, c'est la première indication de la transplantation hépatique pédiatrique dans le monde (302,303).

Établir un diagnostic correct de l'AVB en temps opportun est impératif, car une intervention chirurgicale urgente est nécessaire pour rétablir le flux biliaire et éviter des complications potentiellement mortelles. Le traitement principal actuel est la porto-entérostomie du Kasai qui instauré à un âge précoce, en particulier dans les 60 premiers jours de vie, prédit un pronostic plus favorable (304–306), 80 % des enfants ayant bénéficié d'une porto-entérostomie avant l'âge de 45 jours survivent sans ictère avec leur foie natif à 3 ans (307).

Dans notre étude, nous avons étudié les causes du retard diagnostique, la place de la PBF dans le diagnostic de l'atrésie et la place de l'élastographie dans le diagnostic des AVB.

Dans notre étude, nous avons colligé 21 atrésies des voies biliaires soit 23.86%, dont l'âge médian au moment du diagnostic est de 90 jours, le diagnostic est soupçonné sur les données de la clinique, biologie, PBF, le taux de GGT, l'élastographie et confirmé par la cholangiographie peropératoire, avec un retard diagnostique de 03 mois.

Les causes du retard diagnostique sont dominées par la considération physiologique de l'ictère 38.10%, suivi par le diagnostic de l'ictère au lait de mère 33.33% (Tableau 36).

Dans une série étudiant les causes de retard au diagnostic dans l'atrésie des voies biliaires, Mieli-Vergani et al relevaient que dans 11 cas sur 50, l'affirmation par un médecin ou un professionnel paramédical, l'ictère à plus de 15 jours de vie était physiologique (315).

Une autre étude retrouve une erreur ou une insuffisance diagnostic dans 33% des cas (316).

Cependant plusieurs études, y compris la nôtre, montrent que le diagnostic est souvent porté tardivement, ce qui retarde la prise en charge.

Notre étude met en évidence un délai à la chirurgie supérieur à 90 jours.

Tableau 51: Age moyen à l'intervention de Kasai dans différentes séries

Série	Année	Nombre de patients	Age moyen au DgC(jours)
Davenport et al (Royaume-Unis) (317)	1999-2009	443	54
Willemien de Vries et al (Pays-Bas) 2	1987-2008	214	59
Richard A. et al (Canada) (318)	1996-2002	349	65
Chardot (France) (319)	1986-2009	1044	59
Shangoon Lee (Corée du Sud) (320)	1995-2009	72	70
Nio et al (japon) (321)	1953-2009	242	79,9
Lahlou Z (308)	1999-2009	43	82
Alger ( BELBOUAB)	2015-2018	46	69,39
<b>Notre série</b>	2018-2020	21	90

### 2.1.1 Place de l'échographie dans le diagnostic des atrésies des voies biliaires

La longueur de la vésicule biliaire inférieure à 20,5 mm avait sensibilité à 76,7%, spécificité à 80,0%, avec PPV de 79,3% et NPV de 77,4%. Le Diamètre de l'artère hépatique (DAH) supérieur ou égal à 2,05 mm était dans 76,7% sensible, 70,0% spécifique, avec PPV de 71,9% et NPV de 75,0%. Le rapport HAD / diamètre de la veine porte supérieur ou égal à 0,445 mm était de 66,7% sensible, 73,3% spécifique, 70,0% précis avec PPV et NPV de 71,4% et 68,8%. Enfin, l'évaluation du débit sous-capsulaire était sensible, spécifique et précis à 96,7% avec PPV et NPV de 96,7%.30 (311).

Dans une revue de la littérature, concernant l'imagerie, l'échographie est le principal outil de diagnostic pré- et néonatal. Les Caractéristiques prénatales clés sont la non-visualisation de la vésicule biliaire, un kyste dans le hile hépatique, un syndrome d'hétérotaxie et des parois irrégulières de la vésicule biliaire. Les caractéristiques d'imagerie postnatale ont une spécificité

très élevée lorsqu'elles sont présentes, mais une sensibilité variable. Le signe triangulaire du cordon et la vésicule biliaire anormale ont la sensibilité et la spécificité les plus élevées. La présence d'un macro- ou microkyste ou d'un syndrome de polysplénie est très spécifique mais moins sensible. Le diamètre de l'artère hépatique et le flux sous-capsulaire hépatique sont moins fiables (330). Cependant, le diagnostic échographique est très subjectif et la précision reste examinateur dépendant.

Dans notre étude, l'échographie A/P était sensible dans 81% et spécificité à 92.3%, montrant essentiellement dans notre série une absence de vésicule biliaire et une rate surnuméraire.

### **2.1.2 $\gamma$ -Glutamyl Transpeptidase (GGT)**

Les valeurs de la GGT sont utilisées par certains auteurs pour différencier l'AVB de l'hépatite néonatale avant 10 semaines de vie, car celles-ci sont beaucoup plus élevées dans l'atrésie. Ils suggèrent qu'une augmentation journalière de 6UI/j de GGT ou un taux supérieur à 300 UI sont suspects d'AVB dans plus de 88% cas (331–335) les valeurs seuils à 286 U / L dans une étude (316) et incertain dans d'autres études restantes (317,336).

Dans notre étude tous nos malades avaient des taux sériques de GGT > 300UI/L, avec une sensibilité à 90.4%.

Dans une autre étude japonaise récente portée sur Un total de 667 nourrissons atteints de cholestase hospitalisés et traités du juillet 2010 à décembre 2018. Selon les résultats de la cholangiographie peropératoire et du suivi, ils ont été divisés en groupe atrésie biliaire avec 234 nourrissons et groupe cholestase avec 433 nourrissons. Le groupe atrésie biliaire présentait des taux sériques significativement plus élevés de TBT (bilirubine totale), BD (bilirubine directe), ABT (acides biliaires totaux) et GGT que le groupe cholestase ( $P < 0,05$ ). La GGT associée à la DB avait l'AUROC la plus élevée de 0,892 dans le diagnostic d'atrésie des voies biliaires. Aux valeurs seuil optimales de 324,0 U/L pour la GGT et de 115,1  $\mu$ mmol/L pour la BD, la GGT associée à la BD avait une sensibilité de 79,8 % et une spécificité de 83,2 % dans le diagnostic de l'atrésie des voies biliaires. La GGT associée à la BD peut être utilisée comme un indicateur efficace pour le diagnostic de l'atrésie des voies biliaires chez les nourrissons (337).

### **2.1.3 La biopsie hépatique**

La biopsie est fortement évocatrice du diagnostic lorsqu'elle met en évidence des signes histologiques indirects d'obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques, à savoir la présence de thrombi biliaires, de prolifération néo ductulaire et de fibrose portale. Quant à la

transformation giganto-cellulaire des hépatocytes, elle n'est retrouvée que dans 25% des cas, surtout si la biopsie a été effectuée durant les six premières semaines de vie (315).

Ces critères ont été établis depuis 1974 par Brough et Bernstein et sont toujours d'actualité (318).

En revanche, l'absence de signes d'obstacle sur la biopsie ne doit pas faire interrompre l'enquête diagnostique, car ils peuvent manquer dans une authentique atrésie des voies biliaires (290). De plus, quand la biopsie est réalisée précocement, la prolifération ductulaire et la fibrose portale peuvent manquer, et une deuxième biopsie est souvent nécessaire.

Les études de Mowat et al, Ferry et al, Park et al ont respectivement identifié que la PBF réalisée à un âge précoce était une raison majeure d'erreur diagnostic, indiquant que les lésions histologiques caractéristique de l'atrésie des voies biliaires, comme la prolifération ductulaire, peuvent être une manifestation ultérieure et tardive chez certains patients (309,320,321). Sur cette base, certains cliniciens ont recommandé de reporter la pratique de la biopsie hépatique jusqu'à environ 6 semaines de vie (310).

Plus récemment, des études ont visé à valider, cette recommandation, en effectuant la biopsie entre les fenêtres critiques de 6 à 8 semaines, notamment dans une étude de Boskovic et al, les patients ont subi une biopsie du foie à un âge moyen de 7,8 semaines, Cela a démontré 100 % de sensibilité, de spécificité et de précision pour différencier les hépatites néonatales idiopathiques l'INH (idiopathic neonatal hepatitis) de l'AVB (329). A l'appui de cette conclusion, une méta-analyse a montré que la biopsie hépatique préopératoire avant l'âge de 60 jours est extrêmement précise dans le diagnostic de l'AVB. La biopsie avant 60 jours avait un profil diagnostique similaire à la biopsie réalisée après 60 jours d'âge. Alors que le potentiel de manifestations tardives morphologiques caractéristiques est probablement un phénomène réel qui doit être prudemment considérée, la biopsie à peu près à cette période critique semble la période la plus recommandée pour une biopsie hépatique percutanée pour établir un diagnostic précis et rapide avec les meilleures chances de rétablir le flux biliaire (339).

Dans notre série, la PBF a été réalisée chez 21 patients. Elle était contributive au diagnostic chez 21 patients avec une sensibilité à 90.0% et une spécificité à 95.8% et en montrant essentiellement les signes indirects d'obstacles sur les voies biliaires.

### **2.1.4 Place de l'élastographie dans le diagnostic de l'atrésie des voies biliaires**

Les enfants avec atrésie des voies biliaires (AVB) développent rapidement une fibrose hépatique secondaire à la destruction inflammatoire des voies biliaires. La détection de cette fibrose dans les cholestases néonatales/infantiles pourrait être nécessaire pour décider du diagnostic de l'atrésie des voies biliaires (302).

Nos résultats ont montré des valeurs élevées d'élasticité chez les enfants ayant une AVB comparés aux autres causes de cholestases avec des valeurs médianes à 16.54kpa+/-6.03

Certaines études ont évalué prospectivement les performances diagnostiques d'élastographie par ondes de cisaillement supersoniques (SSWE) dans l'identification de l'atrésie des voies biliaires (AVB) chez les nourrissons atteints d'atrésie des voies biliaires en comparant cette approche avec l'échographie (US).

La valeur seuil pour différencier le groupe AVB du groupe non-AVB était de 12,35 kPa et l'aire sous la courbe ROC (AUC) était de 0,937, avec une sensibilité de 84,3 % et une spécificité de 89,7 % ; néanmoins l'AUC de la présence d'une vésicule biliaire anormale (AbGB) était de 0,940, avec une sensibilité de 96,1 % et une spécificité de 92,0 %.

Parallèlement, le signe du cordon triangulaire (TC) associé à l'AbGB avait les meilleures performances diagnostiques et l'AUROC était de 0,960, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 92%. Dans d'autres études, les valeurs d'élasticité de la SWE étaient combinées avec AbGB , ceci a obtenu la meilleure performance diagnostic; l'AUROC était de 0,902, la sensibilité et la spécificité étaient de 80,4 % et 100 %, respectivement et donc la SWE n'a pas pu seulement aider à différencier BA des maladies hépatiques cholestatiques mais également augmenter la spécificité diagnostique lorsqu'il est combiné avec le Grey-Scale US (visibilité ou pas de la vésicule biliaire, longueur de la vésicule biliaire, irrégularité de la paroi de la vésicule biliaire, signe du cordon triangulaire, présence des signes d'HTP) (340–342).

Tableau 52: Rapport d'échographie standardisé chez les nourrissons cholestatiques (343)

Échographie	Présent	Absent
Vésicule biliaire	Visible	Non visible
Longueur vésicule	>1.5cm	<1.5cm
Aspect de la vésicule	Normal	Anormal
Paroi de la vésicule	Régulier	Irrégulier
Cordon triangulaire	Présent	Absent
Macrocyte	Présent	Absent
Microcyte	Présent	Absent
Syndrome polysplénie	Présent	Absent
Splénomégalie	Présent	Absent
Hypertension portale	Présent	Absent

En utilisant la même valeur seuil d'élasticité  $\geq 10,2$  kPa, la sensibilité pour le diagnostic de AVB est améliorée à 92,5% dans le groupe des enfants > 60 jours, alors qu'il diminuait à 68,2 % dans le groupe d'âge  $\leq 60$  jours (116,344).

Ceci est expliqué probablement par la progression dans le temps de la fibrose au cours de l'AVB ; compte tenue de la physiopathologie de la maladie, pour cela la répétition de l'examen paraît nécessaire.

D'autres études, les auteurs ont évalué la combinaison de l'élastographie et les valeurs des GGT et l'ALAT dans l'approche diagnostique de l'AVB, ils ont démontré de meilleures performances diagnostiques pour distinguer l'atrésie des voies biliaires des autres causes de cholestases néonatales basée sur l'analyse de la courbe ROC et utilisant une valeur seuil de GGT >320 U/L, avait une sensibilité de 100 %, spécificité de 77,8%, VPP de 64,7%, VPN de 100%, et AUROC de 0,85 ( $P < 0,0001$ ). Et des valeurs seuil de l'ALT > 115 U/L, avait une sensibilité de 69,2 %, une spécificité de 75,0%, PPV de 56,2%, NPV de 84,0% et AUROC de 0,71 ( $P=0,02$ ).

Cette combinaison peut entraîner une amélioration des performances du diagnostic par rapport à l'échographie seule. Il est concevable qu'une combinaison de mesure non invasive de la rigidité du foie et les marqueurs sériques peuvent permettre d'éviter les retards du diagnostic liés à la réalisation d'une biopsie hépatique et/ou d'une scintigraphie hépatobiliaire et procéder directement à la cholangiographie peropératoire pour un diagnostic définitif et une restauration chirurgicale plus rapide du flux biliaire (308,345–347).



