

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 074/11

**EVALUATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE CHEZ LES HEMODIALYSES
CHRONIQUES PORTEURS D'HEPATITE VIRALE C CHRONIQUE
(Expérience du CHU Hassan II de Fes à propos de 29 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/04/2011

PAR

Mlle. CHAOUCH SAFAA

Née le 30 Mai 1984 à ZAIO

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Fibroscan - Scores non invasifs - APRI - Fib-4 - FORNS - Hépatite C
Hémodialysé chronique

JURY

M. IBRAHIMI SIDI ADIL.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Gastro-entérologie	
M. NEJJARI CHAKIB.....	JUGES
Professeur d'Epidémiologie clinique	
M. EL ABKARI MOHAMMED.....	
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIO.....	MEMBRES ASSOCIES
Professeur agrégé de Néphrologie	
M. AQODAD NOURDIN.....	
Professeur assistant de Gastro-entérologie	
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	
Professeur assistant de Néphrologie	

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	8
INTRODUCTION	9
PARTIE THÉORIQUE	13
I. Virologie	14
II. Pathogénie	17
III. Histoire naturelle de l’HVC	18
1. Hépatite aiguë	18
2. Hépatite chronique	19
2.1 Hépatite à transaminase normale	20
2.2 Hépatite chronique minime	20
2.3 Hépatite modérée ou sévère	20
3. Fibrose et cirrhose	21
3.1 Fibrose	21
3.2 Cirrhose	22
3.3 Cirrhose décompensé	23
4. Carcinome hépato cellulaire	23
IV. Particularité chez les hémodialysés chronique	24
1. Transmission et prévalence de l’hépatite virale c chez hémodialysés chroniques	24
2. Histoire naturelle de l’HVC chez les HDC	26
V. Moyens d’évaluation de la fibrose hépatique	29
1. Moyens invasifs	29
1.1 PBH trans pariétale	29
1.1.1 Principe	29
1.1.2 Classification	30

1.1.3 Limites et risques	31
1.1.4 Bilan pré biopsie et contre indication	32
1.2 PBH trans jugulaire	34
2. Moyens non invasifs	35
2.1 Marqueurs sériques	35
2.1.1 Marqueurs indirects.....	36
2.1.1.1 Haptoglobuline	36
2.1.1.2 Apo lipoprotéine A3.....	36
2.1.1.3 Transaminases.....	36
2.1.1.4 Numeration plaquettaire	37
2.1.1.5 Autres marqueurs	37
2.1.2 Marqueurs directs	37
2.1.2.1 Acide hyalironique	38
2.1.2.2 Pro collagène	38
2.1.2.3 Autres	39
2.1.3 Scores ou tests sériques	40
2.1.3.1 Fibrotest.....	40
2.1.3.2 APRI	43
2.1.3.3 Forns score.....	44
2.1.3.4 Fib-4 score.....	45
2.1.3.5 Hepascore	45
2.1.3.6 Fibromètre.....	46
2.1.3.7 Les limites de l'interprétation des scores	46
2.2 Écographie-Doppler.....	49
2.3 Elastometrie impulssionelle Fibroscan	50
2.4 Elastographie par résonance magnétique (ERM).....	55
VI. CONCLUSION	57

PARTIE PRATIQUE.....	59
I. Exposé du problème	60
II. Objectifs de l'étude.....	60
1. Objectif principal.....	60
2. Objectif spécifique	60
III. Matériel et méthodes	61
1. Type d'étude.....	61
2. Population d'étude	61
3. Définition de cas	61
4. Recueil de données.....	62
5. Analyse statistique	64
IV. Résultats	70
1. Partie descriptive.....	70
2. Partie analytique.....	80
V. Discussion	81
CONCLUSION	91
RÉSUMÉ	96
BIBLIOGRAPHIE	101

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	: acide aminé
ALAT	: alanine amino transferase
APRI	: aspartate amino transferase to platet ratio index
AUROC	: Air under Receiver Operating Characteristic
ASAT	: aspartate amino transferase
CHC	: carcinome hépato cellulaire
FOGD	: fibroscopie oeso gastro duodénale
HCC	: hépatite virale C chronique
HDL	: high-density lipoprotein
HVC	: hépatite virale C
HDC	: hémodialysé chronique
VHC	: virus de l'hépatite C
PBH	: ponction biopsie hépatique
GGT	: gamma glutamyl transpeptidase
VIH	: virus d'immunodéficience humaine
HVB	: hépatite virale B
NALF	: non-alcoholic fatty liver disease
PNC	: pyélonéphrite chronique
HTP	: hypertension portale
IRC	: insuffisance rénale chronique
RR	: risque relatif
HGF	: hepatocyte Growth factor
LDL	: low-density lipoprotein
VPP	: valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative
IMC : index de la masse corporelle
VO : varice oesophagienne

Liste des figures

- Figure 1 : Représentation schématique du VHC
- Figure 2 : Organisation génomique du virus de l'hépatite C (VHC)
- Figure 3 : Histoire naturelle et cofacteurs de progression de l'hépatite C
- Figure 4 : Histoire naturelle de l'infection par le VHC
- Figure 5 : Ponction biopsie hépatique sans pariétale
- Figure 6 : Radiographie du foie montrant un cathéter dans la veine Sus-hépatique pour la réalisation d'une biopsie hépatique par voie transjugulaire.
- Figure 7 : Exemple de compte rendu de résultats d'un FibroTest-ActiTest
- Figure 8 : Appareil du fibroscan (CHU Hassan II Fès)
- Figure 9 et 10 : Position de la sonde du fibroscan
- Figure 11 : Écran du fibroscan
- Figure 12 : Concordance entre les valeurs d'élasticité hépatique (kPa) et les stades de fibrose selon la classification Metavir
- Figure 13 : Élastographie par résonance magnétique
- Figure 14 : Répartition des HDC HVC(+) selon le sexe
- Figure 15 : Répartition des HDC HVC (+) selon l'état matrimonial
- Figure 16 : Répartition selon la profession
- Figure 17 : Répartition selon le niveau socio économique
- Figure 18 : Niveau de couverture sociale chez nos malades
- Figure 19 : Répartition des malades selon la néphropathie initiale
- Figure 20 : Pourcentage des malades ayant des facteurs de risque de l'HVC

Liste des tableaux

- Tableau 1 : SCORE DE METAVIR
- Tableau 2 : FibroTest et ActiTest avec valeur de l'index de fibrose et activité et leurs conversions en METAVIR
- Tableau 3 : Performance des marqueurs biologiques non invasifs pour le diagnostic de fibrose significative dans l'hépatite virale C
- Tableau 4 : Comparaison entre les différents moyens d'évaluation de la fibrose hépatique
- Tableau 5 : Degré d'accord et valeurs de Kappa proposé par Landis et Koch
- Tableau 6 : Seuils utilisés pour chaque test dans le diagnostic de fibrose significative
- Tableau 7 : Résultats du bilan biologique
- Tableau 8 : Résultats de la moyenne et écart type de nos scores en fonction de leur interprétation.
- Tableau 9 : Résultats de la mesure de concordance entre les différents scores et fibroscan pour l'évaluation de la fibrose significative
- Tableau 10 : Caractéristiques et performance du fibroscan dans les différentes études incluses dans la méta-analyse
- Tableau 11 : Performance des scores biologiques non invasifs pour le diagnostic de fibrose significative et cirrhose

INTRODUCTION

L'hépatite C est une infection virale d'individualisation récente. Le virus de l'hépatite C (VHC) fût identifié en 1989, elle est l'une des causes majeures des maladies chroniques du foie, l'OMS estime que 170 Millions de personnes dans le monde sont des porteurs chroniques du VHC, soit 3% de la population mondiale, et que 3 à 4 millions de personnes sont infectées chaque année.

Les patients hémodialysés chroniques constituent une population à haut risque d'infection par le VHC. Historiquement, ils ont été généralement infectés à l'occasion de transfusions sanguines ou de produits sanguins ou lors de transplantation.

Ces modes de transmission sont aujourd'hui contrôlés par le dépistage sérologique des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang et d'organes, instauré depuis 1990. L'introduction du dépistage génomique en 2001 chez les donneurs de sang, et l'utilisation d'érythropoïétine pour traiter l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale, ont encore réduit le risque de transmission du virus par transfusion. Malgré les mesures de dépistage et le respect des précautions standards qui ont permis de réduire significativement les chiffres de prévalence et d'incidence du VHC chez les patients hémodialysés lors de la dernière décennie, cette infection reste beaucoup plus répandue chez ce groupe de patients en comparaison avec la population générale.

La prévalence de l'infection à VHC est très variable chez les patients dialysés d'un centre à l'autre ou d'un pays à l'autre et est beaucoup plus importante que dans la population générale, L'étude prospective, observationnelle DOPPS, effectuée chez des patients hémodialysés adultes, pris de façon aléatoire parmi 308 centres de dialyse de France, Allemagne, Italie, Japon, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis a montré une prévalence moyenne de l'infection à VHC de 13 %.

La prévalence retrouvée au Maroc dans l'étude de Sekkat et al de 68,3 % est dramatiquement élevée par rapport à celles rapportées dans les pays de l'Europe occidentales et aux États-Unis.

Le génotype le plus prédominant chez les patients HD est le 1a, contrairement à celui observé chez les patients infectés par le VHC dans la population générale qui est le 1b.

En hémodialyse, comme dans la population générale, l'infection par le VHC est souvent asymptomatique en phase aiguë et l'infection chronique conduit habituellement à des hépatopathies modérées.

La PCR est donc le test diagnostique le plus efficace chez les malades insuffisants rénaux, elle permet d'affirmer la présence d'une réplication virale. La biologie moléculaire permet aussi d'identifier le génotype et de quantifier la charge virale.

La PBH est restée longtemps le « gold standard » pour l'évaluation de la fibrose hépatique par le VHC, bien qu'elle soit largement pratiquée et acceptée elle présente un risque assez important de complication surtout chez les hémodialysés chroniqueq présentant des troubles d'hémostase. Par conséquent, au début du XXI ème siècle, plusieurs méthodes alternatives non invasives ont été développées pour évaluer la fibrose du foie à savoir le fibroscan et les scores biologiques dont les mieux étudiés sont le fibrotest, fibromètre, hépascore, APRI, Fib-4 et forns.

Depuis 2007 la Haute autorité de santé recommande le fibrosan et le fibrotest pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez les malades porteurs d'hépatite virale C sans comorbidité, cependant très peu d'études ont validés la performance de ces tests non invasifs chez les hémodialysés chronique.

L'objectif de notre étude est d'évaluer et de comparer les performances de fibroscan et des scores non invasifs de fibrose hépatique chez les hémodialysés

chroniques ayant une hépatite chronique C suivis aux deux centres d'hémodialyse chronique de l'hôpital Alghassani et de l'hôpital Ibnkhatib.

PARTIE THEORIQUE

I. VIROLOGIE

Le virus de l'hépatite C a été identifié en 1989 et a permis d'expliquer de nombreux cas d'hépatites que l'on qualifiait de non A non B. Il appartient à la famille des Flaviviridae, dont il est le représentant unique du genre Hepacivirus entièrement constitué des variants du VHC (1). C'est un virus enveloppé à ARN monocaténaire linéaire de polarité positive (figure 1).

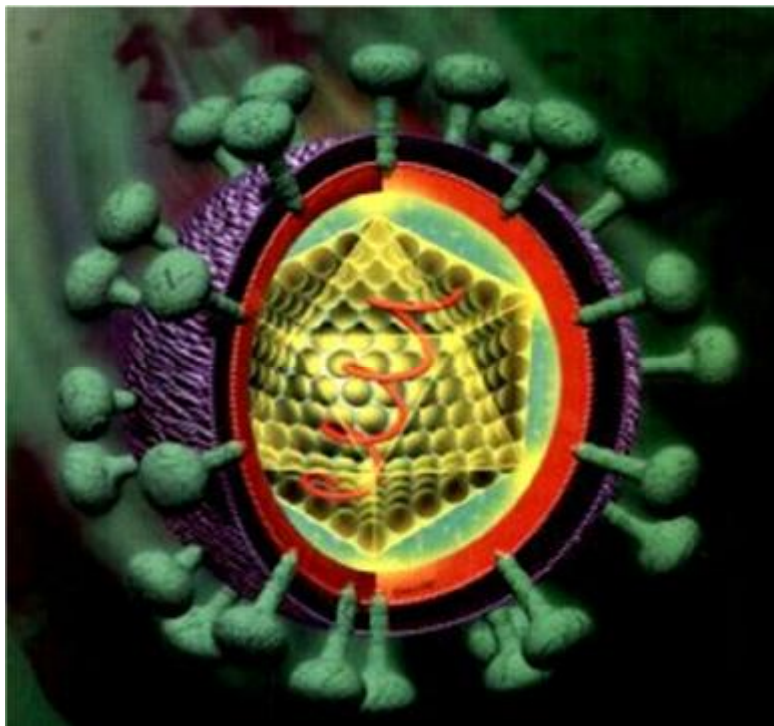


Figure 1 : Représentation schématique du VHC

Le génome du VHC (figure 2) est constitué de 9600 nucléotides, la région 5' est non-traduite (NTR), elle est composée de 342 nucléotides qui forment une structure secondaire et tertiaire complexe impliquée dans la réplication virale.

Le segment d'ARN génomique qui est traduit, code pour une polyprotéine de 3010 acides aminés (1) contenus dans un seul cadre de lecture ouvert. Après sa traduction, cette polyprotéine est clivée en dix protéines virales (1,2, 3) par des protéases virales et cellulaires :

§ *Les protéines structurales* : Protéine de la capside « C » (a.a 1 à 191), les glycoprotéines d'enveloppe E1 (a.a. 192 à 383) et E2 (a.a 384 à 746) ainsi qu'une petite protéine associée aux membranes, la p7 (4).

§ *Les protéines non-structurales* : NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a et NS5b qui seront impliquées dans le clivage, la réplication et la résistance à l'interféron du VHC.

§ *Une protéine supplémentaire* : nommée F, a récemment été découverte (5).

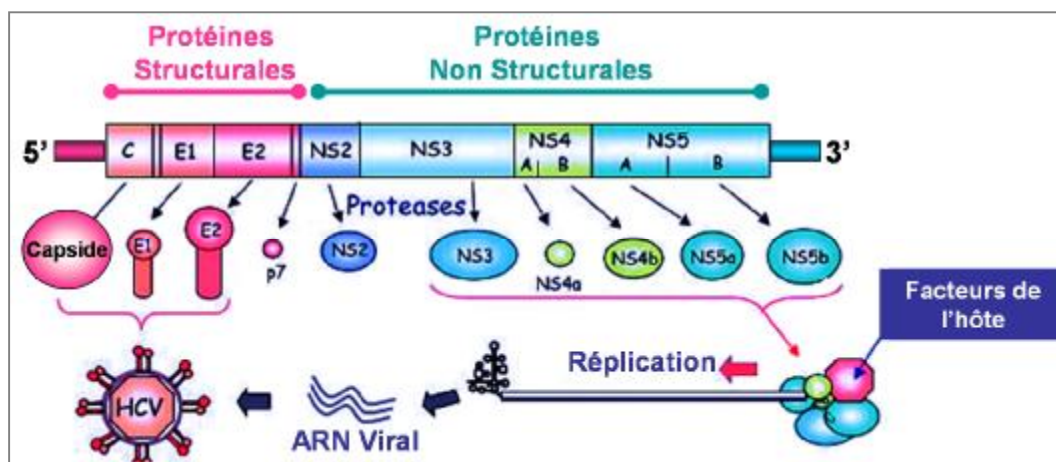


Figure 2 : Organisation génomique du virus de l'hépatite C (VHC)

La partie en 3' du génome est une région non-traduite d'environ 240 nucléotides. Elle se compose d'une région riche en pyrimidine (poly U/C) peu conservée entre les génotypes et d'une région extrêmement bien conservée de 98 nucléotides nommée 3'X. Cette dernière forme une structure en boucle et joue un rôle essentiel dans la synthèse du brin de polarité négative du virus.

Le VHC est caractérisé par une variabilité génétique liée à un taux d'erreur élevé, commis par l'ARN polymérase au cours de la réplication et à l'absence de correction de ces erreurs, ce qui permet l'apparition de mutations à une fréquence de 10^{-2} à 10^{-3} substitutions de nucléotides par année. Cette extrême variabilité du génome explique :

§ *d'une part, l'émergence au cours du temps de génotypes différents :*

Actuellement Il existe 6 génotypes par ordre chronologique de découverte, et plusieurs sous-types, distingués en fonction du degré d'homologie des séquences nucléotidiques entre les isolats.

Les génotypes 1, 2 et 3 sont responsables de la majorité des hépatites virales C, et certains prédominent nettement dans quelques régions du monde (6,7), ils sont retrouvés dans les pays industrialisés comme l'Europe de l'ouest, l'Amérique du nord et le Japon. Quant au génotype 4 il a été identifié avec une forte prévalence en Afrique Centrale et du Nord et dans le Moyen Orient surtout l'Égypte. Le type 5 est essentiellement limité aux populations d'Afrique du Sud et asiatique. Le génotype 6 est surtout trouvé dans les pays du sud ; Mais dans la majorité des pays on note un mélange des génotypes (8).

Au Maroc, les génotypes qui prédominent sont le 1 et le 2a/2c, par ailleurs, les génotypes des souches circulantes dans notre pays ont été retrouvés en Italie, en France, et aux USA, ceci amène à explorer l'hypothèse d'une possible importation du virus de l'Europe vers le Maroc, puisqu'en Afrique prédominent les génotypes 4 et 5 (8).

Le génotype 1 est majoritaire chez les transfusés et les hémodialysés et dans les cas sporadiques (7), alors que les génotypes 2 et 3 prédominent chez les toxicomanes, et sont généralement associés à une bonne réponse thérapeutique (8, 9).

§ *d'autre part, la distribution du VHC en " quasi-espèces " :*

En effet, le virus existe, chez le même patient, sous la forme d'un mélange en équilibre instable de variants distincts mais apparentés. La quasi-espèce est l'ensemble de ces variants dont La distribution joue un rôle important dans la persistance de l'infection et la résistance aux antiviraux(9).

II. Pathogénie :

La réponse immunitaire, cellulaire et humorale à l'infection par le VHC est assez complexe. Plusieurs études ont montré que le VHC n'est pas directement cytopathogène, les modifications cliniques, biologiques et histologiques de l'infection sont en fait dues à la réaction immunitaire qu'il suscite et qui en est à l'origine (10).

