académie Orléans-Tours

UNIVERSITÉ FRANÇOIS - RABELAIS TOURS

FACULTÉ DE MÉDECINE TOURS

Année 2016 **N°**

Thèse

pour l'obtention du
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État

par

Gaël FRECHE

Né le 15 Décembre 1986 à Nogent-sur-Marne

Analyse de l'élasticité hépatique et splénique par Élastographie ShearWave^{TM} dans la maladie chronique du foie

---

Présentée et soutenue publiquement le 23 Juin 2016 devant un jury composé de :

Président du jury	**Pr. Daniel ALISON**
Directeur de thèse	**Dr. Jérôme ROUMY**
Membre du jury	**Pr. Laurent BRUNEREAU**
Membre du jury	**Pr. Frédéric PATAT**

Résumé

But de l'étude : La prise en charge des maladies chroniques du foie est un enjeu de santé important. La fibrose hépatique associée à l'hypertension portale est une complication dépistée par écho-Doppler. L'hémorragie digestive haute par rupture de varice œsophagienne est la principale cause de mortalité ; elle est en rapport direct avec l'hypertension portale. Plusieurs études ont montré l'importance des méthodes non-invasives pour dépister la fibrose hépatique dont l'évolution est associée à l'apparition de varices œsophagiennes. Certaines ont montré un lien direct entre la dureté splénique évaluée par élastographie et la présence de l'hypertension portale. L'objectif principal de notre étude était d'apporter des nouveaux marqueurs pour caractériser l'hypertension portale dans la prise en charge des maladies chroniques du foie. **Matériel et méthode :** Étude prospective monocentrique réalisée de Janvier 2015 à Février 2016 sur 62 sujets suivis pour une maladie chronique du foie d'origine alcoolique ou virale. Nous avons mesuré les duretés hépatique et splénique à l'aide de la technique SWE^{TM} (SuperSonic Imagine), et les débits hépatique et splénique par mesure Doppler. La présence d'une splénomégalie a également été observée. **Résultats :** Nous avons observé une différence significative de dureté splénique entre les sujets ayant une fibrose non significative (METAVIR $\leqslant$ F2) et les sujets ayant une fibrose significative (METAVIR $\geqslant$ F3), indépendamment de la pathologie sous-jacente de la maladie chronique du foie (p=0.01). **Conclusion :** L'analyse de la dureté splénique par élastographie peut être utilisée dans la prévention des complications de l'hypertension portale.

Evaluation of liver and spleen stiffness with ShearWave^{TM} Elasticity in chronic liver disease

Abstract

Background & Aims : Support of chronic liver disease is major health issue. Liver fibrosis associated with portal hypertension is a complication detected by Doppler. Bleeding esophageal varices was the main cause of death ; it is directly related to portal hypertension. Several studies have identified the importance of non-invasive methods for detecting liver fibrosis whose evolution is associated with development of esophageal varices. Many studies have determined a linear correlation between spleen stiffness evaluated by elastography and portal hypertension.The main objective was to provide new markers for characterizing portal hypertension in chronic liver disease. **Methods :** Single-center observational study between January 2015 and February 2016 with 62 subjects with alcoholic and viral origin for liver disease. Liver and spleen stiffness was measured by the ShearWave^{TM} (Supersonic Imagine), and the blood flow of the hepatic and splenic veins by Doppler. The presence of splenomegaly was also observed. **Results :** There was a significant difference of spleen stiffness between subjects with non significant fibrosis (METAVIR $\leqslant$ F2) and subjects with significant fibrosis (METAVIR $\geqslant$ F3) independently of pathology of chronic liver disease (p=0.01). **Conclusion :** The analysis of the spleen stiffness by elastography in monitoring of chronic liver disease, should be useful in the prevention of complications of portal hypertension.

Mots-clés

— Imagerie de l'élasticité tissulaire

— Maladie du foie

— Fibrose hépatique

— Splénomégalie

— Débit portal

Key words

— Elasticity imaging techniques

— Liver disease

— Liver fibrosis

— Splenomegaly

— Portal vein

FACULTÉ DE MÉDECINE
TOURS

25 mars 2016

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – Relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine – 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†) – *1966-1972*
Professeur André GOUAZÉ – *1972-1994*
Professeur Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*
Professeur Dominique PERROTIN – *2004-2014*

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Philippe BOUGNOUX
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Yvon LEBRANCHU
Professeur Elisabeth LECA
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Gérard LORETTE
Professeur Michel ROBERT
Professeur Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P.BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER
P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER
P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – G. GINIES – B. GRENIER – A. GOUAZE
M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE
G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE
C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE
J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie, addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie, radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie et cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
Mme	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
	MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	ODENT Thierry	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie

	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
	TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
Mme	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	IVANES Fabrice	Cardiologie

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BRIMEE Béatrice	Praticien Hospitalier

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

À Monsieur le Professeur Daniel ALISON,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Votre générosité et votre sens de la pédagogie sont inestimables pour les internes de radiologie.

À Monsieur le Docteur Jérôme ROUMY,

Pour m'avoir proposé ce travail passionnant et pour m'avoir guidé afin de le mener à bien. Pour tes conseils toujours avisés en échographie. Pour ces moments de partage où sympathie rime avec professionnalisme.

À Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU,

Vous êtes le premier de mes maîtres. Vos connaissances et vos conseils sont une source inestimable à mes yeux. Soyez assuré de ma reconnaissance pour tout ce que vous avez fait lors de mon internat ainsi que pour mon avenir professionnel.

À Monsieur le Professeur Frédéric PATAT,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Pour m'avoir accueilli dans votre service pour la réalisation de ce travail. Soyez assuré de mon profond respect.

À Monsieur Paul-Armand DUJARDIN,

Pour ton aide précieuse à la réalisation de ce travail ainsi que pour ta sympathie.

À toute l'équipe du service d'échographie de l'hôpital Bretonneau.

À Pauline, mon épouse, pour sa patience et son soutien dans ce travail. Son amour, sa tendresse, sa joie de vivre et son intelligence me comblent de bonheur. Elle m'a donné la force de continuellement avancer durant ces années d'études et ce malgré les kilomètres qui nous ont séparés.
Pour tous ces merveilleux moments passés ensemble et pour tous ceux qui nous attendent.

À mes parents, qui m'ont permis de devenir un homme accompli et qui m'ont transmis les valeurs telles que le partage, la tolérance et le respect d'autrui, quelles que soient ses origines ou ses différences.

À ma mère, Dominique, pour son amour éternel et sa douceur. Femme forte et réfléchie, elle a toujours su protéger ses enfants.

À mon père, Bernard, pour notre relation exceptionnelle et pour m'avoir transmis sa passion de la médecine. Homme intelligent et vif d'esprit, il a toujours su répondre présent quand j'avais besoin d'aide.

À ma soeur, Cynthia, pour qui je serai toujours présent. Son enthousiasme et son envie de vivre normalement malgré ses difficultés, sont pour moi une source de motivation.

À mes grands-parents maternels, qui m'ont transmis l'importance du mot famille.

À mes grands-parents paternels. À Gilbert, un grand homme qui m'a tant donné. Sa passion de la mer et des hommes font partie de moi et ses conseils m'aident chaque jour à être un homme meilleur. Son absence laisse un vide en moi. À Odette, une femme exceptionnelle. Femme moderne qui continue à entretenir sa curiosité sur le monde.

À mes beaux-parents, Elisabeth et Thierry, à qui je souhaite faire part de toute mon affection.

À mes amis, Julie, Pierre, Émilie, Jérémy, Lucie, Pierre, Marie-Anaïs, Stéphane, Élodie, Kevin, Marie, Marion et Antoine, pour ces années d'amitié qui m'ont apporté beaucoup de joie.

À Cécile, Fernanda, Fidéline, Franck et Marion pour ces années sur les bancs de la faculté de médecine Paris VI.

À Michaël, Inès, Bertrand, Pierre, Emmanuel et Mathilde, mes co-internes de la promotion 2011, avec qui j'ai passé d'excellents semestres.

Table des matières

Table des illustrations **iii**

Acronymes **v**

Symboles **vi**

1 Introduction **1**

1.1 Épidémiologie 2

1.2 Physiologie 3

1.3 Diagnostic et suivi 3

1.4 L'Élastographie, une nouvelle technique d'exploration 5

1.5 L'Élastographie Transitoire : Fibroscan® 7

1.6 L'Élastographie impulsionnelle ultrasonore 8

1.7 Choix des méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique 13

1.8 Les nouvelles données scientifiques 14

1.9 Objectif principal de l'étude 15

2 Matériel et Méthode **16**

2.1 Caractéristiques de l'étude 17

2.2 Population de patients 17

2.3 Échantillonnage de la population étudiée 17

2.4 Caractéristiques de l'échographe 19

2.5 Acquisition de données 20

2.6 Analyse statistique 25

3 Résultats **27**

3.1 Description de la population étudiée 28

3.2 Résultats des débits sanguins mesurés 34

3.3 Analyse du critère principal 36

3.4 Analyses secondaires 37

4 Discussion **46**

4.1 Résultat principal de l'étude 47

4.2 Concernant les analyses secondaires 48

4.3 Les points forts de l'étude 51

4.4 Les limites de l'étude 53

4.5 Reproductibilité de l'étude 55

4.6 Impact économique des maladies chroniques du foie 56

4.7 Coût des méthodes non-invasives 58

4.8 Conclusion 59

Bibliographie **60**

Table des illustrations

Figures

1.1 Ondes de compression 6
1.2 Ondes de cisaillement 6
1.3 Élastographie Transitoire (ET) 7
1.4 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) 9
1.5 Cône de Mach supersonique 10
1.6 Imagerie Ultrarapide 11
1.7 Élastographie ShearWave™ (SWE) 12

2.1 Aixplorer® (Supersonic Imagine) 19
2.2 Mesure de l'élasticité hépatique par élastographie ShearWave™ (SWE™) 21
2.3 Mesure de l'élasticité splénique par SWE™ 22
2.4 Mesure du débit portal 23
2.5 Mesure du débit splénique 24

3.1 Flow chart de la population 28
3.2 Répartition de la population étudiée en fonction du score METAVIR . . . 30
3.3 Dureté hépatique en fonction du score METAVIR au sein du groupe Hépatite virale 31
3.4 Dureté hépatique en fonction du score METAVIR au sein du groupe Alcool 32
3.5 Dureté splénique en fonction de la pathologie et du stade de fibrose hépatique 33
3.6 Débit de la veine porte en fonction de la pathologie et du stade de fibrose hépatique 34

3.7 Débit de la veine splénique en fonction de la pathologie et le stade de fibrose hépatique 35
3.8 Dureté splénique en fonction du stade de fibrose hépatique 36
3.9 Dureté splénique en fonction de la splénomégalie 37
3.10 Dureté hépatique en fonction de la splénomégalie 38
3.11 Débit splénique en fonction de la splénomégalie 39
3.12 Dureté splénique en fonction de la pathologie et du stade de fibrose hépatique 40
3.13 Dureté hépatique en fonction de la pathologie et de la splénomégalie 41
3.14 Débit splénique en fonction de la pathologie et de la splénomégalie 42
3.15 Dureté hépatique en fonction du stade de fibrose hépatique et de la splénomégalie 43
3.16 Dureté splénique en fonction du stade de fibrose hépatique et de la splénomégalie 44

Tableaux

2.1 Score METAVIR 22

3.1 Tableau démographique 29

Acronymes

ADN Acide Désoxyribonucléique

ALAT ALanine AminoTransferase

AP-HP Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARFI Acoustic Radiation Force Impulse

ASAT ASpartate AminoTranferase

CPAM Caisse Primaire d'Assurance Maladie

DPP Dossier Patient Partagé

ET Élastographie Transitoire

FNS Fibrose hépatique Non Significative

FS Fibrose hépatique Significative

HAS Haute Autorité de Santé

IRM Imagerie par Résonnance Magnétique

NASH Non Alcoolic Steatosis Hepatitis

PBH Ponction Biopsie Hépatique

ROI Region Of Interest

SSI Supersonic Shear Imaging

SWE™ ShearWave™ Elastography

TIPS Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

VHA Virus de l'Hépatite A

VHB Virus de l'Hépatite B

VHC Virus de l'Hépatite C

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

Symboles

cm centimètre

g gramme

Hz Hertz

kg kilogramme

kPa kiloPascal

m mètre

MHz MegaHertz

ml millilitre

mm millimètre

mmHg millimètre de Mercure

s seconde

UI Unité Internationale

1

Introduction

1.1 Épidémiologie 2

1.2 Physiologie 3

1.3 Diagnostic et suivi 3

1.4 L'Élastographie, une nouvelle technique d'exploration 5

1.4.1 Les ondes de compression 5

1.4.2 Les ondes de cisaillement 6

1.5 L'Élastographie Transitoire : Fibroscan® 7

1.6 L'Élastographie impulsionnelle ultrasonore 8

1.6.1 L'Acoustic Radiation Force Impulse de Siemens 8

1.6.2 L'Élastographie ShearWave^{TM}de SuperSonic Imagine 9

1.7 Choix des méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique 13

1.8 Les nouvelles données scientifiques 14

1.9 Objectif principal de l'étude 15

1.1. Épidémiologie

2.5% de la population présenterait une fibrose hépatique non diagnostiquée car asymptomatique. En 2015, 400 millions de personnes étaient affectées d'une hépatite virale chronique dans le monde. On estimait qu'un million d'individus décédaient par an d'une complication de la maladie chronique du foie [1].

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), l'apparition d'une cirrhose est la conséquence d'une hépatopathie chronique. En France, les principales causes chez l'adulte se répartissent comme suit : alcool (50% à 75%), infection par le virus de l'hépatite C (VHC) (15 à 25%) ou par le virus de l'hépatite B (VHB) (5%), plus rarement d'une maladie stéatosique non alcoolique, ou d'autres causes (hépatite auto-immune, autre maladie métabolique). En 2008, la prévalence de la cirrhose était estimée entre 2 000 et 3 300 cas par million d'habitants, avec une incidence annuelle entre 150 et 200 cas par million d'habitants. L'âge moyen du diagnostic était de 55 ans et le nombre de décès était estimé à 15 000 par an [2]. De nombreuses complications peuvent survenir au cours de la cirrhose, dont les principales sont les suivantes :

- ascite ;
- infections bactériennes (infections pulmonaires, urinaires, cutanées et du liquide d'ascite) ;
- hémorragies digestives (principalement liées à une rupture de varice œsogastrique) ;
- encéphalopathie hépatique ;
- carcinome hépatocellulaire.

1.2. Physiologie

Ces complications surviennent parfois de façons combinées, successivement ou simultanément, et sont le plus souvent responsables de la mortalité [2]. L'origine physiopathologique de ces complications vient d'une augmentation de la dureté du parenchyme hépatique par un phénomène de restructuration architecturale de type fibrose. Cette fibrose a un retentissement sur la vascularisation hépatique. La vascularisation hépatique est assurée par le système porte pour les $^2/_3$ et par le système artériel hépatique pour le dernier tiers. Au sein du système porte, la pression intra hépatique se trouve donc augmentée à cause de cette fibrose. C'est finalement cette hypertension portale qui génére la plupart des complications de la cirrhose.

1.3. Diagnostic et suivi

Jusqu'en 2008, la ponction biopsie hépatique (PBH) restait l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de la fibrose hépatique. Son résultat pouvait influencer l'attitude thérapeutique en fonction du score METAVIR (Tableau 2.1). Il s'agissait toutefois d'une méthode invasive ayant certaines limites. En dehors d'un inconfort lié au geste, dans de rares cas (entre $^1/_{4\,000}$ et $^1/_{10\,000}$), des complications graves pouvaient survenir [3]. On estimait que 61% d'entre-elles survenaient dans les deux heures suivant la PBH, et que la quasi-totalité (96%) se manifestait dans les 24 heures. Comme tout geste invasif, le risque de mortalité n'était pas nul. Il était de $^1/_{10\,000}$ à $^3/_{10\,000}$ [4]. La PBH pouvait être réalisée par voie percutanée ou par voie transveineuse en cas de trouble de la coagulation. Elle nécessitait une journée d'hospitalisation, ce qui avait un impact économique. D'autre part, cette technique n'était pas acceptable pour suivre l'efficacité d'un traitement. De plus, Regev *et al.* [5] avaient démontré une sous-estimation du diagnostic de cirrhose chez 15% des patients ayant eu une PBH. Bedonna *et al.* [6] avaient démontré que le

risque d'erreur de classification des stades METAVIR intermédiaires était supérieur à 30% sur des prélèvements de petite taille. En effet, seul un échantillon était prélevé. Il mesurait au maximum 25 mm de long (selon le matériel de prélèvement utilisé) et 1 mm de diamètre. De ce fait, il existait un biais d'échantillonnage important.

Du fait des limites de la PBH, les médecins se sont intéressés à rechercher des méthodes non-invasives pour le diagnostic de la fibrose hépatique. Depuis dix ans, plusieurs centres ont évalué différentes techniques non-invasives [7–12]. Deux catégories d'exploration se sont développées :

— les bio-marqueurs sériques avec le calcul du score de fibrose (Fibrotest®, FibroMètre® et Hepascore) ;
— les techniques d'élastographie.

L'échographie joue un rôle déterminant dans le diagnostic, le suivi et la prise en charge des maladies chroniques du foie. La détection d'une cirrhose conduit à une surveillance spécifique des complications liées à l'hypertension portale, l'échographie traditionnelle en mode B ne permettant pas d'évaluer avec précision les stades de fibrose hépatique. Pourtant, l'attitude thérapeutique avec mise en route d'un traitement antiviral et/ou antifibrosant dépend de la détection d'une fibrose significative.

Actuellement, en cas d'hépatite B, un traitement antiviral est recommandé si les facteurs suivants sont présents [3] :

— un taux d'acide désoxyribonucléique (ADN) du VHB supérieur à 2 000 UI/ml ;
— un taux sérique d'alanine aminotransférase (ALAT) supérieur à la normale ;
— une nécro-inflammation modérée à sévère du foie après PBH et/ou une fibrose avec un score METAVIR > F2 lors d'une évaluation non-invasive.

L'élastographie par résonnance magnétique (ERM) utilisant l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) était prometteuse. Elle se voulait polyvalente par le couplage de l'analyse morphologique et de la quantification de la fibrose. Malheureusement, la faible disponibilité des IRM, la durée excessive, ainsi que le coût élevé de l'examen n'ont pas permis à cette technique d'être utilisée en pratique clinique.
L'échographie, technique moins coûteuse et plus disponible que l'IRM, a su bénéficier de nouvelles avancées techniques pour la mesure de l'élasticité des tissus par ultrasons. Parmi elles, l'élastographie transitoire (ET) est devenue l'examen non-invasif de référence. Plusieurs études ont montré une corrélation positive significative entre l'ET et le stade de fibrose hépatique [13].

Il convient donc de décrire ces méthodes non-invasives de mesure de la fibrose hépatique.