Récemment, un score estimant le risque d'atrésie des voies biliaires, chez les patients présentant une cholestase néonatale a été établi, ce score comporte les variables suivantes : naissance à terme, présence du signe triangulaire à l'échographie, morphologie anormale de la vésicule biliaire à l'échographie et échec de l'excrétion des radio-isotopes vers l'intestin grêle à la scintigraphie hépatobiliaire. (348,349).

## **2.2 Description des cholestases familiales progressive intrahépatique dans notre série**

Le taux de consanguinité est élevé en Algérie (38.30% ONS 2007), L'incidence des cholestases génétiques semble être sous-estimée et ceci suggère que même si l'atrésie des voies biliaires est la cause la plus fréquente des cholestases du nouveau-né et du nourrisson, les cholestases génétiques ne sont pas aussi rares.

Les cholestases génétiques représentées dans notre série sont dominées par les PFIC (28.41%), déficit en acides biliaires (06.82%), syndrome d'Alagille (5.68%).

Les PFIC sont des maladies rares (1/50000 -1/100000) (350), le nombre faible des cas étudiés (25 patients) n'est pas représentatif, du moment qu'il ne reflète pas l'ensemble des cas existants.

Dans notre étude, trois types de PFIC sont représentés dans différentes proportions réparties respectivement sur 28%, 64%, 08% pour les PFIC 1, PFIC2, PFIC3.

Dans la littérature, Neuf études ont rapporté la distribution des sous-types parmi les patients atteints de PFIC (350–358).

Tandis que la PFIC1 et la PFIC3 ont été détectées chez 10,4 à 37,5 % (174,175,248,249,350) ; En revanche, une étude chez des patients japonais atteints de PFIC ayant subi une transplantation hépatique a rapporté une fréquence plus élevée de PFIC1 (78,6 %) que de PFIC2 (21,4 %) (253).

Une publication a identifié un patient présentant à la fois des mutations causant PFIC1 et PFIC3 (350).

Dans une autre étude explorant les génotypes PFIC1 et PFIC2, 18 mutations différentes dans ATP8B1 et 41 mutations dans ABCB11, respectivement, ont été identifiées (175). Dans les trois études qui ont rapporté des valeurs pour les trois principaux sous-types de PFIC, les incidences relatives de PFIC1, PFIC2 et PFIC3 étaient de 10,4 %, 56,3 % et 33,3 % (249) ; 37,5 %, 37,5 % et 37,5 % (350) ; et 24 %, 48 % et 28 % (175), respectivement.

### **2.2.1 Approche clinique et biologique :**

Neuf publications décrivaient les symptômes et autres caractéristiques cliniques des PFIC (353–355,357,359–361) et 10 rapportaient la progression de la maladie (353–362).

De multiples symptômes ont été signalés lors des PFIC notamment : l'ictère, l'hépatomégalie, démangeaisons/prurit, selles pâles, splénomégalie, diarrhées, selles décolorées, retard de croissance, carence en vitamine E, carence en vitamine D et pancréatite (175,354,355,357,359–363).

Les symptômes de PFIC1 et PFIC2 apparaissent généralement au cours des 3 premiers mois de vie (353), avec une tendance à un début précoce chez les patients atteints de PFIC2 (353–355,361).

Dans une étude, les symptômes apparaissent au cours du premier mois de vie chez 15 % des patients atteints de PFIC1 et 44 % des patients atteints de PFIC2, et à l'âge de 3 mois chez 61 % des patients atteints de PFIC1 et 72 % des patients atteints de PFIC2 (353), alors que ceux atteints de PFIC3 peuvent ne pas présenter d'ictère, l'hépatomégalie ou le prurit peuvent survenir jusqu'après l'âge de 2-3 ans (354,361).

Certains patients atteints de PFIC2 présentaient également des signes précoces de carence en vitamine D (rachitisme, 3 à 22 %), de carence en vitamine K (saignement, 8 %) ou de lithiases biliaires (28 %) (353,354).

D'autres manifestations extra hépatiques étaient évidentes dans la PFIC1 (mais pas la PFIC2), y compris la diarrhée (61 %), la pancréatite (8 %) et une élévation du chlorure de la sueur (15 %) (353). Le PFIC3 était également associé au rachitisme (6 %) (354).

Dans notre étude, l'âge médian des symptômes des PFIC est de 07mois (1mois-36mois) ; les symptômes cliniques sont dominés par l'ictère (100%), selles pâles (76%), prurit (100%) et les symptômes extra hépatiques sont dominés par les diarrhées chroniques (24%).

Dans la littérature (359), le début est plutôt durant le premier mois de vie ou la petite enfance chez les enfants moins de deux ans. Le prurit a été rapporté dans sept publications avec des fréquences allant de 11 % à 100 % des patients (353,354,357,362,363).

Dans notre étude le taux de consanguinité est élevé dans les PFIC estimée à 100% La notion de consanguinité a été retrouvée dans l'étude de Davit-Spraul et Al (364). Cette proportion élevée pourrait faciliter la survenue des cholestases intrahépatiques vu que ce sont des maladies à transmission récessive.

### **2.2.1.1 Données thérapeutiques et évolutives**

Tous les malades de notre série étaient sous ursolvan à raison de 20-30mg /Kg/j, et recevaient une vitaminothérapie ADEK (Tableau 52) avec une nutrition hypercalorique, normo protidique, enrichie en TCM.

L'évolution dans notre série est marquée par l'évolution vers une cirrhose compensée dans 76%, cirrhose décompensée dans 12%, le décès dans 8%, et un seul enfant a bénéficié d'une greffe hépatique.

L'intensité du prurit était étudiée sur l'échelle de Whitington (0, aucun ; 1+, frottement ou grattage léger en l'absence de distraction ; 2+, grattage actif sans abrasions cutanées évidentes ; 3+, abrasions évidentes ; 4+, mutilations cutanées, hémorragie et cicatrices évidentes) (365). (254,362).

Le prurit semble être en corrélation avec un taux plus élevé d'acides biliaires sériques chez les patients ayant de faibles taux de GGT, bien que cet effet ne soit pas statistiquement significatif (255).

Dans notre étude les acides biliaires étaient élevés chez tous les enfants présentant des PFIC, le prurit était modéré selon le score Whitington chez 76% des enfants présentant une PFIC .

## **3 Évaluation de L'étude**

### **3.1.1 Points forts de l'étude**

- Étude prospective
- La pertinence de l'étude et son utilité dans la pratique du médecin
- L'homogénéité des résultats obtenus dans tous les groupes confirmant l'hypothèse initiale.
- Originalité de l'étude.

### **3.1.2 Points faibles de l'étude**

- Le type d'étude (transversale et non pas de cas-témoins dont le devis aurait été plus solide sur le plan méthodologique).
- La taille de l'échantillon était suffisante pour l'objectif principal, mais reste faible pour répondre aux objectifs secondaires.
- La série est hospitalière et non pas dans la population générale.
- Nombre de fibroscan faits

- L'hétérogénéité de l'échantillon englobant plusieurs pathologies hépatiques chroniques à potentiel fibrosant variable.

## **Conclusion**

---

## Conclusion-propositions

En pratique clinique, l'évaluation du degré de fibrose hépatique est un paramètre prédictif important ; il permet l'estimation de l'évolution de la maladie et par conséquent guetter les complications de celle-ci telles que les varices œsophagiennes ou l'hépatocarcinome et il aide à la définition de la procédure thérapeutique.

Jusqu'à-là, la ponction biopsie du foie est l'examen de référence pour la détermination du degré de fibrose hépatique, celle-ci reste un geste invasif notamment en pédiatrie.

Chez l'adulte il y'a eu le développement de méthodes dites non invasives dans l'évaluation de la fibrose hépatique dont l'élastographie qui est l'un des outils diagnostiques le plus intéressant puisque le volume hépatique évalué par cette méthode est cent fois plus important que le volume apprécié lors d'une biopsie.

Ses indications étaient validées au cours de l'hépatite C, ensuite elles se sont élargies à d'autres hépatopathies chroniques notamment l'hépatite B, Coïnfection HIV, NASH...etc.

L'objectif principal de notre travail était d'étudier la corrélation et les performances diagnostiques de l'élastographie dans l'évaluation de la fibrose hépatique en pédiatrie.

La population de l'étude était hétérogène incluant des enfants de 01mois à 15ans, les deux méthodes d'élastographie choisies dans notre étude étaient le fibroscan et la SWE.

Le coefficient de corrélation intra classe entre le score METAVIR et le fibroscan était de 0.915 et de 0.850 entre le score de METAVIR et SWE témoignant ainsi d'une corrélation satisfaisante entre les deux méthodes.

Les AUROC du FS et de la SWE étaient supérieures à 0.8 pour le stade F4, montrant une excellente performance diagnostique de la cirrhose par l'élastographie (FS, SWE).

La bonne faisabilité de l'élastographie était jugée sur le nombre de mesures valides, avec le fibroscan on a noté 16 échecs chez les enfants moins de deux ans et 06 enfants avaient des mesures valides inférieure à 08.

Cependant, on a noté la disponibilité et la bonne faisabilité de la SWE même pour les enfants en bas âge, ceci laisse penser que la Shear-wave semble être un examen intéressant, d'autant plus qu'elle permet l'évaluation de l'élasticité splénique et l'évaluation de l'HTP.

Néanmoins, elle reste une technique récente et nécessite d'être évaluée, même si les résultats sont encourageants.

Toutefois, la population étudiée dans notre travail était hétérogène englobant différentes hépatopathies chroniques, ceci suggère la nécessité d'études ultérieures centrées sur une

---

pathologie précise pour mieux cerner les valeurs d'élasticité hépatique en raison de la variabilité du pouvoir fibrosant d'une maladie à une autre.

Ce travail ouvre des possibilités d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des enfants présentant une hépatopathie chronique, en incriminant les valeurs d'élasticité hépatique dans un faisceau d'arguments diagnostiques cliniques, biologiques, radiologiques et permettant ainsi un suivi régulier pour guetter les complications de la cirrhose, et décider des modalités thérapeutiques et du suivi à moyen et à long cours ; ce qui donne à l'élastographie la caractéristique d'un véritable « stéthoscope hépatologique » (366).

---

## Propositions

Au terme de ce travail, nous tenons à rappeler le caractère hospitalier et non régional de notre étude, cette dernière a été réalisée au service de pédiatrie B CHUC, choisi pour des raisons de faisabilités, les résultats de ce travail nous ont incité à formuler des propositions dont les points forts sont représentés par :

- Tous les enfants présentant une hépatopathie chronique, doivent bénéficier d'une élastographie au moment du diagnostic.
- L'élastographie doit être un outil de suivi et de surveillance chez les enfants présentant une hépatopathie chronique.
- L'APRI test peut être un outil de dépistage pour le diagnostic d'HTP.
- La sensibilisation de la population, en particulier les mères mais aussi le personnel soignant (PMI), sur l'importance de la consultation devant tout ictère prolongé au-delà de 15 jours.
- Établir des réseaux d'orientation pour que tous les enfants puissent bénéficier d'un diagnostic dans les délais adéquats.
- Créer des équipes multidisciplinaires associant pédiatres, chirurgiens, radiologues, Anatomopathologistes.
- Développer le réseau de soins médico-chirurgicaux pour les atrésies des voies biliaires.
- Créer des centres de référence d'hépatologie pédiatrique.
- Développer ces centres dans l'aire de créer des centres de greffe hépatique.

Pour que ces propositions puissent se réaliser il faut :

- Proposer dans le futur des études multicentriques larges pour mieux apprécier la prévalence des hépatopathies dans notre pays.
- Rajouter l'échelle colorimétrique des selles sur le carnet de santé, qui est en voie de validation.
- Doter tous les CHU d'élastographies et former les pédiatres, chirurgiens, radiologues à cette technique.
- Renforcer la formation des sage-femmes aux PMI, pour le dépistage de l'ictère.
- Renforcer la formation des médecins spécialistes et généralistes au dépistage et la prise en charge précoce de l'ictère.
- Élaborer et diffuser un guide pratique d'hépatologie pédiatrique.



- 
- Mettre en place des registres de morbidité qui restent faisables pour la surveillance exhaustive de ces maladies qui sont rares.
  - Ces registres apportent en plus des indicateurs très utiles : incidence, prévalence, mortalité, survie, etc.

Les moyens nécessaires à ces actions devront être quantifiés par une étude médico-économique qui évaluera le coût.

A l'occasion de cette étude, nous devons retenir la bonne coopération des patients enquêtés et leurs parents qui se sont montrés motivés et très intéressés par ce travail.

-

## **Références**

1. Kisseleva T, Brenner DA. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun;22(s1):S73–8.
2. Bortolotti F, Guido M. Reversal of Liver Cirrhosis: A Desirable Clinical Outcome and Its Pathogenic Background. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2007 Apr;44(4):401–6.
3. Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest*. 2007 Mar 1;117(3):539–48.
4. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HWL, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):105–17.
5. Cammà C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data. *Hepatology*. 2004 Feb;39(2):333–42.
6. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2001 May;34(5):730–9.
7. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Brief Communication: The Relationship of Regression of Cirrhosis to Outcome in Chronic Hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2008 Sep 16;149(6):399.
8. Maylin S, Martinot–Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault M, Cazals–Hattem D, et al. Eradication of Hepatitis C Virus in Patients Successfully Treated for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008 Sep;135(3):821–9.
9. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of Human Cirrhosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2000 Nov 1;124(11):1599–607.
10. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med*. 2017 Mar 1;32(2):213–28.
11. The French METAVIR Cooperative Study Group, Bedossa P. Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 1994 Jul;20(1):15–20.
12. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André JP, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 2005 Feb;41(2):257–64.
13. Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D, Wühl E, Hoffmann GF, Selmi B, et al.

Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *Eur J Pediatr*. 2012 Feb 1;171(2):353–60.

14. Hanquinet S, Courvoisier D, Kanavaki A, Dhouib A, Anooshiravani M. Acoustic radiation force impulse imaging—normal values of liver stiffness in healthy children. *Pediatr Radiol*. 2013 May 1;43(5):539–44.

15. Franchi-Abella S, Corno L, Gonzales E, Antoni G, Fabre M, Ducot B, et al. Feasibility and Diagnostic Accuracy of Supersonic Shear-Wave Elastography for the Assessment of Liver Stiffness and Liver Fibrosis in Children: A Pilot Study of 96 Patients. *Radiology*. 2016 Feb;278(2):554–62.

16. Lamireau T, Desmoulière A, Bioulac-Sage P, Rosenbaum J. Mécanismes de la fibrogénèse hépatique. *Archives de Pédiatrie*. 2002 Apr 1;9(4):392–405.

17. Friedman SL, Rockey DC, Bissell DM. Hepatic fibrosis 2006: Report of the third AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2007 Jan;45(1):242–9.

18. Dufour JF. Reversibility of Hepatic Fibrosis in Autoimmune Hepatitis. *Ann Intern Med*. 1997 Dec 1;127(11):981.

19. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Fléjou JF, et al. Regression of Liver Fibrosis after Biliary Drainage in Patients with Chronic Pancreatitis and Stenosis of the Common Bile Duct. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):418–23.

20. Kim SU, Jang HW, Cheong JY, Kim JK, Lee MH, Kim DJ, et al. The usefulness of liver stiffness measurement using FibroScan in chronic hepatitis C in South Korea: A multicenter, prospective study: FibroScan for chronic hepatitis C in Korea. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Jan;26(1):171–8.

21. Lee KS, Buck M, Houghlum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myb expression. *J Clin Invest*. 1995 Nov 1;96(5):2461–8.

22. Weintraub LR, Goral A, Grasso J, Franzblau C, And AS, Sullivan S. Pathogenesis of hepatic fibrosis in experimental iron overload. *Br J Haematol*. 1985 Feb;59(2):321–31.

23. Marra F, Valente AJ, Pinzani M, Abboud HE. Cultured human liver fat-storing cells produce monocyte chemotactic protein-1. Regulation by proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1993 Oct 1;92(4):1674–80.

24. Pinzani M, Abboud HE, Gesualdo L, Abboud SL. Regulation of macrophage colony-stimulating factor in liver fat-storing cells by peptide growth factors. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1992 Apr 1;262(4):C876–81.

25. Pinzani M, Knauss TC, Pierce GF, Hsieh P, Kenney W, Dubyak GR, et al. Mitogenic signals for platelet-derived growth factor isoforms in liver fat-storing cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1991 Mar 1;260(3):C485–91.
26. Pinzani M, Milani S, Herbst H, DeFranco R, Grappone C, Gentilini A, et al. Expression of platelet-derived growth factor and its receptors in normal human liver and during active hepatic fibrogenesis. *Am J Pathol*. 1996 Mar;148(3):785–800.
27. Pinzani M, Milani S, De Franco R, Grappone C, Caligiuri A, Gentilini A, et al. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 1996 Feb;110(2):534–48.
28. Mallat A, Préaux AM, Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Gallois C, Brenner DA, et al. Growth inhibitory properties of endothelin-1 in activated human hepatic stellate cells: a cyclic adenosine monophosphate-mediated pathway. Inhibition of both extracellular signal-regulated kinase and c-Jun kinase and upregulation of endothelin B receptors. *J Clin Invest*. 1996 Dec 15;98(12):2771–8.
29. Bachem MG, Meyer D, Melchior R, Sell KM, Gressner AM. Activation of rat liver perisinusoidal lipocytes by transforming growth factors derived from myofibroblastlike cells. A potential mechanism of self perpetuation in liver fibrogenesis. *J Clin Invest*. 1992 Jan 1;89(1):19–27.
30. Pinzani M, Abboud HE, Aron DC. Secretion of Insulin-Like Growth Factor-I and Binding Proteins by Rat Liver Fat-Storing Cells: Regulatory Role of Platelet-Derived Growth Factor\*. *Endocrinology*. 1990 Nov;127(5):2343–9.
31. Rosenbaum J, Blazejewski S, Préaux AM, Mallat A, Dhumeaux D, Mavier P. Fibroblast growth factor 2 and transforming growth factor  $\beta$ 1 interactions in human liver myofibroblasts. *Gastroenterology*. 1995 Dec;109(6):1986–96.
32. Friedman SL, Roll FJ, Boyles J, Arenson DM, Bissell DM. Maintenance of Differentiated Phenotype of Cultured Rat Hepatic Lipocytes by Basement Membrane Matrix. *Journal of Biological Chemistry*. 1989 Jun;264(18):10756–62.
33. Carloni V, Romanelli R, Pinzani M, Laffi G, Gentilini P. Expression and function of integrin receptors for collagen and laminin in cultured human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 1996 Apr;110(4):1127–36.
34. Friedman SL, Rockey DC, McGuire RF, Maher JJ, Boyles JK, Yamasaki G. Isolated hepatic lipocytes and kupffer cells from normal human liver: Morphological and functional characteristics in primary culture. *Hepatology*. 1992 Feb;15(2):234–43.

35. Winwood PJ, Schuppan D, Iredale JP, Kawser CA, Docherty AJP, Arthur MJP. Kupffer cell-derived 95-kd type IV collagenase/gelatinase B: Characterization and expression in cultured cells. *Hepatology*. 1995 Jul;22(1):304–15.
36. Arthur MJP, Stanley A, Iredale JP, Rafferty JA, Hembry RM, Friedman SL. Secretion of 72 kDa type IV collagenase/gelatinase by cultured human lipocytes. Analysis of gene expression, protein synthesis and proteinase activity. *Biochemical Journal*. 1992 Nov 1;287(3):701–7.
37. Volpes R, Van Den Oord JJ, Desmet VJ. Distribution of the VLA family of integrins in normal and pathological human liver tissue. *Gastroenterology*. 1991 Jul;101(1):200–6.
38. Hillis GS, MacLeod AM. Integrins and Disease. *Clinical Science*. 1996 Dec 1;91(6):639–50.
39. Lafrenie RM, Yamada KM. Integrin-dependent signal transduction. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1996;61(4):543–53.
40. Milani S, Herbst H, Schuppan D, Stein H, Surrenti C. Transforming growth factors beta 1 and beta 2 are differentially expressed in fibrotic liver disease. *Am J Pathol*. 1991 Dec;139(6):1221–9.
41. Bedossa P, Peltier E, Terris B, Franco D, Poynard T. Transforming growth factor—beta 1 (TGF- $\beta$ 1) and TGF- $\beta$ 1 receptors in normal, cirrhotic, and neoplastic human livers. *Hepatology*. 1995 Mar;21(3):760–6.
42. Lamireau T, Bail BL, Boussarie L, Fabre M, Vergnes P, Bernard O, et al. Expression of collagens type I and IV, osteonectin and transforming growth factor beta-1 (TGF $\beta$ 1) in biliary atresia and paucity of intrahepatic bile ducts during infancy. *Journal of Hepatology*. 1999 Aug;31(2):248–55.
43. Ramm GA, Nair VG, Bridle KR, Shepherd RW, Crawford DHG. Contribution of Hepatic Parenchymal and Nonparenchymal Cells to Hepatic Fibrogenesis in Biliary Atresia. *The American Journal of Pathology*. 1998 Aug 1;153(2):527–35.
44. Faiz Kabir Uddin Ahmed A, Ohtani H, Nio M, Funaki N, Iwami D, Kumagai S, et al. In situ expression of fibrogenic growth factors and their receptors in biliary atresia: comparison between early and late stages. *The Journal of Pathology*. 2000;192(1):73–80.
45. Nagy P, Schaff Z, Lapis K. Immunohistochemical detection of transforming growth factor- $\beta$ 1 in fibrotic liver diseases. *Hepatology*. 1991 Aug;14(2):269–73.
46. Nakatsukasa H, Evarts RP, Hsia CC, Thorgeirsson SS. Transforming growth factor-beta 1 and type I procollagen transcripts during regeneration and early fibrosis of rat liver. *laboratory*

investigation. 1990;63(2):171.

47. Nakatsukasa H, Nagy P, Evarts RP, Hsia CC, Marsden E, Thorgeirsson SS. Cellular distribution of transforming growth factor-beta 1 and procollagen types I, III, and IV transcripts in carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis. *J Clin Invest*. 1990 Jun 1;85(6):1833–43.
48. De Bleser PJ, Niki T, Rogiers V, Geerts A. Transforming growth factor- $\beta$  gene expression in normal and fibrotic rat liver. *Journal of Hepatology*. 1997 Apr;26(4):886–93.
49. Feige J, Quirin N, Souchelnitskiy S. TGF $\beta$ , un peptide biologique sous contrôle : formes latentes et mécanismes d'activation. *Med Sci (Paris)*. 1996;12(8–9):929.
50. Kojima S, Rifkin DB. Mechanism of retinoid-induced activation of latent transforming growth factor- $\beta$  in bovine endothelial cells. *J Cell Physiol*. 1993 May;155(2):323–32.
51. De Bleser PJ, Jannes P, Van Buul-Offers SC, Hoogerbrugge CM, Van Schravendijk CFH, Niki T, et al. Insulinlike growth factor—ii/mannose 6-phosphate receptor is expressed on ccl4-exposed rat fat-storing cells and facilitates activation of latent transforming growth factor- $\beta$  in cocultures with sinusoidal endothelial cells. *Hepatology*. 1995 May;21(5):1429–37.
52. Leyland H, Gentry J, Arthur MJ, Benyon RC. The plasminogen-activating system in hepatic stellate cells. *Hepatology*. 1996 Nov;24(5):1172–8.
53. Mauviel A. Récentes avancées dans la compréhension de la voie de signalisation du TGF- $\beta$  par les Smad. *Med Sci (Paris)*. 1999;15(4):535.
54. Knittel T, Janneck T, Muller L, Fellmer P, Ramadori G. Transforming growth factor  $\beta$ 1-regulated gene expression of Ito cells. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):352–60.
55. Casini A, Pinzani M, Milani S, Grappone C, Galli G, Jezequel AM, et al. Regulation of extracellular matrix synthesis by transforming growth factor  $\beta$ 1 in human fat-storing cells. *Gastroenterology*. 1993 Jul;105(1):245–53.
56. Edwards DR, Murphy G, Reynolds JJ, Whitham SE, Docherty AJ, Angel P, et al. Transforming growth factor beta modulates the expression of collagenase and metalloproteinase inhibitor. *The EMBO Journal*. 1987 Jul;6(7):1899–904.
57. Bachem MG, Sell KM, Melchior R, Kropf J, Eller T, Gressner AM. Tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) and transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1) stimulate fibronectin synthesis and the transdifferentiation of fat-storing cells in the rat liver into myofibroblasts. *Virchows Archiv B Cell Pathol*. 1993 Dec;63(1):123–30.
58. Kanzler S, Lohse AW, Keil A, Henninger J, Dienes HP, Schirmacher P, et al. TGF- $\beta$ 1 in liver fibrosis: an inducible transgenic mouse model to study liver fibrogenesis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1999 Apr 1;276(4):G1059–68.

59. Sanderson N, Factor V, Nagy P, Kopp J, Kondaiah P, Wakefield L, et al. Hepatic expression of mature transforming growth factor beta 1 in transgenic mice results in multiple tissue lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 Mar 28;92(7):2572–6.
60. Hicks DF, Goossens N, Blas-García A, Tsuchida T, Wooden B, Wallace MC, et al. Transcriptome-based repurposing of apigenin as a potential anti-fibrotic agent targeting hepatic stellate cells. *Sci Rep*. 2017 Mar 14;7(1):42563.
61. Gonzales E, Julien B, Serrière-Lanneau V, Nicou A, Doignon I, Lagoudakis L, et al. ATP release after partial hepatectomy regulates liver regeneration in the rat. *Journal of Hepatology*. 2010 Jan;52(1):54–62.
62. Besnard A, Gautherot J, Julien B, Tebbi A, Garcin I, Doignon I, et al. The P2X4 purinergic receptor impacts liver regeneration after partial hepatectomy in mice through the regulation of biliary homeostasis. *Hepatology*. 2016 Sep;64(3):941–53.
63. Wu X, Wang Y, Wang S, Xu R, Lv X. Purinergic P2X7 receptor mediates acetaldehyde-induced hepatic stellate cells activation via PKC-dependent GSK3 $\beta$  pathway. *International Immunopharmacology*. 2017 Feb;43:164–71.
64. Huang Y, Liu W, Xiao H, Maitikabili A, Lin Q, Wu T, et al. Matricellular Protein Periostin Contributes to Hepatic Inflammation and Fibrosis. *The American Journal of Pathology*. 2015 Mar;185(3):786–97.
65. Tung HC, Lee FY, Wang SS, Tsai MH, Lee JY, Huo TI, et al. The Beneficial Effects of P2X7 Antagonism in Rats with Bile Duct Ligation-induced Cirrhosis. Avila MA, editor. *PLoS ONE*. 2015 May 1;10(5):e0124654.
66. Garcin I, Tordjmann T. Calcium Signalling and Liver Regeneration. *International Journal of Hepatology*. 2012;2012:1–6.
67. Le Guilcher C, Garcin I, Dellis O, Cauchois F, Tebbi A, Doignon I, et al. The P2X4 purinergic receptor regulates hepatic myofibroblast activation during liver fibrogenesis. *Journal of Hepatology*. 2018 Sep;69(3):644–53.
68. Tag CG, Sauer-Lehnen S, Weiskirchen S, Borkham-Kamphorst E, Tolba RH, Tacke F, et al. Bile Duct Ligation in Mice: Induction of Inflammatory Liver Injury and Fibrosis by Obstructive Cholestasis. *JoVE*. 2015 Feb 10;(96):52438.
69. Rinella ME, Elias MS, Smolak RR, Fu T, Borensztajn J, Green RM. Mechanisms of hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methionine choline-deficient diet. *Journal of Lipid Research*. 2008 May;49(5):1068–76.
70. Chouiter A, Dali AR, Dellis O. Récepteurs purinergiques et fibrose hépatique. *Med Sci*



(Paris). 2020 May;36(5):525–8.