La persistance virale apparaît comme l'élément clé de l'installation du processus de destruction tissulaire. Les mécanismes de la dite « persistance virale » liés à l'hépatite chronique reposent d'une part sur la cinétique de réplication et d'autre part sur la forte variabilité génétique du VHC. L'infection par le VHC est caractérisée par une interaction entre le virus et la réponse immune de l'hôte infectée, cette dernière joue un rôle majeur au cours de la phase aiguë pour assurer la clairance du virus et la guérison spontanée dans 20 à 25% des cas (11), Cependant elle ne protège pas d'une éventuelle réinfection malgré une réponse humorale adéquate (12).

La clairance virale est obtenue grâce à une réponse lymphocytaire, à condition qu'elle soit de diversité épitopique suffisante et associée à un profil cytokinique de type Th1 (11). En effet la reconnaissance des épitopes protéiques du VHC, exposés à la surface des hépatocytes grâce aux molécules du CMH de classe I (13), par les cellules T CD4+, permet de stimuler les cellules CD8+ cytotoxiques et les cellules (NK) qui sont responsables de la lyse des cellules infectées (10). Les protéines virales peuvent également être exposées à la surface des macrophages et des cellules dendritiques par le biais du CMH classe II (10, 12). Leur reconnaissance induit la production par les lymphocytes Th de composés protéiques et glucoprotéiques, aux propriétés antivirales et immunomodulatrices : les cytokines (représentés essentiellement par les Interférons gamma, les interleukines 2, 10...

par le $TNF\alpha$) qui agiront directement, sur le virus en inhibant sa réplication, ou indirectement en déterminant la voie prédominante de la réponse immunologique de l'hôte : immunité à médiation humorale ou cellulaire (12, 11).

III. Histoire naturelle de l'infection par le VHC :

L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C est de plus en plus maîtrisée, malgré la persistance de nombreuses incertitudes.

La contamination par le VHC entraîne une hépatite aiguë, le plus souvent inapparente, et la plupart des malades infectés, restent porteurs chroniques du virus, la persistance de l'infection entraîne l'apparition de lésions d'hépatite chronique, et le développement d'une fibrose, conséquence de l'inflammation chronique, cette fibrose peut aboutir à la cirrhose, généralement plusieurs décennies après la contamination. Les complications cliniques, notamment le carcinome hépatocellulaire (CHC), surviennent presque exclusivement au stade de cirrhose et sont responsables de la mortalité de l'affection (14).

1. Hépatite aiguë

Par assimilation à l'hépatite virale B, on définit une hépatite aiguë C comme étant une « Inflammation du foie, survenant dans les 6 mois suivant une première contamination par le VHC ». En pratique, on peut retenir le diagnostic d'hépatite aiguë liée au VHC lors d'une augmentation de l'activité sérique des transaminases, associée à une séroconversion (15).

Cliniquement l'infection aiguë par le VHC est inapparente dans la plupart des cas, la phase d'incubation varie de 15 à 150j, avant l'apparition des signes cliniques (16). Son histoire naturelle est donc surtout connue dans les cas symptomatiques, ou en cas de suivi systématique après exposition au sang.

- ✓ L'ARN du VHC est le 1^{er} marqueur détectable dans le sérum, 7 à 21jr après contamination (16).
- ✓ L'augmentation des ALAT, souvent supérieure à 10 fois la normale, survient au delà du 15^{ème} jr, et s'accompagne souvent d'une augmentation importante des Gamma-GT, plus que dans les autres hépatites aiguës.
- ✓ Les symptômes cliniques, en particulier l'ictère, ne sont observés que dans 10% des cas, 2 à 12 semaines après contamination (moyenne = 7 semaines) et disparaissent rapidement (17).
- ✓ Les Ac anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jr après contamination. L'hépatite aiguë C est rarement sévère, et n'est jamais fulminante en l'absence de cofacteurs. Quand elle est cliniquement parlante, les signes les plus fréquents sont L'ictère, l'asthénie, les myalgies, les nausées et/ou vomissements et une fièvre souvent modérée et parfois une gêne au niveau de l'hypochondre droit (16, 18).

Plusieurs auteurs ont suggéré que les formes symptomatiques, étaient liées à une réaction immunitaire particulièrement importante de l'hôte, et s'associaient souvent à une évolution favorable. On considère habituellement que le pourcentage de guérison ne dépasse pas 15 à 20% des malades infectés (19).

Les facteurs associés à une élimination spontanée du virus sont : le sexe féminin, la race blanche, l'absence de co-infection VIH, l'hépatite aiguë ictérique, et un faible pic de virémie (15).

2. Hépatite chronique

La persistance de l'infection pendant plus de 6 mois définit l'hépatite chronique, cependant en pratique les malades infectés sont identifiés longtemps après l'infection aiguë (20). L'infection chronique est alors attestée par la présence

constante de l'ARN du VHC dans le sérum, La charge virale paraît globalement stable, mais pourrait diminuer fortement en cas de cirrhose décompensée.

L'on distingue 3 tableaux d'hépatite chronique :

2.1 Hépatite à « transaminases normales »

Elle se caractérise par un taux de transaminases normal (3 à 4 résultats normaux sur 3 prélèvements distincts effectués durant une période de 6 à 12 mois) malgré la présence d'une multiplication virale (ARN-VHC détectable) et une sérologie positive (21).

Les mécanismes responsables de l'hépatite virale C chronique (HCC) à transaminases normales, seraient essentiellement liés à une faible réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection virale. La plupart des malades virémiques de ce groupe, ont des lésions minimales et leur évolution clinique est le plus souvent bénigne (22). Cependant dans les rares fois où les lésions sont sévères, il convient de chercher la coexistence d'autres causes d'atteinte hépatique (Alcoolisme chronique, surpoids, co-infections virales...) (14).

2.2 Hépatite chronique minime

L'hépatite chronique minime est asymptomatique cliniquement, elle a une définition histologique caractérisée par un infiltrat inflammatoire exclusivement situé dans l'espace porte, sans envahissement de la lame bordante et sans fibrose. (23). L'activité ne dépasse pas le stade A1 et la fibrose est absente ou égale à F1 selon le score de METAVIR. Cette entité est peu étudiée, probablement du fait de sa faible prévalence.

2.3 Hépatite chronique modérée ou sévère

Elle concerne 25% des patients atteints d'hépatite C, la plupart du temps, elle est asymptomatique, ou avec certaines manifestations extra-hépatiques.

Le bilan hépatique met en évidence une élévation de l'activité sérique des ALAT, l'échographie est le plus souvent normale, et c'est la ponction biopsie

hépatique qui permet d'évaluer la gravité de la maladie. Les lésions histologiques sont plus marquées, associant : Inflammation portale, nécrose parcellaire, follicules lymphoïdes et fibrose. Diverses classifications sont utilisées telles les classifications d'Ishak et de Scheuer, les classifications de Knodell mais la plus utilisée est celle du groupe METAVIR (19).

3. Fibrose et Cirrhose

3.1 Fibrose

La sévérité des lésions hépatiques dues à l'infection virale est liée à la progression de la fibrose, qui aboutit à la perturbation majeure de l'architecture hépatique définissant la cirrhose. Le foie réagit à l'agression par une réaction inflammatoire dont une des composantes est la fibrogenèse. Il s'agit d'un mécanisme non spécifique d'organe qui se pérennise tant que l'agent agresseur persiste dans le foie, et qui vise à limiter l'extension de la réaction inflammatoire ; il s'agit donc au début, d'un mécanisme physiologique bénéfique pour l'organisme, et qui devient pathologique, suite à une fibrogenèse prolongée, liée à la persistance du virus dans le foie. La fibrose est caractérisée par le dépôt anarchique des molécules de la Matrice Extracellulaire, et de leur organisation en polymères (23).

Dans l'hépatite C, la fibrose débute autour de l'espace porte (fibrose péri-portale) pour s'étendre aux espaces voisins et aux veines centrolobulaires réalisant des septa ou ponts fibreux (23).

Les facteurs de risque de progression de la fibrose sont nombreux, et modifient de façon majeure l'histoire naturelle de l'hépatite chronique (figure3) :

- L'âge au moment de la contamination : après 40 à 50 ans, la progression est beaucoup plus rapide, et l'on invoque le vieillissement des différents mécanismes de défense (24).

- Sexe masculin : les femmes ont, dans l'ensemble, une progression plus lente, et des travaux rapportent l'effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogenèse (24).
- La consommation d'alcool : rôle aggravant bien établi pour une consommation quotidienne $\geq 40-50g$ (23, 25).
- Certains facteurs ne sont rapportés que dans quelques études comme le diabète type II, la stéatose (23), tabagisme et cannabisme (28).

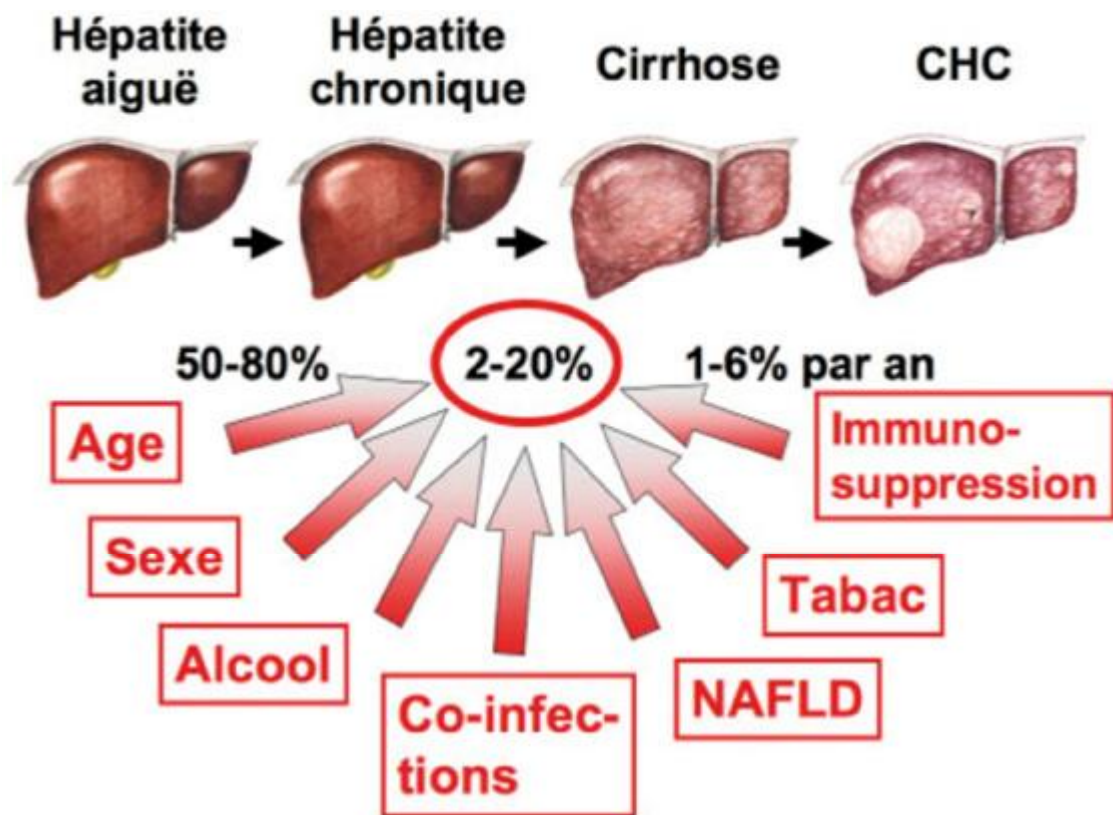


Figure 3 : Histoire naturelle et cofacteurs de progression de l'hépatite C

3.2 Cirrhose

C'est le stade ultime du développement de la fibrose hépatique, elle est caractérisée par des lésions mutilantes et irréversibles, faites de bandes de tissu fibreux, reliant entre elles, la majorité des structures mésenchymateuses portales et centrolobulaires et isolant des nodules hépatocytaires, une régénération hépatique peut s'associer ou survenir après l'installation de cette fibrose annulaire (26). C'est

presque exclusivement à ce stade que surviennent les complications responsables de la morbidité et de la mortalité.

Lors du diagnostic de l'infection par le VHC, la prévalence de la cirrhose varie de 14 à 56% (26).

Il n'est pas surprenant que les principaux facteurs associés à la cirrhose soient les mêmes que ceux associés à la progression de la fibrose ; en plus d'autres facteurs qui sont rapportés dans quelques études à savoir élévation des ALAT, génotype 1b, activité inflammatoire importante sur la première PBH, présence de l'Ag HBs, co-infection VIH...(26).

3.3 Cirrhose décompensée :

Comme pour les cirrhoses d'autres étiologies, le risque de la cirrhose virale est la décompensation, c'est à dire, l'apparition de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et/ou d'hypertension portale. Le délai de survenue d'une décompensation par rapport à la contamination varie de 20 à 27,5 ans. L'espérance de vie à 5 ans d'une cirrhose décompensée est inférieure à 50% en l'absence de transplantation, La cirrhose C est actuellement la première indication de la transplantation hépatique dans les pays industrialisés (26).

4. Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le CHC est un des cancers les plus fréquents au monde, et son incidence est en pleine expansion à cause de l'infection par le VHC. Les autres causes sont essentiellement : l'hépatite B, la maladie alcoolique du foie et l'hémochromatose. Cette tumeur se développe la plupart du temps sur un foie cirrhotique, qui est un état précancéreux. Les mécanismes de l'oncogénèse sont mal connus, néanmoins certaines voies sont souvent altérées : l'altération du gène suppresseur de tumeur p53 et pRb, réactivation de La télomerase conférant l'immortalité cellulaire. Enfin le

VHC peut avoir un rôle oncogénique indirect par l'inflammation chronique, et la régénération (27).

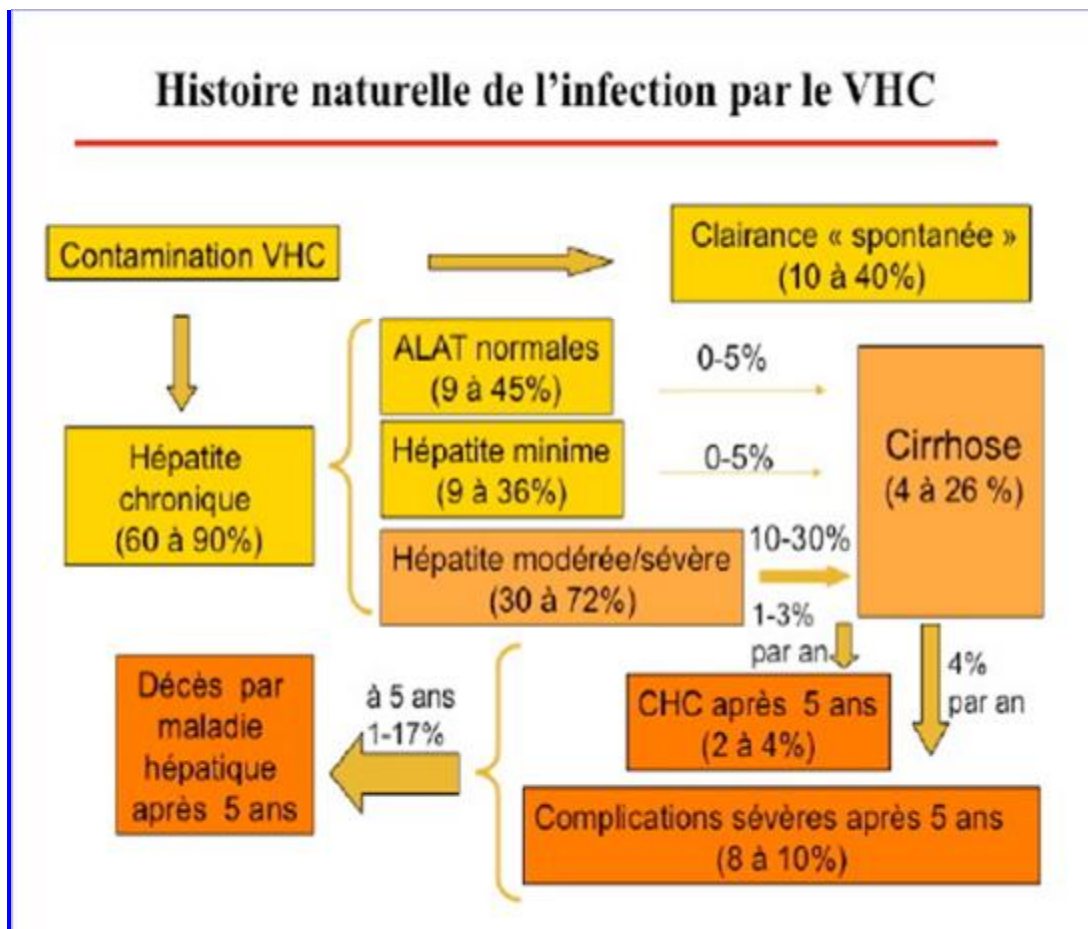


Figure 4 : histoire naturelle de l'infection par le VHC

IV. Particularités de l'hépatite virale C chez les hémodialysés chroniques

1. Transmission et Prévalence de l'HVC chez HDC

Les patients hémodialysés constituent une population à haut risque d'infection par le VHC. Historiquement, ils ont été généralement infectés à l'occasion de transfusions sanguines ou de produits sanguins ou lors de transplantations (29).

Ces modes de transmission sont aujourd'hui contrôlés par le dépistage sérologique des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang et d'organes,

instauré depuis 1990. L'introduction du dépistage génomique en 2001 chez les donneurs de sang et l'utilisation d'érythropoïétine pour traiter l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale ont encore réduit le risque de transmission du virus par transfusion (30). Ainsi, le mode essentiel de transmission du VHC en hémodialyse est la transmission nosocomiale non transfusionnelle, probablement liée aux accès vasculaires répétés, constituant à la fois une porte d'entrée et une source de dissémination lors de saignement (31).

Malgré les mesures de dépistage et le respect des précautions standards, qui ont permis de réduire significativement les chiffres de prévalence et d'incidence du VHC chez les hémodialysés lors de la dernière décennie, cette infection reste beaucoup plus répandue chez ce groupe de patients en comparaison avec la population générale et elle est associée à un taux de mortalité très important comparativement aux dialysés VHC négatifs (31,32).