1.4. L'Élastographie, une nouvelle technique d'exploration

L'élastographie des tissus est définie comme la mesure de la déformation d'un tissu par une contrainte mécanique connue. Elle vise à reproduire quantitativement le geste qualitatif du médecin lors de la palpation. Les ondes mécaniques sont de deux types : les ondes de compression et les ondes de cisaillement.

1.4.1. Les ondes de compression

Elles se propagent très rapidement dans les tissus du corps humain (environ 1 500 m/s). Elles permettent d'imager les tissus à hautes fréquences (en MHz). L'onde de compression se propage par des variations de volume successives du tissu. Le déplacement du milieu est parallèle à sa direction de propagation par compression du tissu de proche en proche (Figure 1.1).

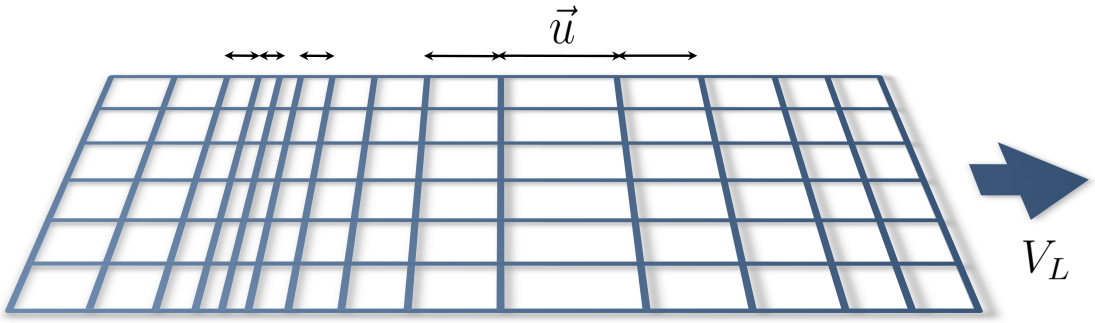

FIGURE 1.1 – Ondes de compression

L'onde de compression se propage par des variations de volume successives du milieu. Le déplacement du milieu $\vec{u}$ est parallèle à sa direction de propagation avec une vitesse V_L [14].

1.4.2. Les ondes de cisaillement

Elles se propagent à basse fréquence (10 Hz à 2 000 Hz) et se déplacent à une vitesse comprise entre 1 et 50 m/s. La propagation se fait par des mouvements successifs perpendiculaires à la direction de propagation, provoquant un glissement des couches de tissus les unes par rapport aux autres (Figure 1.2).

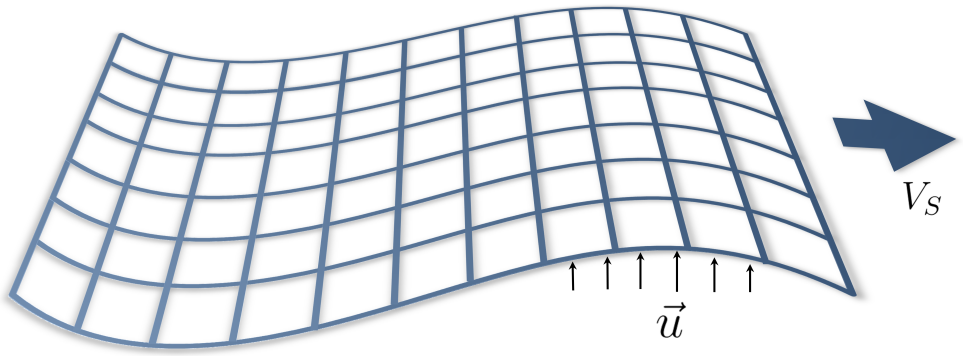

FIGURE 1.2 – Ondes de cisaillement

L'onde de cisaillement se propage par des mouvements successifs perpendiculaires à la direction de propagation du milieu $\vec{u}$ avec une vitesse V_S [14].

La vitesse de propagation des ondes de cisaillement est directement liée à la dureté des tissus, représentée par le Module de Young (E), selon la formule suivante :

$$\boxed{E = 3\rho V^2}$$

E est la dureté du milieu (en kPa)
ρ est la masse volumique (en kg/m^3)
V est la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement (en m/s)

En pratique, l'élasticité ou la dureté correspond au rapport entre la contrainte externe appliquée à la surface d'un corps (σ) et la déformation du tissu (e).

$$\boxed{E = \frac{\sigma}{e}}$$

E est la dureté du milieu (en kPa)
σ est la contrainte externe (en kPa)
e est la déformation du tissu (sans dimension)

1.5. L'Élastographie Transitoire : Fibroscan®

L'ET évalue la dureté du parenchyme hépatique en mesurant la vitesse des ondes de cisaillement générées par une impulsion mécanique. Elle permet de remplacer la palpation subjective en donnant une mesure quantitative. Cette technique mesure le module de Young qui représente la dureté des tissus.

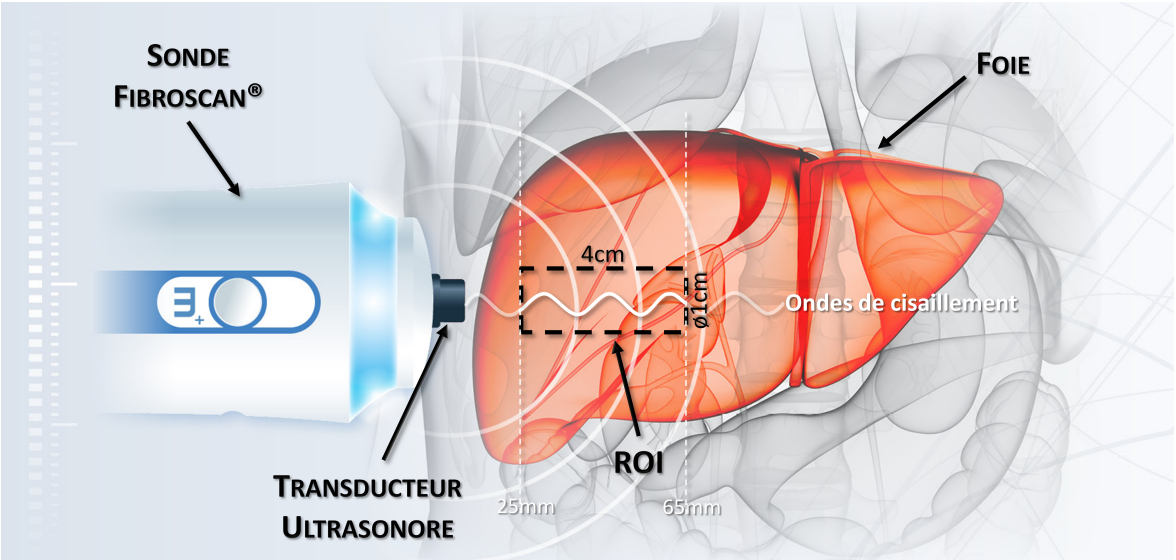

FIGURE 1.3 – Élastographie Transitoire (ET)

Le transducteur ultrasonore est placé dans un espace intercostal droit. L'onde de cisaillement se propage au sein du foie droit. La mesure de l'élasticité hépatique se fait dans un volume de parenchyme hépatique appelé ROI.

En 2015, le Fibroscan® (Echosens^{TM}, Paris, France) était la technique validée par la HAS pour le diagnostic non-invasif de la fibrose. L'ET mesure l'élasticité hépatique sur un volume, appelé région d'intérêt (ROI), qui est approximativement un cylindre

de 1 cm de diamètre par 4 cm de long et cela à une profondeur comprise entre 25 mm et 65 mm de la surface cutanée (Figure 1.3). Pour que la technique soit valide, l'opérateur doit obtenir au moins 10 mesures du module de Young. La médiane de cet ensemble de mesures est alors considérée comme étant la valeur représentative de l'élasticité du parenchyme hépatique. Cette médiane est le reflet de la fibrose hépatique. Cette technique a pour principales limites, l'impossibilité d'explorer les patients obèses ou ayant de l'ascite, l'absence de visualisation précise de la zone ciblée (mode A uniquement), l'utilisation d'une fenêtre intercostale étroite et l'impossibilité d'explorer le foie gauche. L'appareillage reste coûteux et l'absence d'exploration morphologique dans le même temps impose la réalisation de deux examens pour un bilan complet de suivi comme recommandé par la HAS. Cependant, l'ET présente un bon taux de reproductibilité intra-observateur et inter-observateur, ce qui en fait un examen accessible à tout médecin qui souhaite se former et avec une bonne courbe de progression [15].

1.6. L'Élastographie impulsionnelle ultrasonore

1.6.1. L'Acoustic Radiation Force Impulse de Siemens

La technique basée sur l'acoustic radiation force impulse (ARFI) est intégrée au système d'échographie traditionnel. À la différence de l'ET, l'ARFI est une nouvelle technique qui permet de visualiser et de quantifier la dureté tissulaire en calculant la vitesse de déplacement de l'onde de cisaillement suite à une seule impulsion ultrasonore locale du tissu (Figure 1.4). L'impulsion ultrasonore de détection suit le déplacement dans l'axe de l'impulsion focalisée dans la ROI. La vitesse de propagation de l'onde de cisaillement qui se déplace perpendiculairement à l'impulsion source (appelée "push") est mesurée dans la ROI. L'élasticité tissulaire est directement proportionnelle à la vitesse de propagation de l'onde, ce qui permet de déterminer l'élasticité au sein de la ROI.

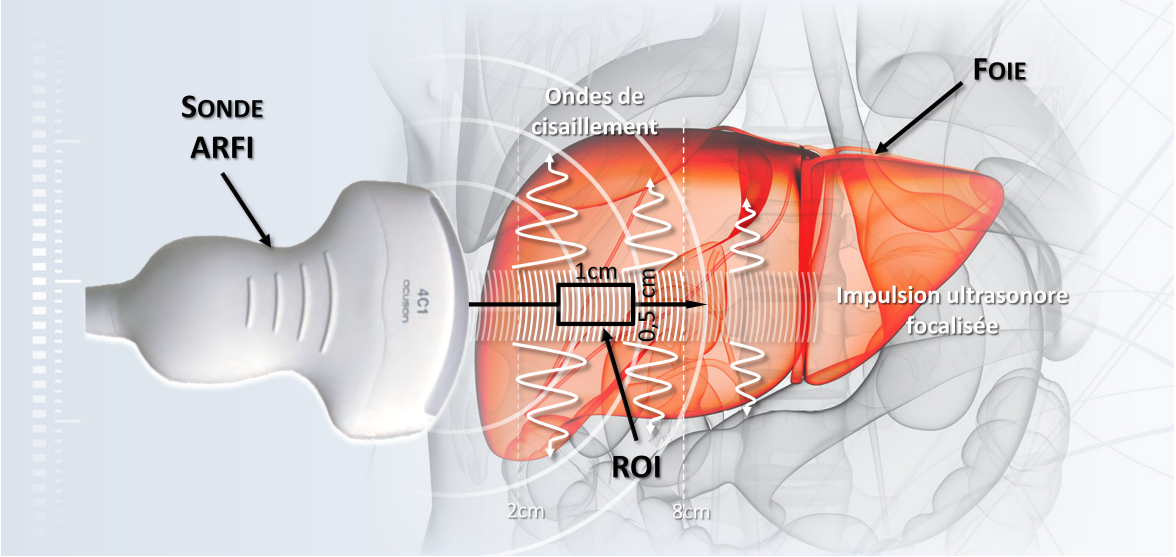

FIGURE 1.4 – Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

Les mesures d'élastographie sont réalisées dans le même temps que l'étude morphologique. La ROI est positionnée au sein du parenchyme hépatique. L'onde de cisaillement est déclenchée par un bouton dédié. La mesure s'affiche après quelques secondes sur l'écran.

Cette technique a quelques limites : l'élasticité n'est pas mesurée en temps réel et le parenchyme évalué correspond à une petite région. La ROI rectangulaire mesure 1 cm par 0,5 cm. Elle est située au minimum à 2 cm sous la capsule hépatique (appelée capsule de Glisson) et à une profondeur maximale de 8 cm.

1.6.2. L'Élastographie ShearWave^{TM}de SuperSonic Imagine

L'élastographie SWE^{TM} est une technique d'imagerie quantitative mise en œuvre dans le système d'échographie Aixplorer® (SuperSonic Imagine, Aix-en-Provence, France). Elle repose également sur les ondes de cisaillement produites par la sonde d'échographie et la mesure de la vitesse de propagation de l'onde de cisaillement au sein du parenchyme hépatique.

La technique du Supersonic Shear Imaging (SSI) a été développée grâce aux recherches en élastographie impulsionnelle à l'institut Langevin en 1997. Armen P. Sarvazyan a eu l'idée d'associer la pression de radiation et l'étude des ondes de cisaillement,

faisant de lui le précurseur des techniques d'élastographie à base de pression de radiation ultrasonore par sa technique de Shear Wave Elasticity Imaging [16].

En 2004, l'association de deux techniques fondamentales allait permettre de lancer la technique du SSI.

Le cône de Mach

La première technique, le cône de Mach, consiste en l'illumination d'une large partie du milieu en une seule fois. Les ultrasons sont focalisés successivement à différentes profondeurs. Les différentes ondes sphériques générées par chaque focalisation interfèrent alors à la façon d'un cône de Mach (Figure 1.5). Dans ce cône, la source se propage plus vite que l'onde de cisaillement générée et crée un front d'onde plan dans le plan d'imagerie (cylindrique en trois dimensions).

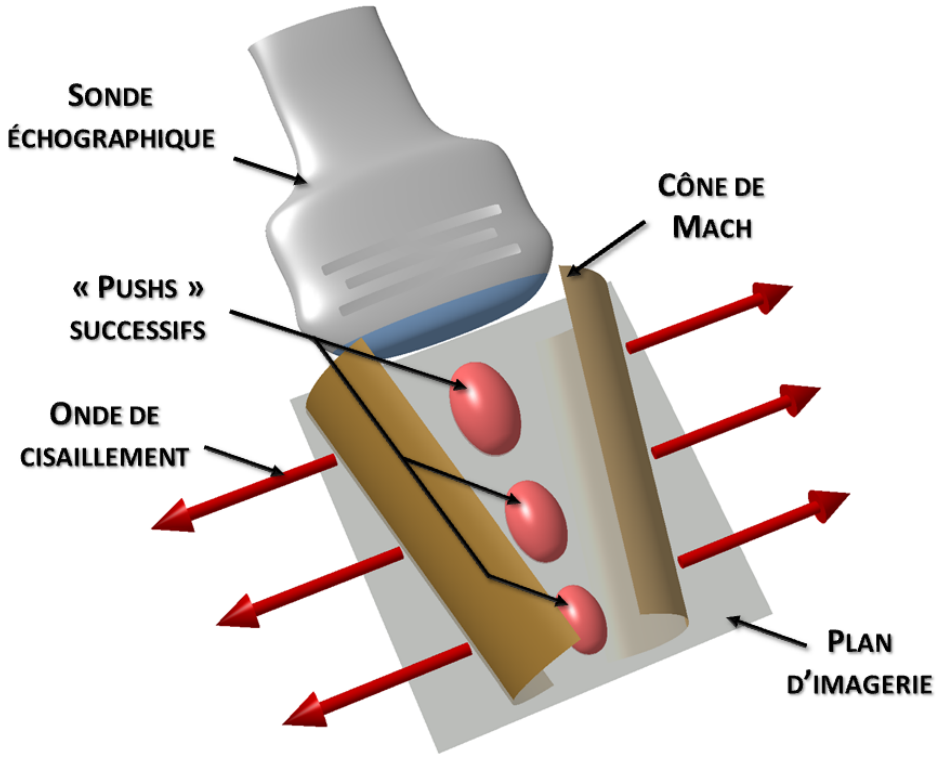

FIGURE 1.5 – Cône de Mach supersonique

Les ultrasons sont focalisés successivement à des profondeurs différentes pour créer des poussées par pression de radiation (pushs). Les interférences constructives des ondes de cisaillement forment un cône de Mach supersonique (dans lequel la vitesse de la source est supérieure à celle de l'onde générée) et une onde de cisaillement est créée [14].

L'utilisation des interférences constructives permet d'augmenter l'amplitude de l'onde et ainsi le rapport signal sur bruit du champ de déplacement. L'onde plane dans le plan d'imagerie simplifie les hypothèses de propagation. Donc, un seul cône de Mach permet d'illuminer avec une onde plane de cisaillement presque tout le milieu.

L'imagerie ultrarapide

La seconde technique, l'imagerie ultrarapide, correspond à l'acquisition complète du plan de la sonde en une seule émission (Figure 1.6). L'imagerie ultrarapide se base sur l'émission d'une onde plane pour imager tout le plan, ce qui augmente grandement la fréquence de répétition des tirs ultrasonores (typiquement entre 5 000 et 30 000 images par seconde , en fonction de la profondeur d'exploration, comparé à une centaine d'image par seconde maximum en imagerie classique).

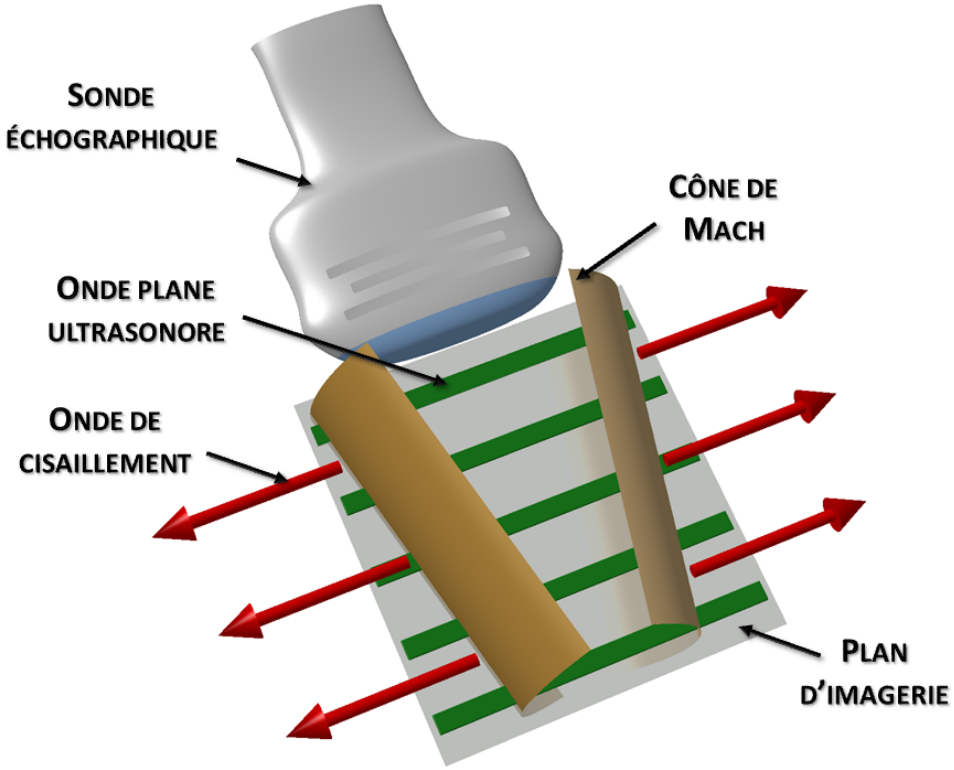

FIGURE 1.6 – Imagerie Ultrarapide

L'échographe passe ensuite en mode d'imagerie ultrarapide pour suivre l'onde de cisaillement qui se propage dans le milieu [14].