71. Van Leeuwen DJ. Liver biopsy. In: Tytgat GNJ, Mulder CJJ, editors. *Procedures in Hepatogastroenterology* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1997 [cited 2022 Jun 26]. p. 193–207. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-94-011-5702-5\\_17](http://link.springer.com/10.1007/978-94-011-5702-5_17)
72. Terry R. Needle Biopsy of the Liver. *BMJ*. 1949 Apr 16;1(4606):657–60.
73. Loustaud-Ratti V. À propos des recommandations pour la pratique clinique : « ponction-biopsie hépatique ». *La Revue de Médecine Interne*. 2003 Jan;24(1):1–3.
74. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):495–500.
75. Iversen P, Roholm K. On aspiration biopsy of the liver, with remarks on its diagnostic significance.1. *Acta Medica Scandinavica*. 2009 Apr 24;102(1–2):1–16.
76. Baron E. ASPIRATION FOR REMOVAL OF BIOPSY MATERIAL FROM THE LIVER: REPORT OF THIRTY-FIVE CASES. *Arch Intern Med (Chic)*. 1939 Feb 1;63(2):276.
77. Menghini G. One-Second Needle Biopsy of the Liver. *Gastroenterology*. 1958 Aug;35(2):190–9.
78. Tobkes AI, Nord J. Liver Biopsy: Review of Methodology and Complications. *Dig Dis*. 1995;13(5):267–74.
79. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. Liver Biopsy in Modern Clinical Practice: A Pediatric Point-of-View. *Advances in Anatomic Pathology*. 2012 Jul;19(4):250–62.
80. Rustagi T, Newton E, Kar P. Percutaneous liver biopsy. *Tropical Gastroenterology*. 2010;31(3):199–212.
81. Parets AD, Schaffner F, Black H. Percutaneous liver biopsy with the Menghini needle. *Digest Dis Sci*. 1959 Sep;4(9):693–9.
82. Bruton OC, Metzger JF, Sprinz H. EXPERIENCE WITH NEEDLE BIOPSY OF THE LIVER IN INFANTS AND CHILDREN. *Pediatrics*. 1955 Dec 1;16(6):836–41.
83. Kaye R. Needle Biopsy of the Liver: An Aid in the Differential Diagnosis of Prolonged Jaundice in Infancy. *AMA Am J Dis Child*. 1959 Dec 1;98(6):699.
84. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):1017–44.
85. Dezsőfi A, Baumann U, Dhawan A, Durmaz O, Fischler B, Hadzic N, et al. Liver Biopsy in Children: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2015 Mar;60(3):408–20.
86. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment

of hepatitis C: An update. *Hepatology*. 2009 Apr;49(4):1335–74.

87. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289–93.
88. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1995 Jun;22(6):696–9.
89. Batts KP, Ludwig J. An Update on Terminology and Reporting: The American Journal of Surgical Pathology. 1995 Dec;19(12):1409–17.
90. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, Dienstag JL, Hoefs JC, Kleiner DE, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: Findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):585–94.
91. Liver Biopsy Sampling in Chronic Viral Hepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004 Jan;24(1):89–97.
92. Dezsőfi A, Knisely AS. Liver biopsy in children 2014: Who, whom, what, when, where, why? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2014 Sep;38(4):395–8.
93. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124–31.
94. Liu T, Wang X, Karsdal MA, Leeming DJ, Genovese F. Molecular Serum Markers of Liver Fibrosis. *Biomark Insights*. 2012 Jan;7:BMIS10009.
95. Guéchet J, Loria A, Serfaty L, Giral P, Giboudeau J, Poupon R. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: effect of  $\alpha$ -interferon therapy. *Journal of Hepatology*. 1995 Jan;22(1):22–6.
96. Guéchet J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clinical Chemistry*. 1996 Apr 1;42(4):558–63.
97. Orasan OH, Ciulei G, Cozma A, Sava M, Dumitrascu DL. Hyaluronic acid as a biomarker of fibrosis in chronic liver diseases of different etiologies. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2016 Feb 2;89(1):24–31.
98. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet M, Bedossa P, Aube C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997 Nov;113(5):1609–16.
99. Tran A, Hastier P, Barjoan EM, Demuth N, Pradier C, Saint-Paul MC, et al. Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroentérologie*

clinique et biologique. 2000;24(6-7):626-30.

100. Tanwar S, Trembling PM, Hogan BJ, Parkes J, Harris S, Grant P, et al. Biomarkers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Comparison of 10 Biomarkers Using 2 Different Assays for Hyaluronic Acid. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017 Mar;51(3):268-77.

101. Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Hyaluronic acid as a non-invasive biomarker of liver fibrosis. *Clinical Biochemistry*. 2016 Feb;49(3):302-15.

102. Curry MP, Afdhal NH, Jaffe T. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: Overview of serologic tests and imaging examinations.

103. Taibi L, Guéchet J. Évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2017 Apr;2017(491):38-44.

104. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015 Jul;63(1):237-64.

105. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518-26.

106. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32-6.

107. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*. 2001 Apr;357(9262):1069-75.

108. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: An Accurate Validated Predictor of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Infection. *Clinical Chemistry*. 2005 Oct 1;51(10):1867-73.

109. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005 Dec;42(6):1373-81.

110. Bottero J, Lacombe K, Guéchet J, Serfaty L, Miaillhes P, Bonnard P, et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *Journal of Hepatology*. 2009 Jun;50(6):1074-83.

111. Stasi C. Non-invasive assessment of liver fibrosis: Between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness. *WJG*. 2016;22(4):1711.

112. Suzie D. Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose/cirrhose hépatique/Haute Autorité de santé. 2014;136.

113. AFEF. Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C [Internet]. france; 2017 Mar p. 79. Available from: <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06/RecommandationsAFEFMars2017.pdf>
114. Sarvazyan AP, Skovoroda AR, Emelianov SY, Fowlkes JB, Pipe JG, Adler RS, et al. Biophysical Bases of Elasticity Imaging. In: Jones JP, editor. Acoustical Imaging [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1995 [cited 2022 Jun 27]. p. 223–40. (Acoustical Imaging; vol. 21). Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-1943-0\\_23](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-1943-0_23)
115. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Élastographie ultrasonore : principes et procédés. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. 2013 May;94(5):504–13.
116. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *Journal of Hepatology*. 2008 Apr;48(4):606–13.
117. Frulio N, Trillaud H. Élastographie ultrasonore hépatique. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. 2013 May;94(5):531–49.
118. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2007 Jul 1;56(7):968–73.
119. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011 Aug;55(2):245–64.
120. Castéra 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(3):828–35.
121. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):199–208.
122. Friedrich–Rust M, Ong M, 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 Apr;134(4):960-974.e8.
123. Sporea I, Şirli R, Popescu A, Danilă M. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)—a new modality for the evaluation of liver fibrosis. *Medical ultrasonography*. 2010;12(1):26–31.
124. Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mössner J, et al. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic

liver disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2011 Dec;46(12):1458–67.

125. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int*. 2013 Sep;33(8):1138–47.

126. Sporea I. Is ARFI elastography reliable for predicting fibrosis severity in chronic HCV hepatitis? *WJR*. 2011;3(7):188.

127. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis: Acoustic Radiation Force Impulse meta-analysis and liver fibrosis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012 Feb;19(2):e212–9.

128. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, et al. Liver Fibrosis in Viral Hepatitis: Noninvasive Assessment with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging versus Transient Elastography. *Radiology*. 2009 Aug;252(2):595–604.

129. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis*. 2009;18(3):303–10.

130. Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, et al. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2011;106(12):2112–20.

131. Sporea I, Sirli R, Popescu A, Badea R, Lupsor M, Focsa M, et al. Is It Better to Use Together Transient Elastography (TE) and Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) for Fibrosis Evaluation in Patients With Chronic HCV Hepatitis? *Gastroenterology*. 2011 May;140(5):S-968.

132. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, et al. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for fibrosis evaluation in patients with chronic hepatitis C: An international multicenter study. *European Journal of Radiology*. 2012 Dec;81(12):4112–8.

133. Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Above E, Poma G, Di Gregorio M, et al. Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *European Journal of Radiology*. 2012 Nov;81(11):3102–6.

134. Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, et al. Real-

Time Elastography for Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis. *American Journal of Roentgenology*. 2007 Mar;188(3):758–64.

135. Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, et al. Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis for Type C Chronic Hepatitis. *Intervirolgy*. 2010;53(1):76–81.

136. Fujimoto K, Kato M, Tonomura A, Yada N, Tatsumi C, Oshita M, et al. Non-invasive evaluation method of the liver fibrosis using Real-time Tissue Elastography ~Usefulness of judgment liver fibrosis stage by Liver Fibrosis Index (LF index). *Kanzo*. 2010;51(9):539–41.

137. Wang J, Guo L, Shi X, Pan W, Bai Y, Ai H. Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *European Journal of Radiology*. 2012 Jan;81(1):e31–6.

138. 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 Feb;258(2):610–7.

139. Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, Jamoletti C, Elia S, Mattiello M, et al. Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol*. 2012 Apr;47(4):461–9.

140. de Santé HA. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. *Recommandations pour la pratique clinique-octobre www has-sante fr*. 2006;

141. de Santé HA. Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques-Synthèse, conclusion et perspectives. Décembre; 2006.

142. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343–50.

143. Castéra L, Sebastiani G, Le Bail B, de Lédinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2010 Feb;52(2):191–8.

144. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y, et al. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver International*. 2009 Nov;29(10):1507–15.

145. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal

varices. *Journal of Hepatology*. 2006 Aug;45(2):230–5.

146. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *Journal of hepatology*. 2009;50(1):59–68.

147. Pritchett S, Cardenas A, Manning D, Curry M, Afdhal NH. The optimal cut-off for predicting large oesophageal varices using transient elastography is disease specific. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011;18(4):e75–80.

148. Bota S, Sporea I, Sirlu R, Focsa M, Popescu A, Danila M, et al. Can ARFI elastography predict the presence of significant esophageal varices in newly diagnosed cirrhotic patients? *Annals of hepatology*. 2012;11(4):519–25.

149. Vermehren J, Polta A, Zimmermann O, Herrmann E, Poynard T, Hofmann WP, et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging with transient elastography for the detection of complications in patients with cirrhosis. *Liver International*. 2012;32(5):852–8.

150. 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 Jun;49(6):1954–61.

151. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Toyoda K, Taniai H, et al. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog: Longitudinal assessment of liver fibrosis. *Hepatology Research*. 2011 Dec;41(12):1178–88.

152. Vergniol J, Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Tournan R, Terrebonne E, et al. Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *Journal of Viral Hepatitis*. 2009 Feb;16(2):132–40.

153. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Research*. 2009 Aug;83(2):127–34.

154. Shuang-Ming T, Ping Z, Ying Q, Li-Rong C, Ping Z, Rui-Zhen L. Usefulness of Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Liver Lesions. *Academic Radiology*. 2011 Jul;18(7):810–5.

155. Kato K, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, Takeda S, Nakao A. Intra-operative application of real-time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours: Real-time elastography for liver tumour. *Liver International*. 2008 Mar 6;28(9):1264–71.