La prévalence de l'infection à VHC est très variable chez les patients dialysés d'un centre à l'autre ou d'un pays à l'autre et elle est beaucoup plus importante par rapport à la population générale. L'étude prospective, observationnelle DOPPS, effectuée chez des patients hémodialysés adultes, pris de façon aléatoire parmi 308 centres de dialyse de France, Allemagne, Italie, Japon, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis a montré une prévalence moyenne de l'infection à VHC de 13 % (33), avec des extrêmes allant de 3 % au Royaume-Uni et en Allemagne à 23 % en Italie et en Espagne. Néanmoins, dans les pays émergents, la prévalence de l'infection à VHC chez les patients dialysés est beaucoup plus élevée. Sekkat et al. rapportent la prévalence des anticorps anti-VHC et l'incidence de séroconversion à VHC dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc (34), en utilisant des tests ELISA de quatrième génération, ils retrouvent une prévalence très élevée de 68,3 %, Cependant, on ne connaît pas le pourcentage de ces patients hémodialysés VHC positifs qui présentent une répllication virale puisque la recherche de l'ARN du VHC n'a pas été réalisée.

La prévalence retrouvée au Maroc dans l'étude de Sekkat et al est dramatiquement élevée par rapport à celles rapportées dans les pays de l'Europe occidentale et aux États Unis. Dans ces pays, la prévalence la plus élevée n'excède pas les 33 %, il en est de même pour les prévalences rapportées dans certains pays (Turquie, Mexique, Kenya, Puerto Rico). Le taux d'infection par le VHC dans notre pays est voisin de celui rapporté au Pakistan, en Pérou, en Iran et en Arabie Saoudite.

En outre, dans le même pays, la prévalence du VHC n'est pas uniformément distribuée et elle peut varier considérablement d'un centre à l'autre. Dans le centre d'hémodialyse CHU HASSAN II de Fès la prévalence est de 35,5 % (35) par rapport à une prévalence de 54,1 % au CHU AVICENNE Rabat (36) et 76% au CHU IBN ROCHD à Casablanca (37) et 39,58% à la WILAYA de Marrakech (38).

Finalement, quelque soit le pays, la prévalence des anticorps anti-VHC chez les patients hémodialysés est plus élevée que dans la population générale. Elle est influencée par de nombreux facteurs tels que les modalités de dialyse, ainsi, les patients les plus à risque sont les patients hémodialysés en centre, suivis des patients hémodialysés à domicile, suivis des patients traités par dialyse péritonéale. Par ailleurs, plus la durée de traitement par dialyse est longue, plus le risque d'être infecté par le VHC est élevé. Un troisième facteur de risque important est la prévalence de l'infection à VHC dans l'unité d'hémodialyse (transmission inter patient). Enfin, si le patient a bénéficié de transfusions sanguines ou d'une transplantation rénale avant 1992, il est également à risque accru d'infection à VHC.

2. Histoire naturelle de l' HVC chez les hémodialysés

L'évaluation de L'histoire naturelle de l'infection par Le VHC chez les patients hémodialysés infectés par le VHC, est un sujet à controverse, en effet l'infection par le VHC est indolente et s'étend sur des décennies plutôt que sur des années, alors

que les patients hémodialysés peuvent décéder de différentes comorbidités, avant que les conséquences à long terme de l'infection par le VHC ne soient établies.

En fait plusieurs études (39, 40) rapportent qu'il n'y a pas de relation entre la sévérité de l'atteinte histologique du foie et le taux d'ARN du VHC dans. De même un taux d'ALAT normal n'exclue pas la présence de lésions hépatique même sévère chez cette population (39, 41). Ainsi la PBH reste le seul moyen fiable pour évaluer la fibrose chez les HDC vu la discordance entre biologie et le degré réel d'atteinte hépatique ; néanmoins comme il ya une réticence à réaliser la PBH transparietale vu les anomalies d'hémostase que peut présenter ce groupe de malades la PBH transjugulaire reste la meilleur alternative.

Plusieurs études ont rapportés que l'activité de la fibrose chez les patients hémodialysés infectés par le VHC est légère à modérée, et elle est habituellement plus légère que les patients non HD (43), ceci peut être expliqué par :

- L'altération de l'état immunologique des patients HD.
- une charge virale relativement basse chez les patients HD infectés par le VHC (28), probablement due à la présence de l'ARN du VHC dans le dialysat et ou l'absorption des particules d'ARN du VHC sur la surface membranaire du dialyseur.
- la libération marquée et prolongée du facteur de croissance de l'hépatocyte chez les patients infectés par le VHC.
- L'augmentation de la libération de l'interféron endogène provoquée par les membranes synthétiques et cellulosiques du dialyseur réduisant ainsi la virémie du VHC (42).

Ceci dit les mécanismes décrits ci-dessus peuvent contribuer au rôle « préventif » de l'HD sur foie d'hépatite. Mais cela mérite d'avantage d'études sur une cohorte comportant plus de patients avant que le rôle réel de la dialyse dans la « protection » du foie ne soit confirmé (42).

Plusieurs études prospectives ont eu pour objectif de traiter l'histoire naturelle de l'infection par l'HVC chez les patients HD. Une étude réalisée au Japon (32) sur 1470 patients HD (276 HVC positifs et 1194 HVC négatifs) suivis dans 16 centres de dialyse sur une période de 6 ans a montré que la mortalité était significativement plus élevée chez les patients HD anti HVC positifs que négatifs (33% contre 23%, $p=0,01$). Il en est de même pour le carcinome hépatocellulaire ainsi que la cirrhose chez les porteurs d'HVC (5,5 % contre 0% ; 8,8 % contre 0,4% respectivement). En conclusion la positivité de l'AC anti HCV est un facteur de risque de mortalité avec un risque relatif $RR = 1,57$ (intervalle de confiance de 95% de 1,23-2,00).

Sur une base de données nationale américaine de 13664 patients HD infectés par le VHC Kalantar zadeh et al (44) a rapporté un RR de 1,25 (intervalle de confiance 95% de 1,12 à 1,39).

L'étude DOPPS portant sur 16720 patients HD à l'USA, Europe, Japon sur 5ans rapporte un RR significatif sur l'association entre anti HCV positif et la mortalité (45)

Fabrizi et al 2004 a fait une méta analyse des données publiées sur l'effet de l'HVC sur la mortalité chez les patients HD. Il a incorporé 2 études prospectives (32) et une rétrospective (25) avec assez de données sur la survie, basé sur les résultats de plusieurs études, la présence d'AC anti HCV était un facteur de risque indépendant et significatif du décès des patients HD avec un RR de 1,57. Les fréquences du carcinome hépatocellulaire et de la cirrhose comme cause de décès étaient augmentées de manière significative chez les patients HD anti HCV positifs que négatifs.

Dans toutes les études précédentes, on conclut que le taux de mortalité élevé chez les patients HD infectés par le HCV, est particulièrement rattaché à la maladie chronique du foie et ses complications associées.

V. Moyens d'évaluation de la fibrose hépatique secondaire à

I'HVC

1. Moyens invasifs

1.1 Ponction biopsie hépatique transpariétale :

1.1.1 Principe

La PBH consiste en un prélèvement d'une carotte de foie qui, selon les critères récents d'acceptabilité, doit de préférence comporter des fragments d'au moins 25 mm, contenant au minimum six à huit espaces portes.

Dans la PBH transpariétale Le malade est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche modéré, le bras droit en abduction maximale. Les limites du foie sont déterminées par la percussion et la palpation. Le point de ponction est idéalement déterminé par l'échographie, sinon il se situe en pleine matité hépatique sur la ligne médio-axillaire. Après désinfection de la peau, cet espace est infiltré plan par plan à l'aide d'un anesthésique local jusqu'à la capsule de Glisson, l'aiguille passant au bord supérieur de la côte inférieure pour éviter le pédicule hépatique. Une petite incision cutanée est effectuée. L'aiguille à biopsie est introduite dans l'espace intercostal, puis le patient bloque sa respiration au cours du temps expiratoire.

Il est recommandé d'immerger immédiatement le fragment biopsique dans un fixateur, le formol 10% tamponné (ne dissolvant pas les graisses).



Figure 5 : Ponction biopsie hépatique transperitoneale

1.1.2 Classifications

L'examen histopathologique est soumis en pratique à plusieurs systèmes de scores semiquantitatifs (46) standardisés et reproductibles qui expriment chaque lésion élémentaire en valeur numérique correspondante. Pour qu'un système soit applicable, il doit inclure toutes les données nécessaires pour déterminer la sévérité de la maladie, il doit être facile à élaborer et surtout reproductible avec une variation intra- et inter-observateur raisonnable. Il doit bien sûr présenter une utilité clinique en fournissant un pronostic et une aide décisionnelle à la stratégie thérapeutique. Plusieurs scores existent ; le score de Knodell (1981), les scores modifiés de Scheuer (1991) puis d'Ishak (1994) et le score METAVIR (1996) mais ce dernier reste le couramment utilisé et répandu surtout dans les pays francophones.

Dans le but d'obtenir une classification plus simple et surtout validée et reproductible le groupe METAVIR (47) a élaboré une grille aboutissant au classement histopathologique de toute hépatite chronique selon deux items :

- L'activité nécrotico-inflammatoire (cotée de "A0" à "A3")
- Le retentissement fibreux (coté de "F0" à "F4")

Tableau 1 : SCORE DE METAVIR

Évaluation de la fibrose	Évaluation de l'activité
F0 Absence de fibrose	A0 Hépatite chronique sans activité histologique
F1 Fibrose portale et périportale sans septa fibreux	A1 Hépatite chronique avec activité histologique légère
F2 Fibrose portale et périportale avec de rares septa fibreux	A2 Hépatite chronique avec activité histologique modérée
F3 Fibrose portale et périportale avec de nombreux septa fibreux	A3 Hépatite chronique avec activité histologique sévère
F4 Cirrhose	

1.1.3 Limites et risques de la biopsie

La biopsie hépatique permet d'établir un diagnostic lésionnel précis du fragment biopsique et d'identifier différents types de lésions ayant une valeur pronostique sur la progression de la fibrose, là où d'autres techniques ne détectent que la fibrose. Pourtant, elle présente un certain nombre de limites, surtout concernant la variabilité (48), et reste mal acceptée (49) par les patients en raison du temps d'hospitalisation qui varie entre 6H à 48H dans l'hôpital du jour, des douleurs fréquentes et des risques de complications non négligeables. Préalablement au geste, le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque malade et le patient doit avoir donné son consentement par écrit.

▼ complications

La PBH est un geste invasif qui est grevé de douleurs dans 30% des cas, de complications sévères (telles que des hémorragies ou une perforation des voies biliaires) dans 3 cas sur 1 000, et d'un risque de décès dissuasif dans 3 cas sur 10 000, lié presque exclusivement aux complications hémorragiques (50). Le guidage échographique permet, outre d'améliorer la qualité du prélèvement, de diminuer ces complications mais sans autant les annuler.

▼ Erreur d'échantillonnage

La biopsie de foie n'analyse qu'un petit échantillon de tissu hépatique représentant 1/50 000ème du volume total du foie (47), soit environ 0,002%. Même si l'hépatite chronique (que l'étiologie soit toxique, virale ou métabolique) est un processus diffus, l'extension de la fibrose est hétérogène. Il existe effectivement des discordances selon la partie du foie prélevée : une étude a montré une concordance des résultats de seulement 50% lorsque trois biopsies étaient réalisées au même moment sur un même organe, en trois endroits différents (51). Par ailleurs, le coefficient de variation pour des biopsies de 15 mm (taille moyenne observée dans les grandes séries) pour le diagnostic de fibrose avancée (stades F0F1 versus F2F3F4) est de 55% avec une aire sous la courbe ROC pour le diagnostic de F1 versus F2 de 0,82 (47,48). Enfin, il est clairement reconnu que plus la taille du fragment biopsique est grande, meilleure sera la valeur diagnostique.

▼ Variabilité entre anatomo-pathologistes

Il existe une variabilité significative intra-observateur (répétabilité) ainsi que inter observateur (reproductibilité) dans l'évaluation histologique d'une biopsie (52). Pour le score METAVIR, les discordances d'un stade sont notées dans 20% des cas pour les stades de fibrose (47).

1.1.4 Bilan prébiopsie et contre indication

Selon les recommandations de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF) et de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie (SNFGE), le bilan pré-biopsique doit contenir un bilan de coagulation (numération formule sanguine, taux de plaquettes, taux de prothrombine, temps de céphaline activée), une première détermination du groupe sanguin et du rhésus ainsi une échographie hépatobiliaire récente (datant de moins de six mois avant le geste).

Il est recommandé par le Groupe Français de l'Hémostase et de la Thrombose d'interrompre, quand cela est possible, la prise d'acide acétylsalicylique et les autres

antiagrégants plaquettaires non salicylés (ticlopidine, clopidogrel) au moins dix jours avant tout geste invasif, ainsi que les anti-inflammatoires non stéroïdiens avant réalisation d'une PBH transpariétale en raison de leur activité antiplaquettaire.

La biopsie hépatique par voie transpariétale est contre-indiquée en raison de certaines causes générales (un taux de prothrombine inférieur à 50% , un taux de plaquettes inférieur à 60 000/mm³ , un temps de céphaline activée supérieur à 1,5 fois le témoin, un temps de saignement allongé , un traitement anticoagulant ou antiagrégant ne pouvant être arrêté) ; ou locales mises en évidence par l'échographie (une cholestase avec dilatations des voies biliaires intra-hépatiques, un kyste hydatique, un angiome intra-hépatique, une ascite importante) . Cette liste de contre-indications n'est pas exhaustive (53).

L'insuffisance rénale chronique, est associée à une augmentation du risque hémorragique, notamment lorsqu'il existe une anémie. En effet, l'anémie chez le malade insuffisant rénal chronique altère la fonction plaquettaire par le biais d'un facteur rhéologique. En outre, des anomalies de l'hémostase ont été observées, essentiellement des anomalies de la fonction plaquettaire. Le temps de saignement est le plus souvent allongé au cours de l'insuffisance rénale chronique et son allongement augmente avec la sévérité de l'atteinte rénale. Toutefois, il ne semble pas avoir de valeur prédictive des complications hémorragiques dans cette condition (53). Une seule étude prospective contrôlée concernant le risque hémorragique liée à la PBH au cours de l'insuffisance rénale chronique a été publiée (54). Il s'agissait de 74 malades insuffisants rénaux candidats à une transplantation hépatique et atteints d'hépatite virale B ou C. Les complications hémorragiques ont été de 9,4 % dans le groupe avec insuffisance rénale contre 0 % dans le groupe témoin. Un malade a eu une intervention chirurgicale pour une hémorragie sévère. Il n'y a pas eu de décès.

Il a été proposé de corriger les troubles de la fonction plaquettaire avant la biopsie par la desmopressine mais les études sur les effets de la desmopressine sont contradictoires(55).

L'examen histopathologique est souvent nécessaire lorsqu'une transplantation rénale est envisagée en raison d'une surmortalité en cas de cirrhose, par conséquent la voie transveineuse doit être fortement recommandée chez les malades insuffisants rénaux dialysés ou non.

1.2 Ponction biopsie transjugulaire

La ponction biopsie hépatique par voie transveineuse (transjugulaire) est une méthode qui permet de prélever un échantillon de foie sans traverser la capsule. Elle s'effectue dans une salle de cathétérisme vasculaire à l'aide d'une aiguille à travers la paroi d'une veine hépatique cathétérisée (figure 6). Cette méthode peut donc être utilisée chez les malades avec des troubles de l'hémostase notamment les hémodialysés chroniques (47).

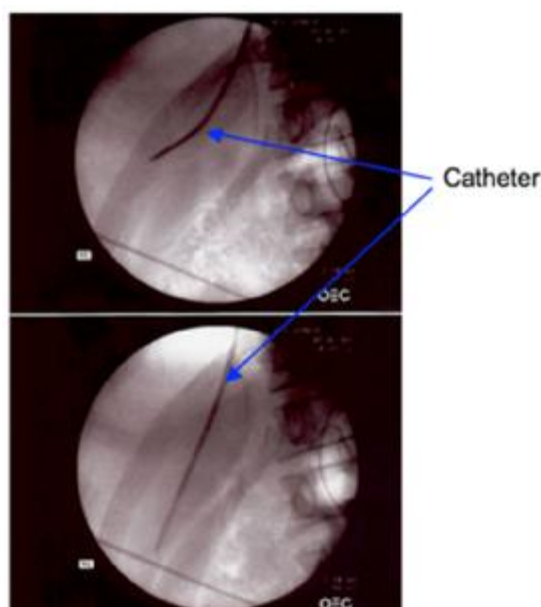


Figure 6 : Radiographie du foie montrant un catheter dans la veine sus-hépatique pour la réalisation d'une biopsie hépatique par voie transjugulaire.

L'efficacité est supérieure à 95 % avec une personne expérimentée ; toutefois, les prélèvements peuvent être petits et fragmentés lorsqu'il existe une fibrose extensive, l'architecture hépatique n'est appréciée que dans les deux tiers des cas et pratiquement dans tous les cas lorsque l'architecture est normale.

Les complications sont rares, chez moins de 10% des malades il s'agit d'une légère douleur abdominale transitoire. La mortalité peut être estimée à moins de 0,5% ; elle est peut être attribuée à une perforation de la capsule du dedans en dehors. Ses contre indications sont l'angiocholite, le kyste hydatique et les déficits constitutionnels de l'hémostase non corrigés (47).

En conclusion, la biopsie hépatique transjugulaire est une technique efficace, bien tolérée. Toutefois Elle nécessite un degré d'expertise supérieur à celui de la PBH par voie transpariétale ainsi qu'une salle de cathétérisme vasculaire dans un centre expert.

2. Moyens non invasifs

2.1 Marqueurs sériques :

Les risques de la PBH, ses limites et son coût ont conduit ces dernières années de nombreuses équipes à proposer d'autres outils d'évaluation de la fibrose hépatique. Depuis longtemps, certains paramètres usuels tels que les transaminases, la numération des plaquettes et le taux de prothrombine sont reconnus comme des marqueurs indirects de fibrose (48).

Plus récemment, les progrès de la connaissance des mécanismes de la fibrogenèse hépatique ont permis d'identifier d'autres marqueurs d'intérêt. Ainsi, le dosage sérique des composants de la matrice extracellulaire, de leurs produits de dégradation ou d'enzymes impliquées dans leur métabolisme ont été proposés comme marqueurs d'évaluation de la fibrose hépatique (56).

On distingue deux types de marqueurs sériques de fibrose : les marqueurs indirects et les marqueurs directs.

2.1.1 Marqueurs indirect :

Les principaux marqueurs indirects utilisés chez les patients HVC (+) avec fonction rénale normale ; seuls ou en association ; sont les suivants :

2.1.1.1 L'haptoglobine

C'est une protéine synthétisée par le foie et dont la concentration sérique diminue en cas de fibrose. Sa sécrétion est limitée par une cytokine ; l'Hépatocyte Growth Factor (HGF) ; qui est activée lors de la fibrose (57).