Ainsi la technique du SSI reprend l'élastographie impulsionnelle 2D mais substitue la pression de radiation au vibreur externe. L'ensemble excitation-imagerie est alors intégré dans un seul composant : la barrette échographique. Les cartes de module de Young sont ensuite reconstruites par calcul du temps de vol de l'onde de cisaillement entre deux points de l'image [14].

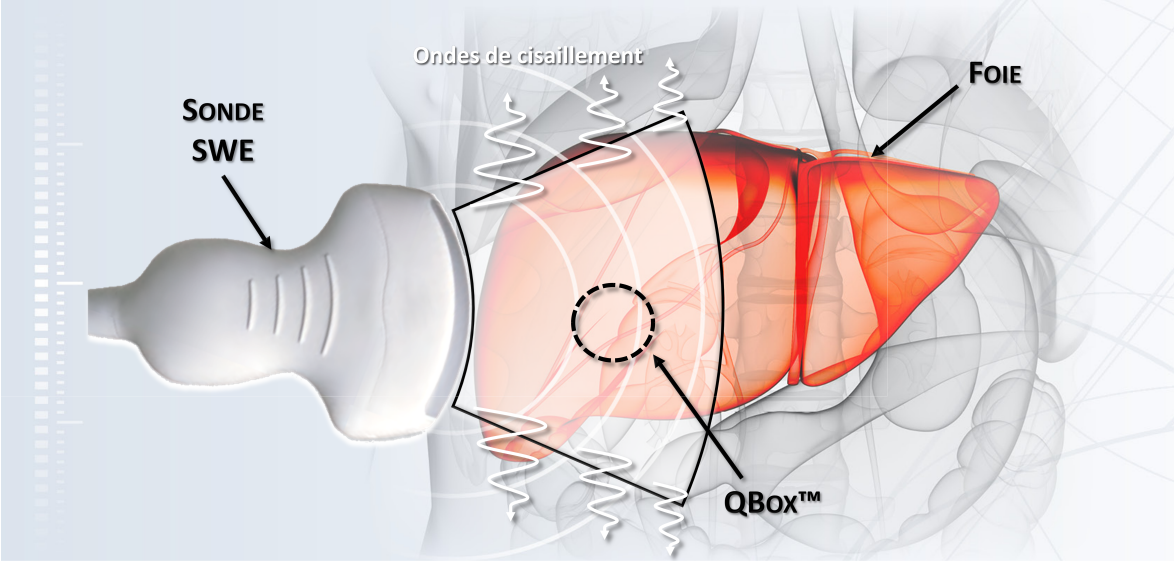

FIGURE 1.7 – Élastographie ShearWave^{TM} (SWE)

La technique SWE^{TM} permet d'obtenir une cartographie en temps réel de la dureté du parenchyme hépatique. La mesure quantitative est réalisée à l'aide d'une ROI appelée Q-Box^{TM}.

Grâce à cette technologie, l'acquisition du champ de cisaillement est réalisée en moins de 30ms, ce qui rend la technique peu sensible aux artefacts de mouvement. L'affichage de la cartographie couleur s'effectue toutes les secondes à l'aide de calculateurs ultra-rapides, ce qui permet de suivre en quasi temps réel les modifications de l'élasticité des tissus explorés pour mieux placer la ROI, appelée Q-Box^{TM} (Figure 1.7). L'association de la cartographie colorée et de l'imagerie en mode B permet de cibler la quantification de l'élasticité. Chaque pixel de la carte couleur correspond à une mesure d'élasticité tissulaire, ce qui permet une meilleure reproductibilité. Ferraioli *et al.* ont démontré que l'élastographie SWE^{TM} surpassait l'ET pour l'identification des stades

précoces de fibrose significative, alors qu'elle était similaire à l'ET pour la caractérisation de la fibrose hépatique sévère et la cirrhose [13]. Jae Young Lee *et al.* avaient fait la synthèse des résultats de l'élastographie SWE^{TM} pour l'évaluation de la fibrose hépatique et de la cirrhose. Ils démontraient que l'élastographie SWE^{TM} présentait de meilleures performances pour l'identification des stades précoces de fibrose hépatique (METAVIR $\leqslant$ F2) et des performances similaires pour l'évaluation de la cirrhose hépatique, comparativement aux techniques d'élastographie disponibles en 2013 [17].

1.7. Choix des méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique

En 2008, les recommandations de la HAS dans le choix des méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique dans les hépatopathies chroniques différaient en fonction de l'étiologie [18] :

- en cas d'hépatite virale C chronique isolée sans co-morbidité et jamais traitée, un test non-invasif était préconisé en première intention. En deuxième intention, la réalisation d'un second test non-invasif et/ou une PBH étaient recommandés ;
- en cas de co-infection virus de l'immunodéficience humaine (VIH)-VHC, un test non-invasif était préconisé en première intention. En deuxième intention, une PBH était recommandée ;
- pour les autres étiologies, la PBH restait le seul examen à réaliser.

Pour le moment, l'étude non-invasive de la fibrose hépatique n'a pas été validée pour la surveillance des patients atteints de maladie chronique du foie ou pour l'évaluation de l'efficacité des traitements antiviraux. Les faibles données scientifiques sur le sujet ne permettent pas de réévaluer la méthode actuelle de surveillance des patients.

1.8. Les nouvelles données scientifiques

Hirooka *et al.* se sont intéressés à la dureté splénique. Ils s'étaient basés sur une relation anatomo-physiologique simple : il existe un lien direct entre le système porte et la veine splénique. Celle-ci forme avec la veine mésentérique inférieure le confluent spléno-mésaraïque, qui retrouve la veine mésentérique supérieure pour former le tronc porte. On sait que la pression veineuse splénique est liée à la pression veineuse portale. Depuis les années 1980 – 1990, les études anatomopathologiques avaient montré qu'une augmentation de la pression veineuse splénique entraînait une modification histologique de la rate [19–22].

Tout comme l'étude élastographique du foie, l'évaluation de la dureté splénique est accessible aux méthodes d'élastographie ultrasonores. L'étude menée par Hirooka *et al.* en 2010 avait pour objectif principal de déterminer une corrélation entre la dureté splénique et le degré d'hypertension portale afin de prévenir les varices œsophagiennes avant endoscopie. Ils ont montré une relation linéaire entre la dureté splénique et l'hypertension portale (r=0.854, intervalle de confiance à 95 % = 0.767, 0.911), et ont ainsi validé que la mesure de la dureté splénique pouvait être un bon marqueur prédictif de varices gastro-œsophagiennes chez les patients suivis pour une hypertension portale. Plus précisément, ils ont montré que la dureté splénique était un bon facteur prédictif quand il y avait une augmentation de l'hypertension portale de plus de 10 mmHg. De plus, ils ont déterminé un seuil de dureté splénique pour prédire les varices œsophagiennes. La valeur d'un ratio à 9.99 a été proposé. Au-delà de cette valeur, la présence de varices œsophagiennes était retrouvée dans 90% des cas [23].

Colecchia *et al.* en 2012 [24] ainsi que Berzigotti *et al.* en 2013 [25], ont réalisé des travaux préliminaires afin de déterminer une valeur diagnostique de la dureté splénique pour aider à établir le stade de fibrose hépatique. Seuls Colecchia *et al.* avaient déterminé un seuil de 41.3 kPa pour la dureté splénique. En 2013, dans une étude de 226 sujets suivis pour VHB, Vivian YF Leung *et al.* ont montré que la dureté splénique par

élastographie SWE^{TM} pouvait être prise en compte en tant que paramètre auxiliaire dans les cas de fibrose sévère. Ils ont montré qu'il existait une forte corrélation positive entre une dureté splénique et le grade de fibrose hépatique ($r=0.67$, $p<0.001$). Cependant, leur résultat était à nuancer. Seuls les patients présentant une fibrose hépatique F3 ou F4 du score METAVIR avaient une dureté splénique significativement différente par rapport aux sujets sains ($p=0.01$), alors que ces résultats n'étaient pas significatifs pour les patients dont le score METAVIR était F0, F1 et F2 ($p=0.53$; $p=0.68$ et $p=0.33$ respectivement) [26].

1.9. Objectif principal de l'étude

À la lumière de ces dernières études, nous avons décidé de réaliser une étude expérimentale à l'hôpital Universitaire de Tours. L'objectif principal était d'apporter des nouveaux marqueurs pour caractériser l'hypertension portale dans la prise en charge des maladies chroniques du foie virale et alcoolique tels que l'élasticité et débits veineux hépatique et splénique.

2

Matériel et Méthode

2.1 Caractéristiques de l'étude 17

2.2 Population de patients 17

2.3 Échantillonnage de la population étudiée 17

2.4 Caractéristiques de l'échographe 19

2.5 Acquisition de données 20

2.5.1 Caractéristiques des opérateurs 20

2.5.2 Positionnement des patients 20

2.5.3 Acquisition en élastographie SWE^{TM} du foie 20

2.5.4 Acquisition en élastographie SWE^{TM} de la rate 22

2.5.5 Mesure du débit de la veine porte 23

2.5.6 Mesure du débit de la veine splénique 24

2.5.7 Exploration de la cavité abdominale 25

2.6 Analyse statistique 25

2.6.1 Variables et indicateurs analysés 25

2.6.2 Analyse du critère principal 26

2.6.3 Analyses secondaires 26

2.1. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique, réalisée dans le service d'échographie du Pr PATAT à l'hôpital Bretonneau, Centre Hospitalo-Universitaire de Tours, en France, entre Janvier 2015 et Février 2016.

2.2. Population de patients

Les critères d'inclusion étaient :

— les patients majeurs suivis pour une maladie chronique du foie (consécutive soit à une intoxication alcoolique, soit à une hépatite virale de type VHB ou VHC) ;

— les patients adressés par des médecins hospitaliers pendant ou après leur hospitalisation.

Les critères de non-inclusion étaient :

— les patients suivis pour une autre cause de maladie chronique du foie (stéatose hépatique non alcoolique (NASH), iatrogène, etc...) ;

— les patients présentant une décompensation aiguë de maladie chronique du foie ;

— les patients avec une ascite au moment de l'examen échographique ;

— les patients ayant des complications connues de l'hypertension portale comme des varices œsophagiennes ou la thrombose porte ;

— les patients porteurs d'un greffon hépatique ;

— les patients mineurs.

2.3. Échantillonnage de la population étudiée

Dans un premier temps, une sélection de patients était réalisée à partir des informations fournies par la prescription d'imagerie. N'ont été sélectionnées que les pres-

criptions qui contenaient au moins un des mots clés suivants :

— Maladie chronique du foie ;

— Hépatopathie chronique ;

— Cirrhose ;

— Intoxication alcoolique chronique ou Éthylisme chronique ;

— Hépatite virale B ou virale C (VHB ou VHC) ;

— Perturbation du bilan hépatique ;

— Cytolyse hépatique ;

— Cholestase.

Dans un second temps, l'analyse du dossier patient partagé (DPP) permettait l'obtention d'un complément d'information afin de rechercher des critères de non-inclusion qui ne figuraient pas sur la prescription d'imagerie.

Nous avons utilisé les recommandations nationales fournies par la HAS pour le diagnostic de la maladie chronique du foie (ou hépatopathie chronique) définie comme une perturbation physiologique du foie depuis plus de 6 mois, regroupant une modification histologique du parenchyme hépatique avec apparition d'une fibrose hépatique et une modification du fonctionnement normal des hépatocytes (cellules hépatiques). La présence d'une cytolyse hépatique et/ou d'une cholestase permet de déceler une modification du fonctionnement des hépatocytes. La cytolyse hépatique est définie comme l'élévation supérieure à au moins une fois la normale des transaminases sériques. Les deux transaminases sériques sont l'aspartate aminotranférase (ASAT) et l'ALAT. Classiquement, lorsque la cytolyse est provoquée par un excès de consommation de boissons alcoolisées, elle prédomine en ASAT. Le rapport ASAT/ALAT est alors supérieur à 1. L'évaluation de l'intoxication alcoolique chronique était réalisée par le clinicien en tenant compte du nombre de verres d'alcool consommés par jour et sur quelle durée. En France, le seuil pour déterminer une consommation non adaptée d'alcool était de 40 g par jour pour un homme et de 20 g par jour pour une femme. Pour les patients suivis

pour une hépatite virale B ou virale C, le diagnostic avait été posé soit sur les résultats des sérologies accessibles directement sur le DPP soit sur des sérologies réalisées en dehors de l'établissement hospitalier de Tours mais dont les résultats apparaissaient dans un compte rendu d'hospitalisation.

2.4. Caractéristiques de l'échographe

Nous avons utilisé un appareil de la marque Supersonic Imagine (Aix-en-Provence, France). Le modèle utilisé était un Aixplorer® (Figure 2.1), avec la sonde courbe monocristal XC6-1.

FIGURE 2.1 – Aixplorer® (Supersonic Imagine)

Cette sonde possédait 192 éléments et une largeur de bande comprise entre 1 MHz et 6 MHz. L'échographe Aixplorer® utilisait la technologie de l'élastographie SWE^{TM}. Les résultats de l'élastographie SWE^{TM} sont exprimés en kPa. La sonde courbe monocristal XC6-1 était utilisée pour l'ensemble des acquisitions échographiques. Nous utilisions les modes Doppler couleur, le Doppler pulsé ainsi que le mode SWE^{TM}.

2.5. Acquisition de données

2.5.1. Caractéristiques des opérateurs

Deux médecins échographistes étaient les référents pour la réalisation des examens. Ces médecins étaient expérimentés pour l'exploration des patients présentant une maladie chronique du foie ainsi que pour l'utilisation de l'échographe Aixplorer® et de l'élastographie SWE™. La présence d'autres médecins expérimentés et d'internes au sein du service universitaire, permettait à ceux qui le souhaitaient de se former à l'utilisation de l'échographe ainsi qu'à l'élastographie SWE™.

2.5.2. Positionnement des patients

Les sujets étaient allongés en décubitus dorsal. Ils devaient être tous à jeun depuis au moins 12 heures. Nous avons utilisé un lit d'examen à hauteur et positionnement du sujet réglables par système de vérin. Les sujets étaient installés en position horizontale maximale. Les sujets non valides ou à mobilité extrêmement réduite étaient laissés dans leur lit d'hospitalisation et toujours en position horizontale maximale.

2.5.3. Acquisition en élastographie SWE™ du foie

Les mesures en élastographie SWE™ ont été réalisées sur les segments 6 et 7 du lobe droit du foie à travers les espaces intercostaux de la neuvième et la onzième côte (Figure 2.2). L'abduction maximale du bras droit permettait une meilleure fenêtre d'exploration. Afin de s'affranchir des mouvements respiratoires du foie, il était demandé aux sujets de maintenir une apnée de quelques secondes. Il était précisé aux sujets de ne pas trop gonfler leur cage thoracique pour ne pas augmenter artificiellement la pression hépatique. Le bord supérieur de la ROI de l'élastographie SWE™ était placé à une profondeur minimale de 3 cm (2 cm dans l'article de Ferraiolli [13]) par rapport à la capsule hépatique de Glisson. Nous avions choisi une ou des zones du parenchyme

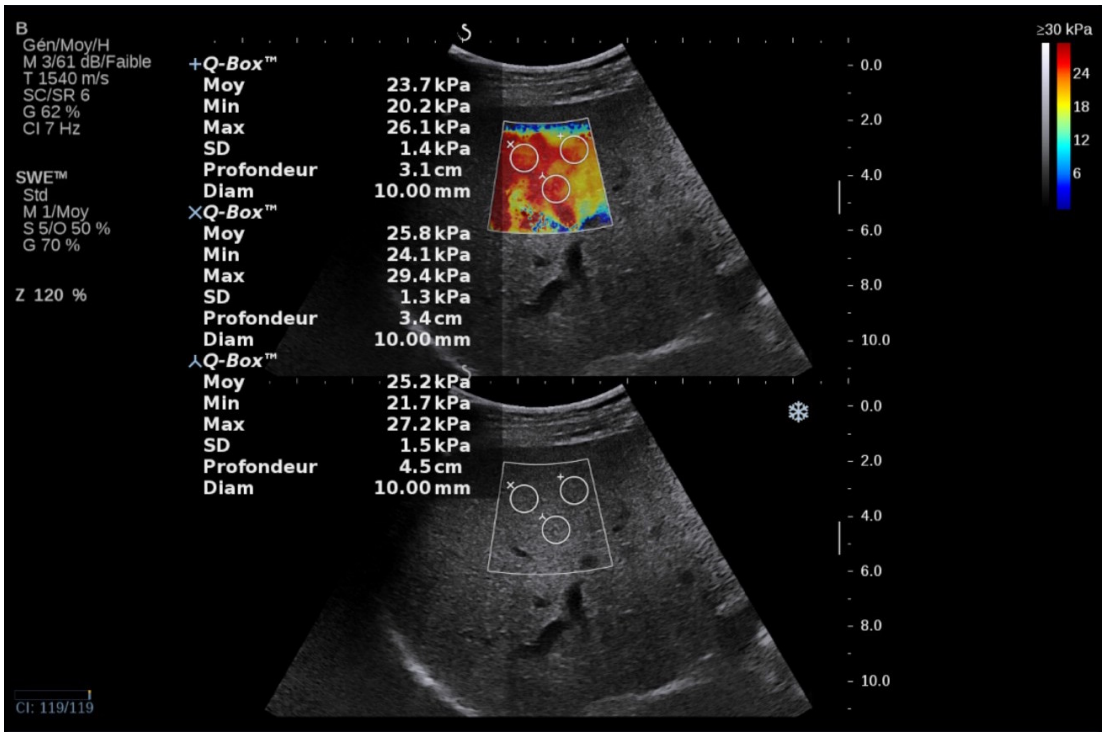

FIGURE 2.2 – Mesure de l'élasticité hépatique par SWE™

Le bon positionnement de la Q-Box™ était possible grâce à la cartographie en temps réel de l'élasticité du parenchyme hépatique. La profondeur minimale devait être de 3 cm sous la capsule hépatique.

hépatique ne comportant pas de gros vaisseaux tels que la branche portale droite ou les veines sus-hépatiques. La ROI était placée au sein d'un parenchyme hépatique homogène sans anomalie focale d'échogénicité. Les mesures de dureté hépatique ont été obtenues à partir de la moyenne d'une ROI circulaire de 10 mm de diamètre (quand les conditions optimales d'examens étaient réunies, sinon une ROI de 7 mm de diamètre était utilisée) appelée Q-Box™. Nous réalisions un minimum de 6 mesures et un maximum de 12 mesures. Ces mesures permettaient, après calcul de la médiane des valeurs, de déterminer le stade de fibrose selon la classification METAVIR (Tableau 2.1).