156. Cho SH, Lee JY, Han JK, Choi BI. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Evaluation of Focal Solid Hepatic Lesions: Preliminary Findings. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2010 Feb;36(2):202–8.
157. Davies G, Koenen M. Acoustic radiation force impulse elastography in distinguishing hepatic haemangiomas from metastases: preliminary observations. *BJR*. 2011 Oct;84(1006):939–43.
158. Heide R, Strobel D, Bernatik T, Goertz R. Characterization of Focal Liver Lesions (FLL) with Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastometry. *Ultraschall in Med*. 2010 Jul 22;31(04):405–9.
159. Guibal A, Boullaran C, Bruce M, Vallin M, Pilleul F, Walter T, et al. Evaluation of shearwave elastography for the characterisation of focal liver lesions on ultrasound. *Eur Radiol*. 2013 Apr;23(4):1138–49.
160. Frulio N, Laumonier H, Carteret T, Laurent C, Maire F, Balabaud C, et al. Evaluation of Liver Tumors Using Acoustic Radiation Force Impulse Elastography and Correlation With Histologic Data. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013 Jan;32(1):121–30.
161. Leschied JR, Dillman JR, Bilhartz J, Heider A, Smith EA, Lopez MJ. Shear wave elastography helps differentiate biliary atresia from other neonatal/infantile liver diseases. *Pediatr Radiol*. 2015 Mar;45(3):366–75.
162. Hanquinet S, Courvoisier DS, Rougemont AL, Dhouib A, Rubbia-Brandt L, Wildhaber BE, et al. Contribution of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography to the ultrasound diagnosis of biliary atresia. *Pediatr Radiol*. 2015 Sep 1;45(10):1489–95.
163. Cho Y, Tokuhara D, Morikawa H, Kuwae Y, Hayashi E, Hirose M, et al. Transient Elastography-Based Liver Profiles in a Hospital-Based Pediatric Population in Japan. Lin HC, editor. *PLoS ONE*. 2015 Sep 23;10(9):e0137239.
164. Shima H, Igarashi G, Wakisaka M, Hamano S, Nagae H, Koyama M, et al. Noninvasive acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for assessing the severity of fibrosis in the post-operative patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int*. 2012 Sep;28(9):869–72.
165. Wu FM, Opatowsky AR, Raza R, Harney S, Ukomadu C, Landzberg MJ, et al. Transient Elastography May Identify Fontan Patients with Unfavorable Hemodynamics and Advanced Hepatic Fibrosis. *Congenital Heart Disease*. 2014;9(5):438–47.
166. Friedrich-Rust M, Koch C, Rentzsch A, Sarrazin C, Schwarz P, Herrmann E, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with Fontan circulation using transient elastography and biochemical fibrosis markers. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular*



Surgery. 2008 Mar 1;135(3):560–7.

167. Hahn SM, Kim S, Park KI, Han SJ, Koh H. Clinical Benefit of Liver Stiffness Measurement at 3 Months after Kasai Hepatopertoenterostomy to Predict the Liver Related Events in Biliary Atresia. Fung J, editor. PLoS ONE. 2013 Nov 18;8(11):e80652.

168. Monti L, Manco M, Lo Zupone C, Latini A, D’Andrea ML, Alghisi F, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children. Radiol med. 2012 Dec;117(8):1408–18.

169. Biervliet SV, Verdievel H, Velde SV, Bruyne RD, Looze DD, Verhelst X, et al. Longitudinal Transient Elastography Measurements Used in Follow-up for Patients with Cystic Fibrosis. Ultrasound in Medicine and Biology. 2016 Apr 1;42(4):848–54.

170. Kitson MT, Kemp WW, Iser DM, Paul E, Wilson JW, Roberts SK. Utility of transient elastography in the non-invasive evaluation of cystic fibrosis liver disease. Liver International. 2013;33(5):698–705.

171. Stefanescu AC, Pop TL, Stefanescu H, Miu N. Transient elastography of the liver in children with Wilson’s disease: Preliminary results. Journal of Clinical Ultrasound. 2016;44(2):65–71.

172. Inoue Y, Sugawara Y, Tamura S, Ohtsu H, Taguri M, Makuuchi M, et al. Validity and Feasibility of Transient Elastography for the Transplanted Liver in the Peritransplantation Period. Transplantation. 2009 Jul 15;88(1):103–9.

173. Yoon JH, Lee JY, Woo HS, Yu MH, Lee ES, Joo I, et al. Shear wave elastography in the evaluation of rejection or recurrent hepatitis after liver transplantation. Eur Radiol. 2013 Jun;23(6):1729–37.

174. Tomita H, Hoshino K, Fuchimoto Y, Ebinuma H, Ohkuma K, Tanami Y, et al. Acoustic radiation force impulse imaging for assessing graft fibrosis after pediatric living donor liver transplantation: A pilot study: Acoustic Radiation Force in Liver Transplant. Liver Transpl. 2013 Nov;19(11):1202–13.

175. Goldschmidt I, Stieghorst H, Munteanu M, Poynard T, Schlue J, Streckenbach C, et al. The use of transient elastography and non-invasive serum markers of fibrosis in pediatric liver transplant recipients. Pediatric Transplantation. 2013;17(6):525–34.

176. Hulley SB, editor. Designing clinical research. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

177. Lebensztejn DM, Skiba E, Sobaniec-Lotowska M, Kaczmarek M. A simple noninvasive index (APRI) predicts advanced liver fibrosis in children with chronic hepatitis B.

Hepatology. 2005 Jun;41(6):1434–5.

178. Fornis X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model: Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4):986–92.

179. Alkhoury N, Sedki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int*. 2013 Jan;33(1):79–85.

180. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159–74.

181. Hirdes JP, Ljunggren G, Morris JN, Frijters DH, Finne Soveri H, Gray L, et al. Reliability of the interRAI suite of assessment instruments: a 12-country study of an integrated health information system. *BMC Health Serv Res*. 2008 Dec 30;8:277.

182. Louis J, Hausswirth C, Brisswalter J. Reproductibilité du système métabolique Fitmate™ Cosmed pour mesurer la dépense énergétique sous maximale du pédalage. *Science & Sports*. 2012 Jun;27(3):e20–3.

183. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2016 Jun;15(2):155–63.

184. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. Porto Alegre: Editora Artmed. 2003;

185. Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutierrez-Valencia A, Gonzalez-Serrano M, Merino D, et al. The Use of Transient Elastometry for Assessing Liver Fibrosis in Patients with HIV and Hepatitis C Virus Coinfection. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Oct 15;45(8):969–74.

186. Bedossa P. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Dec;38(6):1449–57.

187. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich C, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. *Ultraschall in Med*. 2013 Apr 4;34(02):169–84.

188. Takeda T. Usefulness of noninvasive transient elastography for assessment of liver fibrosis stage in chronic hepatitis C. *WJG*. 2006;12(48):7768.

189. Kawamoto M. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers. *WJG*. 2006;12(27):4325.

190. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2003 Dec;29(12):1705–13.
191. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):902–10.
192. Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, Miette V, Fournier C, Sandrin L, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan®: validation in chronic hepatitis C: Steatosis assessment in CHC using CAP. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012 Apr;19(4):244–53.
193. Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):911–8.
194. Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R, et al. Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with chronic hepatitis B: Fibroscan in CHB. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov;28(11):1738–45.
195. Sánchez Antolin G, Garcia Pajares F, Vallecillo MA, Fernandez Orcajo P, Gómez de la Cuesta S, Alcaide No, et al. FibroScan Evaluation of Liver Fibrosis in Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2009 Apr;41(3):1044–6.
196. Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, Herrmann E, Sircar I, Kau A, et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol*. 2010 Oct;20(10):2390–6.
197. de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. *Journal of Hepatology*. 2014 May;60(5):1026–31.
198. 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. *Journal of Hepatology*. 2011 Apr;54(4):650–9.
199. Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C, Pfister ED, di Nanni A, Zapf A, et al. Application and Limitations of Transient Liver Elastography in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2013 Jul;57(1):109–13.
200. de Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, et al. Liver Stiffness Measurement in Children Using FibroScan: Feasibility Study and Comparison With

Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and Liver Biopsy. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2007 Oct;45(4):443–50.

201. Lee CK, Perez-Atayde AR, Mitchell PD, Raza R, Afdhal NH, Jonas MM. Serum Biomarkers and Transient Elastography as Predictors of Advanced Liver Fibrosis in a United States Cohort: The Boston Children's Hospital Experience. *The Journal of Pediatrics*. 2013 Oct;163(4):1058-1064.e2.

202. Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2013 Nov;23(11):3040–53.

203. Lucero C, Brown RS. Noninvasive Measures of Liver Fibrosis and Severity of Liver Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2016 Jan;12(1):33–40.

204. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2012 Apr;32(4):612–21.

205. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):48–54.

206. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédighen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver International*. 2009 Feb;29(2):242–7.

207. de Lédighen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of Hepatic Fibrosis and Cirrhosis by Transient Elastography in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2006 Feb 1;41(2):175–9.

208. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziol M, de Lédighen V, Douvin C, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2008 Dec;49(6):1062–8.

209. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):454–62.

210. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*. 2008 Sep 1;57(9):1288–93.

211. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*. 2009 Jan;16(1):36–44.
212. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, et al. Prospective Evaluation of FibroScan for the Diagnosis of Hepatic Fibrosis Compared with Liver Biopsy/AST Platelet Ratio Index and FIB-4 in Patients with Chronic HBV Infection. *Dig Dis Sci*. 2011 Sep;56(9):2742–9.
213. 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. *Digestive and Liver Disease*. 2012 Jun;44(6):487–91.
214. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouillères O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*. 2006 May;43(5):1118–24.
215. Friedrich-Rust M, Müller C, Winckler A, Kriener S, Herrmann E, Holtmeier J, et al. Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis in PBC With FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and Serum Markers. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010 Jan;44(1):58–65.
216. Barbero-Villares A, Jiménez-Ridruejo JM, Taxonera C, López-Sanromán A, Pajares R, Bermejo F, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan®) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012 May;47(5):575–9.
217. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-Based Transient Elastography for the Detection of Hepatic Fibrosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007 Oct;5(10):1214–20.
218. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, et al. A Meta-analysis of Transient Elastography for the Detection of Hepatic Fibrosis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010 Mar;44(3):214–9.
219. Shaheen AAM, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the Prediction of Hepatitis C-Related Fibrosis: A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy. *Am J Gastroenterology*. 2007 Nov;102(11):2589–600.
220. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1511–7.

221. Byenfeldt M, Elvin A, Fransson P. On Patient Related Factors and Their Impact on Ultrasound-Based Shear Wave Elastography of the Liver. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2018 Aug;44(8):1606–15.
222. Son CY, Kim SU, Han WK, Choi GH, Park H, Yang SC, et al. Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: A prospective study in healthy living liver and kidney donors: Normal liver elasticity in living donors. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012 Jan;27(1):130–6.
223. Kim SU, Choi GH, Han WK, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. What are ‘true normal’ liver stiffness values using FibroScan<sup>®</sup>?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver International*. 2010 Feb;30(2):268–74.
224. Witters P, De Boeck K, Dupont L, Proesmans M, Vermeulen F, Servaes R, et al. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009 Dec;8(6):392–9.
225. 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*. 2007 Dec 19;47(2):380–4.
226. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology*. 2007 Dec 20;47(2):592–5.
227. Noruegas MJ, Matos H, Gonçalves I, Cipriano MA, Sanches C. Acoustic radiation force impulse-imaging in the assessment of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol*. 2012 Feb;42(2):201–4.
228. Tutar O, Beşer ÖF, Adaletli I, Tunc N, Gulcu D, Kantarci F, et al. Shear Wave Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2014 Jun;58(6):750–5.
229. Marginean CO, Marginean C. Elastographic assessment of liver fibrosis in children: A prospective single center experience. *European Journal of Radiology*. 2012 Aug;81(8):e870–4.
230. Rath T, Menendez KM, Kügler M, Hage L, Wenzel C, Schulz R, et al. TIMP-1/-2 and transient elastography allow non invasive diagnosis of cystic fibrosis associated liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2012 Sep;44(9):780–7.
231. Behrens CB, Langholz JH, Eiler J, Jenewein R, Naehrlich L, Fuchs K, et al. A pilot study of the characterization of hepatic tissue strain in children with cystic-fibrosis-associated liver disease (CFLD) by acoustic radiation force impulse imaging. *Pediatr Radiol*. 2013

May;43(5):552–7.

232. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: A pilot study. *Hepatology*. 2012 Dec;56(6):2125–33.

233. National Clinical Guideline Centre (UK). Hepatitis B (Chronic): Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B in Children, Young People and Adults [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2013 [cited 2021 Jul 31]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254250/>

234. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*. 2008 May;48(5):835–47.

235. Rubio A, Monpoux F, Huguon E, Truchi R, Triolo V, Rosenthal-Allieri MA, et al. Noninvasive Procedures to Evaluate Liver Involvement in HIV-1 Vertically Infected Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2009 Nov;49(5):599–606.

236. Lee MJ, Kim MJ, Han KH, Yoon CS. Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. *European Journal of Radiology*. 2013 Jun;82(6):e290–4.

237. Menten R, Leonard A, Clapuyt P, Vincke P, Nicolae AC, Lebecque P. Transient elastography in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2010 Jul;40(7):1231–5.

238. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2006 Apr;18(4):411–2.

239. Fontanilla T, Cañas T, Macia A, Alfageme M, Gutierrez Junquera C, Malalana A, et al. Normal Values of Liver Shear Wave Velocity in Healthy Children Assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Using a Convex Probe and a Linear Probe. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2014 Mar;40(3):470–7.

240. Almpanis Z. Evaluation of liver fibrosis: “Something old, something new...”. aog [Internet]. 2016 [cited 2021 Aug 6]; Available from: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2016/ev-05-2016-09-AG2632-0046.pdf>

241. Chin JL, Farrelly A, Chan G, Norris S, McCormick PA. Liver stiffness changes during meal times. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):432–432.