2.1.1.2 L'apolipoprotéine A1

L'apolipoprotéine A1 (ApoA1) est synthétisée par les hépatocytes. C'est une protéine constitutive des HDL (High Density Lipoprotein) impliquées dans le transport du cholestérol. En cas de fibrose hépatique, il existe d'une part une diminution de la transcription de l'ApoA1, d'autre part un ralentissement de sa libération par les composants de la matrice extracellulaire déposés en excès, en particulier la fibronectine (58). Ceci expliquerait la diminution de la concentration sérique d'ApoA1.

2.1.1.3 Les transaminases

Les transaminases sont des enzymes synthétisées par les hépatocytes et dont l'activité sérique augmente en cas d'inflammation et de nécrose du tissu hépatique. Le ratio ASAT/ALAT a fait l'objet de plusieurs études chez les patients infectés par le VHC. Dans une étude portant sur 139 patients infectés par le VHC, un ratio ASAT/ALAT >1 avait une bonne valeur prédictive positive et négative pour le diagnostic de cirrhose (59). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés dans d'autres études (60).

2.1.1.4 La numération des plaquettes

Une thrombopénie inférieure à 150 000/mm³ est corrélée à la présence d'une cirrhose (61,62). Chez les patients infectés par le VHC, plusieurs études ont montré que la numération plaquettaire pouvait correctement prédire la présence ou l'absence d'une cirrhose (63, 60).

2.1.1.5 Les autres marqueurs indirects

- La γ GT est une enzyme synthétisée par les hépatocytes. Sa concentration augmente en cas de fibrose mais les mécanismes de cette augmentation sont inconnus.
- Le taux de prothrombine est corrélé à la présence d'une cirrhose pour des valeurs inférieures à 70%. Dans une étude réalisée chez les patients infectés par le VHC, le taux de prothrombine avait une bonne performance diagnostique pour la cirrhose (64). Mais ce résultat n'a pas été confirmé dans d'autres études (60).
- La bilirubine est un pigment protéique issu de la dégradation de l'hémoglobine. Elle est normalement épurée du sang par le foie qui l'élimine dans la bile. En cas de fibrose, la concentration plasmatique de bilirubine conjuguée augmente (65).

2.1.2 Les marqueurs directs

Ces marqueurs sont des molécules directement impliquées dans le processus de fibrose.

Ces différentes molécules, dérivées de la matrice extracellulaire ou impliquées dans son remodelage, sont surtout la laminine, le collagène de type IV ou son fragment 7S, le propeptide N-terminal du procollagène de type III et l'acide hyaluronique. Ce dernier a été le mieux étudié, avec plusieurs études qui ont montré une bonne corrélation entre celui-ci et les scores histologiques semi-quantitatifs de fibrose dans diverses hépatopathies (66).

2.1.2.1 L'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (ou hyaluronate) est considéré comme le marqueur direct le plus fiable au cours des hépatopathies chroniques (66, 67). Il est produit par les cellules étoilées du foie, entre dans la composition de la matrice extracellulaire hépatique, il est éliminé de la circulation par les cellules endothéliales du foie. L'augmentation de son taux sérique est liée d'une part à une augmentation de sa synthèse par les myofibroblastes activés et, d'autre part, à une diminution de son élimination hépatique due à des phénomènes de capillarisation des sinusoides hépatiques.

Le dosage de l'acide hyaluronique, accessible en pratique clinique, se faisait par méthode radio-immunologique et est actuellement réalisé par une méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Plusieurs études ont montré une bonne corrélation entre la concentration sérique d'acide hyaluronique et les scores histologiques semi-quantitatifs de fibrose au cours des hépatopathies chroniques, quelle que soit l'étiologie. Une valeur inférieure à 60 µg/l correspond à une fibrose minime (F0F1) selon la classification METAVIR et permet d'exclure une cirrhose ou une fibrose extensive avec une performance diagnostique respectivement de 99% et 93%. Une valeur entre 60 et 75 µg/l correspond à une fibrose modérée (F2) et une valeur supérieure à 75 µg/l correspond à une fibrose sévère (F3F4). Sa performance diagnostique pour le diagnostic de cirrhose (F4) est de 86%, ce qui est supérieur aux autres marqueurs directs de fibrose (67).

2.1.2.2 Le procollagène de type III

Le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP) est aussi un des marqueurs sériques les plus étudiés. Libéré en quantité équimolaire au procollagène de type III par clivage enzymatique, le PIIINP est un bon reflet de l'activité de synthèse de collagène interstitiel. Sa concentration sérique semble être corrélée à la fibrogénèse hépatique, que l'étiologie soit alcoolique, virale ou auto-immune,

comme le montre la relation entre les taux sériques de PIIINP et le taux d'ARN messager du procollagène III dans le foie.

Sa libération peut également témoigner d'une fibrolyse. De plus, l'élimination du PIIINP, qui se fait principalement par les cellules sinusoidales, diminue au cours de la progression de la fibrose (68). Le PIIINP sérique est surtout élevé en cas de lésions hépatiques actives, ce qui est notamment le cas au cours des hépatites virales et alcooliques avec les lésions nécrotico-inflammatoires. Le PIIINP peut être considéré comme un bon marqueur de fibrinogénèse en raison de la relation physiopathologique étroite entre activité et fibrinogénèse.

Dans l'hépatite C, la sensibilité et la spécificité du PIIINP pour le diagnostic de fibrose ont été évaluées respectivement à 91% et 73%. Cependant, pour le diagnostic de cirrhose, sa performance diagnostique est le plus souvent un peu inférieure à celle de l'acide hyaluronique (69).

Bien que l'acide hyaluronique et le PIIINP semblent être de bons marqueurs individuels, il s'avère cependant qu'ils sont limités par leur manque de spécificité hépatique (leur concentration sérique augmentant au cours de maladies inflammatoires articulaires, en cas de pancréatite chronique ou encore de fibrose pulmonaire), par le fait que leurs niveaux soient influencés par des conditions systémiques mais aussi par le fait que leur clairance dépende des fonctions hépatique et rénale.

2.1.2.3 Autres marqueurs

D'autres marqueurs sériques directs ont été étudiés (le collagène de type IV ou son fragment 7S, la laminine, les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs tissulaires spécifiques, des facteurs de croissance comme l'YKL-40 et le TGF β) mais leurs performances diagnostiques pour la cirrhose sont variables en fonction des études et non supérieures à celle de l'acide hyaluronique (70-71). Ils ne seront donc pas plus détaillés ici.

2.1.3. Les scores ou tests non invasifs

Les scores non invasifs de fibrose sont des scores quantitatifs permettant d'estimer le degré de fibrose. Ils comprennent l'association de plusieurs marqueurs qui sont perturbés au cours de la fibrose hépatique. Il existe plusieurs scores sériques dont les plus étudiés et les plus utilisés chez les patients infectés par le VHC sont : le Fibrotest™, le fibromètre, le score APRI, l'Hepascore et Forns ; Bien que le FIB-4 a été développé chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, ses performances ont été évaluées chez les patients mono-infectés par le VHC. Seul le fibrotest et le score APRI étaient étudiés chez les HDV.

2.1.3.1 Fibrotest

Le Fibrotest® (72- 73) est fondé sur un calcul effectué à partir des résultats de 5 marqueurs biologiques (α 2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, γ glutamyltranspeptidase [GGT]), avec un ajustement selon l'âge et le sexe. Quand la combinaison associe en plus les résultats de l'ALAT, un deuxième algorithme de calcul permet de déterminer un score d'activité (Actitest®) qui évalue les lésions nécrotico-inflammatoires du foie. Les équations permettant de calculer ces scores sont brevetées et les calculs sont commercialisés.

Le FIBROTEST peut fluctuer entre 0.00 et 1.00 avec une prédiction des stades et des grades en METAVIR.

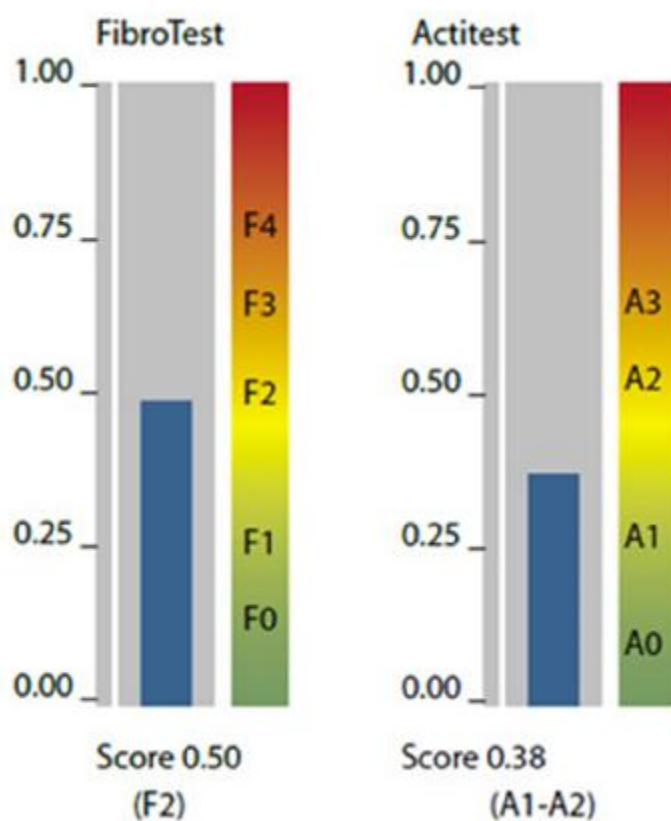


Figure 7 : Exemple de rendu de résultats d'un FibroTest-ActiTest

Tableau 2 : FibroTest et ActiTest avec valeur de l'index de fibrose et activité et leurs conversions en METAVIR

Fibrotest	Estimation du stade de la fibrose	Actitest	Estimation du grade de l'activité
0,75 -1,00	F 4	0,63-1,00	A3
0,73- 0,74	F 3- F 4	0,61-0,62	A2-A3
0,59- 0,72	F 3	0,53-0,60	A2
0,49 -0,58	F 2	0,37-0,52	A1-A2
0,32 -0,48	F 1 -F 2	0,30-0,36	A1
0,28 -0,31	F 1	0,18-0,29	A0-A1
0 ,22 -0,27	F 0 -F1	0,00-0,17	A0
0 ,00- 0,21	F 0		

Depuis l'introduction de ce score, de nombreuses études réalisées par les mêmes auteurs confirment et valident la valeur diagnostique de ce score de fibrose et permettent de l'envisager comme une alternative à la biopsie de foie chez les patients atteints d'hépatite C ou d'autres maladies chroniques du foie. Les performances diagnostiques ont été évaluées par les aires sous la courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) qui fluctuent, selon les travaux, entre 0,73 et 0,85, pour le diagnostic de fibrose significative. Le résultat d'une méta-analyse (74) récente montre que les valeurs diagnostiques (AUROC) du FibroTest pour distinguer entre la fibrose avancée (F2F3F4) et minime/absente (F0F1) étaient similaires dans les 4 maladies du foie les plus fréquentes : Hépatite virale C, Hépatite virale B, Maladie alcoolique du foie et Stéatose hépatique non alcoolique avec une moyenne standardisée de 0,84 (intervalle de confiance à 95%, 0,83-0,86).

Les AUROC observées dans les différentes études, dépendent des prévalences respectives des différents stades de fibrose définissant les stades de fibrose avancée ou non avancée. De ce fait, il est indispensable d'ajuster les AUROC observées en fonction des prévalences des différents stades de fibrose afin de pouvoir comparer différentes études.

Le FibroTest a une meilleure valeur pronostique que la biopsie en ce qui concerne la survie et de l'apparition des complications.

Pour évaluer la performance diagnostique du FIBROTEST chez les patients hémodialysés infectés par le VHC, A varraut et fontaine (75) ; sur une cohorte de 110 cas dont 50 sont des hémodialysés chroniques VHC (+) et 60 des transplantés rénaux ; ont évalué la valeur prédictive du Fibrotest et Actitest en identifiant l'association HCV-fibrose et activité nécrotico -inflammatoire du foie. Ainsi pour une valeur $>0,6$ la Valeur prédictive positive pour le diagnostic de fibrose significative était de 71%, cependant pour une valeur $<0,2$ la valeur prédictive négative pour éliminer une fibrose significative était de 77%. D'après cette étude le

Fibrotest avait une valeur diagnostique de fibrose en hémodialyse similaire à celle rapporté dans la population générale (75%) et son utilisation pourrait éviter 32% des PBH (75).

2.1.3.2 APRI

En 2003, Wai et coll (76) établissent, chez des patients présentant une hépatite C, un score simple capable de prédire, par la même formule, à la fois la fibrose significative et la cirrhose à partir de données biologiques de routine. Ces résultats font suite aux études antérieures menées sur le nombre de plaquettes (77, 78), le taux d'ASAT et le ratio ASAT/ALAT qui semblent d'importants tests prédictifs de fibrose ou de cirrhose.

Cet index APRI (Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index) est défini par le rapport $\text{ASAT} \times 100 / \text{Plaquettes}$, où le taux d'ASAT est exprimé en « nombre de fois la normale supérieure » et les plaquettes en unité $10^9/\text{l}$. Chez les patients HVC(+) avec une fonction rénale normale l'aire sous la courbe ROC (AUROC) pour la détection d'une fibrose significative (Ishak \geq F3) ou d'une cirrhose (Ishak \geq F5) est respectivement de 0,88 et 0,94. Les auteurs ont retenu des valeurs seuils pour la fibrose significative ($< 0,50$ et $\geq 1,50$) et pour la cirrhose (≤ 1 et ≥ 2). En utilisant ces valeurs seuils, les patients avec ou sans fibrose significative ou cirrhose peuvent être déterminés avec une valeur prédictive négative de 90% et 100% respectivement et une valeur prédictive positive de 91% et 65% respectivement, en dehors de ces seuils il est ininterprétable. Sa performance diagnostique reste limitée comparée à d'autres test (79, 80).

Deux études (81,82) ont prouvé la performance de ce score Chez les hémodialysés chroniques , mais avec adaptation des seuils en tenant compte des perturbations biologiques que présente cette population. Ainsi un $\text{APRI} < 0.4$ détermine les patients ayant une fibrose non significative (F0, F1); un $\text{APRI} \geq 0.95$ est en faveur d'une fibrose significative (F2, F3, F4) ; tandis que les seuils ≥ 1 et \leq

0,55 déterminent les malades ayant une cirrhose de ceux ne l'ayant pas ; les VPN de ce score pour éliminer et une fibrose significative et une cirrhose étaient très encourageantes .

L'intérêt du score APRI c'est qu'il est simple, puisque composé de variables systématiquement dosées au cours du bilan hépatique, et facile à mettre en œuvre. Ses limites résident d'une part dans l'utilisation des ASAT exprimées en multiple de la limite supérieure de la normale, ce qui pose un problème de définition et de reproductibilité, et d'autre part, sur la reproductibilité du dosage des plaquettes. Il peut toutefois constituer un élément décisionnel supplémentaire mais ne peut suffire seul pour le diagnostic de cirrhose ou de fibrose significative.

2.1.3.3 Le score Forns

Forns et coll. (83) ont mis au point ce score en 2002 pour discriminer les stades précoces (F0F1) des stades significatifs de fibrose (F2F3F4) chez des patients atteints d'hépatite C.

Ce score est déterminé par une formule mathématique dont les variables sont l'âge, les plaquettes, la GGT et le cholestérol. L'âge à l'infection, en effet, a été démontré comme étant un facteur influençant l'évolution de l'hépatite C et la progression de la fibrose (84,85). La valeur pronostique du nombre de plaquettes comme étant un marqueur de fibrose sévère dans l'hépatite C a été rapportée antérieurement. Les auteurs ont identifié deux valeurs seuils permettant de définir les patients ayant une forte ou une faible probabilité d'avoir une fibrose significative (Scheuer \geq F2) : une valeur inférieure à 4,2 garantit une fibrose minime (F0F1) à 96% alors qu'un score supérieur à 6,9 a une valeur prédictive positive de seulement 66%, entre les deux seuils le score définit un intervalle dans lequel il est ininterprétable (zone indéterminée).

Les limites du score de Forns résident dans l'absence de description des méthodes de dosages des différents paramètres, de l'impact possible des dyslipidémies et des médicaments susceptibles de modifier le taux de cholestérol.

Ce score semble utile pour exclure les patients ayant une fibrose minime mais a moins d'intérêt pour identifier les patients ayant une fibrose sévère et apparaît moins sensible que d'autres tests.

2.1.3.4 Score FIB-4

Ce score ; qui associe l'âge, le taux des transaminases et des plaquettes ; a été développé spécifiquement chez les patients co-infectés HVC-VIH inclus dans l'essai APRICOT (86). Deux seuils ont été identifiés pour le diagnostic soit de fibrose non significative -fibrose significative ($\text{Fib-4} \leq 0,6$; ≥ 1) ou de fibrose minime-fibrose sévère ($\leq 1,45$ et $\geq 3,25$). Sa performance est plus élevée pour le diagnostic d'une fibrose sévère que d'une fibrose significative, avec une AUROC de 0,765 contre 0,69. Dans les études indépendantes de validation, le Fib-4 avait une AUROC allant de 0,76 à 0,79 pour la fibrose sévère, une VPN de 83% pour un score Fib-4 $\leq 1,45$ et une VPP de 71% pour un score Fib-4 $\geq 3,25$. Cependant le pourcentage de patients correctement classés avoisinait seulement 50% (87).

Chez les patients mono infecté VHC ce score présente une sensibilité de 80,4% pour une fibrose significative avec une valeur prédictive positive de 95,2% si le score est inférieur à 1,45 et une spécificité de 98,3% avec une valeur prédictive négative de 81,2% si le score est supérieur à 3,25(88), entre ces deux seuil le score reste indéterminé.

2.1.3.5 Hepascore

Parmi dix paramètres, Adams et coll. (89) ont construit un modèle qui associe l'âge, le sexe, l'acide hyaluronique, l'alpha2-macroglobuline, la bilirubine et la GGT.

Ce modèle présente une aire sous la courbe ROC (AUROC) de 0,85, une sensibilité de 67% et une spécificité de 92% pour un score supérieur à 0,5 pour

déterminer la fibrose significative (\geq F2). L'AUROC est de 0,96, avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 81% pour un score inférieur à 0,5 pour la fibrose sévère (F3F4). L'AUROC est de 0,94, avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 84% pour un score inférieur à 0,84 pour la cirrhose (F4).

2.1.3.6 Fibromètre

Le Fibromètre (90), récemment décrit, consiste en différentes combinaisons selon l'étiologie de la maladie chronique du foie : numération plaquettaire, taux de prothrombine, ASAT, α 2 macroglobuline, acide hyaluronique, urée et âge lorsque l'étiologie est l'hépatite C ; taux de prothrombine, α 2 macroglobuline, acide hyaluronique et âge lorsque l'étiologie est alcoolique. Comme pour le Fibrotest, l'équation de ce score est brevetée et les calculs sont commercialisés.