Nous avons réparti les sujets en deux groupes. Le groupe fibrose hépatique non-significative (FNS) incluait les sujets ayant un score METAVIR $\leqslant$ F2, et le groupe fibrose hépatique significative (FS) incluait les sujets ayant un score METAVIR $\geqslant$ F3.

	Fibrose Non Significative			Fibrose Significative	
en kPa	**F0**	**F1**	**F2**	**F3**	**F4**
VHC	< 7.2	7.2 - 8.8	8.8 - 9.5	9.5 - 12.5	> 12.5
VHB	< 7.3	7.3 - 8.2	8.2 - 10.5	10.5 - 11.2	> 11.2
Éthylisme chronique	< 6	6 - 7.9	7.9 - 11.1	11.1 - 19.5	> 19.5

Tableau 2.1 – Score METAVIR

La dureté hépatique est classée en 5 catégories (de F0 à F4) selon l'étiologie

2.5.4. Acquisition en élastographie SWE^{TM} de la rate

Les mesures en élastographie SWE^{TM} ont été réalisées sur la rate au travers des espaces intercostaux entre la neuvième et la onzième côte (Figure 2.3).

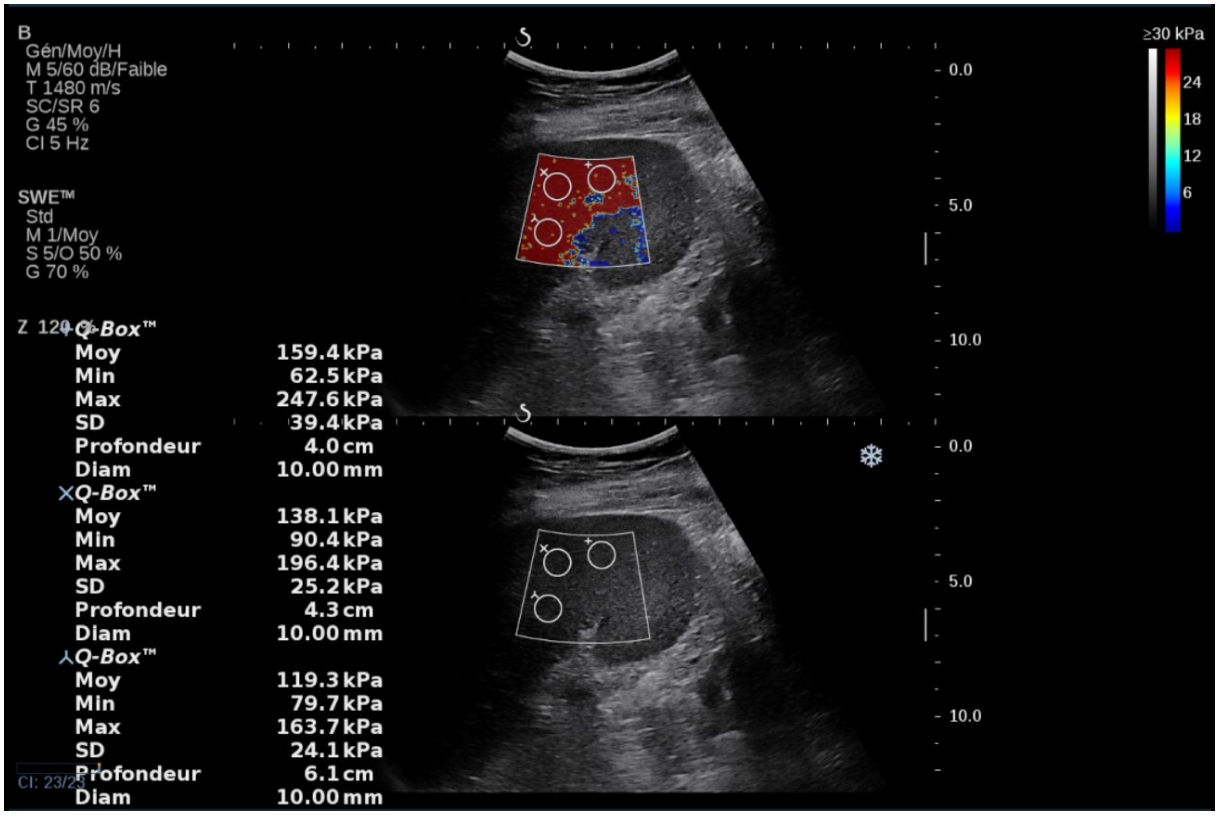

Figure 2.3 – Mesure de l'élasticité splénique par SWE^{TM}

Le bon positionnement de la Q-Box^{TM} était possible grâce à la cartographie en temps réel de l'élasticité du parenchyme splénique. La profondeur minimale était de 3 cm sous la capsule splénique quand cela était possible.

L'abduction maximale du bras gauche permettait une meilleure fenêtre d'exploration. Comme pour le foie, afin de s'affranchir des mouvements respiratoires de la rate, il était demandé aux sujets de maintenir une apnée de quelques secondes. Le bord supérieur de la ROI de l'élastographie SWE^{TM} était placé à une profondeur minimale de 3 cm quand cela était possible. Nous avions choisi une ou des zones de parenchyme splénique ne comportant pas de vaisseaux. Les mesures de dureté splénique ont été obtenues à partir de la moyenne d'une ROI circulaire de 10 mm de diamètre (quand les conditions optimales d'examens étaient réunies, sinon une ROI de 7 mm de diamètre était utilisée). Nous réalisions un minimum de 4 mesures et un maximum de 8 mesures.

2.5.5. Mesure du débit de la veine porte

La mesure du débit portal était réalisée au travers d'un espace intercostal droit, avec une abduction maximale du bras droit (Figure 2.4).

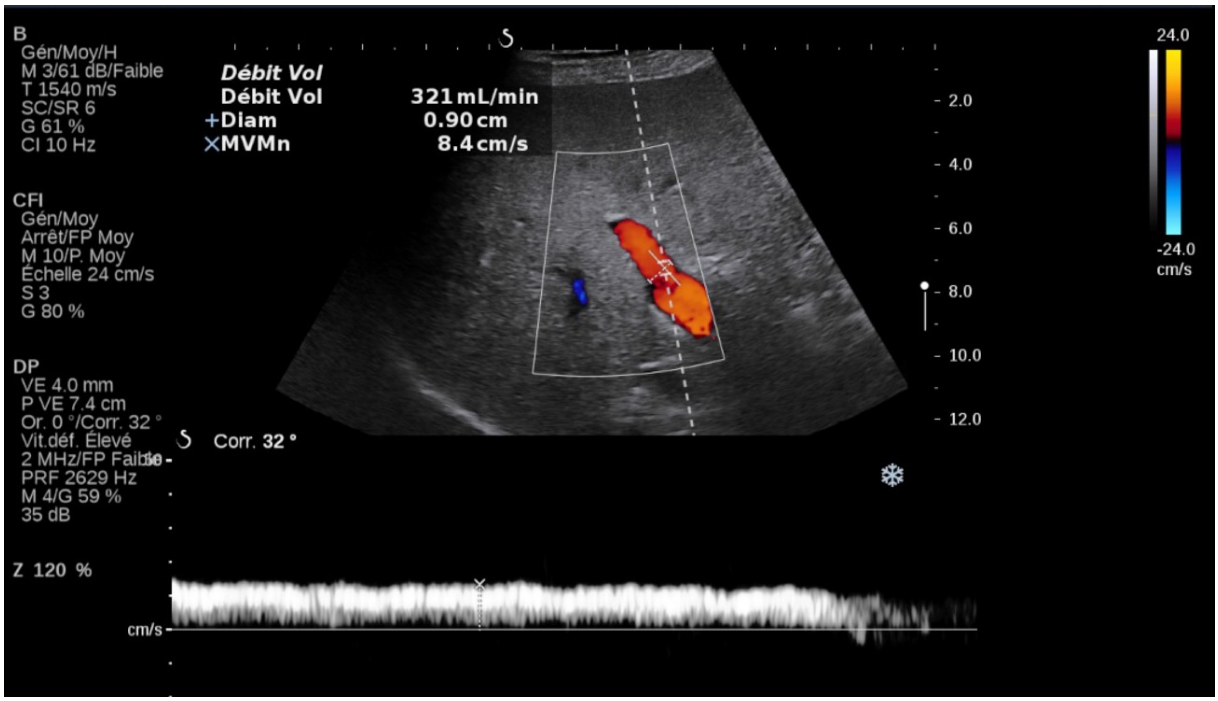

FIGURE 2.4 – Mesure du débit portal

L'acquisition du Doppler Pulsé de la veine porte était guidé par l'étude en Doppler Couleur. L'angle de correction du Doppler était inférieur ou égal à 60°. Le module de calcul du débit portal était possible après mesure du diamètre de la veine porte.

Il était demandé aux sujets de garder une respiration la plus superficielle possible. Le bon positionnement de la fenêtre Doppler pulsée était guidé par une analyse en Doppler couleur de la veine porte. L'ouverture de la fenêtre Doppler était adaptée au diamètre de la veine porte et placée au centre de la lumière de la veine porte. L'angle de correction du Doppler était toujours inférieur ou égal à 60°. Après le recueil de la courbe Doppler, nous devions mesurer le diamètre de la veine porte. Le calcul du débit portal était réalisé avec le module de calcul intégré dans l'appareil d'échographie. Nous avions réalisé deux mesures de débit portal par sujet.

2.5.6. Mesure du débit de la veine splénique

La mesure du débit splénique était réalisée au travers d'un espace intercostal gauche, avec une abduction maximale du bras gauche (Figure 2.5).

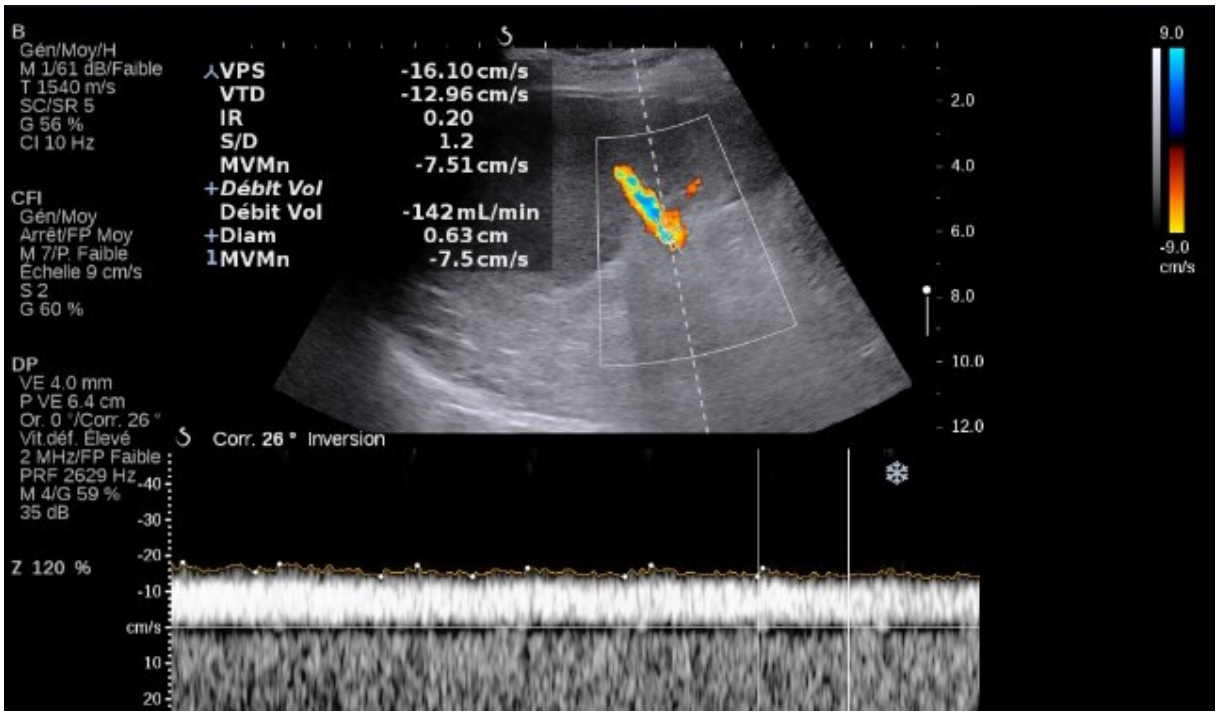

FIGURE 2.5 – Mesure du débit splénique

L'acquisition du Doppler Pulsé de la veine splénique était guidé par l'étude en Doppler Couleur. L'angle de correction du Doppler était inférieur ou égal à 60°. Le module de calcul du débit de la veine splénique était possible après mesure du diamètre de celle-ci.

La méthode d'acquisition du débit splénique a été identique à celle du débit portal. Nous avions réalisé deux mesures de débit splénique par sujet.

2.5.7. Exploration de la cavité abdominale

Nous avions utilisé le mode B de l'échographe pour une analyse standardisée et habituelle de la cavité abdominale avec mesure des principaux organes de la cavité abdominale. La mesure de la dimension de la rate était réalisée au travers d'un espace intercostal gauche, avec une abduction maximale du bras gauche.

2.6. Analyse statistique

Le logiciel R 2.15.1 a été utilisé afin de réaliser nos tests statistiques [27]. Une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

2.6.1. Variables et indicateurs analysés

Paramètres échographiques mesurés

— Dureté hépatique

— Dureté splénique

— Débit veineux portal

— Débit veineux splénique

Indicateurs de mesure

— Stade de fibrose

— Splénomégalie

— Pathologie

2.6.2. Analyse du critère principal

L'objectif principal de cette étude était d'étudier l'association entre la dureté splénique et le stade de fibrose. Nous avons réparti les sujets en deux groupes : FS et FNS. La dureté splénique a été analysée à l'aide d'un test de Wilcoxon.

2.6.3. Analyses secondaires

Dans un premier temps, nous avons étudié l'association entre les paramètres échographiques et un des indicateurs. Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'association entre les paramètres échographiques et la combinaison de deux indicateurs.

Analyses en deux groupes

Nous avons réparti les sujets en deux groupes, pour les trois conditions ci-dessous :

— FS versus FNS

— Absence versus présence d'une splénomégalie

— Pathologie virale versus pathologie éthylique

Les paramètres étudiés ont été analysés à l'aide d'un test de Wilcoxon.

Analyses en quatre groupes

Nous avons réparti les sujets en quatre groupes, pour les trois conditions ci-dessous :

— Splénomégalie (absence ou présence) et pathologie (virale ou éthylique)

— Stade de fibrose (FS ou FNS) et pathologie (virale ou éthylique)

— Stade de fibrose (FS ou FNS) et splénomégalie (absence ou présence)

Les paramètres étudiés ont été analysés à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis. Lorsque le résultat du test de Kruskal-Wallis était significatif, les valeurs de p ont été ajustées à l'aide d'un test de Wilcoxon pour les données appariées.

3

Résultats

3.1 Description de la population étudiée 28

3.1.1 Description de la population étudiée en fonction de la fibrose hépatique 30

3.1.2 Description de la population étudiée en fonction de l'élastographie splénique 33

3.2 Résultats des débits sanguins mesurés 34

3.2.1 Débit de la veine porte 34

3.2.2 Débit de la veine splénique 35

3.3 Analyse du critère principal 36

3.4 Analyses secondaires 37

3.4.1 Fibrose hépatique et débit sanguin 37

3.4.2 Dureté splénique et splénomégalie 37

3.4.3 Dureté hépatique et splénomégalie 38

3.4.4 Débit splénique et splénomégalie 39

3.4.5 Score METAVIR et dureté hépatique par SWE^{TM} 39

3.4.6 Dureté splénique, pathologie et stade de fibrose hépatique . . . 40

3.4.7 Dureté hépatique, pathologie et splénomégalie 41

3.4.8 Débit splénique, pathologie et splénomégalie 42

3.4.9 Dureté hépatique, stade de fibrose hépatique et splénomégalie . 43

3.4.10 Dureté splénique, stade de fibrose hépatique et splénomégalie . . 44

3.1. Description de la population étudiée

Durant la période de recrutement, le nombre de sujets éligibles s'était élevé à 65. Cependant le nombre de sujets finalement inclus était de 62. En effet, deux sujets avaient été exclus car l'étiologie de la maladie chronique du foie n'était ni alcoolique ni d'origine virale. Le premier était suivi pour une NASH. Le second avait une insuffisance cardiaque sévère responsable de son hépatopathie chronique. Enfin, un sujet avait été exclu car l'origine virale de son hépatite était le virus de l'hépatite A (VHA) (Figure 3.1).

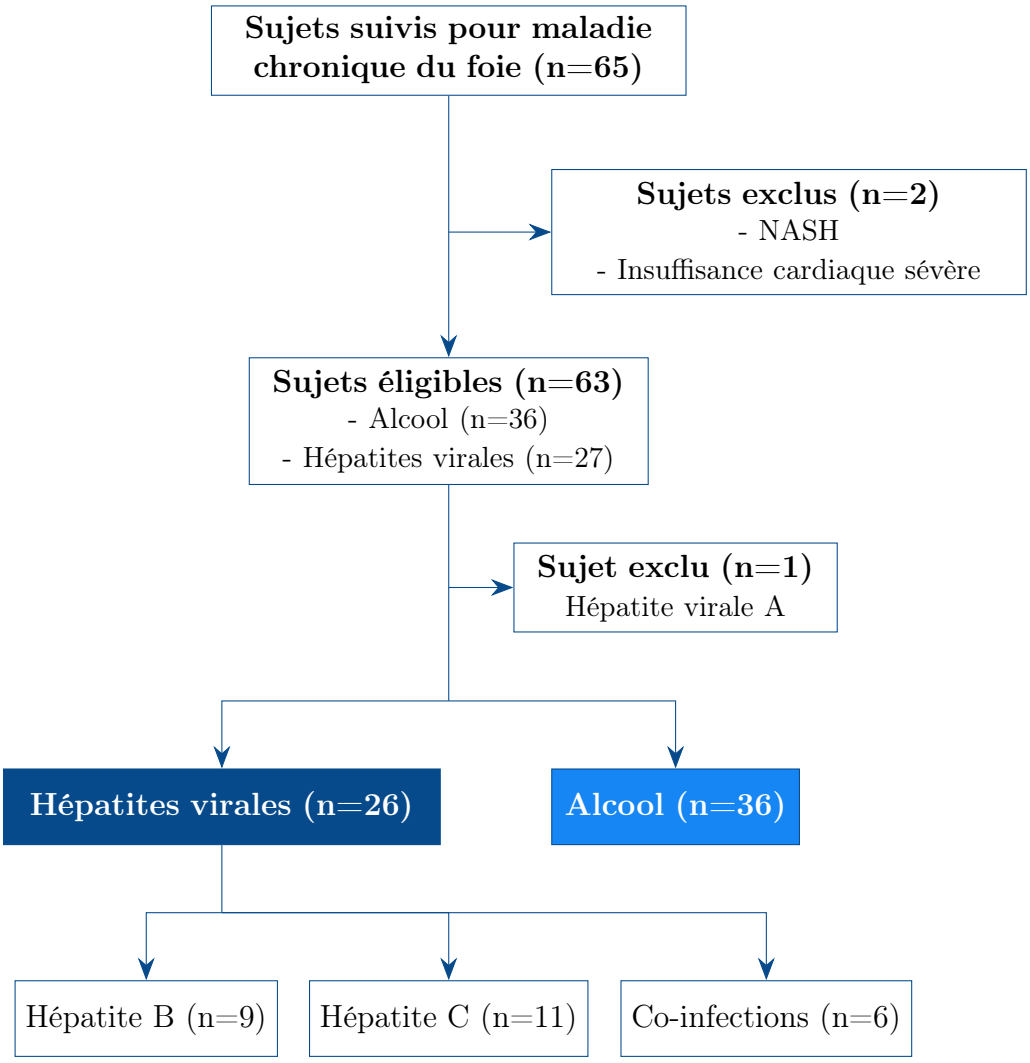

FIGURE 3.1 – Flow chart de la population

Les caractéristiques de la population étaient les suivantes (Tableau 3.1) :

— **Sexe** : 23 femmes (37%) pour 39 hommes (63%).