242. Honsawek S, Vejchapipat P, Payungporn S, Theamboonlers A, Chongsrisawat V,

- Poovorawan Y. Soluble receptor for advanced glycation end products and liver stiffness in postoperative biliary atresia. *Clinical Biochemistry*. 2013 Feb;46(3):214–8.
243. Shin NY, Kim MJ, Lee MJ, Han SJ, Koh H, Namgung R, et al. Transient Elastography and Sonography for Prediction of Liver Fibrosis in Infants With Biliary Atresia. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2014 May;33(5):853–64.
244. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):442–8.
245. Fitzpatrick E, Quaglia A, Vimalasvaran S, Basso MS, Dhawan A. Transient Elastography Is a Useful Noninvasive Tool for the Evaluation of Fibrosis in Paediatric Chronic Liver Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2013 Jan;56(1):72–6.
246. Hamidieh AA, Shazad B, Ostovaneh MR, Behfar M, Tayebi S, Malekzadeh R, et al. Noninvasive Measurement of Liver Fibrosis Using Transient Elastography in Pediatric Patients with Major Thalassemia Who Are Candidates for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014 Dec;20(12):1912–7.
247. Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, Dahms J, Hermann F, Behrens C, et al. Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall in Med*. 2012 Oct 15;33(05):474–9.
248. Goertz R, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, et al. Measurement of Liver Elasticity with Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Technology: An Alternative Noninvasive Method for Staging Liver Fibrosis in Viral Hepatitis. *Ultraschall in Med*. 2010 Mar 19;31(02):151–5.
249. Horster S, Mandel P, Zachoval R, Clevert DA. Comparing Acoustic Radiation Force Impulse Imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2010;46(2–3):159–68.
250. Şirli R, Sporea I, Tudora A, Deleanu A, Popescu A. Transient Elastographic Evaluation of Subjects Without Known Hepatic Pathology: Does Age Change the Liver Stiffness? *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2009 Mar 1;18(1):57–60.
251. Engelmann G, Teufel U, Hoffmann GF. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *Eur J Pediatr*. 2012 Sep;171(9):1417–1417.
252. Matos H, Trindade A, Noruegas MJ. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging in



Paediatric Patients: Normal Liver Values. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2014 Dec;59(6):684–8.

253. Awad M, Shiha G, Sallam F, Abd El Tawab A. EVALUATION OF LIVER STIFFNESS MEASUREMENT BY FIBROSCAN AS COMPARED TO LIVER BIOPSY FOR ASSESSMENT OF HEPATIC FIBROSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS C. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2013 Dec 1;43(3):805–19.

254. Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, et al. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol*. 2011 May;46(5):705–11.

255. 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 Jul;58(1):65–72.

256. Goertz R, Egger C, Neurath M, Strobel D. Impact of Food Intake, Ultrasound Transducer, Breathing Maneuvers and Body Position on Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastometry of the Liver. *Ultraschall in Med*. 2012 Aug;33(04):380–5.

257. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal for Grading and Staging The Histological Lesions. *American Journal of Gastroenterology*. 1999 Sep;94(9):2467–74.

258. 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 Jun;41(6):1313–21.

259. Pinto J, Matos H, Nobre S, Cipriano MA, Marques M, Pereira JMS, et al. Comparison of Acoustic Radiation Force Impulse/Serum Noninvasive Markers for Fibrosis Prediction in Liver Transplant. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2014 Mar;58(3):382–6.

260. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007 May;45(5):1290–7.

261. Lynch M, Higgins E, McCormick PA, Kirby B, Nolan N, Rogers S, et al. The Use of Transient Elastography and FibroTest for Monitoring Hepatotoxicity in Patients Receiving Methotrexate for Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2014 Aug 1;150(8):856.

262. Yada N, Sakurai T, Minami T, Arizumi T, Takita M, Inoue T, et al. Ultrasound Elastography Correlates Treatment Response by Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Oncology*. 2014;87(s1):118–23.

263. Roca B, Resino E, Torres V, Herrero E, Penades M. Interobserver discrepancy in liver fibrosis using transient elastography: Interobserver discrepancy in liver fibrosis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2012 Oct;19(10):711–5.
264. Hanquinet S, Rougemont A, Courvoisier D, Rubbia-Brandt L, Mclin V, Tempia M, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children. *Pediatr Radiol*. 2013 May;43(5):545–51.
265. Pawluś A, Ingot MS, Szymańska K, Kaczorowski K, Markiewicz BD, Kaczorowska A, et al. Shear wave elastography of the spleen: evaluation of spleen stiffness in healthy volunteers. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(11):2169–74.
266. Karlas T, Lindner F, Tröltzsch M, Keim V. Assessment of Spleen Stiffness Using Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI): Definition of Examination Standards and Impact of Breathing Maneuvers. *Ultraschall Med*. 2014 Feb;35(1):38–43.
267. Goldschmidt I, Brauch C, Poynard T, Baumann U. Spleen stiffness measurement by transient elastography to diagnose portal hypertension in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Aug;59(2):197–203.
268. Kim HY, Jin EH, Kim W, Lee JY, Woo H, Oh S, et al. The Role of Spleen Stiffness in Determining the Severity and Bleeding Risk of Esophageal Varices in Cirrhotic Patients. *Medicine*. 2015 Jun;94(24):e1031.
269. Sharma P, Kirnake V, Tyagi P, Bansal N, Singla V, Kumar A, et al. Spleen Stiffness in Patients With Cirrhosis in Predicting Esophageal Varices. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2013 Jul;108(7):1101–7.
270. Xanthakos SA, Podberesky DJ, Serai SD, Miles L, King EC, Balistreri WF, et al. Use of Magnetic Resonance Elastography to Assess Hepatic Fibrosis in Children with Chronic Liver Disease. *The Journal of Pediatrics*. 2014 Jan;164(1):186–8.
271. Azzam RK, Alonso EM, Emerick KM, Whittington PF. Safety of Percutaneous Liver Biopsy in Infants Less than Three Months Old. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2005 Nov;41(5):639–43.
272. Farrell RJ, Smiddy PF, Pilkington RM, Tobin AA, Mooney EE, Temperley IJ, et al. Guided versus blind liver biopsy for chronic hepatitis C: clinical benefits and costs. *Journal of Hepatology*. 1999 Apr;30(4):580–7.
273. Papini E, Pacella CM, Rossi Z, Bizzarri G, Fabbrini R, Nardi F, et al. A randomized trial of ultrasound-guided anterior subcostal liver biopsy versus the conventional Menghini technique. *Journal of Hepatology*. 1991 Nov;13(3):291–7.

274. Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D, Bisceglia M, Villani MR, Siena DA, et al. Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site. *Am J Gastroenterol*. 1996 Jul;91(7):1318–21.
275. Sheela H, Seela S, Caldwell C, Boyer JL, Jain D. Liver Biopsy: Evolving Role in the New Millennium. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2005 Aug;39(7):603–10.
276. Bateson MC, Hopwood D, Duguid HL, Bouchier IA. A comparative trial of liver biopsy needles. *Journal of Clinical Pathology*. 1980 Feb 1;33(2):131–3.
277. Nousbaum JB, Cadranel JF, Bonnemaïson G, Bourlière M, Chiche L, Chor H, et al. [Clinical practice guidelines on the use of liver biopsy]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002 Oct;26(10):848–78.
278. Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB, et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology*. 1996 May;23(5):1079–83.
279. Kamal N, Badr K, El-Karakasy H, El-Shabrawi M, Okahsa S, El-Batran G. Outpatient blind percutaneous liver biopsy in infants and children: Is it safe? *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(1):26.
280. Lahlou Z. L'apport de la ponction biopsie du foie dans les cholestases du nouveau-né et du nourrisson (à propos de 34 cas). *Mohammed V*; 2007.
281. Karim ASMB, Rahman MdM. Safety of blind liver biopsy. *Indian J Pediatr*. 2004 Oct;71(10):899–901.
282. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. [Practices of transcutaneous liver biopsies in France. Results of a retrospective nationwide study]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001 Jan;25(1):77–80.
283. Joly JP, Capron D. [Can liver needle biopsy be standardized?]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001 Jan;25(1):71–2.
284. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: Complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology*. 1978 Jan;74(1):103–6.
285. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 1995 Mar 1;36(3):437–41.
286. Cadranel JF, Rufat P, Degos F, for the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective

- Nationwide Survey. *Hepatology*. 2000 Sep;32(3):477–81.
287. Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ. Practice and complications of liver biopsy: Results of a nationwide survey in Switzerland. *Digest Dis Sci*. 1993 Aug;38(8):1480–4.
288. Colombo M, Del Ninno E, de Franchis R, De Fazio C, Festorazzi S, Ronchi G, et al. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy: Superiority of the Tru-Cut over the Menghini needle for diagnosis of cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988 Aug;95(2):487–9.
289. Callard P, Sibony M. Comment traiter une biopsie hépatique ? In: *La biopsie hépatique en pathologie non tumorale du foie* [Internet]. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS. Paris: Elsevier; 2000. p. 2–12. (le pathologiste). Available from: <https://www.decite.fr/livres/la-biopsie-hepatique-en-pathologie-non-tumorale-du-foie-9782842991777.html>
290. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004 Aug;39(2):115–28.
291. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterology*. 2000 Nov;95(11):3206–10.
292. Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *Journal of Hepatology*. 2001 Aug;35(2):195–9.
293. Almeida P, Schreiber RA, Liang J, Mujawar Q, Guttman OR. Clinical Characteristics and Complications of Pediatric Liver Biopsy: A Single Centre Experience. *Annals of Hepatology*. 2017 Sep 1;16(5):797–801.
294. Lachaux A, Le Gall C, Chambon M, Regnier F, Loras-Duclaux I, Bouvier R, et al. Complications of percutaneous liver biopsy in infants and children. *Eur J Pediatr*. 1995 Aug;154(8):621–3.
295. Westheim BH, Østensen AB, Aagenæs I, Sanengen T, Almaas R. Evaluation of Risk Factors for Bleeding After Liver Biopsy in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2012 Jul;55(1):82–7.
296. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. 1990 Nov;99(5):1396–400.
297. Sharma P, McDonald GB, Banaji M. The Risk of Bleeding after Percutaneous Liver

- Biopsy: Relation to Platelet Count. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1982 Oct;4(5):451–4.
298. Buckley A, Petrunia D. Practice Guidelines for Liver Biopsy. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2000;14(6):481–2.
299. Spycher C, Zimmermann A, Reichen J. The diagnostic value of liver biopsy. *BMC Gastroenterol*. 2001 Dec;1(1):12.
300. Amaral JG, Schwartz J, Chait P, Temple M, John P, Smith C, et al. Sonographically Guided Percutaneous Liver Biopsy in Infants: A Retrospective Review. *American Journal of Roentgenology*. 2006 Dec;187(6):W644–9.
301. Cohen MB, A-Kader HH, Lambers D, Heubi JE. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology*. 1992 Feb;102(2):629–32.
302. Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Benchimol EI. International Incidence and Outcomes of Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2013 Apr;56(4):344–54.
303. Davenport M. Biliary atresia. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2005 Feb;14(1):42–8.
304. Suchy FJ. Neonatal Cholestasis. *Pediatrics in Review*. 2004 Nov;25(11):388–96.
305. Abdalla AF, Fathy A, Zalata KR, Megahed A, Abo-Alyazeed A, El regal ME. Morphometric assessment of liver fibrosis may enhance early diagnosis of biliary atresia. *World J Pediatr*. 2013 Nov;9(4):330–5.
306. Khangura S, Konnyu K, Cushman R, Grimshaw J, Moher D. Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach. *Syst Rev*. 2012 Dec;1(1):10.
307. Wongsawasdi L, Ukarapol N, Visrutaratna P, Singhavejsakul J, Kattipattanapong V. Diagnostic evaluation of infantile cholestasis. *J Med Assoc Thai*. 2008 Mar;91(3):345–9.
308. Poddar U, Thapa BR, Das A, Bhattacharya A, Rao KN, Singh K. Neonatal cholestasis: differentiation of biliary atresia from neonatal hepatitis in a developing country. *Acta Paediatrica*. 2009 Aug;98(8):1260–4.
309. Mowat AP, Psacharopoulos HT, Williams R. Extrahepatic biliary atresia versus neonatal hepatitis. Review of 137 prospectively investigated infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1976 Oct 1;51(10):763–70.
310. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, Hsu HC, Su CT, Kao CL, et al. Differential Diagnosis of Extrahepatic Biliary Atresia from Neonatal Hepatitis: A Prospective Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1994 Feb;18(2):121–7.
311. El-Guindi MAS, Sira MM, Sira AM, Salem TAH, El-Abd OL, Konsowa HAS, et al. Design and validation of a diagnostic score for biliary atresia. *Journal of Hepatology*. 2014

Jul;61(1):116–23.

312. Lien TH, Chang MH, Wu JF, Chen HL, Lee HC, Chen AC, et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in taiwan. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):202–8.

313. Tseng JJ, Lai MS, Lin MC, Fu YC. Stool Color Card Screening for Biliary Atresia. *PEDIATRICS*. 2011 Nov 1;128(5):e1209–15.

314. Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, Tsuchioka T, Kudo T, Sasaki H, et al. Stool Color Card Screening for Early Detection of Biliary Atresia and Long-Term Native Liver Survival: A 19-Year Cohort Study in Japan. *The Journal of Pediatrics*. 2015 Apr;166(4):897-902.e1.

315. Jensen MK, Biank VF, Moe DC, Simpson PM, Li SH, Telega GW. HIDA, percutaneous transhepatic cholecysto-cholangiography and liver biopsy in infants with persistent jaundice: can a combination of PTCC and liver biopsy reduce unnecessary laparotomy? *Pediatr Radiol*. 2012 Jan 1;42(1):32–9.

316. Champion A, Guimber D, Michaud L, Bonnevalle M, Turck D, Gottrand F. Analyse du retard au diagnostic de l'atrésie des voies biliaires. *Archives de Pédiatrie*. 2001 May;8(5):493–8.

317. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, et al. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011 Sep;46(9):1689–94.

318. Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, Khanna V, Poddar U, Lal R. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009 Jan;24(1):97–102.

319. Yang JG, Ma DQ, Peng Y, Song L, Li CL. Comparison of different diagnostic methods for differentiating biliary atresia from idiopathic neonatal hepatitis. *Clinical Imaging*. 2009 Nov;33(6):439–46.