Dans une série de 120 patients évalués pour une hépatite chronique C, les aires sous les courbes ROC étaient de 0,88 pour un score de fibrose \geq 2. Dans une série de 95 patients évalués pour une hépatopathie alcoolique, les aires sous les courbes ROC étaient de 0,962 pour un score de fibrose \geq 2. Les auteurs ont montré un pouvoir diagnostique du Fibromètre significativement supérieur à ceux du Fibrotest ($p = 0,01$), du score de Forns ($p = 0,005$) et du score APRI ($p < 10^{-4}$) (90).

2.1.3.7 Les limites de l'interprétation des scores non-invasifs de fibrose

En plus des limites liées au dosage des marqueurs sériques citées ci-dessus pour chaque score, il existe des limites liées à la méthode de construction du score lui-même. Le plus souvent, deux cut-offs sont définis, l'un pour exclure la présence de fibrose et l'autre pour le diagnostic de la fibrose. Le choix de deux cut-offs est souvent justifié par la validité interne des scores qui est en général faible. En effet, il est difficile d'obtenir un score ayant une bonne sensibilité et spécificité ($>90\%$) pour un cut-off donné. L'inconvénient d'avoir deux cut-offs est l'impossibilité d'interpréter les résultats compris dans la zone indéterminée. Dans ces cas, il est souvent recommandé de faire une biopsie hépatique ou d'associer un second score

non-invasif afin de réduire le recours à la biopsie hépatique. L'association de deux ou plusieurs scores dans un algorithme séquentiel semble être une bonne solution pour résoudre le problème de la zone indéterminée. Plusieurs algorithmes ont été proposés et sont actuellement en cours de validation (91 ,92). Deux études récentes ont montré que ces algorithmes pouvaient réduire le recours à la PBH de 46 à 92% (92 ,93). Une autre limite liée à la conception des scores est le choix d'un critère de jugement binaire (fibrose significative versus non significative ou cirrhose versus absence de cirrhose) construit en combinant deux ou plusieurs classes de fibrose lorsqu'on utilise le système METAVIR ou Ishak. Cette approche binaire n'est pas informative car elle ne permet pas une évaluation précise du stade de fibrose et de la progression de la fibrose. Par exemple, un diagnostic de fibrose significative (F2F3F4), quand bien même cela permet au clinicien d'initier un traitement anti-VHC, il ne lui permet pas de savoir si le patient est également porteur d'une cirrhose (F4) ou d'une fibrose F3, nécessitant une prise en charge particulière. De même, un diagnostic d'absence de cirrhose ne permet pas de savoir si le patient est au stade F2 ou F3 (nécessitant l'initiation d'un traitement anti-VHC) ou F0 ou F1 nécessitant dans certains cas une simple surveillance. Le choix d'un critère de jugement binaire est imposé par l'utilisation de l'aire sous la courbe (ASC) comme mesure d'évaluation de la performance diagnostique du score. En effet, l'ASC évalue la probabilité d'un test à bien distinguer un patient ayant une fibrose d'un patient n'ayant pas de fibrose. Son utilisation nécessite au préalable de dichotomiser le critère de jugement. Cependant, d'autres méthodes d'évaluation de la performance d'un test diagnostique dans les cas où le critère de jugement est exprimé dans une échelle ordinale, ont été proposées mais ne sont pas encore utilisées dans l'évaluation non-invasive de la fibrose hépatique(94).

Tableau 3 : Performance de marqueurs biologiques non invasifs pour le diagnostic de fibrose significative dans l'hépatite virale C

Auteurs	formules	pathologie	AUROC	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Fibrotest (72)	Formule brevetée ($\alpha 2$ macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, GGT, âge, sexe)	§ VHC § VHC+HDC § Cirrhose alcoolique	0.84	75	85
APRI (76)	ASAT 100/plaquettes	§ VHC § VHC+HDC § Cirrhose alcoolique métabolique	0.88	89	75
Forns (83)	$7,811 - 3,131 \text{ Log (plaquettes)} + 0,781 \text{ Log(GGT)} + 3,467 \text{ Log (âge)} - 0,014 \text{ (cholestérol)}$	§ VHC	-	94	51
Fib-4(86)	$(\text{âge} \times \text{ASAT}) / (\text{plaquettes} \times \text{ALAT})$	§ VHC § VHC-VIH	0.77	70	97
Hépascore (89)	Hepascore = $y / (1+y)$ $y = \exp [- 4,185818 - 0,0249 \times \text{âge} + 0,7464 \times \text{sexe} + 1,0039 \times \text{alpha2-macroglobuline} + 0,0302 \times \text{acide hyaluronique} + 0,0691 \times \text{bilirubine totale} - 0,0012 \times \text{GGT}]$	§ VHC	0.85	67	92
Fibromètre(90)	Formules couvertes par des brevets: VHC (plaquettes, TP, ASAT, $\alpha 2$ macroglobuline, acide hyaluronique, urée, âge) ; alcool (TP, $\alpha 2$ macroglobuline, acide hyaluronique, âge)	§ VHC § Cirrhose alcoolique et métabolique	0.88	80	84

2.2 Echographie -Doppler

L'échographie hépatique couplée au doppler est un examen qui permet d'apporter des arguments morphologiques en faveur d'une cirrhose.

L'échographie permet de visualiser un aspect granité caractéristique de la présence de nodules hépatiques de régénération, ainsi que le contour bosselé et la dysmorphie du foie.

Par cette technique, peuvent être identifiés des signes d'hypertension portale (HTP) comme la présence d'une ascite, même minime, d'une augmentation du diamètre du tronc porte avec reperméabilisation du ligament rond ou encore d'une splénomégalie (inconstante). Couplée au doppler, il est alors possible d'étudier la vitesse et le sens des flux dans les principaux axes du système porte ; en cas d'HTP évoluée, le flux portal s'inverse et devient hépatofuge. Enfin, l'échographie doppler permet de dépister une thrombose portale et des nodules intra-hépatiques suspects évocateurs de carcinome hépatocellulaire.

2.3 FIBROSCAN

Le principe de l'élastométrie impulsionnelle repose sur la mesure de l'élasticité hépatique. L'appareil est constitué d'un écran, d'un clavier et d'une sonde, le tout monté sur un châssis. La sonde est constituée d'un transducteur ultrasonore et d'un vibreur mécanique (figure 8).



Figure 8 : Appareil du fibroscan (CHU Hassan II Fès)

L'appareil génère une impulsion de basse fréquence (50 Hz) sur la peau en regard du foie et le transducteur ultrasonore mesure la vitesse de propagation de cette onde à travers le parenchyme hépatique (Figure 9).

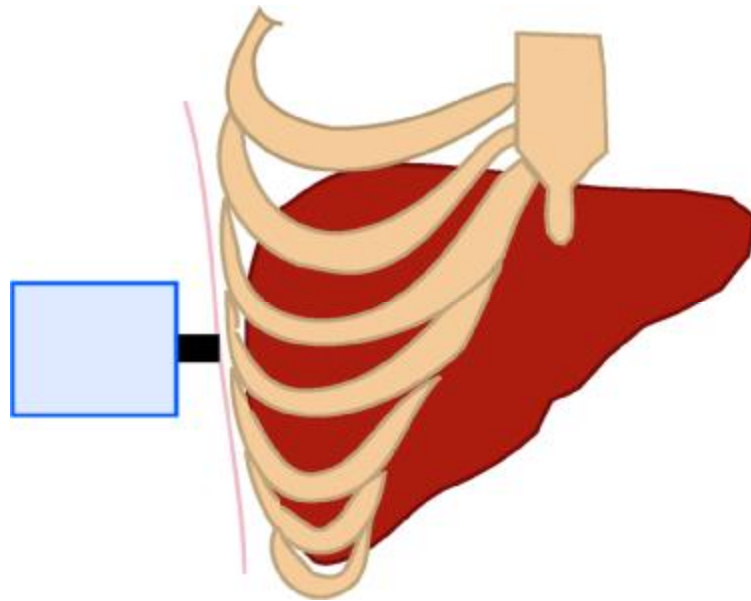


Figure 9 : Position de la sonde du fibroscan

La mesure de cette vitesse permet d'estimer l'élasticité (exprimée en Kilopascal) de ce parenchyme d'après le modèle de Young ($E = 3 \rho V^2$ où E est l'élasticité, la densité qui est constante pour les tissus et V la vitesse de propagation de l'onde) (figure 10). L'onde ultrasonore progresse d'autant plus rapidement que le milieu est dur, c'est-à-dire que la fibrose est importante. Les seules ondes validées par l'appareil sont celles qui ont une vitesse constante dans le parenchyme hépatique, ce qui élimine ainsi les artefacts liés à la présence d'une lésion focale ou d'une structure vasculaire. Le score d'élasticité, qui est déterminé par la médiane de dix acquisitions valides, est mesuré entre 25 et 65 mm de profondeur à partir de la surface de la peau (soit un cylindre de 1 cm de diamètre et 4 cm de longueur) : le volume de foie évalué est donc cent fois plus important (1/500ème du foie) que le volume apprécié par une biopsie de foie (95).

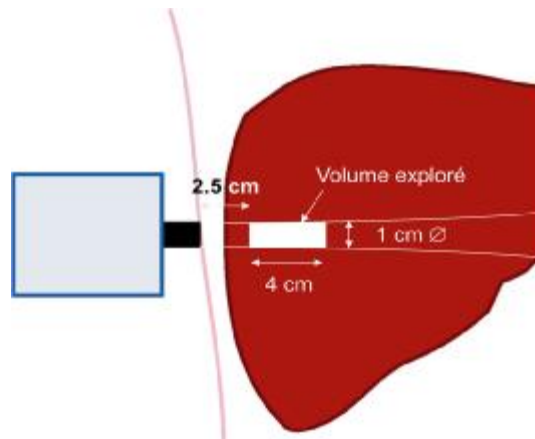


Figure 10 : Position de la sonde du fibroscan

En pratique, le FibroScan est non invasif, totalement indolore, sans risque, et dure au plus cinq minutes, sur un patient devant être en décubitus dorsal. La sonde est positionnée au niveau d'un espace intercostal en regard du lobe droit (en pleine matité). Cinq à dix mesures valides sont nécessaires et la courbe d'apprentissage est rapidement obtenue, avec cinquante examens (96). Les résultats sont exprimés en Kilopascals (kPa) et correspondent à la médiane des mesures valides. Les valeurs sont comprises entre 2,5 et 75 kPa. Lors de l'interprétation des résultats, il faut tenir compte de deux éléments : le taux de réussite (nombre de mesures valides par rapport au nombre de mesures effectuées) qui doit être supérieur à 60% et la variabilité des mesures valides appréciée par la valeur de l'interquartile range (IQR) qui doit être supérieure à 30% de la médiane (figure 11).



Figure 11 : Écran du fibroscan (CHU Hassan II)

Dans près de 5% des cas (97), il est impossible d'obtenir une mesure. Les principales causes d'échec sont liées à un surpoids (index de masse corporelle supérieur à 28 kg/m²), l'onde de choc étant alors amortie par l'épaisseur de la couche graisseuse, à la présence d'espaces intercostaux trop étroits ou encore à la présence d'une ascite.

La reproductibilité est excellente avec des variabilités inter- et intra-observateurs faibles (98). Les facteurs associés à une moins bonne reproductibilité sont par ordre d'importance : une fibrose minimale (FOF1), une stéatose supérieure à 25% des hépatocytes et un surpoids (index de masse corporelle supérieur à 25 kg/m²).

Les études initiales de performance diagnostique du FibroScan ont été surtout effectuées chez les patients porteurs d'une hépatite chronique C. Les meilleures performances de l'élastométrie sont obtenues pour les fibroses sévères (F3) ou les

cirrhoses (F4), avec des aires sous la courbe (AUROC) entre 0,90 et 0,91 pour les malades F3 et entre 0,95 et 0,97 pour les malades F4 (99, 100).

Plus récemment, des études incluant d'autres types d'hépatopathies ont retrouvé des performances similaires. Les seuils pour le diagnostic de cirrhose diffèrent selon l'étiologie de la maladie (80, 100,101) : autour de 17,6 kPa pour les maladies cholestatiques et de 12,5 kPa pour l'hépatite C. Ces différences pourraient s'expliquer par une moindre quantité de fibrose au stade de cirrhose dans certaines étiologies ou au cours des formes macronodulaires de cirrhose.

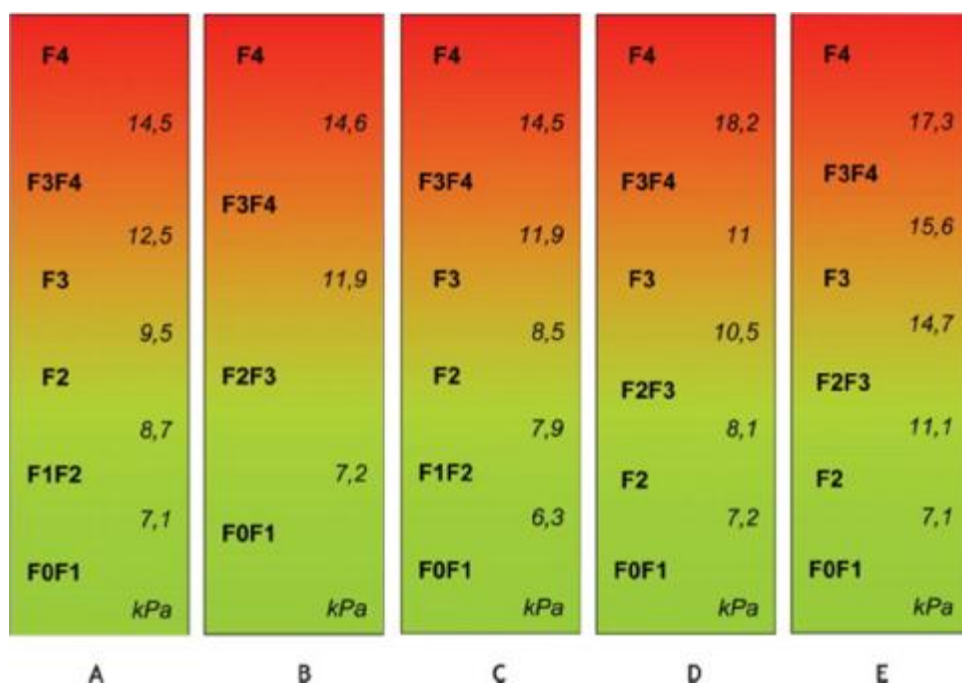


Figure 12 : Concordance entre les valeurs d'élasticité hépatique (kPa) et les stades de fibrose selon la classification Metavir : A : hépatite C ; B : co-infection VIH-VHC ; C : récurrence virale C après transplantation hépatique ; D : hépatite B ; E : maladies cholestatiques chroniques.

Si l'élastométrie semble être une méthode relativement fiable pour le dépistage de fibrose extensive ou de cirrhose, en revanche elle ne permet pas de faire un diagnostic d'activité.

En outre, sa sensibilité pour le diagnostic de fibrose débutante (F1) n'a pas été démontrée et il manque des études à large échelle chez les sujets sans cirrhose pour

mieux estimer les seuils utiles au diagnostic de stades intermédiaires Toutefois l'élastométrie a été comparée à d'autres marqueurs sanguins de fibrose hépatique et, quelle que soit l'étiologie, les résultats étaient comparables (80, 102, 103).

Une étude très récente (104) a évalué la fiabilité du fibroscan chez les hémodialysés chroniques en comparant le fibroscan et l'APRI par rapport à la PBH (fibrose estimée par le score de METAVIR, D'après cette étude le Fibroscan semble être meilleur que l'APRI dans l'évaluation la gravité de la fibrose hépatique et peut réduire considérablement le recours à la PBH chez les patients hémodialysés Chronique HVC (+).

2.4 L'élastographie par résonance magnétique

Figure 13 : Appareil de l'Élastographie par résonance magnétique



L'élastographie par résonance magnétique (RM) est une méthode émergente pour mesurer les propriétés visco-élastiques des tissus. La fibrose hépatique qui augmente l'élasticité ou la dureté du foie peut être détectée et sa sévérité peut être évaluée avec l'élastographie par RM. L'élastographie par RM a plusieurs avantages techniques par rapport à l'élastographie par échographie (FibroScan). En effet, l'élastographie par IRM permet d'évaluer de grands volumes hépatiques, la méthode peut être réalisée chez des patients obèses ou avec ascite et une analyse précise des paramètres visco-élastiques peut être obtenue en évaluant l'ensemble du vecteur de déplacement tridimensionnel. Ces avantages techniques expliquent que l'élastographie par RM est plus précise pour l'évaluation de la fibrose hépatique que l'élastographie par échographie. L. huwart (105) a comparé l'élastographie par résonance magnétique (ERM) et le FibroScan pour déterminer le stade de fibrose hépatique et les résultats ont montré une grande performance de l'ERM.

VI. Conclusion

Au terme de cette première partie, il paraît que les tests sériques non invasifs et l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore constituent une véritable révolution dans la prise en charge quotidienne des patients atteints de maladies chroniques du foie. En effet, ils présentent pour atouts majeurs une totale innocuité, une simplicité de réalisation et un coût faible, les rendant facilement accessibles en ville comme à l'hôpital (tableau 4).

Tableau 4 : comparaison entre les différents moyens d'évaluation de la fibrose hépatique

Biopsie hépatique	Marqueurs sériques	Fibro Scan
Durée : 30 minutes	Durée : 5 minutes	Durée : 5 minutes
Geste invasif	Geste non invasif	Geste non invasif
Examen très stressant pour le patient	Examen peu stressant pour le patient	Examen peu stressant pour le patient
Anesthésie locale	Pas d'anesthésie	Pas d'anesthésie
Acte chirurgical	Pas d'acte chirurgical	Pas d'acte chirurgical
Nécessite d'être à jeun	Nécessite d'être à jeun	Ne nécessite pas d'être à jeun
Hospitalisation	Réalisé en ambulatoire	Réalisé en ambulatoire
le patient doit rester allongé sur le coté quatre à cinq heures après le geste	Le patient reprend ensuite ses activités normalement	Le patient reprend ensuite ses activités normalement
Surveillance nécessaire	Pas de surveillance	Pas de surveillance
Douleurs aux côtes pendant plusieurs jours	Indolore	Indolore
Risque infectieux, complications possible	Pas de risque, ni de complication	Pas de risque, ni de complication
Délai d'attente pour les résultats	Délai d'attente pour les résultats	Résultat donné immédiatement

Validés comme méthodes diagnostiques de fibrose hépatique, ils viennent s'ajouter à la ponction-biopsie de foie, considérée comme la méthode de référence pendant longtemps, bien que reconnue comme insuffisante. Celle-ci a d'ailleurs été supplantée dans l'hépatite C jamais traitée puisque l'H.A.S. recommande depuis 2007 le FibroTest et le FibroScan en première intention. Par ailleurs, ces nouvelles méthodes auraient pour autre avantage leur valeur pronostique : elles cibleraient les malades qui présenteraient des complications et nécessiteraient une prise en charge plus rapprochée.