— **Âge** : L'âge médian de la population était de 58 ans (Q1=49 ; Q3=66). L'âge médian des sujets suivis pour hépatite virale était de 53 ans (Q1=35.5 ; Q3=61.5) et l'âge médian des sujets suivis pour une intoxication éthylique chronique était de 61.5 ans (Q1=54.8 ; Q3=71.3).

— **Étiologie** : 26 sujets (42%) étaient suivis pour une hépatite virale B ou virale C. Ils appartenaient au groupe Hépatite virale.

36 sujets (58%) étaient suivis pour une intoxication éthylique chronique. Ils appartenaient au groupe Alcool.

— **Cas particuliers** : Certains sujets présentaient une co-infection. Deux sujets avaient une co-infection VHC/VHB, un sujet avait une co-infection VHB/VIH, deux sujets avaient une co-infection VHC/VIH et un sujet avait une infection VHC et VHB associée à une intoxication alcoolique chronique.

— **Splénomégalie** : 22 sujets présentaient une splénomégalie (35%). Onze de ces sujets faisaient partie du groupe Hépatite virale (42%) et onze de ces sujets faisaient partie du groupe Alcool (30%).

Sexe	Femmes	23 (37%)
	Hommes	39 (63%)
Âge	58 ans [49 ; 66]	
Étiologie	Virale	26 (42%)
	Ethylique	36 (58%)
Splénomégalie	Absence	40 (65%)
	Présence	22 (35%)

Tableau 3.1 – Tableau démographique

Les données qualitatives sont exprimées en nombre (%) et les données quantitatives en médiane [Q1 ; Q3]

3.1.1. Description de la population étudiée en fonction de la fibrose hépatique

Dans la population étudiée

10 sujets présentaient une fibrose hépatique classée F0, 11 sujets avaient une fibrose hépatique F1, 11 sujets avaient une fibrose hépatique F2, 9 sujets avaient une fibrose hépatique F3 et 21 sujets avaient une fibrose hépatique F4 (Figure 3.2).

On recueillait :

— 32 sujets avec une FNS

— 30 sujets avec une FS.

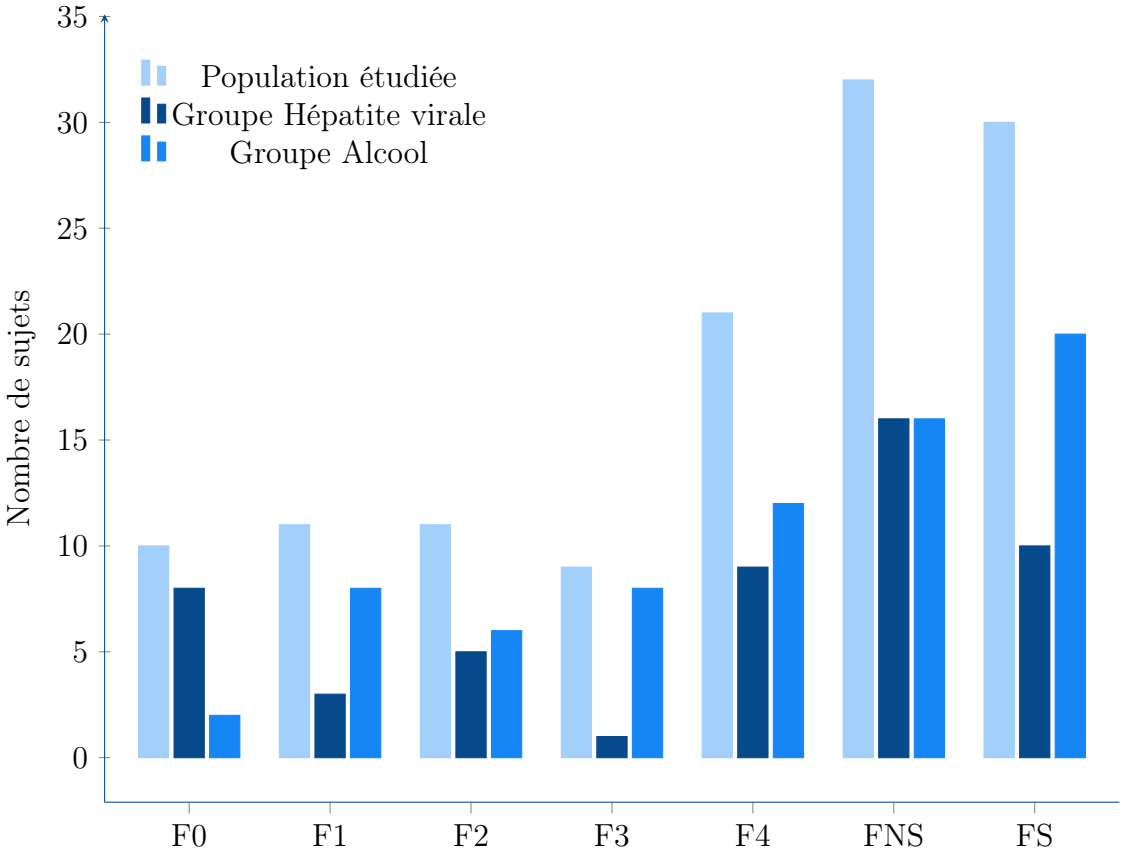

FIGURE 3.2 – Répartition de la population étudiée en fonction du score METAVIR

Dans le groupe Hépatite virale

8 sujets présentaient une fibrose hépatique classée F0 avec une médiane de dureté à 5.8 kPa (Q1=5.2 ; Q3=6.3), 3 sujets avaient une fibrose hépatique F1 avec une médiane de dureté à 7.5 kPa (Q1=7.4 ; Q3=7.8), 5 sujets avaient une fibrose hépatique F2 avec une médiane de dureté à 9.4 kPa (Q1=9.1 ; Q3=9.4), 1 sujet avait une fibrose hépatique F3 avec une dureté de 12.4 kPa et 9 sujets avaient une fibrose hépatique F4 avec une médiane de dureté à 19 kPa (Q1=14 ; Q3=21.5) (Figure 3.3).

On recueillait :

— 16 sujets avec une FNS (médiane à 7 kPa, Q1=5.8 ; Q3=13.6)

— 10 sujets avec une FS (médiane à 18.1 kPa, Q1=13.6 ; Q3=21.5)

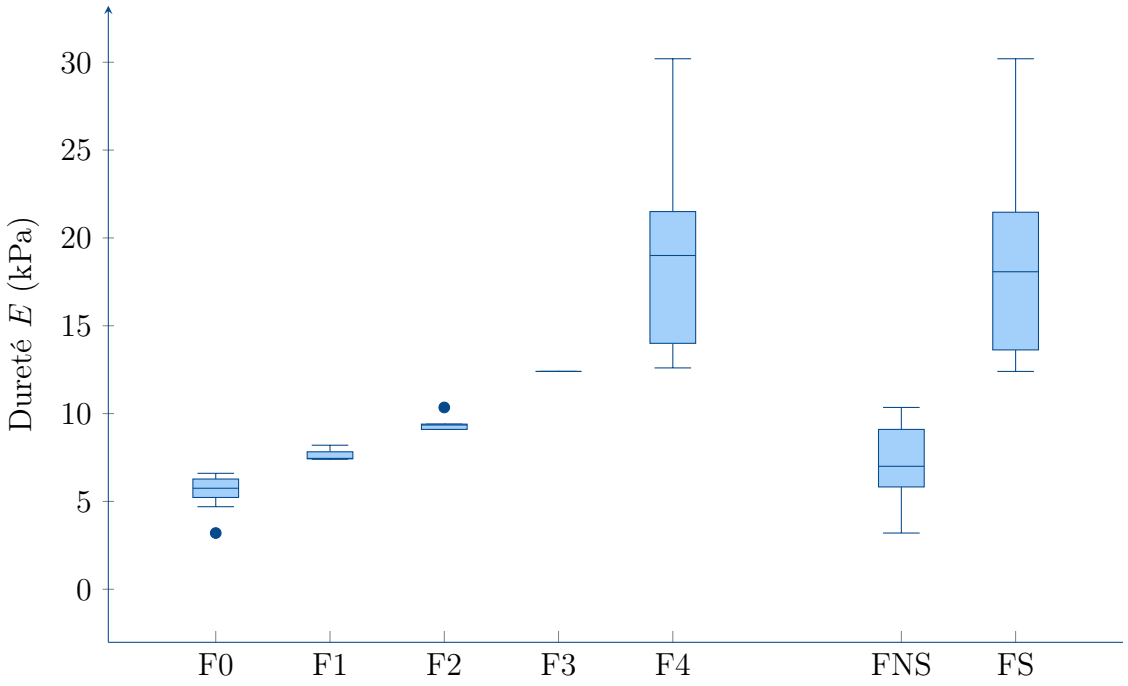

FIGURE 3.3 – Dureté hépatique en fonction du score METAVIR au sein du groupe Hépatite virale

F0 (n=8), F1 (n=3), F2 (n=5), F3 (n=1), F4 (n=9)
FNS (n=16), FS (n=10)

Dans le groupe Alcool

2 sujets présentaient une fibrose hépatique classée F0 avec une médiane de dureté à 4.8 kPa (Q1=4.6 ; Q3=4.9), 8 sujets avaient une fibrose hépatique F1 avec une médiane de dureté à 7.1 kPa (Q1=6.5 ; Q3=7.6), 6 sujets avaient une fibrose hépatique F2 avec une médiane de dureté à 9.7 kPa (Q1=9.5 ; Q3=10.6), 8 sujets avaient une fibrose hépatique F3 avec une médiane de dureté à 13.0 kPa (Q1=11.7 ; Q3=15.6) et 12 sujets avaient une fibrose hépatique F4 avec une médiane de dureté à 26.7 kPa (Q1=26 ; Q3=32.3) (Figure 3.4).

Il y avait donc :

— 16 sujets avec une FNS (médiane à 7.6 kPa, Q1=6.5 ; Q3=9.5)

— 20 sujets avec une FS (médiane à 24.3 kPa, Q1=15 ; Q3=26.7)

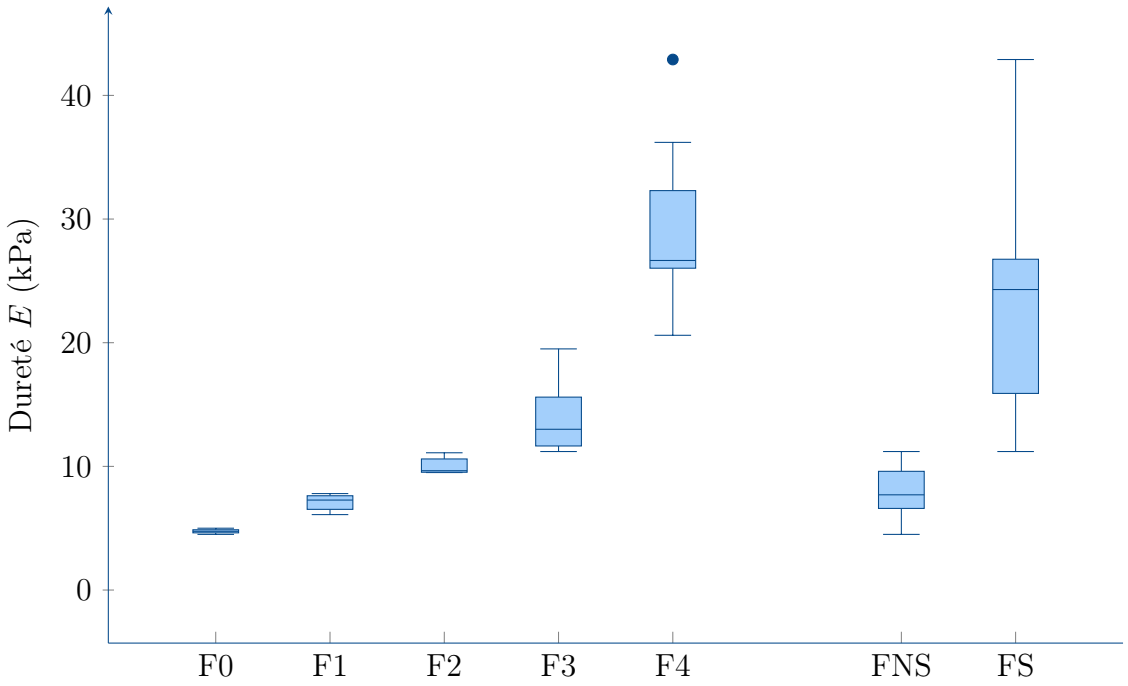

FIGURE 3.4 – Dureté hépatique en fonction du score METAVIR au sein du groupe Alcool

F0 (n=2), F1 (n=8), F2 (n=6), F3 (n=8), F4 (n=12)
FNS (n=16), FS (n=20)

3.1.2. Description de la population étudiée en fonction de l'élastographie splénique

Dans le groupe Hépatite virale

La médiane de la dureté splénique était de 18.2 kPa (Q1=9.9 ; Q3=23). La médiane de la dureté splénique en cas de FNS était de 16 kPa (Q1=9.3 ; Q3=21.1) et de 22 kPa (Q1=18.4 ; Q3=27.2) en cas de FS.

Dans le groupe Alcool

La médiane de la dureté splénique était de 11.5 kPa (Q1=4.8 ; Q3=21.3). La médiane de la dureté splénique en cas de FNS était de 5.5 kPa (Q1=3 ; Q3=9.9) et de 15.2 kPa (Q1=11.5 ; Q3=25.2) en cas de FS.

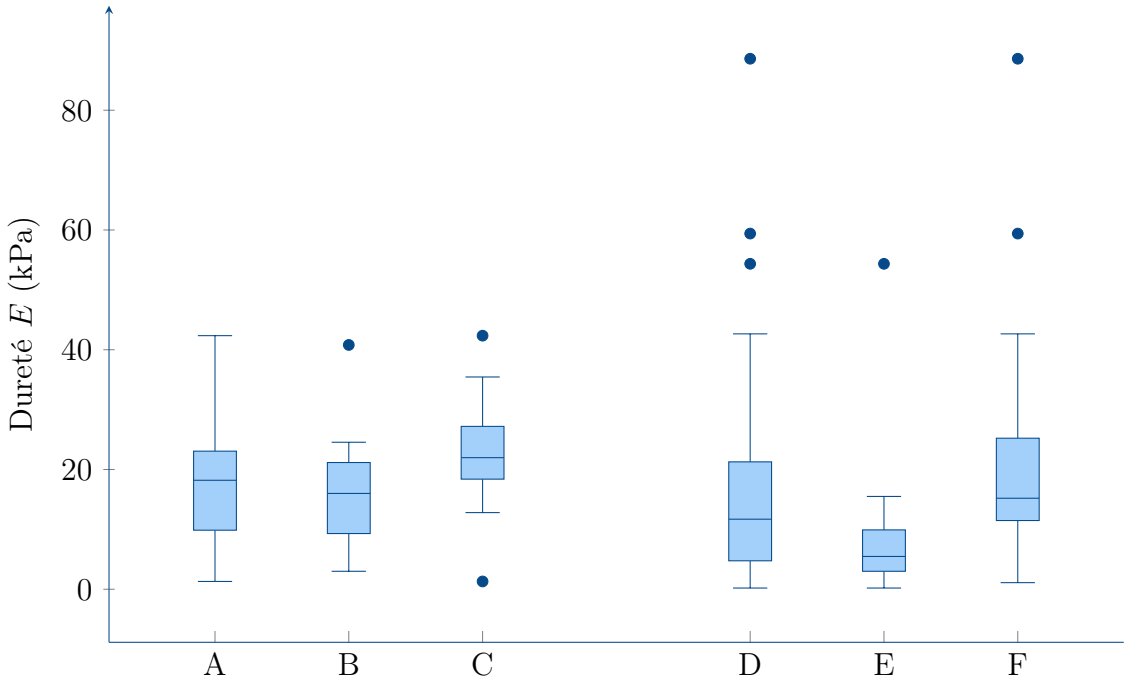

FIGURE 3.5 – Dureté splénique en fonction de la pathologie et du stade de fibrose hépatique

A : Groupe Hépatite virale (n=26)
B : Groupe Hépatite virale avec FNS (n=16)
C : Groupe Hépatite virale avec FS (n=10)
D : Groupe Alcool (n=36)
E : Groupe Alcool avec FNS (n=16)
F : Groupe Alcool avec FS (n=20)

3.2. Résultats des débits sanguins mesurés

3.2.1. Débit de la veine porte

Dans le groupe Hépatite virale

La médiane du débit portal était de 439.3 ml/min (Q1=316.8 ; Q3=539.5) avec une mesure de 364.8 ml/min (Q1=448.3 ; Q3=516.5) en cas de FNS et de 448.3 ml/min (Q1=437.9 ; Q3=571) en cas de FS.

Dans le groupe Alcool

La médiane du débit portal était de 391.3 ml/min (Q1=199.8 ; Q3=546.6) avec une mesure de 419.3 ml/min (Q1=309.6 ; Q3=546.6) en cas de FNS et de 370.8 ml/min (Q1=187.1 ; Q3=523.2) en cas de FS.