320. Ferry GD, Selby ML, Udall J, Finegold M, Nichols B. Guide to Early Diagnosis of Biliary Obstruction in Infancy: Review of 143 Cases. *Clin Pediatr (Phila)*. 1985 Jun;24(6):305–11.

321. Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: Comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. *Journal of Pediatric Surgery*. 1997 Nov;32(11):1555–9.

322. Cox KL, Stadalnik RC, McGahan JP, Sanders K, Cannon RA, Ruebner BH.

Hepatobiliary Scintigraphy with Technetium-99m Disofenin in the Evaluation of Neonatal Cholestasis: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1987 Nov;6(6):885–91.

323. Guelrud M, Jaen D, Mendoza S, Plaz J, Torres P. ERCP in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1991 Sep;37(5):522–6.

324. Faweya AG, Akinyinka OO, Sodeinde O. Duodenal Intubation and Aspiration Test: Utility in the Differential Diagnosis of Infantile Cholestasis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1991 Oct;13(3):290–2.

325. Yachha SK, Khanduri A, Kumar M, Sikora SS, Saxena R, Gupta RK, et al. Neonatal cholestasis syndrome: an appraisal at a tertiary center. *Indian Pediatr*. 1996 Sep;33(9):729–34.

326. Liu CS, Chin TW, Wei CF. Value of gamma-glutamyl transpeptidase for early diagnosis of biliary atresia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1998 Dec;61(12):716–20.

327. Esmaili J, Izadyar S, Karegar I, Gholamrezanezhad A. Biliary atresia in infants with prolonged cholestatic jaundice: diagnostic accuracy of hepatobiliary scintigraphy. *Abdom Imaging*. 2007 Jun 5;32(2):243–7.

328. Dehghani SM. Comparison of different diagnostic methods in infants with Cholestasis. *WJG*. 2006;12(36):5893.

329. Boskovic A, Kitic I, Prokic D, Stankovic I, Grujic B. Predictive value of hepatic ultrasound, liver biopsy, and duodenal tube test in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia in Serbian infants. *Turk J Gastroenterol*. 2014 Jul 6;25(2):170–4.

330. Napolitano M, Franchi-Abella S, Damasio MB, Augdal TA, Avni FE, Bruno C, et al. Practical approach to imaging diagnosis of biliary atresia, Part 1: prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging, and postnatal ultrasound. *Pediatr Radiol*. 2021 Feb;51(2):314–31.

331. Cauduro SM. Atresia biliar extra-hepática: métodos diagnósticos. *J Pediatr (Rio J)*. 2003 Apr;79(2):107–14.

332. Chen X, Dong R, Shen Z, Yan W, Zheng S. Value of Gamma-Glutamyl Transpeptidase for Diagnosis of Biliary Atresia by Correlation With Age. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2016 Sep;63(3):370–3.

333. Hayashida M, Matsuura T, Kinoshita Y, Esumi G, Yoshimaru K, Yanagi Y, et al. Parameters that help to differentiate biliary atresia from other diseases. *Pediatrics International*. 2017 Dec;59(12):1261–5.

334. Sun S, Chen G, Zheng S, Xiao X, Xu M, Yu H, et al. Analysis of clinical parameters that contribute to the misdiagnosis of biliary atresia. *Journal of Pediatric Surgery*. 2013 Jul;48(7):1490–4.

335. Liu X, Peng X, Huang Y, Shu C, Liu P, Xie W, et al. Design and validation of a noninvasive diagnostic criteria for biliary atresia in infants based on the STROBE compliant. *Medicine*. 2019 Feb;98(6):e13837.
336. Sophie Hillaire SE, Serge E. Physiopathologie moléculaire de la cholestase. *Hépatologie*. 2003;18(2):1.
337. Fu HY, Zhao RQ, Bai GL, Yin CL, Yin RK, Li HH, et al. [Value of serum gamma-glutamyl transpeptidase combined with direct bilirubin in the diagnosis of biliary atresia in infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019 Dec;21(12):1198–202.
338. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol*. 1997 Aug;10(8):793–9.
339. Lee JYJ, Sullivan K, El Demellawy D, Nasr A. The value of preoperative liver biopsy in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016 May;51(5):753–61.
340. Duan X, Peng Y, Liu W, Yang L, Zhang J. Does Supersonic Shear Wave Elastography Help Differentiate Biliary Atresia from Other Causes of Cholestatic Hepatitis in Infants Less than 90 Days Old? Compared with Grey-Scale US. *Biomed Res Int*. 2019 Jun 2;2019:9036362.
341. Koob M, Pariente D, Habes D, Ducot B, Adamsbaum C, Franchi-Abella S. The porta hepatitis microcyst: an additional sonographic sign for the diagnosis of biliary atresia. *Eur Radiol*. 2017 May;27(5):1812–21.
342. Zhou L yao, Jiang H, Shan Q yuan, Chen D, Lin X na, Liu B xian, et al. Liver stiffness measurements with supersonic shear wave elastography in the diagnosis of biliary atresia: a comparative study with grey-scale US. *Eur Radiol*. 2017 Aug;27(8):3474–84.
343. Hwang SM, Jeon TY, Yoo SY, Choe YH, Lee SK, Kim JH. Early US findings of biliary atresia in infants younger than 30 days. *Eur Radiol*. 2018 Apr;28(4):1771–7.
344. Maruyama H, Kobayashi K, Kiyono S, Sekimoto T, Kanda T, Yokosuka O. Two-dimensional shear wave elastography with propagation-based reliability assessment for grading hepatic fibrosis and portal hypertension. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2016;23(9):595–602.
345. Wang X, Qian L, Jia L, Bellah R, Wang N, Xin Y, et al. Utility of Shear Wave Elastography for Differentiating Biliary Atresia From Infantile Hepatitis Syndrome. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016 Jul;35(7):1475–9.
346. Dillman JR, DiPaola FW, Smith SJ, Barth RA, Asai A, Lam S, et al. Prospective



Assessment of Ultrasound Shear Wave Elastography for Discriminating Biliary Atresia from other Causes of Neonatal Cholestasis. *The Journal of Pediatrics*. 2019 Sep;212:60-65.e3.

347. Gu L, Gu G, Fang H, Xia Q, Li F. Shear wave elastography for evaluation of the urgency of liver transplantation in pediatric patients with biliary atresia. *Pediatr Transplant* [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Jun 29];24(8). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/petr.13815>

348. Kim JR, Hwang JY, Yoon HM, Jung AY, Lee JS, Kim JS, et al. Risk Estimation for Biliary Atresia in Patients with Neonatal Cholestasis: Development and Validation of a Risk Score. *Radiology*. 2018 Jul;288(1):262–9.

349. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2017 Jan;64(1):154–68.

350. Ruth ND, Gray Z, McKay K, Lloyd C, Hartley J, MacDonald F, et al. P1248 IDENTIFYING INCIDENCE OF INHERITED METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH INFANTILE LIVER DISEASE. *Journal of Hepatology*. 2014 Apr 1;60(1):S505.

351. Fischler B, Papadogiannakis N, Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis. *Acta Paediatrica*. 2007 Jan 2;90(1):88–92.

352. Kamath BM, Chen Z, Romero R, Fredericks EM, Alonso EM, Arnon R, et al. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2015 Aug;167(2):390-396.e3.

353. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): Phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology*. 2010 May;51(5):1645–55.

354. Al Mehadib A, Al Shahrani A. 1381 PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN ARABS. *Journal of Hepatology*. 2013 Apr;58:S555–6.

355. Englert C, Grabhorn E, Richter A, Rogiers X, Burdelski M, Ganschow R. Liver Transplantation in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Transplantation*. 2007 Nov 27;84(10):1361–3.

356. Horii T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during

- two decades in Japan: LDLT for PFIC patients. *Clinical Transplantation*. 2011 Sep;25(5):776–85.
357. Lee WS, Chai PF, Looi LM. Progressive familial intrahepatic cholestasis in Malaysian patients--a report of five cases. *Med J Malaysia*. 2009 Sep;64(3):216–9.
358. Miyagawa-Hayashino A, Egawa H, Yorifuji T, Hasegawa M, Haga H, Tsuruyama T, et al. Allograft steatohepatitis in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009 Jun;15(6):610–8.
359. Henriksen NT, Drablos PA, Aagaenaes O. Cholestatic jaundice in infancy. The importance of familial and genetic factors in aetiology and prognosis. *Archives of Disease in Childhood*. 1981 Aug 1;56(8):622–7.
360. Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, Reismann M, Pfister ED, Ure BM, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2012 Mar;47(3):501–5.
361. Wanty C, Joomye R, Van Hoorebeek N, Paul K, Otte JB, Reding R, et al. Fifteen years single center experience in the management of progressive familial intrahepatic cholestasis of infancy. *Acta Gastroenterol Belg*. 2004 Dec;67(4):313–9.
362. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and Biochemical Findings in Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1994 Feb;18(2):134–41.
363. Nielsen IM, Eiberg H. Cholestasis Familiaris Groelandica: an epidemiological, clinical and genetic study. *International Journal of Circumpolar Health*. 2004 Sep;63(sup2):192–4.
364. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012 Sep 1;36:S26–35.
365. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1988 Jul;95(1):130–6.
366. Nguyen-Khac E. Résultats et place du Fibroscan® dans le diagnostic non invasif de la fibrose hépatique. *La Revue de Médecine Interne*. 2007 Feb 1;28(2):94–102.

# **Annexes**

# Annexe1

## FICHE PATIENT

Nom : /\_/\_/ Prénom : /\_/\_/ Identifiant : /\_/\_/  
Date de naissance : /\_/\_/ /\_/\_/ /\_/\_/ sexe : /\_/\_/  
Adresse : /\_/\_/ /\_/\_/ /\_/\_/ /\_/\_/ téléphone /-----/ Origine : /\_/\_/  
Antécédents Personnels :  
• Circonstances de grossesse :  
Infection : /\_/\_/ fièvre inexplicquée : /\_/\_/ prise médicamenteuse /\_/\_/  
• Accouchement :  
Terme : /\_/\_/ voie : /\_/\_/ APGAR : /\_/\_/  
Poids : /\_/\_/ Taille : /\_/\_/ PC : /\_/\_/  
Problèmes période néonatale mis à part l'ictère :  
Transfusion sanguine période néonatale : oui /\_/\_/ non /\_/\_/  
Antécédents Familiaux :  
Consanguinité : oui /\_/\_/ non /\_/\_/  
Père : ATCD :  
Mère : ATCD :  
Fratrie :  
Antécédents de maladie hépatique  
Antécédents d'ictère dans la famille  
Antécédents de décès dans la fratrie ou des collatéraux  
Dietétique :  
Allaitement : /\_/\_/ Diversification : /\_/\_/  
Développement psychomoteur : RPM /\_/\_/ NI /\_/\_/  
Histoire de la maladie:  
Age de la constatation des symptômes : /\_/\_/  
Ictère : /\_/\_/ coloration des selles : /\_/\_/ colorations des urines : /\_/\_/  
Distension abdominale : /\_/\_/ HPM : /\_/\_/ SPM : /\_/\_/  
Ascite : /\_/\_/ syndrome hémorragique : /\_/\_/  
Age ou date de la première consultation /\_/\_/  
le délai de diagnostic /\_/\_/

**Age du 1er examen clinique**

Poids /\_/ Taille /\_/ PC /\_/ PB/ \_/

Faciès particulier oui/ \_/ non/ \_/

Pâleur/ \_/ ictère / \_/ prurit/ \_/ urines foncées / \_/ selles décolorées/ \_/

**Auscultation cardiaque :**

Hépatomégalie / \_/ débord hépatique/ \_/ Fleche hépatique/ \_/

Splénomégalie / \_/ Ascite/ \_/ CVC / \_/

Antécédents de maladies métabolique Hippocratisme digital/ \_/

Angiome stellaire : / \_/ Erythrose palmaire/ \_/

**Examen neurologique :**

Conscience / \_/ Tonus / \_/ Trouble oculaire/ \_/

Convulsion / \_/ Autres :

Décoloration des selles / \_/ urines foncées/ \_/

Hémorragies digestives / \_/

Explorations : date/ \_/ \_/ \_/

BT / \_/ BD / \_/ GGT / \_/ Cholesterol / \_/

Phosphatase alcalines/ \_/

ALT / \_/ AST / \_/ TP avant / \_/ et après vitamine K/ \_/

Albumine / \_/ glycémie / \_/ triglycérides/ \_/ :

Alpha foetoprotéine / \_/ gamma globuline / \_/

GB / \_/ PN / \_/ Ly / \_/ HB/ \_/ VGM / \_/ CCMH / \_/

Plt/ \_/

Urée / \_/ créatinine / \_/ calcémie / \_/ Na / \_/ K/ \_/

Lactate / \_/ Amoniémie/ \_/

TSH / \_/

**Sérologies**

Rubéole / \_/ toxoplasmose / \_/ CMV/ \_/

Hépatite A / \_/ B / \_/ C / \_/ HIV/ \_/

CRP / \_/ APRI TEST / \_/

Ceruleoplasmine : / \_/ cuprimie : / \_/ cupriurie : / \_/

Test de la sueur : / \_/

ECBU / \_/

**• Echographie abdomino-pelvienne (à jeun ou non)**

Foie : / \_/ Taille / \_/ échogénicité/ \_/ nodule/masse/ \_/



**Derivation biliaire externe /\_/\_**

**Exclusion iléale**

**Transplantation hépatique :/\_/\_**

**Evolution clinique :**

**Poids /\_/\_**

**taille/\_/\_**

**Ictère /\_/\_**

**Prurit /\_/\_**

**HPM /\_/\_ HTP /\_/\_**

**ASCITE /\_/\_**

**Evolution radiologique :**

**Doppler hépatique /\_/\_**

**Evolution biologique :**

**BT /\_/\_ BD /\_/\_ ALT /\_/\_ AST /\_/\_ GGT /\_/\_ TP /\_/\_**

**Décès: /\_/\_**

**Age du décès /\_/\_**

**Encéphalopathie /\_/\_**

**Hémorragie digestive/\_/\_**

## Annexe 2

Consultation de gastrologie et hépatologie pédiatrique

Service de pédiatrie B

CHUC

### Formulaire du Consentement

Je sous signe Mr/Mme : .....porteur de la pièce d'identité :CN/PC n°.....délivré le .....par Daïra de.....tuteur légal de l'enfant :.....âgé de..... Déclare accepter librement la réalisation de la ponction biopsie hépatique pour mon enfant après avoir été informé de l'indication, des modalités et des complications possibles liées à ce geste.