Ces nouvelles méthodes, utilisées en combinaison, permettent actuellement de réduire le nombre de biopsies. En outre, il est même parfaitement admissible qu'elles déterminent plus exactement l'état réel de fibrose du foie que ne le fait la biopsie, et ce quelle que soit l'étiologie de l'atteinte hépatique.

Si ces tests non invasifs ont été principalement étudiés et validés dans l'hépatite chronique C sans comorbidité, leur intérêt est insuffisamment démontré dans l'hépatite C chez les hémodialysés chronique et c'est la raison pour laquelle on a réalisé ce travail.

PARTIE PRATIQUE

I. EXPOSÉ DU PROBLÈME :

L'hépatite virale C (HVC) est la principale infection virale chez les hémodialysés chroniques (HDC). Elle constitue clairement un problème de santé publique chez cette population par sa prévalence élevée, son risque d'évoluer vers la chronicité et de développer une cirrhose et un hépatocarcinome.

La PBH est restée longtemps le gold standard pour l'évaluation de la fibrose hépatique par le VHC, bien qu'elle soit largement pratiquée et acceptée elle présente un risque assez important de complication surtout chez les hémodialysés chroniques présentant des troubles d'hémostase. Par conséquent, plusieurs méthodes alternatives non invasive ont été développées pour évaluer la fibrose du foie dont le fibroscan et les scores biologique, ces derniers ont prouvé leur intérêt chez les porteurs d'hépatite virale C avec fonction rénale normale mais pas encore les hémodialysés chroniques.

II. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE :

1 OBJECTIF PRINCIPAL :

Évaluation de la fibrose hépatique chez les hémodialysés chronique porteurs d'hépatite virale C par des moyens non invasifs.

2 OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques et clinico biologiques de cette population.
- Mesurer la concordance entre le fibroscan et les différents scores non invasifs en matière de fibrose hépatique.

III. MATERIEL ET METHODES :

1 TYPE D'ÉTUDE :

Ce travail est une étude transversale qui porte sur 29 malades sous hémodialyse périodique infectés par l'hépatite virale C. Elle s'est déroulée du 18/10/2010 au 22/02/2011.

2 POPULATION D'ETUDES :

Notre étude porte sur tous les malades hémodialysés chroniques adultes infectés par le virus d'hépatite C suivis dans deux centres d'hémodialyse : Centre d'hémodialyse El Ghassani et centre d'hémodialyse Ibn Khatib.

3 DÉFINITION DE CAS :

Les cas de notre étude ont été triés le 1^{er} jour de l'enquête en se basant sur une recherche sur dossier de tous les hémodialysés chroniques suivis au sein des centres concernés.

- Critères d'inclusion :

Notre série concerne tous les malades hémodialysés chroniques dont le diagnostic d'hépatite virale C a été retenu au service par recherche d'Ac HVC par test ELISA 3^{ème} génération.

- Critères d'exclusion :

Sont exclus de cette étude les malades ayant une coinfection HVC-HVB.

4 RECUEIL DE DONNEES

Le recueil des données a comporté 3 parties :

§ 1ère partie : concerne une collecte de données à partir de dossier de malade, les informations recueillies sont :

- Données épidémiologiques : socio démographiques (âge, sexe, état matrimonial, niveau socio économique, profession ...).
- modalité de dialyse (date de 1ère dialyse au centre, durée d'hémodialyse par semaine, nombre de séance par semaine).
- données clinico biologiques (néphropathie initiale, comorbidité, derniers bilans biologiques).
- Recherche de la date présumée de contamination par l'HVC par rapport à la date de 1ère dialyse au centre en se référant aux archives.

§ 2ème partie :

Une anamnèse et un examen clinique complet avec des mesures anthropométriques réalisées pour chaque malade par l'enquêteur le jour de sa séance d'hémodialyse ; les informations recueillies à cet effet sont les facteurs de risque liés à la contamination virale (soins dentaires, tatouage, transfusions, habitudes toxiques ...); recherche de signes cliniques d'infection virale C et d'insuffisance hépato cellulaire ; prise de la TA avant et après la séance d'hémodialyse, poids et taille.

§ 3ème partie :

Concerne la réalisation des examens dans le cadre de l'étude :

- organisation de rendez-vous selon le planning des séances d'hémodialyse pour la réalisation d'échographie-doppler et fibroscan au sein du service d'exploration fonctionnelle de CHU Hassan II Fès pour tous les malades dont 7 ont refusé, les patients étaient accompagnés par l'enquêteur lors de l'exploration.
- Une FOGD, à la recherche de complications, a été demandé aux malades dont les données clinico biologiques et échographiques étaient en faveur d'une cirrhose.
- Quelques données biologiques manquantes dans les dossiers des malades à savoir le TP et l'électrophorèse des protéines nécessaire

pour évaluer la fibrose sévère ont été demandés pour compléter l'étude.

- Le calcul de scores biologiques : APRI, Forns, Fib-4 de fibrose hépatique était réalisé au fur et à mesure de l'étude pour tous les patients et ceci selon les formules mathématiques suivantes :

- $APRI = ASAT \times 100 / \text{plaquettes}$
- $Forns = 7,811 - 3,131 \text{ Log (plaquettes)} + 0,781 \text{ Log(GGT)} + 3,467 \text{ Log (âge)} - 0,014 \text{ (cholestérol)}$
- $Fib-4 = (\text{âge} \times ASAT) / (\text{plaquettes} \times ALAT)$

Les résultats étaient interprétés selon les valeurs seuils de chaque score (tableau 5).

Tableau 5 : seuils utilisés pour chaque test dans le diagnostic de fibrose significative

	Fibrose non significative	Fibrose significative
Fibroscan	$\leq 7,1 \text{ kpa}$	$> 7,1 \text{ kpa}$
APRI	$< 0,4$	$\geq 0,95$
Forns	$< 4,2$	$> 6,9$
Fib-4	$< 1,45$	$> 3,25$

L'ensemble de ces données était rapporté sur une fiche d'exploitation (ci-jointe) appliquée pour chaque cas permettant ainsi d'analyser les différents paramètres.

5. ANALYSE STATISTIQUE :

Les données ont été saisies et codées sur un fichier Excel 8.0, l'analyse statistique a été réalisée au laboratoire d'épidémiologie, recherche clinique et santé communautaire de Fès à l'aide du logiciel SPSS V.17.

L'analyse s'est déroulée en 2étapes :

- Étape descriptive : description de l'échantillon étudié selon les caractéristiques sociodémographiques, épidémiologiques, clinico-biologiques et radiologiques.
- Étape analytique : la mesure de concordance entre les différents tests non invasifs (fibroscan et scores biologiques) en étudiant le coefficient KAPPA de Landis et Koch (106-107), cet indice est exprimé en valeur numérique correspondant à un degré d'accord entre les paramètres étudiés (Tableau 6).

Tableau 6 : Degré d'accord et valeurs de Kappa proposé par Landis et Koch

Accord	Kappa
Excellent	0,81-1
Bon	0,80-0,61
Modéré	0,60-0,21
Mauvais	0,20-0,0
Très mauvais	<0,0

L'analyse du degré de concordance à travers l'indice de kappa a nécessité un recours au même codage pour les différents scores biologiques et Fibroscan basé sur un résultat binaire « fibrose significative » « fibrose non significative » (tableau 5).

FICHE D'EXPLOITATION

- IDENTITÉ :

- ü Nom : IP :
- ü Sexe : Âge :
- ü État matrimonial : Nombre d'enfant :
- ü Niveau socio économique :
- ü Mutualiste : oui non
- ü Origine : Profession :
- ü Groupe sanguin :
- ü Poids : Taille : IMC :

- NEPHROPATHIE INITIALE :

- CO MORBIDITE :

- Diabète : oui non
- HTA : oui non
- Tuberculose : oui non
- Autres :

- ATCD M :

- Ictère : oui non
- Acupuncture : oui non
- MST : oui non
- Points de feu : oui non
- Tatouage : oui non
- Saignée : oui non
- Soins dentaire : oui non

- ATCD TRANSFUSIONNELS : oui non

- ATCD TOXIQUES :

- Tabagisme : oui non
- Alcoolisme : oui non
- Toxicomanie : oui non

DEROULEMENT DE L'HEMODIALYSE

- ü Date de la 1ère dialyse :
- ü Date de 1ère dialyse au centre :
- ü Durée totale en HD/sem:
- ü Nombre de séances/Sem :
- ü Durée des séances :

EXAMEN CLINIQUE

- ü Ictère : oui non
- ü HMG : oui non
- ü SMG : oui non
- ü asthénie : oui non :
- ü signes d'insuffisance hépato cellulaire : oui non
- ü Autres : TA avant la séance : ; après :

EXAMENS BIOLOGIQUES

1) Sérologies virales :

- ü AC HVC (+) avant l'arrivée au centre ; après
- ü PCR :
- ü Génotype :

2) bilan hépatique :

- ü GOT :
- ü PAL :
- ü GPT :
- ü bilirubine : total : direct
- ü GGT :

3) NFS :

ü Hb :

ü GB :

ü PLT :

ü TP :

4) Ionogramme sanguin:

ü Na⁺ :

ü K⁺ :

ü Ca⁺ :

ü Ph :

ü RA :

5) Fonction rénale :

ü Urée :

ü Créatinine :

6) Bilan lipidique :

ü Lipides : HDL :

LDL :

ü Cholestérol T :

ü TG :

7) Autres :

ü GAJ :

ü CRP :

ü Protidémie :

ü Uricémie :

ü Ferritinémie :

ü Albumine :

ü PTH :

ü Électrophorèse des protides

SCORES BIOLOGIQUES :

ü FORNS :

ü APRI :

ü FIB-4 :

ÉCHOGRAPHIE :

✓ Tronc porte dilaté : oui non

✓ Présence de la circulation collatérale : oui non

✓ Splénomégalie : oui non

Si oui : taille :mm

✓ Ascite : oui non

✓ Foie :

§ hétérogène

§ Homogène

§ Stéatose

✓ Echo-doppler abdominal :

§ Normal

§ Vitesse diminuée

§ Inversion de flux

§ Non faite

FIBROSCAN

1. Elasticité :.....Kpa

2. IQR :.....

3. Taux de réussite :.....%

FOGD

- Indication : Oui non
- Présence de VO : oui non
- Grade :
- Gastrographie hypertensive : oui non

IV. RÉSULTAT

1. PARTIE DESCRIPTIVE :

1.1 DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

- Prévalence de l'HVC :

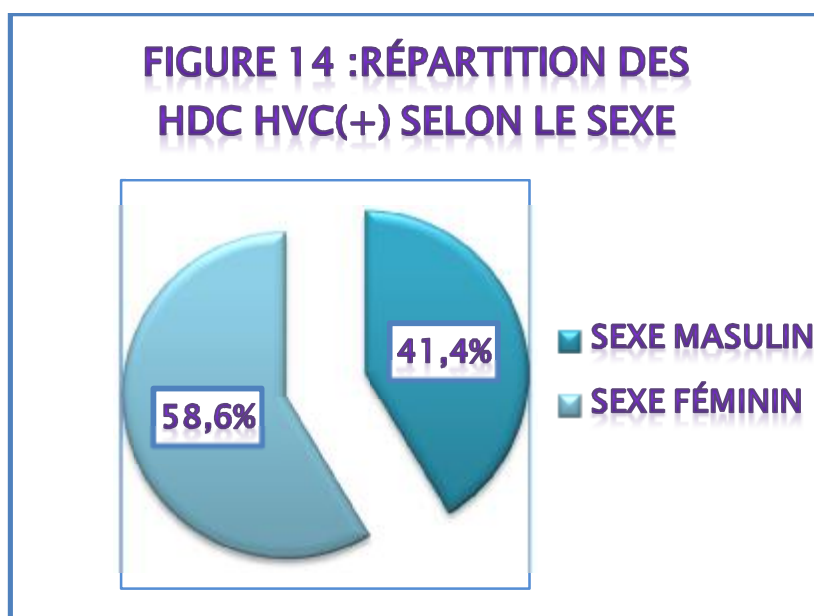
Au moment de la réalisation de notre étude la prévalence retrouvée était de 30,5%, soit 29 malades sur 95 hémodialysés chroniques (80 malades au centre de dialyse El Ghassani et 15 au centre de dialyse Ibn Elkhatib)

- Age :

L'âge moyen de nos patients était de 52.38 ans +/- 16.8 avec une médiane de 53 et des extrêmes allant de 23 et 81ans.

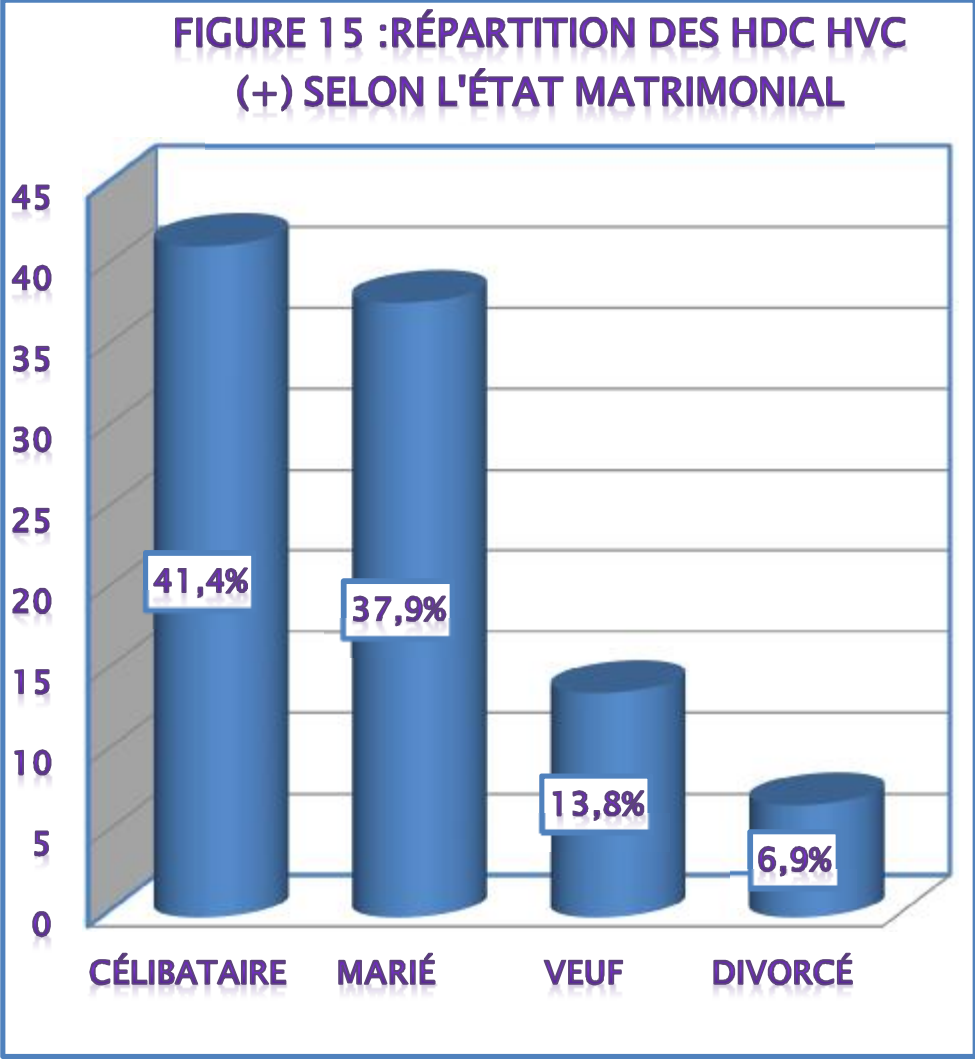
- Le sexe :

Dans notre série nous avons noté une légère prédominance féminine 58.6 % (n=17 malades) ; avec un sexe ratio de 1,41.



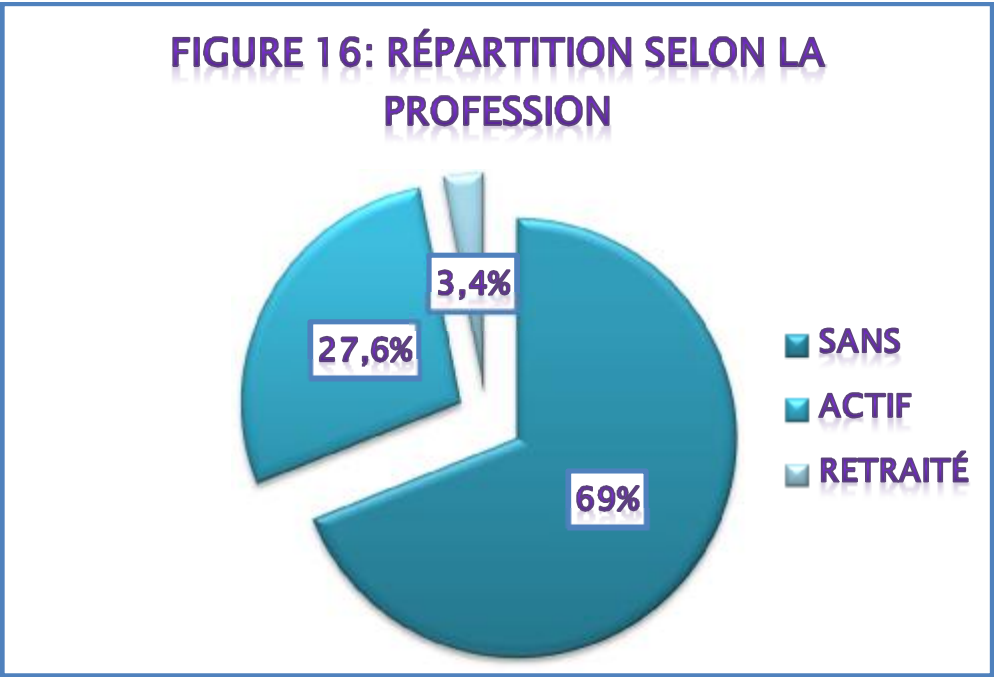
- État matrimonial :

Dans notre étude 41.4% de nos malades étaient des célibataires (n=12), 37.9% étaient mariés (n=11), 13.8% veufs (n=3), le reste divorcés.