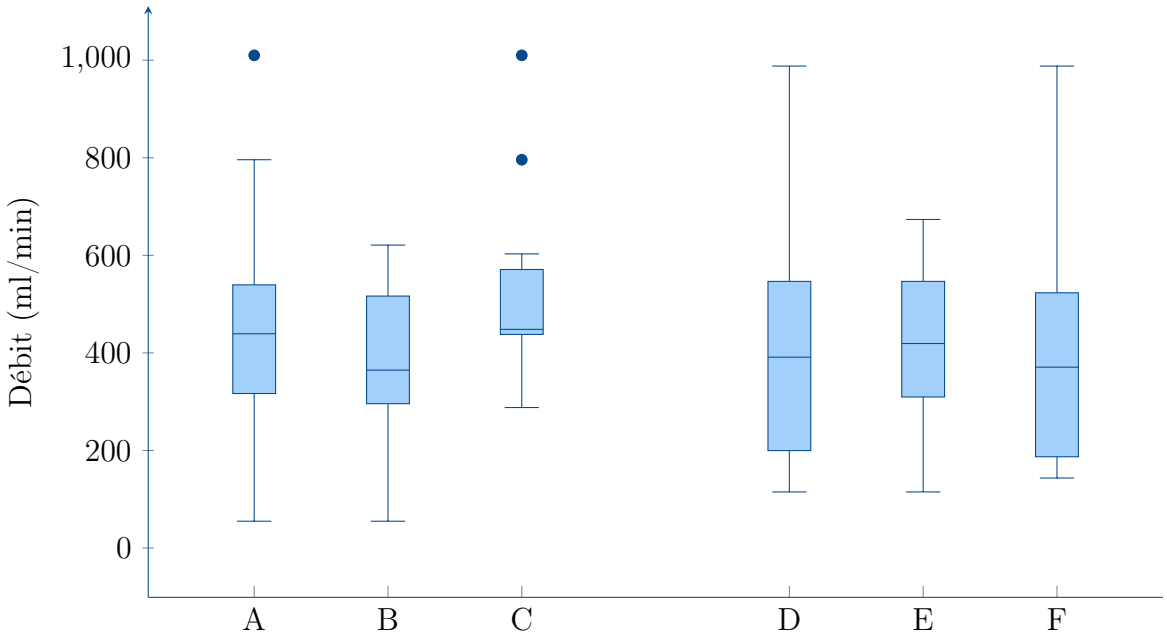

FIGURE 3.6 – Débit de la veine porte en fonction de la pathologie et du stade de fibrose hépatique

A : Groupe Hépatite virale (n=26)
B : Groupe Hépatite virale avec FNS (n=16)
C : Groupe Hépatite virale avec FS (n=10)
D : Groupe Alcool (n=36)
E : Groupe Alcool avec FNS (n=16)
F : Groupe Alcool avec FS (n=20)

3.2.2. Débit de la veine splénique

Dans le groupe Hépatite virale

La médiane du débit splénique était de 183 ml/min (Q1=79 ; Q3=313) avec une mesure de 142 ml/min (Q1=77.5 ; Q3=209.8) en cas de FNS et de 321.5 ml/min (Q1=197 ; Q3=360.5) en cas de FS.

Dans le groupe Alcool

La médiane du débit splénique était de 144.3 ml/min (Q1=78.5 ; Q3=191.3) avec une mesure de 107.8 ml/min (Q1=78.5 ; Q3=197.8) en cas de FNS et de 164.3 ml/min (Q1=99.4 ; Q3=189.8) en cas de FS.

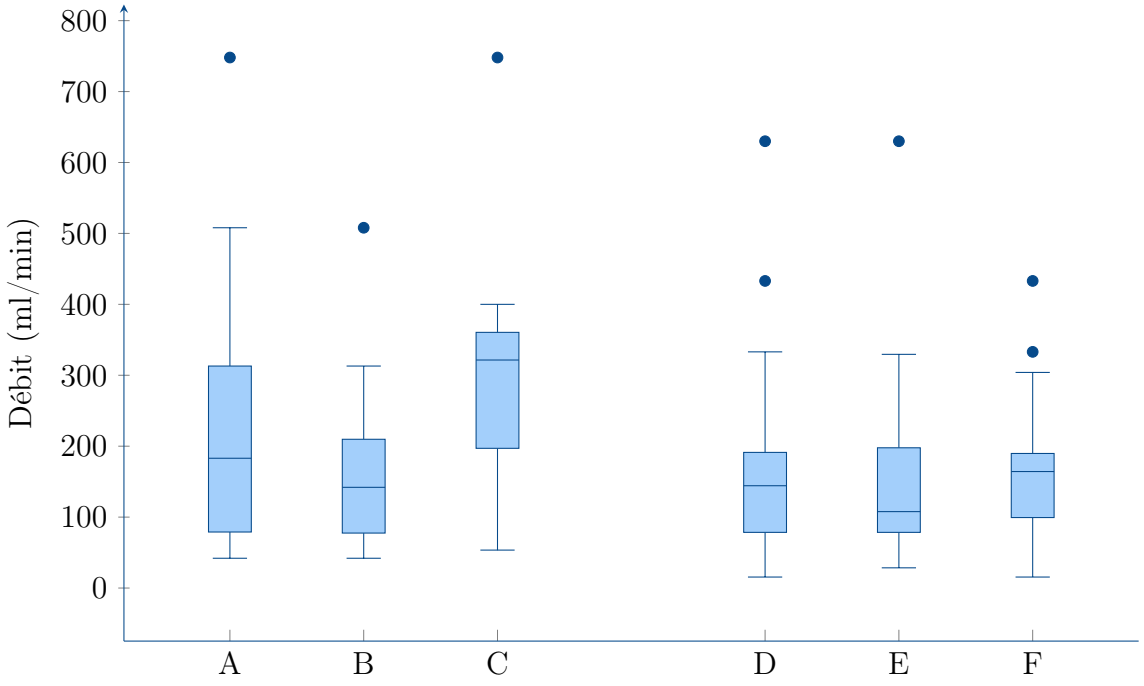

FIGURE 3.7 – Débit de la veine splénique en fonction de la pathologie et le stade de fibrose hépatique

A : Groupe Hépatite virale (n=26)
B : Groupe Hépatite virale avec FNS (n=16)
C : Groupe Hépatite virale avec FS (n=10)
D : Groupe Alcool (n=36)
E : Groupe Alcool avec FNS (n=16)
F : Groupe Alcool avec FS (n=20)

3.3. Analyse du critère principal

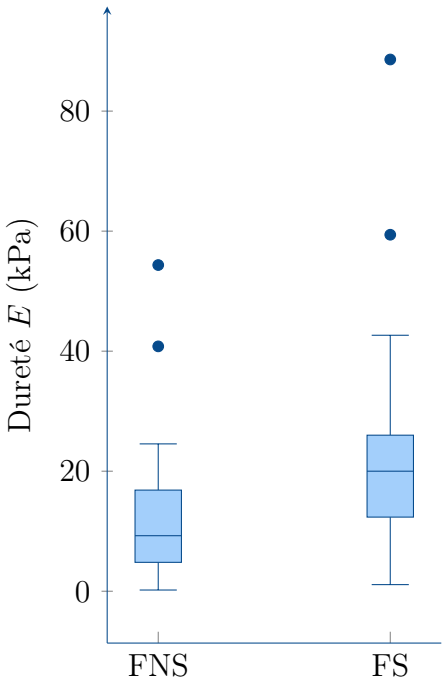

FIGURE 3.8 – Dureté splénique en fonction du stade de fibrose hépatique
FNS (n=32), FS (n=30)

Nous avons observé une différence significative de dureté de la rate entre les sujets ayant une FNS et les sujets ayant une FS (p=0.009). La médiane de dureté splénique chez les sujets ayant une FNS était de 9.6 kPa (Q1=4.5 ; Q3=16) et la médiane de dureté splénique chez les sujets ayant une FS était de 20.4 kPa (Q1=12.2 ; Q3=26.4). La rate présentait une dureté plus élevée en cas de FS indépendamment de la pathologie.

3.4. Analyses secondaires

3.4.1. Fibrose hépatique et débit sanguin

Indépendamment de l'origine de la pathologie (virale ou éthylique), il n'existait aucune différence significative du débit portal en fonction du stade de fibrose hépatique (p=0.75).

De même il n'existait aucune différence significative du débit splénique en fonction du stade de fibrose hépatique (p=0.58).

3.4.2. Dureté splénique et splénomégalie

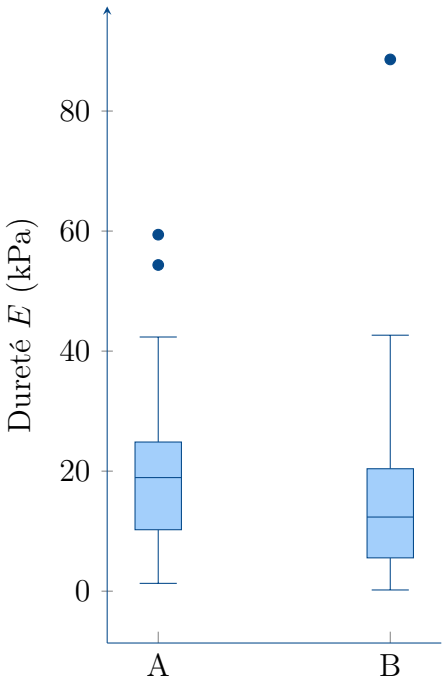

FIGURE 3.9 – Dureté splénique en fonction de la splénomégalie

A : Présence d'une splénomégalie (n=22)
B : Absence d'une splénomégalie (n=40)

Nous avons observé une différence significative de dureté splénique entre les sujets ayant une splénomégalie et les sujets n'ayant pas de splénomégalie, indépendamment

de la pathologie (p=0.03). La médiane de dureté splénique chez les sujets ayant une splénomégalie était de 17.9 kPa (Q1=9.9 ; Q3=25) et la médiane de dureté splénique chez les sujets n'ayant pas de splénomégalie était de 12 kPa (Q1=5.2 ; Q3=19.7).

3.4.3. Dureté hépatique et splénomégalie

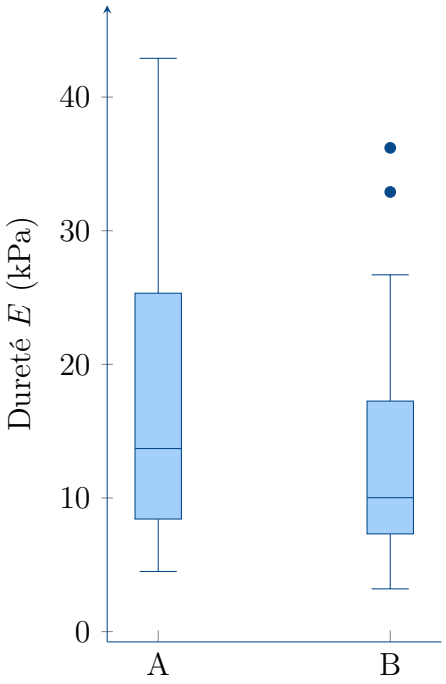

FIGURE 3.10 – Dureté hépatique en fonction de la splénomégalie
A : Présence d'une splénomégalie (n=22)
B : Absence d'une splénomégalie (n=40)

Nous avons observé une différence significative de dureté hépatique entre les sujets ayant une splénomégalie et les sujets n'ayant pas de splénomégalie, indépendamment de la pathologie (p=0.02). La médiane de dureté hépatique chez les sujets ayant une splénomégalie était de 13.9 kPa (Q1=8.2 ; Q3=26.6) et la médiane de dureté hépatique chez les sujets n'ayant pas de splénomégalie était de 9.7 kPa (Q1=7.2 ; Q3=15.9).

3.4.4. Débit splénique et splénomégalie

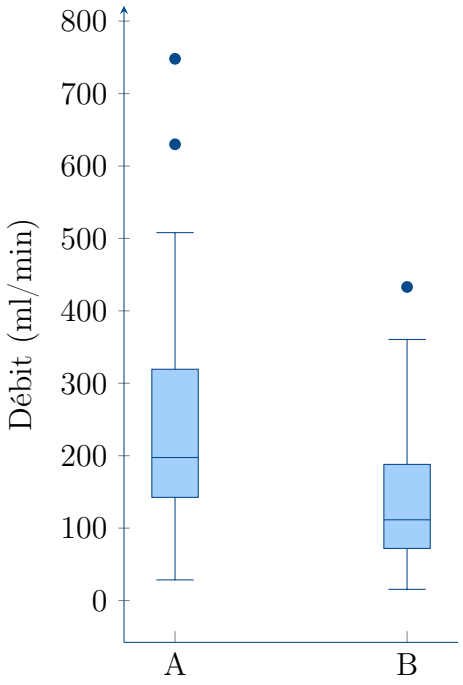

FIGURE 3.11 – Débit splénique en fonction de la splénomégalie
A : Présence d'une splénomégalie (n=22)
B : Absence d'une splénomégalie (n=40)

Nous avons observé une différence significative du débit splénique entre les sujets ayant une splénomégalie et les sujets n'ayant pas de splénomégalie, indépendamment de la pathologie (p=0.02). La médiane du débit splénique chez les sujets ayant une splénomégalie était de 198 ml/min (Q1=159 ; Q3=321.5) et le débit splénique chez les sujets n'ayant pas de splénomégalie était de 123.8 ml/min (Q1=74 ; Q3=187.5).

3.4.5. Score METAVIR et dureté hépatique par SWE™

Le score METAVIR déterminé par l'élastographie SWE™ était significatif pour les pathologies étudiées (p=4.10^{-9}).

3.4.6. Dureté splénique, pathologie et stade de fibrose hépatique

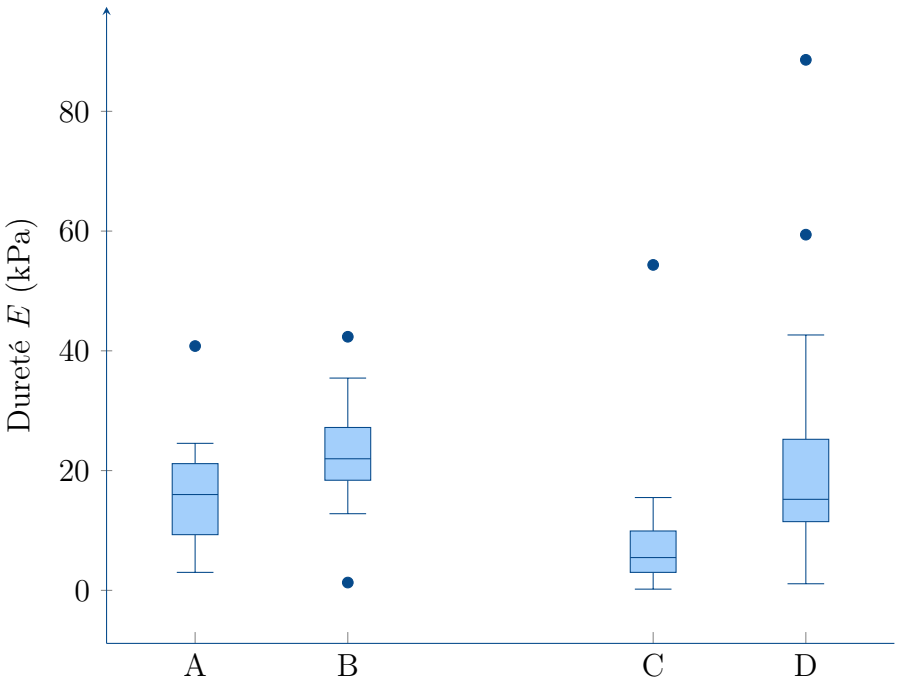

FIGURE 3.12 – Dureté splénique en fonction de la pathologie et du stade de fibrose hépatique

A : Groupe Hépatite virale avec FNS (n=16)
B : Groupe Hépatite virale avec FS (n=10)
C : Groupe Alcool avec FNS (n=16)
D : Groupe Alcool avec FS (n=20)

Dans le groupe Hépatite virale

Nous n'avons pas observé de différence significative de dureté splénique quel que soit le stade de fibrose des sujets (p=0.88). La médiane de dureté splénique chez les sujets FS était de 22 kPa (Q1=18.4 ; Q3=27.2) et la médiane de dureté splénique chez les sujets FNS était de 16 kPa (Q1=9.3 ; Q3=21.1).

Dans le groupe Alcool

Nous avons observé une différence significative de dureté splénique entre les sujets ayant une FNS et les sujets ayant une FS (p=0.04). La médiane de dureté splénique chez les sujets FS était de 15.2 kPa (Q1=11.5 ; Q3=25.2), et la médiane de dureté splénique chez les sujets FNS était de 5.5 kPa (Q1=3 ; Q3=9.9).

Dans le cas d'une FNS

Nous avons observé une différence significative de dureté splénique entre les sujets du groupe Hépatite virale et les sujets du groupe Alcool (p=0.04).

3.4.7. Dureté hépatique, pathologie et splénomégalie

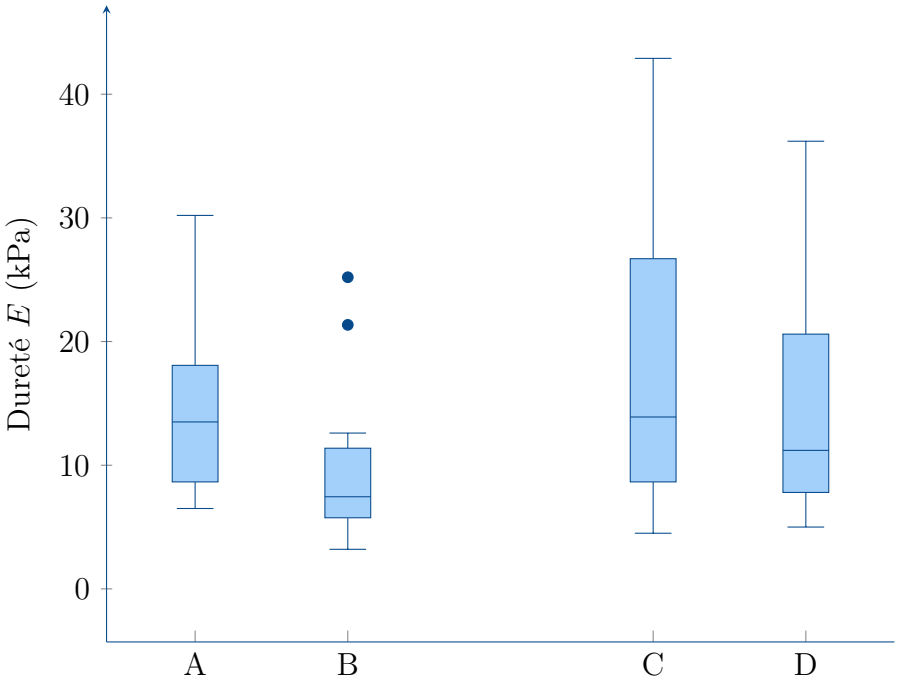

FIGURE 3.13 – Dureté hépatique en fonction de la pathologie et de la splénomégalie

A : Groupe Hépatite virale avec une splénomégalie (n=11)
B : Groupe Hépatite virale sans splénomégalie (n=15)
C : Groupe Alcool avec une splénomégalie (n=11)
D : Groupe Alcool sans splénomégalie (n=25)

Nous avons observé une différence significative de dureté hépatique en fonction de la pathologie et la présence d'une splénomégalie (p=0.03).

En cas d'absence de splénomégalie, les sujets du groupe Alcool avaient tendance à avoir une dureté hépatique plus élevée que dans le groupe Hépatite virale. Cette différence n'était pas significative (p=0.07).