Fait à Constantine le.....

Signature.....



# Annexe 3

## Fiche de surveillance (PBF)

### Service de pédiatrie B « CHUC »

Nom/ Prénom :

Age :

Poids :

Taille :

Date d'hospitalisation :

Heure du geste :

Groupage sanguin :

FNS :

TP :

Échographie A /P :

Nombre de passage :

	1H	2H	3H	4H	8H	12H	16H	20H	24H	Sortie
FC										
FR										
TA										
TRC										
Température										
Vomissements										
Douleurs										
Malaise										
Autres										

Reprise de l'alimentation à 6h du geste.

Si douleurs : Perfalgan : 15mg/kg/prise.

En cas de signes d'état de choc transfusion en urgence et transfert en chirurgie pédiatrique.

## Annexe 4

### Proposition de correspondance et de comparaison entre Ishak, Systèmes

Score Ishak	Score METAVIR	Score Batts Ludwig
F0 Pas de Fibrose	F0 Pas de Fibrose	Stade 0 pas de Fibrose
F1 Fibrose minime	F1 Fibrose minime	Stade 1 Fibrose minime
F2 Fibrose minime à modérée	F1-F2	Stade 1-2 Fibrose minime à modérée
F3 Fibrose modérée	F2 Fibrose modérée	Stade 2 Fibrose modérée
F4 Fibrose modérée à sévère	F3 Fibrose sévère	Stade 3 Fibrose sévère
F5 Cirrhose incomplète	F3-F4 Fibrose sévère ou cirrhose	F3-F4 Fibrose sévère ou cirrhose
F6 Cirrhose	F4 Cirrhose	Stade 4 Cirrhose

notation METAVIR et Batts-Ludwig.

## **Annexe 5**

## Agrément éthique

MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA REFORME HOSPITALIERE  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE « Dr BENBADIS » CONSTANTINE  
ALGERIE  
COMITE D'ETHIQUE

**Pr. ABADI Noureddine**  
CHU CONSTANTINE  
Department of Medicine.  
University Salah Boubnider Constantine 3, Laboratory of Biology and Molecular Genetics,  
25000 Constantine, Algeria.  
**Phone number:** +213 771444061  
**E-mail:** [nourabadi@yahoo.fr](mailto:nourabadi@yahoo.fr)

### Agrément éthique

Le comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire « Dr BENBADIS » Constantine a examiné votre demande de réalisation de l'étude susvisée au sein du service de pédiatrie du CHU (et sur des enfants hospitalisés au service) avec vous comme investigateur principal.

Titre du projet : Évaluation de la fibrose hépatique chez l'enfant.

Investigateur principal : **BICHA Samia.**

Type d'étude : Recherche originale.

Les documents suivants ont été examinés et approuvés :

- Consentement éclairé (88 parents d'enfants hospitalisés au service de pédiatrie du CHU de Constantine).
- Questionnaire détaillé.
- Protocole d'étude.

Nous autorisons la réalisation de l'étude sous la forme présentée.

Nous travaillons conformément à la Déclaration d'Helsinki (1964) : Principes éthiques applicables à la recherche médicale sur des sujets humains et conformément aux recommandations du Conseil national algérien d'éthique des sciences de la santé.

Le président du comité d'éthique du  
CHU Dr. BENBADIS de Constantine

Pr. N. ABADI

Pr: N. ABADI



# Résumé

## Résumé

**Introduction :** La fibrose hépatique est un processus de cicatrisation commun à toutes les hépatopathies chroniques, son évaluation est indispensable au moment du diagnostic et au cours du suivi des enfants présentant une pathologie hépatique potentiellement fibrosante. Jusque-là le gold standard d'évaluation de la fibrose hépatique est la ponction biopsie du foie (PBF) qui reste un geste invasif non dépourvu de complications.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer la corrélation dans l'évaluation de la fibrose hépatique entre le score METAVIR et les méthodes non invasives (Fibroscan, Shear Wave, APRI test) ainsi que les performances diagnostiques de ces méthodes dans le diagnostic de la fibrose hépatique en pédiatrie.

**Matériels et méthodes :** Étude descriptive, comparative ayant inclus des enfants âgés de 01mois-15ans suivis et/ou hospitalisés au CHUC pour hépatopathies chroniques à potentiel fibrosant au stade ou pas d'HTP. Ces enfants vont bénéficier au même temps d'une PBF, d'un Fibroscan (FS) et d'élastographie Shear wave (SWE), et d'un APRI test, le délai entre les examens ne dépassait pas les 3mois.

**Résultats :** Nous avons colligé 88 malades dont 61.4% des garçons et 38.6% Filles, l'âge médian est de 38mois, La consanguinité était de 67%. Les pathologies hépatiques étaient variables représentées essentiellement par 28.41% PFIC, 23.86% Atrésie des voies biliaires, 4.55% hépatites autoimmunes, 4.55% maladie de Wilson, 5.68% syndrome d'Alagille.

La SWE était réalisée chez tous les malades mais on a noté des échecs de mesures avec le FS chez les enfants moins de deux ans (47 mesures valides), la PBF était réalisée chez 74patients, et l'APRI test était calculé chez tous les malades.

Le coefficient de corrélation intra classe entre le FS, la SWE et le score METAVIR était de 0.915 et 0.850 respectivement, montrant ainsi une corrélation significative dans le diagnostic de la fibrose hépatique, l'AUROC pour le stade F4 (cirrhose) est de 0.898 avec un Cut-off à 13.32Kpa pour les données du FS, en ce qui concerne les données de la Shear Wave l'AUROC pour le stade F4 est de 0.903 avec un Cut-off à 9.63Kpa, aussi l'APRI test et le score METAVIR étaient positivement corrélé avec  $r : 0,393$ ,  $P < 0.0001$ .

**Conclusion :** La fibrose hépatique modifie les propriétés élastiques des tissus, Notre étude a montré une corrélation significative entre le score METAVIR et l'élastographie. Celle-ci est l'un des outils diagnostique non invasif d'évaluation de la fibrose hépatique le plus intéressant puisque le volume hépatique évalué par cette méthode est 100 fois plus important que le volume apprécié lors d'une biopsie. Ce travail ouvre alors des possibilités d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des enfants présentant une hépatopathie chronique, en incriminant les valeurs d'élasticité hépatique dans un faisceau d'arguments diagnostiques cliniques, biologiques et radiologiques.

**Mots clés:** METAVIR, Fibrose, Elastographie, Fibroscan, Shear wave, cirrhose.

## **Abstract**

**Introduction:** liver fibrosis is a healing process common to all chronic liver diseases, its evaluation is essential at the time of diagnosis and during the follow-up of children with potentially fibrotic liver disease. Until now, the gold standard for evaluating hepatic fibrosis has been liver biopsy, which remains an invasive procedure not devoid of complications

**Objectives:**The main objective of this work is to evaluate the correlation in the evaluation of liver fibrosis between the METAVIR score and elastography (Fibroscan, Shear Wave).

**Methods:** Descriptive, comparative study including children aged 01 month to 15 years followed and/or hospitalized at the CHUC for chronic liver disease with fibrotic potential at the stage or not of PH. These children will benefit at the same time from a PBF, a Fibroscan (FS) and Shear wave elastography (SWE), and an APRI test, the time between examinations did not exceed 3 months.

**Result:** We collected 88 patients including 61.4% boys and 38.6% girls, the median age is 38 months, consanguinity is 67%, liver diseases are variable represented mainly by 28.41% PFIC, 23.86% Atresia of the biliary tract, 4.55% autoimmune hepatitis, 4.55% Wilson's disease, 5.68% Alagille syndrome.

The SWE was performed in all patients but there were failures of measurements with the FS in children under two years (47 valid measurements), the PBF was performed in 74 patients, and the APRI test was calculated in all patients.

The intra-class correlation coefficient between the FS, the SWE and the METAVIR score is 0.915 and 0.850 respectively, thus showing a significant correlation in the diagnosis of liver fibrosis, the AUROC for stage F4 (cirrhosis) is 0.898 with Cut-off at 13.32Kpa for FS data, regarding Shear Wave data AUROC for stage F4 is 0.903 with Cut-off at 9.63Kpa, also APRI test and score METAVIR were positively correlated with  $r:0.393$ ,  $P<0.0001$ .

**Conclusion:** Liver fibrosis modifies the elastic properties of tissues. Our study showed a significant correlation between the METAVIR score and elastography. This is one of the most interesting non-invasive diagnostic tools for evaluating liver fibrosis since the liver volume evaluated by this method is 100 times greater than the volume assessed during a biopsy. This work opens up possibilities for improving the diagnosis and management of children with chronic liver disease, by incriminating the values of liver elasticity in a bundle of clinical, biological and radiological diagnostic arguments.

**Key-words:** METAVIR, Fibrosis, Elastography, Fibro scan, Shear wave, cirrhosis.

## المخلص

### المقدمة

التليف الكبدي هو عملية تندب شائعة في جميع أنواع اعتلال الكبد المزمن، وتقييمها ضروري في وقت التشخيص وأثناء متابعة الأطفال المصابين بمرض الكبد الليفي المحتمل. حتى الآن، كان المعيار الذهبي لتقييم التليف الكبدي هو خزعة الكبد (PBF)، والتي تظل إجراءً قاسياً لا يخلو من المضاعفات.

### الأهداف:

الهدف الرئيسي من هذا العمل، هو تقييم درجة الترابط في تقييم التليف الكبدي بين نتيجة METAVIR والتصوير الإلستوجرافي (Fibroscan)، (Shear Wave).

### المواد والطرق المستعملة:

دراسة استباقية، مقطعية، ذات مركز واحد، وصفية ومقارنة. امتدت من 23 ديسمبر 2018 إلى 23 ديسمبر 2020. الدراسة شملت الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين شهرًا واحدًا و15 عامًا، المتابعين و/أو المعالجين، في مستشفى قسنطينة الجامعي، من مرض الكبد المزمن مع إمكانية أن يكون التليف وصل إلى مرحلة HTP. استفاد جميع الأطفال من خزعة الكبد (PBF) وكذا التصوير الإلستوجرافي من النوعين Fibroscan و2D SWE، كما لم يتجاوز الوقت بين الاختبارات 3 أشهر.

### النتائج:

قمنا بجمع 88 مريضاً، 61.4% ذكور و38.6% إناث، متوسط العمر 38 شهراً، وصلته القرابة 67%. اشتملت العينة على عدة أمراض كبدية، تمثلت بشكل رئيسي في PFIC 28.41%، رتق القناة الصفراوية 23.86%، التهاب الكبد المناعي الذاتي 4.55%، مرض ويلسون 4.55%، و متلازمة Allagile 5.68%.

تم إجراء الاختبار sSWE على جميع المرضى، بينما لوحظ فشل القياسات مع اختبار FS عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن عامين، أما الاختبار PBF فقد أجري على 74 مريضاً.

معامل الارتباط بين FS، SWE ونتيجة الـ METAVIR هو 0.915 و0.850، على الترتيب، الشيء الذي يدل على وجود ترابط كبير في تشخيص تليف الكبد.

بالنسبة للاختبار FS، بلغت المساحة تحت منحنى ROC للدرجة F4 (تليف الكبد)، مع عتبة تساوي 13.32 Kpa، أما في الاختبار SWE، ولنفس الدرجة (F4)، فقد بلغت المساحة والعتبة القيمة 0.903 و9.63 Kpa، على الترتيب.

### الخاتمة

يقوم التليف الكبدي بتعديل الخواص المرنة للأنسجة. أظهرت دراستنا وجود علاقة ارتباط معنوية بين درجة METAVIR والتصوير الإلستوجرافي. وهي واحدة من أكثر أدوات التشخيص غير الجراحية إثارة للاهتمام لتقييم تليف الكبد، وهذا لأن حجم الكبد الذي يتم تقييمه بهذه الطريقة يكون أكبر 100 مرة من الحجم المطلوب أثناء الخزعة. يفتح هذا العمل، بعد ذلك، إمكانيات تحسين، تشخيص، وعلاج الأطفال المصابين بأمراض الكبد المزمنة، من خلال توظيف قيم المرونة الكبدية في مجموعة من الحجج التشخيصية، السريرية، البيولوجية، والإشعاعية.

### الكلمات المفتاحية

ميتافير، تليف، التصوير الطبي باستخدام المرونة (الإلستوجرافي)، التصوير المرن العابر (فيبروسكان)، موجات القصن، تليف الكبد.