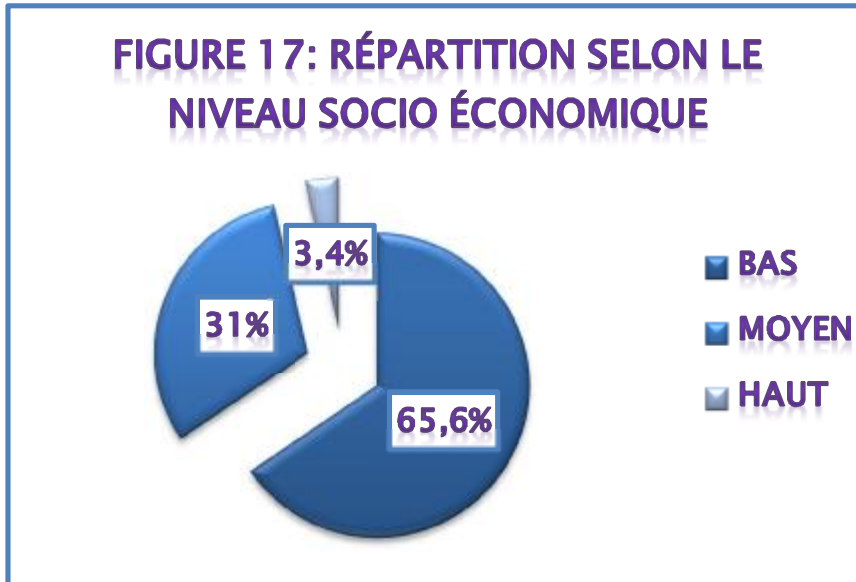
o Profession :

La plupart de nos malades 69% étaient sans profession, alors que seulement 27,6% était actif.



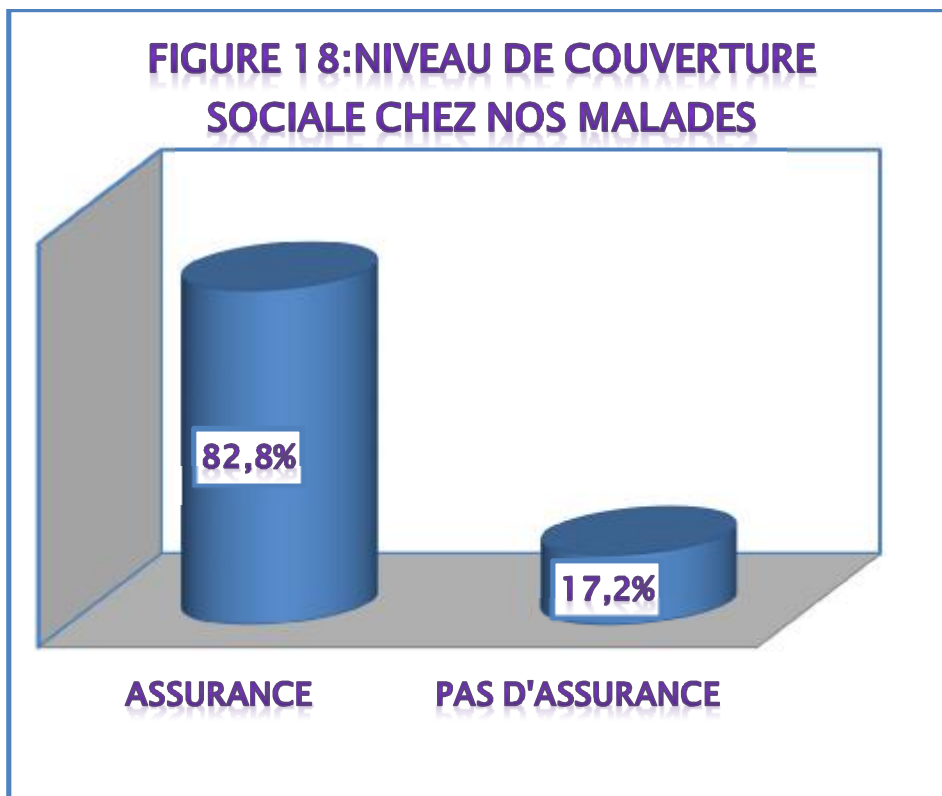
- Niveau socio économique :

La majorité des malades déclarent avoir un niveau socio économique bas soit 65.6%, alors que seulement 3.4% du haut niveau et 31% de moyen niveau.



- Couverture sanitaire :

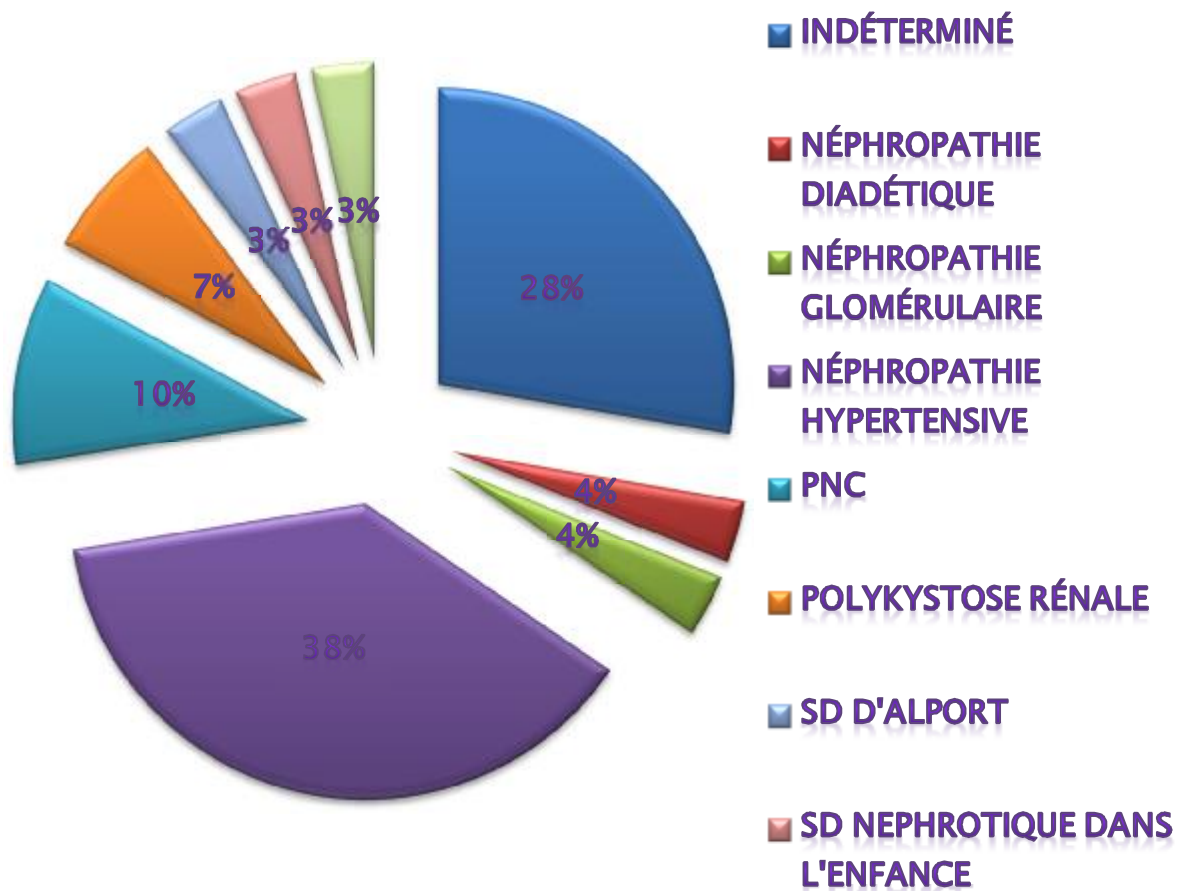
Dans notre étude 82 .8% des malades ont une assurance maladie CHIFAE, le reste soit 17 .2% sont sans couverture sociale.



1.2 NÉPHROPATHIE INITIALE :

L'étiologie la plus dominante de l'insuffisance rénale chronique terminale chez nos malades était la néphropathie hypertensive avec un pourcentage de 37.9% (soit 11 malades sur 29).

FIGURE 19: RÉPARTITION DES MALADES SELON LA NÉPHROPATHIE INITIALE



1.3 ANTÉCEDENTS

✓ Médicaux :

- HTA : Sur 29 cas étudiés on a trouvé 15 malades ayant comme antécédent l'HTA soit 51,7%.
- Diabète : Il a été retrouvé chez un seul malade soit 3,4% de total de notre population.
- Tuberculose : 3 malades ont présenté dans leurs antécédents une Tuberculose pour laquelle ils ont reçu un traitement.
- Autres :
 - 4 malades ont une cardiopathie non documentée
 - 4 autres malades ont des antécédents ophtalmologiques

✓ Antécédents chirurgicaux

Un seul malade a bénéficié d'une transplantation rénale avec retour en dialyse 5 ans après. Cinq malades avaient des antécédents chirurgicaux divers.

✓ Antécédents toxiques

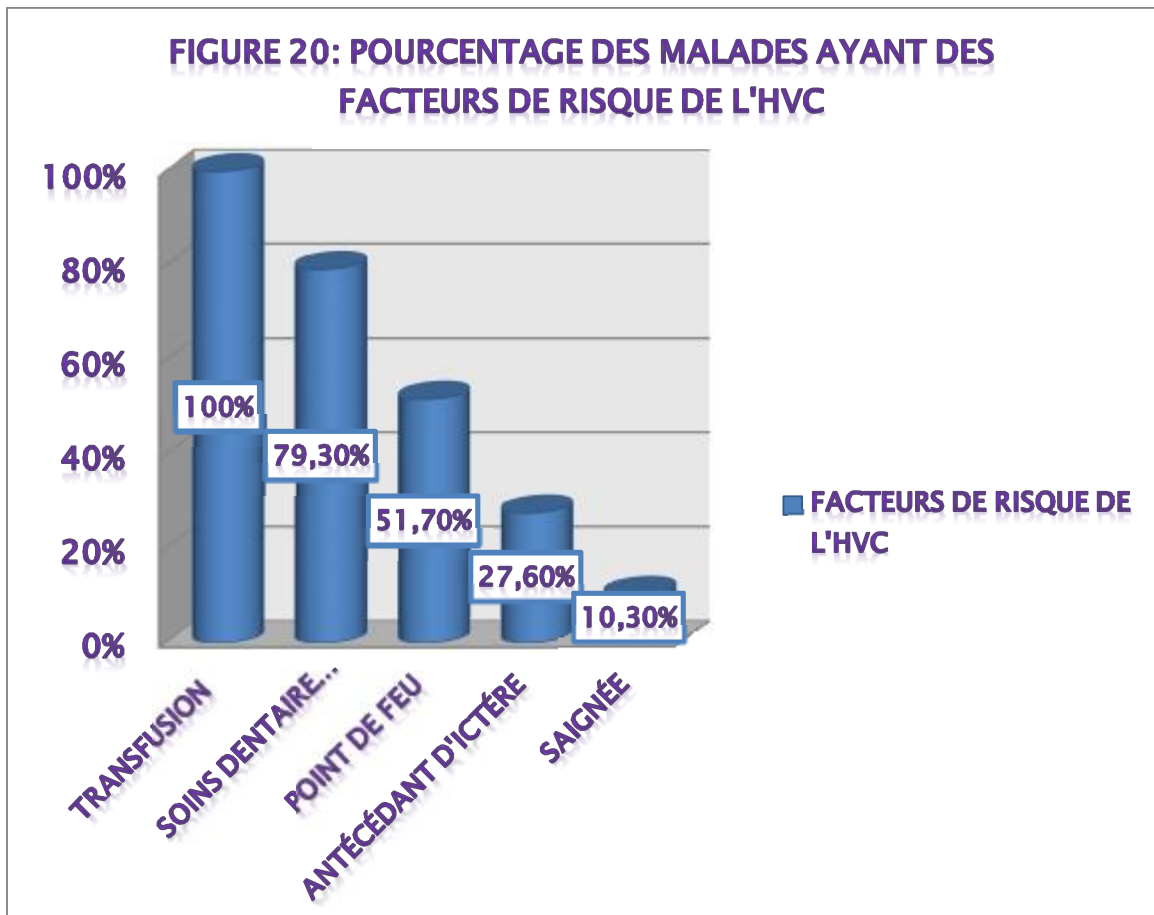
- 20,7% des patients ont déclaré être tabagique actif.
- 13,8% avaient des antécédents d'alcoolisme.
- 1 seul malade avait des antécédents de cannabisme.

1.4 FACTEURS DE RISQUES DE L'HVC :

La recherche d'antécédent ainsi que les facteurs de risques liés à hépatite virale C a aboutit aux résultats suivants :

- 8 malades avaient un antécédent d'ictère dans leur enfance soit 27,6% du total ;
- 23malades sur 29 ont eu des soins dentaires non médicalisé soit 79,3% du total.

- 15 malades ont subi des points de feu et 3 des saignés soit respectivement 51,7 % et 10,3% ;
- Aucun malade n'a déclaré avoir des antécédents de MST, tatouage ou d'acuponcture.
- Tous les cas de notre étude ont bénéficié d'au moins une transfusion sanguine.



1.5 MODALITÉ DE DIALYSE :

Les deux tiers des malades bénéficient de trois séances par semaine alors que le tiers restant bénéficie de deux séances par semaine.

La moyenne de durée de séance d'hémodialyse est de 4h30 soit une durée moyenne de dialyse par semaine de 9h avec des extrêmes allant de 8h à 12h.

La durée moyenne en hémodialyse était de 102 mois avec des extrêmes allant de 13 mois au 230 mois.

1.6 EXAMEN CLINIQUE :

- Lors de l'examen clinique de nos malades 13,8% avaient une hépatomégalie (soit 4 /29) ; 6,9% avaient une splénomégalie (soit 2/29) et la majorité des cas étaient asthénique soit 58,6%. Aucun malade ne présentait ni ictère ni signe d'insuffisance hépato cellulaire.
- Index de la masse corporelle : La médiane des IMC de nos malades était de 23kg/m² avec des extrêmes allant de 15 à 29kg/m².

1.7 TRANSMISSION DE L'HVC :

Une recherche approfondie aux archives des malades a montré que 27.6% des malades sont admis au centre actuels avec une sérologie virale C (+) ; tandis que 58.6% l'ont positivé après mais on n'a pas pu identifier leur date exacte de séroconversion ; le reste (soit 4 malades) n'avait pas de sérologie initiale pour trancher est ce que c'est avant ou après leur arrivée au centre.

1.8 BILAN BIOLOGIQUE :

Les moyennes des bilans biologiques ainsi que leur écart type, minimum et maximum sont résumées au tableau 4 :

Tableau 7 : résultats du bilan biologique.

Caractéristiques biologiques		Moyenne	Étendue
Bilan hépatique	GOT (U/l)	28,4±16,3	[4 ; 72]
	GPT (U/l)	27,3±21	[2 ; 78]
	GGT (U/l)	47±33	[9 ; 137]
	PAL (U/l)	203,7±180,5	[41 ; 845]
	Bilirubine T (g/dl)	5,9±1,2	[3 ; 8]
	Albumine (g/l)	38,8±3,9	[30 ; 45]
NFS & TP	Hb (g/dl)	10,12±2,65	[4,5 ; 15,8]
	GB (10 ³ U/l)	6,278±2,091	[1,740 ; 10,58]
	Plaquettes (10 ⁹ /l)	181,9±44,6	[79 ; 252]
	TP (%)	74,6±17,1	[52 ; 100]
Fonction rénale & ionogramme sanguin	Urée (g/l)	1,46±1,8	[0,47 ; 11]
	Créat (mg/l)	98,7 ±28,5	[50 ; 156]
	Na ⁺ (mmol/l)	137,3±4,2	[132 ; 149]
	K ⁺ (mmol/l)	5,14±0,7	[4 ; 7,4]
	Ca ⁺ (mmol/l)	94,2±6	[83 ; 106]
	Ph (mmol/l)	36,8±16,6	[8 ; 86]
	RA (mol /l)	23,3±5,2	[14 ; 33]
Bilan lipidique	LDL (g/l)	0,8±0,2	[0,44 ; 1,24]
	HDL (g/l)	0,38±0,09	[0,21 ; 0,65]
	Ch T (g/l)	1,36±0,34	[0,32 ; 2,03]
	TG (g/l)	1,3±0,5	[0,39 ; 2,60]

1.9 SCORES BIOLOGIQUES

▼ APRI

Pour déterminer la fibrose significative les résultats du calcul du score étaient comme suit :

18 malades avaient un APRI < 0,5 ce qui définit une fibrose non significative (< F2) ; tandis que seulement 3 malades avaient un score $\geq 1,5$ ce qui est en faveur de fibrose significative ($\geq F2$) ; le reste soit 8 malades avaient un score ininterprétable (zone indéterminée).

Pour le diagnostic de cirrhose (F4) 21 malades avaient un score ≤ 1 ce qui selon ces résultats élimine une cirrhose et seulement deux malades avaient une cirrhose avec un APRI ≥ 2 , le reste soit 6 malades étaient dans la zone indéterminée.

▼ Forns

Dans notre étude 9 malades avaient un Forn's > 6,9 (fibrose significative) ,5 malades avaient un forn's < 4,2 (fibrose non significative) ; le reste avaient des résultats intermédiaires.

▼ Fib-4

Pour détecter une fibrose minime (< F3) le Fib-4 était < 1,45 chez 12 malades ; tandis que cinq cas avaient un Fib-4 > 3,25 ce qui détermine une fibrose sévère (> F3), le reste des résultats était ininterprétables.

Le tableau ci-dessous résume la moyenne et l'écart-type des résultats obtenus pour chaque score en fonction de son interprétation.

Tableau 8 : résultats des moyennes et écart type de nos scores en fonction de leur interprétation

interprétation scores	Fibrose significative	Fibrose non significative	Zone indéterminée
APRI	1,52±0,5	0,24±0,1	0,57±0,1
Forns	8,6± 1,15	2,84±1,43	5,27±1,4
Fib-4	4,17±1,8	0,9±0,3	2,12±0,6

1.10 BILANS RADIOLOGIQUES :

✓ ECHOGRAPHIE-DOPPLER :

Sur l'ensemble des malades ayant bénéficié d'écho doppler (22 malades), 4 avaient des signes d'HTP (soit une splénomégalie, une ascite, une diminution du flux au doppler) ou des signes d'insuffisance hépatocellulaire.