3.4.8. Débit splénique, pathologie et splénomégalie

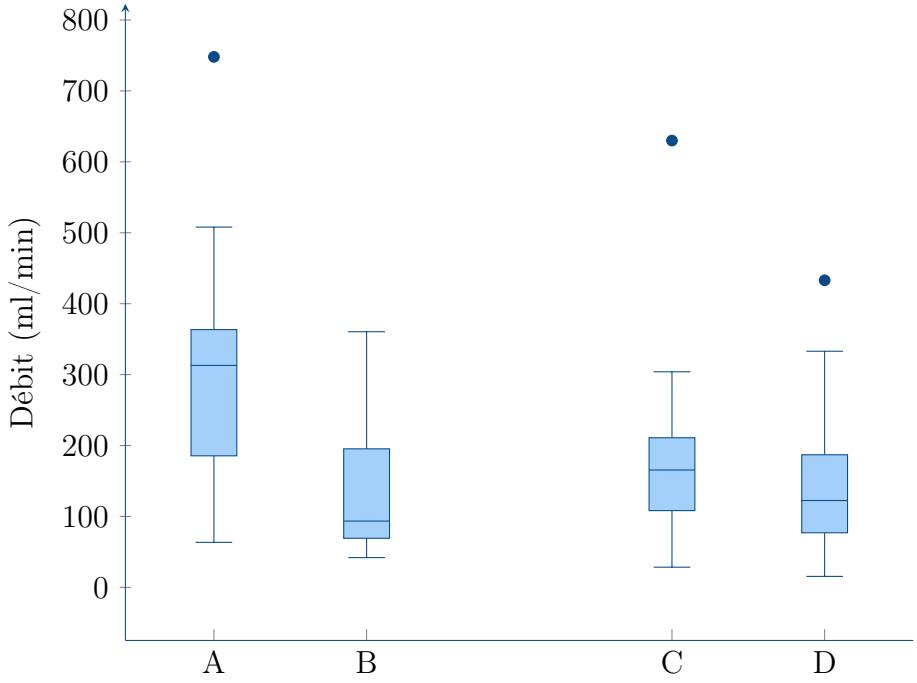

FIGURE 3.14 – Débit splénique en fonction de la pathologie et de la splénomégalie

A : Groupe Hépatite virale avec une splénomégalie (n=11)
B : Groupe Hépatite virale sans splénomégalie (n=15)
C : Groupe Alcool avec une splénomégalie (n=11)
D : Groupe Alcool sans splénomégalie (n=25)

Dans le groupe Hépatite virale

Nous avons observé une différence significative du débit splénique en cas de présence ou d'absence de splénomégalie (p=0.03). La médiane du débit splénique chez les sujets ayant une splénomégalie était de 317.3 ml/min (Q1=221.3 ; Q3=381.8) et la médiane du débit splénique chez les sujets n'ayant pas de splénomégalie était de 85 ml/min (Q1=68 ; Q3=183).

Dans le groupe Alcool

Nous n'avons pas observé de différence significative de débit splénique en cas de présence ou d'absence de splénomégalie (p=1.00). La médiane du débit splénique chez les sujets ayant une splénomégalie était de 165.5 ml/min (Q1=108.3 ; Q3=211) et le

débit splénique chez les sujets n'ayant pas de splénomégalie était de 122.5 ml/min (Q1=77 ; Q3=176).

3.4.9. Dureté hépatique, stade de fibrose hépatique et splénomégalie

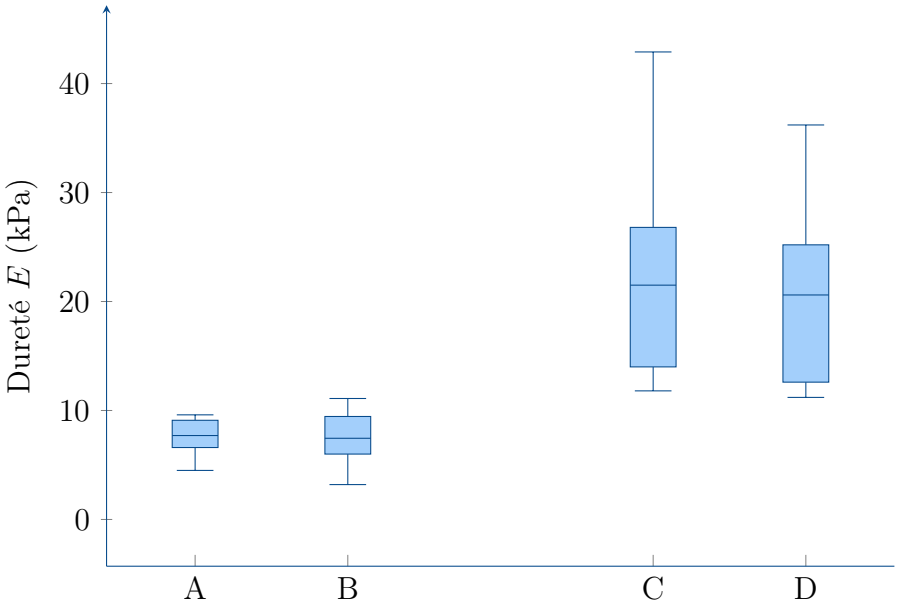

FIGURE 3.15 – Dureté hépatique en fonction du stade de fibrose hépatique et de la splénomégalie

A : Avec une FNS et une splénomégalie (n=9)
B : Avec une FNS et sans splénomégalie (n=23)
C : Avec une FS et une splénomégalie (n=13)
D : Avec une FS et sans splénomégalie (n=17)

En cas de FNS

La présence ou l'absence de splénomégalie était indépendante de la dureté hépatique (p=1.00). La médiane du groupe FNS ayant une splénomégalie était de 7.2 kPa (Q1=6.6 ; Q3=8.5) et la médiane du groupe FNS n'ayant pas de splénomégalie était de 7.4 kPa (Q1=6 ; Q3=9.5).

En cas de FS

La présence ou l'absence de splénomégalie était indépendante de la dureté hépatique (p=1.00). La médiane du groupe FS ayant une splénomégalie était de 21.5 kPa (Q1=14 ; Q3=26.8) et la médiane du groupe FS n'ayant pas de splénomégalie était de 20.8 kPa (Q1=14.6 ; Q3=25.6).

3.4.10. Dureté splénique, stade de fibrose hépatique et splénomégalie

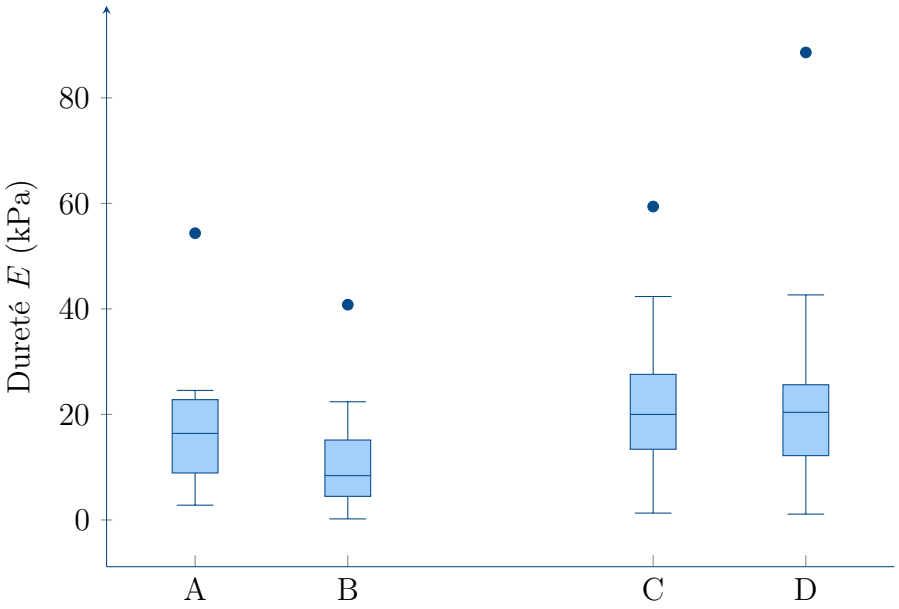

FIGURE 3.16 – Dureté splénique en fonction du stade de fibrose hépatique et de la splénomégalie

A : Avec une FNS et une splénomégalie (n=9)
B : Avec une FNS et sans splénomégalie (n=23)
C : Avec une FS et une splénomégalie (n=13)
D : Avec une FS et sans splénomégalie (n=17)

En absence de splénomégalie

Les sujets ayant une FS avaient tendance à avoir une dureté splénique plus élevée que les sujets ayant une FNS (p=0.06). La médiane de dureté splénique chez les sujets

ayant une FNS était de 8.5 kPa (Q1=4.1 ; Q3=15.1) et la médiane de dureté splénique chez les sujets ayant une FS était de 20.8 kPa (Q1=12 ; Q3=25.8).

En présence de splénomégalie

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les sujets ayant une FS et les sujets ayant une FNS (p=1.00). La médiane de dureté splénique chez les sujets ayant une FNS était de 13.2 kPa (Q1=7.4 ; Q3=21.7) et la médiane de dureté splénique chez les sujets ayant une FS était de 20 kPa (Q1=13.4 ; Q3=27.6).

4

Discussion

4.1 Résultat principal de l'étude 47
4.2 Concernant les analyses secondaires 48
4.3 Les points forts de l'étude 51
4.3.1 Population étudiée 51
4.3.2 Maîtrise répandue de l'échographie abdominale 51
4.3.3 Acceptabilité de l'examen par les sujets 52
4.3.4 Technique SWE^{TM} 52
4.4 Les limites de l'étude 53
4.4.1 Absence de comparaison à un examen de référence 53
4.4.2 Nombre de sujets inclus 53
4.4.3 Nombre d'opérateurs 53
4.4.4 Contraintes techniques d'exploration de la rate 54
4.4.5 Non inclusion des sujets présentant une ascite 54
4.4.6 Facteurs perturbateurs 54
4.5 Reproductibilité de l'étude 55
4.5.1 Reproductibilité intra-observateur 55
4.5.2 Reproductibilité inter-observateur 56
4.6 Impact économique des maladies chroniques du foie 56
4.7 Coût des méthodes non-invasives 58
4.8 Conclusion 59

4.1. Résultat principal de l'étude

Notre étude montre l'existence d'une corrélation entre la dureté splénique et le stade de fibrose hépatique. La rate présentait une élasticité, mesurée par SWE^{TM}, plus élevée en cas de FS par rapport aux sujets ayant une FNS, quelle que soit la pathologie sous jacente de la maladie chronique du foie.

Dans l'étude de Leung [26], il existait une forte corrélation entre la dureté splénique et le score METAVIR. Comme pour notre étude, cette corrélation était significative (p=0.01) pour les scores METAVIR F3 et F4, donc uniquement en cas de FS.

Dans cette étude, la médiane de dureté splénique chez les sujets contrôles était de 17.3 kPa. Les médianes de notre population en fonction de la pathologie était respectivement de 18.2 kPa pour le groupe Hépatite virale et de 11.2 kPa dans le groupe Alcool. Leung avait déterminé des valeurs de seuil optimal de dureté splénique pour identifier le stade de fibrose hépatique : pour le score METAVIR F3, le seuil était de 20.6 kPa (Se=79.8 ; Sp=82.8) et pour le score METAVIR F4, le seuil était de 22 kPa (Se=82.4 ; Sp=80.9).

Ces valeurs de seuils de dureté splénique semblaient élevées au vu de nos résultats sans pour autant qu'une explication puisse se dégager à ce jour. Notre étude a été réalisée essentiellement sur des patients d'origine caucasienne alors que Leung avait réalisé son étude au sein de l'hôpital universitaire chinois d'Hong Kong. Si une étude multicentrique internationale venait à être développée, il serait intéressant de s'assurer qu'il n'existe pas de différence trop importante de dureté splénique entre la population asiatique et la population caucasienne chez des sujets contrôles.

Dans son étude, Colecchia [24] n'avait pas mesuré directement la relation entre la dureté splénique et la fibrose hépatique. Cependant, son étude ne mettait pas en évidence de différence significative entre la dureté hépatique et la dureté splénique chez les sujets ayant des varices œsophagiennes et les sujets ayant une hypertension

portale.

Hirroka [23] n'évaluait pas directement la relation entre la dureté splénique et le stade de fibrose hépatique mais il semblait exister une relation linéaire entre la dureté splénique et la dureté hépatique.

Hirooka et Colecchia avaient démontré qu'il existait une corrélation linéaire entre la dureté splénique et l'hypertension portale. Pour Hirooka, la mesure de la dureté splénique était un facteur prédictif d'une augmentation de la pression veineuse portale. Pour Colecchia [24], la mesure de la dureté splénique était le meilleur test non-invasif pour détecter la présence de varices œsophagiennes. De ce fait, la mesure de la dureté splénique par élastographie pouvait être utilisée pour guider l'indication à la réalisation d'une fibroscopie œso-grastro-duodénale.

4.2. Concernant les analyses secondaires

Dans notre étude, la présence d'une splénomégalie était le reflet d'une augmentation de la dureté hépatique quelle que soit la pathologie.

Lors de l'analyse échographique d'un patient suivi pour une maladie chronique du foie, le radiologue doit rechercher l'apparition d'une splénomégalie. Dans son étude, Colecchia [24] rappelle que la splénomégalie est une évolution naturelle de l'hypertension portale dans la maladie chronique du foie, les liens entre l'hypertension portale et la splénomégalie restant mal compris. En 1992, Manenti avait démontré que l'hypertension portale entraînait des modifications histologiques de la pulpe rouge de la rate par activation du système macrophagique et une hyperplasie des histiocytes spléniques. Cette réaction induisait une augmentation de la production des fibres de collagène des trabécules spléniques [19]. Plus récemment, Colecchia synthétisait les résultats de Bologne [28] et de Mejias [29]. Les mécanismes physiopathologiques menant à l'élargis-

sement de la rate n'étaient pas simplement dus à une congestion passive de la pulpe rouge mais aussi à une hyperplasie des tissus caractérisée par une combinaison d'angiogénèse, de fibrogénèse ainsi que l'hyperactivation du compartiment lymphoïde de la rate (appelé pulpe blanche).

Certains résultats de notre étude allaient dans ce sens. Nous avons montré qu'en cas de splénomégalie, la dureté de la rate était significativement plus élevée par rapport aux sujets sans splénomégalie et ce quelle que soit l'origine ou le stade de fibrose hépatique.

Notre étude montre qu'en présence d'une splénomégalie, la dureté de la rate et le degré de fibrose sont indépendants, alors qu'on observe une tendance (p=0.06) en l'absence de splénomégalie. Ce résultat illustre que dans notre population, il n'existe pas de lien direct et évident entre la maladie chronique du foie et la splénomégalie comme décrit dans l'étude d'Hirooka.

L'apparition d'une splénomégalie, quel que soit le stade de fibrose hépatique, serait un élément d'évolution péjorative de la maladie chronique du foie. La survenue d'une splénomégalie chez un patient ayant un score METAVIR $\leqslant$ F2 engendrerait une évolution plus péjorative de sa maladie par rapport à un sujet sans splénomégalie ayant un score METAVIR $>$ F2.

Dans le groupe Alcool, les sujets ayant une FS avaient une dureté splénique significativement plus élevée que les sujets ayant une FNS, ce qui n'était pas le cas dans le groupe Hépatite virale. Ce résultat au sein du groupe Alcool était en accord avec l'évolution naturelle de la maladie chronique du foie. On ne détient pas d'explication concernant la pathologie virale.

Cependant, chez les sujets FNS, la dureté splénique était significativement plus élevée dans le groupe Hépatite virale que dans le groupe Alcool. De ce fait, nous

pouvons émettre l'hypothèse que la maladie chronique du foie d'origine virale entraînerait plus précocement une modification de l'architecture splénique par rapport à la maladie chronique du foie d'origine alcoolique. En effet, les différents virus d'hépatite pourraient avoir une action plus globale comme n'importe quel virus même s'il existe un tropisme nettement plus important pour le foie. De ce fait, une réaction immunitaire globale tendrait à se développer, pouvant solliciter le compartiment lymphoïde de la rate. Ainsi, la rate présenterait une augmentation de sa dureté de façon précoce par activation de son rôle immunitaire.

Le débit splénique était significativement plus élevé chez les sujets avec une splénomégalie que chez les sujets sans splénomégalie, quelle que soit leur pathologie.
Ce résultat semble en accord avec la notion qu'un organe plus volumineux utiliserait un plus grand volume sanguin, donc un débit sanguin plus élevé qu'à l'état physiologique.
La présence d'une splénomégalie s'associe majoritairement à la présence de voies de déviations portales et en particulier par la veine splénique.
Notre étude démontre également que le débit splénique était significativement plus élevé en cas de splénomégalie dans le groupe Hépatite virale que dans le groupe Alcool. Cependant, l'impact de l'origine de la maladie chronique du foie sur le débit splénique en cas de splénomégalie pourrait être un élément favorisant. Une étude complémentaire avec un effectif plus important devrait confirmer cette hypothèse.

Dans notre étude, la dureté hépatique chez les sujets du groupe Alcool avait tendance à être plus élevée que celle des sujets du groupe Hépatite virale en cas d'absence de splénomégalie. Cette tendance est à confirmer avec un effectif plus important.

4.3. Les points forts de l'étude

4.3.1. Population étudiée

Nous avions privilégié les maladies chroniques du foie d'origine virale et par intoxication éthylique chronique car elles représentaient entre 70% et 95% des causes de maladies chroniques du foie. Cela représente plusieurs millions de patients dans le monde. De plus, les pathologies suivies par les hépatologues sont plutôt celles qui présentent une origine virale car plus facilement curable, et par conséquent beaucoup plus étudiées.

En France, les recommandations de la HAS conseillent la réalisation d'une échographie abdominale tous les 6 mois dans le cadre du suivi des maladies chroniques du foie. Bien sûr, la surveillance des maladies chroniques du foie implique aussi la réalisation d'un suivi biologique annuel.

Nous avions délibérément choisi de sélectionner les sujets uniquement sur les prescriptions d'échographie envoyées par les prescripteurs hospitaliers ou externes. Ce choix avait pour but de se rapprocher au maximum des conditions réelles de la pratique médicale, que ce soit à l'hôpital ou en ville.

Un test de Shapiro-Wilk appliqué à l'âge de l'ensemble des sujets montre que l'âge de notre population suivait une distribution normale. Nous avons constaté une différence d'âge significative ($p=0.008$) entre la population avec une pathologie d'origine virale et la population avec une pathologie origine éthylique (médiane de 53 ans et de 61.5 ans respectivement). Cependant, nous pouvons estimer que cette faible différence d'âge ne représente pas une contrainte pour ce genre d'étude.

4.3.2. Maîtrise répandue de l'échographie abdominale

La réalisation d'une échographie abdominale est un examen qui est réalisé par l'ensemble des radiologues et qui ne nécessite pas de surqualification spécifique. Les internes

de radiologie sont formés dés le début de leur apprentissage à la réalisation d'une échographie abdominale. Tout au long de leur formation, ils sont continuellement amenés à réaliser des échographies abdominales, suggérant ainsi un bon niveau d'expertise de cette discipline en France.

4.3.3. Acceptabilité de l'examen par les sujets

Lors de notre étude, nous n'avions pas eu de refus de la part des sujets à la réalisation de l'élastographie. Il semblait que le caractère non douloureux de l'élastographie était le paramètre le plus important pour les sujets. Les sujets acceptaient volontiers l'augmentation du temps d'examen estimé à 10 minutes pour un opérateurs expert. Dans la plupart des études internationales sur l'élastographie hépatique et splénique, les sujets subissaient plusieurs examens dans la même journée avec pour certains des PBH. Or, l'acceptabilité de la PBH était faible chez tous les sujets. De plus, les risques de complication post-biopsie étaient non-négligeables. Ces études avaient été réalisées quasi-exclusivement à visée expérimentale. Dans l'étude d'Hirooka, les sujets subissaient en plus une fibroscopie œso-gastrique à la recherche de varices œsophagiennes, ce qui devait rendre le recrutement encore plus difficile.

4.3.4. Technique SWE^{TM}

L'utilisation de la technique SWE^{TM} développée par Supersonic avait un avantage dans la réalisation de cette étude. Plusieurs études, dont celles d'Hirooka et de Ferriaoli, avaient démontré la supériorité de la technique SWE^{TM} sur l'évaluation de la fibrose hépatique par rapport à la technique de référence en élastographie hépatique, le Fibroscan®. En effet, l'accès en temps réel à l'imagerie en mode B associée à une cartographie d'élastographie permettait de s'affranchir des paramètres morphologiques. D'ailleurs, Colecchia [24] soulignait que l'utilisation du Fibroscan® pour l'évaluation

de la dureté splénique incluait de nombreuses contraintes techniques, en particulier en présence de rate de petite taille (< 8 cm).

4.4. Les limites de l'étude

4.4.1. Absence de comparaison à un examen de référence

Contrairement à l'étude réalisée par Hirooka [23], l'absence de recherche de varices œsophagiennes chez l'ensemble de nos sujets pouvait être considérée comme une limite à cette étude. Or la présence de varices œsophagiennes étant considérée comme un signe fort d'hypertension portale. Cependant, les différentes études, dont celles d'Hirooka et de Colecchia, avaient déjà démontré le lien entre la dureté splénique et le risque de varice œsophagienne.

4.4.2. Nombre de sujets inclus

Nous avions estimé que l'inclusion de 60 patients serait suffisante car les tests statistiques sont effectués en comparant 2 (respectivement 4) groupes, ce qui fait une moyenne de 30 (respectivement 15) sujets par groupe.
Cependant, nous avions un biais de recrutement du fait que le service d'échographie n'était pas affilié au centre de traitement des maladies chroniques du foie.

4.4.3. Nombre d'opérateurs

Le faible nombre de médecins ayant atteint un niveau de compétence suffisant pour l'utilisation de la technique de l'élastographie SWE^{TM} avait été un frein à la réalisation de plusieurs examens dans le service. En effet, une seule vacation d'une demi-journée par semaine était dédiée à cette étude afin de regrouper les opérateurs experts sur une même période temporelle. Néanmoins, quelques examens ont pu être réalisés en dehors

de cette vacation grâce à un opérateur expert présent de façon quasi-continuelle dans le service.

4.4.4. Contraintes techniques d'exploration de la rate

La mesure de l'élasticité splénique pouvait s'avérer compliquée chez les sujets ne présentant pas de splénomégalie. Nous avions comme contrainte technique de ne prendre que les ROI situées au minimum à 3 cm sous la capsule splénique. Dans certains cas, il était impossible d'obtenir une distance d'au moins 3 cm sous la capsule. Nous avions toléré les mesures situées entre 0,5 et 2 cm sous la capsule comme dans l'étude de Vivian Leung [26].

4.4.5. Non inclusion des sujets présentant une ascite

La plupart des sujets ayant de l'ascite dans la maladie chronique du foie étaient déjà au stade de cirrhose ou bien avaient un score METAVIR F4. Nous aurions pu nous intéresser à la dureté splénique chez ces sujets.

Le choix de ne pas inclure ces sujets venait de notre volonté de reproduire au mieux les méthodes des études menées jusqu'alors.

4.4.6. Facteurs perturbateurs

Comme tout examen complémentaire, l'interprétation des valeurs d'élasticité devait être corrélée au contexte clinique et au bilan biologique. En effet, la dureté du foie n'était pas forcement liée à la fibrose hépatique car d'autres facteurs pouvaient modifier les valeurs d'élastographie :

— la cholestase extra-hépatique ;

— l'insuffisance cardiaque par congestion hépatique ;

— une cytolyse aiguë ;

— la présence de lésions nécrotico-inflammatoires.

Nous nous étions efforcés à limiter la présence de ces facteurs perturbateurs lors de l'inclusion de nos sujets. Dans de rares cas, nous n'avions pas la possibilité de vérifier la présence de ces facteurs perturbateurs au moment de l'examen.

4.5. Reproductibilité de l'étude

Nous n'avions sélectionné que les patients suivis pour les causes les plus fréquentes de la maladie chronique du foie (origine alcoolique et virale). Par conséquent, les résultats de notre étude pourraient avoir un impact non négligeable sur la pratique quotidienne en échographie abdominale. Même si la technique d'élastographie SWE^{TM} était rapidement accessible au plus grand nombre, nous avions pu remarquer qu'il fallait une certaine expérience avant d'obtenir des résultats fiables.

4.5.1. Reproductibilité intra-observateur

En 2012, dans une étude prospective portant sur la reproductibilité des mesures d'élastographie SWE^{TM} dans des foies sains, Ferraioli *et al.* avaient démontré que les coefficients de corrélation interclasse pour la reproduction intra-observateur étaient de 0.95 pour un expert et de 0.93 pour un novice [13]. En 2013, Hudson avait démontré que la reproductibilité était presque de 100% pour les mesures d'élastographie SWE^{TM} des segments 6 et 8 du foie [30]. Cependant, ils avaient mis en lumière que les utilisateurs de la technique d'élastographie SWE^{TM} devaient disposer d'une solide technique d'échographie traditionnelle pour reproduire dans le temps un plan d'imagerie donné.

Ferraioli avait pu démontrer que la moyenne des différences entre les mesures au sein d'une même séance d'examen était de 0.01 kPa pour l'expert et -0.01 kPa pour le novice. La moyenne des différences entre les mesures de différentes séances étaient de 0.06 kPa pour l'expert et de 0.26 kPa pour le novice [31].

Les résultats d'une étude de Leung *et al.* montraient de façon similaire une excellente reproductibilité intra-observateur [26].

4.5.2. Reproductibilité inter-observateur

Dans son étude de 2012, Ferraioli faisait état d'un coefficient de corrélation interclasse de 0.88 pour les segments 6 et 8 avec une moyenne des différences observées entre les mesures de -0.12 kPa [31]. Pour Leung, le coefficient de corrélation interclasse pour la reproductibilité inter-observateur était de 0.85 (IC à 95% : 0.70 - 0.94) [26].
Pour Hudson, les coefficients de corrélation interclasse inter-observateur étaient respectivement de 0.78 et 0.76 pour les segments 6 et 8. Il s'est avéré que les mesures réalisées par deux opérateurs n'étaient pas statistiquement différentes dans les segments 6 et 8 (p=0.16 et p=0.20) [30].

4.6. Impact économique des maladies chroniques du foie

Les complications des maladies chroniques du foie avaient un réel impact économique pour la France en terme de coût d'hospitalisation et de traitement. Certaines prises en charge impliquaient une intervention chirurgicale pour laquelle les patients avaient besoin d'un temps de convalescence. De ce fait, l'utilisation d'outils performants et fiables pour la détection précoce des complications des maladies chroniques du foie avait un intérêt individuel pour le patient et collectif pour la société. Cela nous poussait à trouver de nouvelles techniques d'exploration.

L'ensemble du corps médical était sensibilisé à la prise en charge des principales complications chez les patients atteints d'une maladie chronique du foie au stade de cirrhose. Selon les recommandations de la HAS de 2008, l'objectif de cette prise en

charge était de diminuer la morbi-mortalité associée à la cirrhose par le traitement et la prevention secondaire des principales complications qui étaient au nombre de quatre :

— première poussée d'ascite ;

— ascite réfractaire ;

— infection du liquide d'ascite ;

— hémorragie digestive haute.

Pour toutes ces complications, une hospitalisation dans un établissement comportant un service adapté et au moins une unité de soins intensifs était nécessaire. En cas d'ascite réfractaire, le patient devait être proposé à la transplantation hépatique. Seulement quelques centres en France étaient capables de réaliser une telle chirurgie. Si la transplantation hépatique n'était pas envisageable, le patient devait pouvoir bénéficier d'un shunt intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS). La prise en charge des hémorragies digestives hautes par rupture de varices œsophagiennes nécessitait un plateau technique complet. Contrairement aux autres complications, l'hémorragie digestive haute possédait un fort taux de mortalité. Le délai de prise en charge avait un impact majeur sur la survie du patient. Il était recommandé de mettre le patient sous traitement vaso-actif le plus tôt possible (idéalement au domicile du patient) et de corriger les perturbations hémodynamiques. La réalisation systématique d'une endoscopie devait être faite dans les 12 heures après le début de l'hémorragie. L'endoscopie avait un but diagnostique mais aussi thérapeutique. En cas de varices œsophagiennes et de varices œsogastriques de type 1, une ligature devait être réalisée en première intention et une sclérothérapie en cas d'échec de cette ligature. En cas de varices œsogastriques de type 2, l'injection de colle biologique (adhésif tissulaire type N-butyl-2-cyanoacrylate) devait être réalisée. La prévention de la survenue d'une nouvelle hémorragie digestive par rupture de varices consistait à introduire un traitement par bêta-bloquant non cardiosélectif ou la ligature endoscopique jusqu'à l'éradication des varices, voire l'association des deux traitements. En cas d'échec de ces traitements, un TIPS devait être

posé et l'indication à une transplantation hépatique devait être discuté.

4.7. Coût des méthodes non-invasives

Depuis 2011, les mesures de fibrose hépatique par élastographie impulsionnelle étaient inscrites dans la nomenclature des actes et des prestations prises en charge par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM). L'utilisation de ces techniques devait s'inscrire dans le cadre des indications recommandées par la HAS et dans la limite d'une fois par an. Il existait une exception pour les patients présentant des facteurs de risque d'évolution rapide vers la cirrhose. Le tarif de l'acte d'élastographie impulsionnelle était de 31.29 €.

En décembre 2006, la HAS avait réalisé un travail sur les méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques [4]. Les experts avaient évalué les coûts des méthodes de mesure de la fibrose hépatique :

— Le coût de la PBH était de 87 € à 109 € selon l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) et comprenait la réalisation du prélèvement et l'analyse, hors bilan pré-opératoire et hospitalisation. Le coût total de l'examen comprenant le bilan pré-opératoire, le prélèvement, l'analyse et l'hospitalisation était estimé à environ 1 000 € à l'AP-HP en 2003.

— Le coût du Fibrotest® était de 97 € dont 50 € à 58 € à la charge du patient. Cela correspond à l'utilisation de l'algorithme du Fibrotest®.

  Ces coûts ne pouvaient pas être totalement comparables compte tenu du fait qu'ils n'avaient pas la même place dans la stratégie diagnostique ou de suivi. Plusieurs publications avaient évalué l'impact économique des techniques non-invasives en nombre de PBH évitées. Or, aucune étude à ce jour n'avait mesuré à la fois les coûts générés par ces nouvelles techniques et les coûts évités par ces dernières.

4.8. Conclusion

Les résultats de notre étude démontrent l'intérêt de l'élastographie en échographie dans le suivi de la maladie chronique du foie. En particulier, ils suggèrent qu'une collaboration étroite entre les radiologues et les hépatologues, tant hospitaliers que libéraux, permettrait d'améliorer la prise en charge de ces patients. Ainsi le radiologue devient un acteur dans la prévention des complications de la maladie chronique du foie lors de la réalisation d'une échographie abdominale qui, par appréciation du radiologue, pourra se prolonger par une mesure d'élasticité hépatique et splénique. La formation des radiologues échographistes à la technique d'élastographie est un enjeu essentiel qui doit être assuré par les sociétés savantes afin de permettre de mieux évaluer les pathologies hépatiques.

Bibliographie

[1] Centers for Disease Control and Prevention. World Hepatitis Day (July 28th) ; 2016. http://www.cdc.gov/hepatitis/worldhepdayresources.htm.

[2] Haute Autorité de Santé. Cirrhoses - Guide Affection de longue durée ; 2008.

[3] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology. 2011 Août ;55(2) :245–264.

[4] Haute Autorité de Santé. Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques ; 2006.

[5] Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. The American Journal of Gastroenterology. 2002 Oct ;97(10) :2614–2618.

[6] Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2003 Déc ;38(6) :1449–1457.

[7] 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 Avr ;357(9262) :1069–1075.

[8] Calès P, Boursier J, Oberti F, Hubert I, Gallois Y, Rousselet MC, et al. FibroMeters : a family of blood tests for liver fibrosis. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2008 Sept ;32(6, Supplement 1) :40–51.

[9] Stauber RE, Lackner C. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. World Journal of Gastroenterology. 2007 Août ;13(32) :4287–4294.

[10] 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 Déc ;29(12) :1705–1713.

[11] Nightingale K, McAleavey S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force : in vivo and ex vivo results. Ultrasound in Medicine & Biology. 2003 Déc ;29(12) :1715–1723.

[12] 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 Fév ;128(2) :343–350.

[13] Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C : A pilot study. Hepatology. 2012 ;56(6) :2125–2133.

[14] Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Élastographie ultrasonore : principes et procédés. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle. 2013 Mai ;94(5) :504–513.

[15] Haute Autorité de Santé. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose/cirrhose hépatique - Avis sur les actes ; 2008.

[16] Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging : a new ultrasonic technology of medical diagnostics. Ultrasound in Medicine and Biology. 1998 Déc ;24(9) :1419–1435.

[17] Young Lee J. Synthèse bibliographique : L'Elastographie ShearWave est un outil diagnostique fiable et performant pour l'évaluation des hépatopathies virales chroniques. SuperSonic Imagine ; 2013.

[18] Haute Autorité de Santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée - Recommandations professionnelles ; 2008.

[19] Manenti A, Botticelli A, Gibertini G, Botticelli L. Experimental congestive splenomegaly : histological observations in the rat. Pathologica. 1992 Déc ;85(1100) :721–724.

[20] Cavalli G, Re G, Casali AM. Red Pulp Arterial Terminals in Congestive Splenomegaly : A Morphometric Study. Pathology - Research and Practice. 1984 Juil ;178(6) :590–594.

[21] Re G, Casali AM, Cavalli D, Guida G, Cau R, Cavalli G. Histometric analysis of white pulp arterial vessels in congestive splenomegaly. Applied Pathology. 1986 ;4(1-2) :98–103.

[22] Terayama N, Makimoto KP, Kobayashi S, Nakanuma Y, Sasaki M, Saito K, et al. Pathology of the spleen in primary biliary cirrhosis. Pathology International. 1994 Oct ;44(10-11) :753–758.

[23] Hirooka M, Ochi H, Koizumi Y, Kisaka Y, Abe M, Ikeda Y, et al. Splenic Elasticity Measured with Real-time Tissue Elastography Is a Marker of Portal Hypertension. Radiology. 2011 Déc ;261(3) :960–968.

[24] Colecchia A, Montrone L, Scaioli E, Bacchi–Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of Spleen Stiffness to Evaluate Portal Hypertension and the Presence of Esophageal Varices in Patients With HCV-Related Cirrhosis. Gastroenterology. 2012 Sept ;143(3) :646–654.

[25] Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García–Pagán JC, et al. Elastography, Spleen Size, and Platelet Count Identify Portal Hypertension in Patients With Compensated Cirrhosis. Gastroenterology. 2013 Jan ;144(1) :102–111.e1.

[26] Leung VYf, Shen J, Wong VWs, Abrigo J, Wong GLh, Chim AMl, et al. Quantitative Elastography of Liver Fibrosis and Spleen Stiffness in Chronic Hepatitis B Carriers : Comparison of Shear-Wave Elastography and Transient Elastography with Liver Biopsy Correlation. Radiology. 2013 Déc ;269(3) :910–918.

[27] R Core Team (2013). — European Environment Agency [Methodology Reference] ; 2013. http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/oxygen-consuming-substances-in-rivers/r-development-core-team-2006.

[28] Bolognesi M, Merkel C, Sacerdoti D, Nava V, Gatta A. Role of spleen enlargement in cirrhosis with portal hypertension. Digestive and Liver Disease. 2002 Fév ;34(2) :144–150.

[29] Mejias M, Garcia-Pras E, Gallego J, Mendez R, Bosch J, Fernandez M. Relevance of the mTOR signaling pathway in the pathophysiology of splenomegaly in rats with chronic portal hypertension. Journal of Hepatology. 2010 Avr ;52(4) :529–539.

[30] Hudson JM, Milot L, Parry C, Williams R, Burns PN. Inter- and intra-operator reliability and repeatability of shear wave elastography in the liver : a study in healthy volunteers. Ultrasound in Medicine & Biology. 2013 Juin ;39(6) :950–955.

[31] 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) :3102–3106.

Le Directeur de Thèse

Vu,

le Doyen de la Faculté

de Médecine de Tours

Gaël FRECHE

Thèse n°

63 pages - 2 tableaux - 28 figures

But de l'étude : La prise en charge des maladies chroniques du foie est un enjeu de santé important. La fibrose hépatique associée à l'hypertension portale est une complication dépistée par écho-Doppler. L'hémorragie digestive haute par rupture de varice œsophagienne est la principale cause de mortalité ; elle est en rapport direct avec l'hypertension portale. Plusieurs études ont montré l'importance des méthodes non-invasives pour dépister la fibrose hépatique dont l'évolution est associée à l'apparition de varices œsophagiennes. Certaines ont montré un lien direct entre la dureté splénique évaluée par élastographie et la présence de l'hypertension portale. L'objectif principal de notre étude était d'apporter des nouveaux marqueurs pour caractériser l'hypertension portale dans la prise en charge des maladies chroniques du foie. **Matériel et méthode :** Étude prospective monocentrique réalisée de Janvier 2015 à Février 2016 sur 62 sujets suivis pour une maladie chronique du foie d'origine alcoolique ou virale. Nous avons mesuré les duretés hépatique et splénique à l'aide de la technique SWE^{TM} (SuperSonic Imagine), et les débits hépatique et splénique par mesure Doppler. La présence d'une splénomégalie a également été observée. **Résultats :** Nous avons observé une différence significative de dureté splénique entre les sujets ayant une fibrose non significative (METAVIR $\leqslant$ F2) et les sujets ayant une fibrose significative (METAVIR $\geqslant$ F3), indépendamment de la pathologie sous-jacente de la maladie chronique du foie (p=0.01). **Conclusion :** L'analyse de la dureté splénique par élastographie peut être utilisée dans la prévention des complications de l'hypertension portale.

Mots clés : Imagerie de l'élasticité tissulaire ; Maladie du foie ; Fibrose hépatique ; Splénomégalie ; Débit portal

Jury :

Président du jury	**Pr. Daniel ALISON**
Directeur de thèse	**Dr. Jérôme ROUMY**
Membre du jury	**Pr. Laurent BRUNEREAU**
Membre du jury	**Pr. Frédéric PATAT**

Date de soutenance : 23 Juin 2016