✓ FIBROSCAN :

D'après les résultats de fibroscan, 6 malades avaient une fibrose significative plus précisément sévère F4, soit 27.3% ceci on considérant un seuil 12.5kpa comme prédictif de fibrose sévère. Le reste des malades avaient une fibrose minime F1 (inférieur à 7.1kpa), il n'y avait pas de résultats intermédiaires.

1.11 BILAN ENDOSCOPIQUE FOGD :

Après une étude clinico-biologique et radiologique bien conduite de toute notre population, 9 malades (31%) étaient cirrhotiques d'où l'indication d'une FOGD à la recherche de complications.

Parmi ces 9 malades 3 ont bénéficié d'une FOGD, le reste est en cours. Parmi ces 3 malades, 2 avaient des VO stade 1 ou 2 +/- gastropathie hypertensive.

2. Partie analytique :

Après une étude descriptive de tous les paramètres recueillis y compris les scores biologiques de forns, APRI et Fib-4, nous avons procédé à une mesure de la concordance entre ces différents scores et le fibroscan pour l'évaluation de fibrose significative (F2F3F4) et les résultats étaient comme suit :

Tableau 9 : Résultats de la mesure de concordance entre les différents scores et fibroscan pour l'évaluation de la fibrose significative

Scores	kappa	Accord
APRI-Forns	0.088	Mauvais
APRI-Fib 4	0.492	modéré
Forns-Fib 4	0.322	modéré
Fibroscan-APRI	0.432	modéré
Fibroscan-Fib 4	0.273	modéré
Fibroscan-Forns	0.476	modéré

V. Discussion

Jusqu'à la fin du XXème siècle, les outils diagnostiques pour l'hépatologue ont été l'examen clinique ; à la recherche d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, de signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale ; les bilans sanguins ; l'échographie abdominale ; l'endoscopie digestive et la ponction-biopsie hépatique (PBH). Ces outils permettaient le diagnostic de la fibrose hépatique, de la cirrhose, et l'appréciation de la gravité de la maladie hépatique (score de Child-Pugh, présence de varices œsophagiennes, carcinome hépatocellulaire). Cependant la PBH est un examen invasif, nécessitant une hospitalisation de jour, ne pouvant être répétée de façon rapprochée, dont la morbidité et la mortalité ne sont pas nulles. De ce fait, cet examen n'était pas systématiquement réalisé dans le cadre du bilan d'une hépatopathie chronique. Les principales indications de la PBH étaient une suspicion de cirrhose (quelle que soit l'étiologie de l'hépatopathie chronique) ou le bilan pré thérapeutique d'une hépatite chronique virale. Ainsi, le Diagnostic de la fibrose hépatique n'était effectué que chez une minorité de malades.

Au début du XXI ème siècle, sont apparus les scores non invasifs sanguins de fibrose hépatique et le FibroScan qui ont permis de révolutionner la prise en charge des malades atteints d'hépatopathie chronique. De plus, ces méthodes non invasives permettent d'envisager le dépistage à grande échelle des maladies hépatiques.

En 2007, la Haute Autorité de santé vient de recommander soit la PBH, le FibroTest, ou le FibroScan dans la prise en charge initiale d'une hépatite virale C chronique sans comorbidité (108), ces recommandations étaient actualisées en 2008 en mettant à la disposition des hépatologues deux autres outils diagnostiques qui sont le fibromètre et l'hepascor(109).

En effet l'hépatite virale C est parmi les hépatopathies chroniques les mieux étudiés dans la littérature jusqu'à aujourd'hui. Une Méta-analyse (110) publiée très récemment (2011) a inclus les plus importantes publications sur la performance du fibroscan dans l'évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C chronique, en comparant sa sensibilité et sa spécificité dans chaque étude que ce soit dans le diagnostic de fibrose significative ($\geq F2$) ou de cirrhose (=F4) ainsi que leur seuils respectifs. Les résultats sont résumés au tableau ci-dessous (tableau 8).

Sur la base de cette Méta-analyse il y avait une bonne corrélation entre élasticité du foie mesurée par le Fibroscan et le degré de fibrose sur PBH dans toutes les études, on conclut que cet examen est performant dans le diagnostic de fibrose significative mais son très grand intérêt réside dans le diagnostic de la cirrhose vu son excellente sensibilité et spécificité.

Tableau 10 : caractéristiques et performance du fibroscan dans les différentes études incluses dans la méta-analyse(110)

Auteurs	Nombre de malade	Pathologie	Age	IMC	Fibrose significative F ≥ 2			Cirrhose F=4		
					sensibilité	spécificité	seuil d'élasticité	sensibilité	spécificité	seuil d'élasticité
Castera 2005	193	HVC	51	25	0,67	0,89	7,1	-	-	-
Faucher 2006	354	toutes hépatopathies	50	24,5	0,64	0,85	7,2	0,77	0,97	17,6
De lendighen2006	77	HVC-HIV	42,4	22,4	0,93	0,18	4,5	0,88	0,96	14,5
Fraquelli 2007	200	toute hépatopathie	-	24,8	0,72	0,84	7,9	-	-	-
Kettaneh 2007	935	HVC	48,4	24,5	0,63	0,83	-	0,84	0,85	-
Lewin2007	54	HVC	56,4	24,7	0,87	0,74	8,7	-	-	-
Ogawa 2007	103	HVC:83 HVB :20	-	-	0,81	0,77	-	0,78	0,82	-
Chang 2008	120	toutes hépatopathies	49,5	24	0,83	0,85	9	0,92	0,82	16
Arena 2008	161	HVC	50,6	23,5	0,83	0,82	10,8	0,91	0,94	14,8
Harada 2008	60	HVC	63,1	23,9	0,9	0,91	9,9	1	0,98	26,5
Lupsor 2008	324	HVC	48,4	26,5	0,76	0,83	7,4	0,87	0,9	11,8
Masuzaki 2008	394	HVC	68,2	22,9	-	-	-	0,79	0,81	15,9
Sporea 2008	199	HVC	49,8	-	0,6	0,93	6,8	-	-	-
verveer 2008	73	HVC	-	-	0,59	0,76	7	-	-	-
castera 2009	310	HVC	51,7	25,1	-	-	-	0,83	0,95	12,5
Degos 2009	913	HVC	-	-	0,9	0,31	5,1	0,71	0,9	13,4
Reiberger 2009	151	toutes hépatopathies	46	-	0,71	1	7,2	0,9	0,79	12,1
Nitta 2009	165	HVC	57	-	0,81	0,8	7,1	0,62	0,91	16,9
Wong 2009	364	HVC:214 HVB :88	50,8	24,4	0,7	0,83	9,5	0,79	0,85	12

La liste des articles publiés concernant la performance de nouveaux marqueurs sériques pour le diagnostic de la fibrose hépatique ou de la cirrhose ne cesse de s'allonger ; pour l'hépatite virale C chronique les scores les plus étudiées sont le fibrotest, le fibrometre, l'hépascore, l'APRI, le Fib-4 et Forns. Dans notre étude nous avons choisi de calculer ces 3 derniers scores vu leur disponibilité (formules non brevetés comme le fibrotest et fibrometre) et leur facilité de réalisation puisqu'ils reposent sur des marqueurs facile à doser. Le tableau 9 résume les résultats des principales études publiés en rapportant la sensibilité et la spécificité, l'AUROC, VPN et VPP de chaque score par rapport à la PBH.

En effet la plupart des études ont montré que l'APRI avait une VPN importante pour éliminer la fibrose significative et surtout la cirrhose ; quand au Fib-4 son intérêt majeur était de détecter les malades ayant une fibrose sévère ou cirrhose ; enfin le score Forns était surtout performant pour éliminer une fibrose minime ou non significative.

Tableau 11 : performance des scores biologique non invasifs pour le diagnostic de fibrose significative et cirrhose

score	Auteurs		Fibrose sigificative					Cirrhose				
			sensibilité	specificité	VPP	VPN	AUROC	sensibilité	specificité	VPP	VPN	AUROC
APRI	Wai et al (76)	2003	41	95	64	90	0,88	-	-	93	98	0,94
	Cales et al (111)	2005	-	-	-	-	0,79	-	-	-	-	-
	Bourliere et al (112)	2006	22	95	63	76	0,71	38	96	96	40	0,81
	Parise et al(113)	2006	85	66	-	-	0,82	73	81	-	-	0,84
	De Ledinghen et al (114)	2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,73
	Halfon et al (115)	2007	77	66	61	80	0,76	100	83	18	100	0,92
	Leroy et al (116)	2008	39	95	88	62	0,79	-	-	-	-	0,86
	Boursier et al (117)	2008						85	62	62	85	0,85
	Cales et al (118)	2008	62	83	80	67	0,78	-	-	-	-	0,84
Fib-4	Sterling et al (86)	2006	70	74	42	71	0,8					
	De Ledingh et al (114)	2006						-	-	-	-	0,73
	Vallet-Pichard et al (88)	2007	74	80	82	95	0,85					
	Cales et al (118)	2008	74	72	74	71	0,80	-	-	-	-	0,87
	Mallet et al (119)	2009	71	73	52	86	0,81	-	-	-	-	0,87
	Lee et al (120)	2010						-	-	-	-	0,71
Forns	Forn et al (83)	2002	94	51	40	96	0,78					
	Cales et al (111)	2005	-	-	-	-	0,82					
	Bourliere et al (112)	2006	30	96	65	83	0,76					
	Koda et al (121)	2007	-	-	-	-	0,79					

Toutes les études de performance diagnostique des marqueurs non invasifs et de fibroscan ont été faites par comparaison à la PBH, seul outil disponible jusqu'à présent pour évaluer la fibrose hépatique. Or, la performance de la PBH pour le diagnostic de la fibrose significative est modérée (aire sous la courbe ROC d'environ 0,80) (122). Ainsi, il est difficile de définir avec précision la performance des marqueurs non invasifs pour le diagnostic de fibrose significative, puisque même la technique de référence est imparfaite.

Récemment l'intérêt de la PBH pour évaluer les différents stades de fibrose a été sujet de discussion, car elle ne permet d'analyser qu'un petit échantillon de tissu hépatique représentant 1/50 000ème du volume total du foie, or les critères d'acceptabilité récents recommandent des fragments d'au moins 25mm ; cependant en essayant d'atteindre cet objectif en augmente le risque de complications(122,123).

Chez les hémodialysés chroniques porteurs d'hépatite virale C, ce risque de complications est beaucoup plus important, essentiellement les complications hémorragiques que présente cette population suite aux troubles d'hémostase qu'ils peuvent avoir, et qui peuvent être une contre indication formelle à la réalisation de PBH.

Les différents scores non invasifs ainsi que le fibroscan ont été principalement étudiés et validés dans l'hépatite chronique C sans comorbidité, néanmoins très peu d'études ont été appliquées chez cette population particulière qui est les hémodialysés chroniques.

Une 1ère étude(124) s'est intéressée au rapport ASAT / ALAT comme marqueur non invasif de la fibrose hépatique chez 49 HDC atteints d' HVC en le comparant

avec la PBH, cet indice avait une bonne corrélation avec la PBH pour l'évaluation de la fibrose significative et la cirrhose.

Une autre étude (81), réalisée en 2007, chez 203 malades HDC infecté par le VHC, avait pour objectif d'évaluer la performance du score APRI chez cette population particulière. En effet l'APRI est basé sur l'expression de phénomènes physiopathologiques liés à la fibrose elle-même, or cette physiopathologie semble être influencée par différents facteurs liés à l'IRCT. Pour ces raisons Leonardo .L a ajusté les valeurs seuil de l'APRI en l'adaptant aux HDC. Ainsi un seuil $< 0,4$ avait une VPN de 93% pour éliminer une fibrose non significative F0 F1, et un seuil $\geq 0,95$ était en faveur d'une fibrose significative avec une VPP de 66% et une aire sous la courbe ROC de 0,801, en outre un seuil $\leq 0,55$ élimine la présence d'une cirrhose avec une VPN de 99%. En conclusion, si l'indication de la PBH se limite aux malades ayant un score APRI intermédiaire entre $[0,4 - 0,95]$, 52% des PBH pourraient être évités, En pratique si la PBH est réservée aux malades ayant un $APRI \geq 0,4$, 44% des biopsies pourraient être évité avec une marge d'erreur assez acceptable 7%.

Dans une 2ème étude plus récente (publiée en 2010), Chen-Hua Liu (82) a étudié 279 patients hémodialysés atteints d'HVC. Une analyse multi variée a montré que l'APRI était un facteur prédictif indépendant (odds ratio : 1,08 ; Intervalle de confiance : $[1,03-1,13]$; $p : 0,003$) de la fibrose hépatique significative (F2-F4 de METAVIR) et dont l'AUROC était de 0,83. Par l'adaptation judicieuse des niveaux seuils de l'APRI, presque la moitié des malades avec biopsie hépatique ont pu être correctement diagnostiquée, ce qui rejoint les résultats de l'étude précédente quant à la possibilité de diminuer le recours à la PBH dans ce contexte.

Concernant le Fibroscan, une étude très récente publiée le 10 mars 2011(104) réalisée sur 284 patients HDC atteint d'hépatite virale C a montré l'intérêt de cet examen pour le diagnostic de la fibrose significative en le comparant avec l'APRI et

en se référant à la PBH comme examen standard pour l'évaluation de la fibrose hépatique. En effet l'aire sous la courbe ROC du Fibroscan était plus grande que celle de l'APRI pour prédire les patients avec une fibrose hépatique significative (\geq F2) (0,96 versus 0,84, $P < 0,001$), ceux qui ont une fibrose hépatique avancée (\geq F3) (0,98 versus 0,93, $P = 0,04$), et ceux atteints de cirrhose (F4) (0,99 contre 0,92, $P = 0,13$) en utilisant respectivement les seuils suivants 5,3 ; 8,3 et 9,2. En conclusion le Fibroscan est meilleur que l'APRI pour évaluer la gravité de la fibrose hépatique et peut réduire considérablement le recours à la PBH chez les patients hémodialysés chroniques. Ces résultats concernant l'intérêt du Fibroscan dans l'évaluation de la fibrose hépatique chez l'hémodialysé chronique ayant une hépatite C chronique était, logiquement, attendus car cet examen a été validé dans l'évaluation de l'élasticité hépatique dans la population générale et il n'y a pas de raison pour qu'il ne soit pas performant chez l'hémodialysé chronique. En effet, il n'y a pas de données scientifiques qui ont rapporté une modification de l'élasticité hépatique au cours de l'insuffisance rénale chronique ou chez les malades hémodialysés chroniques.

Nous avons réalisé une étude transversale, portée sur 29 sujets HDC porteurs d'hépatite virale C, suivis aux centres de dialyse El Ghassani et koukar, dans le but de comparer les différentes méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique (fibroscan et scores non invasifs).

Dans notre étude aucune PBH n'a été réalisée vu ses contre indications, cependant la plupart des malades ont bénéficié d'un fibroscan (sauf 7), les scores APRI, Forns et Fib-4 ont été calculés pour tous les malades, ce qui a permis une évaluation de la fibrose hépatique chez tous ces sujets.

Vu que nous n'avons pas pu réaliser la PBH qui reste l'examen de référence recommandé jusqu'au là, nous avons procédé à la comparaison entre les résultats

des différents tests par la mesure de leur concordances respectives (indice Kappa). Les résultats les plus concordants étaient ceux de l'APRI et Fib-4, suivi de ceux du Fibroscan et Forns, puis Fibroscan et APRI. Ces concordances étaient toutes classées modérées ce qui est encourageant vu le faible effectif et les données manquantes dans notre étude. Par ailleurs nous avons observé une mauvaise concordance entre APRI et Forns.

Selon les données de la littérature, APRI était le score le mieux étudié chez les HDC et ces performances étaient prouvées sur 2 études successives ; dans notre étude nous avons comparé le Fibroscan par rapport à l'APRI, les résultats étaient concordants chez 9 malades sur 11 quant à l'élimination de fibrose non significative.

Dans notre série 9 patients avaient une cirrhose confirmée par l'échographie ou par les données clinico-biologiques (signes cliniques d'HTP, TP bas et une thrombopénie < 150000) 8 malades ont bénéficié d'un fibroscan dont les résultats ont objectivé une fibrose sévère chez 5 malades, soit une VPP de 62,5%. Très probablement avec un effectif plus grand la VPP serait meilleure. Ces résultats rejoignent les données de la littérature.

Les résultats de l'APRI chez nos malades cirrhotiques étaient indéterminés (zone intermédiaire entre 0,55 et 1) chez 6 patients, alors que seulement deux résultats étaient en faveur de cirrhose.

Le Fib-4 a classé 4 malades sur 9 comme étant des porteurs de fibrose sévère ($\geq F3$), un seul résultat était non concordant, le reste était dans la zone intermédiaire (entre 0,45 et 3,25).

La principale limite de notre étude était le faible effectif de l'échantillon ainsi que la non coopération de certains malades ce qui a aboutit à des données manquantes. Cependant cette étude peut être relancée en recrutant d'avantage de

malades provenant d'autres centres de dialyse à l'échelle régionale et ce jusqu'à obtention d'un nombre suffisant de malades pour répondre aux objectifs (au moins 50 malades) selon le calcul de nombre de sujets nécessaires réalisé au service d'épidémiologie de Fès.

Les performances du fibroscan ainsi que des scores non invasifs chez les hémodialysés chroniques méritent d'être plus étudiées car ce sont des examens simples, peu coûteux, reproductibles et surtout non invasifs permettant d'évaluer la fibrose, de poser une éventuelle indication thérapeutique, et surtout de dépister les malades ayant une cirrhose nécessitant chez cette population une prise en charge particulière (double transplantation rénale et hépatique).

CONCLUSION

L'hépatite virale C demeure la principale infection virale chez les hémodialysés chroniques. Elle constitue clairement un problème de santé publique chez cette population par sa prévalence élevée, son risque d'évoluer vers la chronicité et de développer une cirrhose et un hépato carcinome et par le risque de contamination des hémodialysés chronique sains traités au sein du même centre d'hémodialyse.

Dans notre étude nous avons retrouvé une prévalence de 30,5% ce qui reste assez élevée. Un dépistage systématique ainsi que l'application stricte et rigoureuse des Règles d'Hygiène Universelles pouvaient diminuer considérablement voire éviter la transmission du virus chez cette population.

La relative pauvreté des manifestations cliniques de cette infection virale en fait une affection dangereuse. En effet la prévalence des malades ayant une cirrhose retrouvée au moment de réalisation de ce travail était de 31% ce qui peut témoigner de la sévérité de l'atteinte hépatique secondaire à l'infection virale C chez ce groupe de malades d'où la nécessité d'évaluer l'état de fibrose du foie chez tous les malades infectés par le VHC afin de tracer une stratégie de prise en charge adaptée.

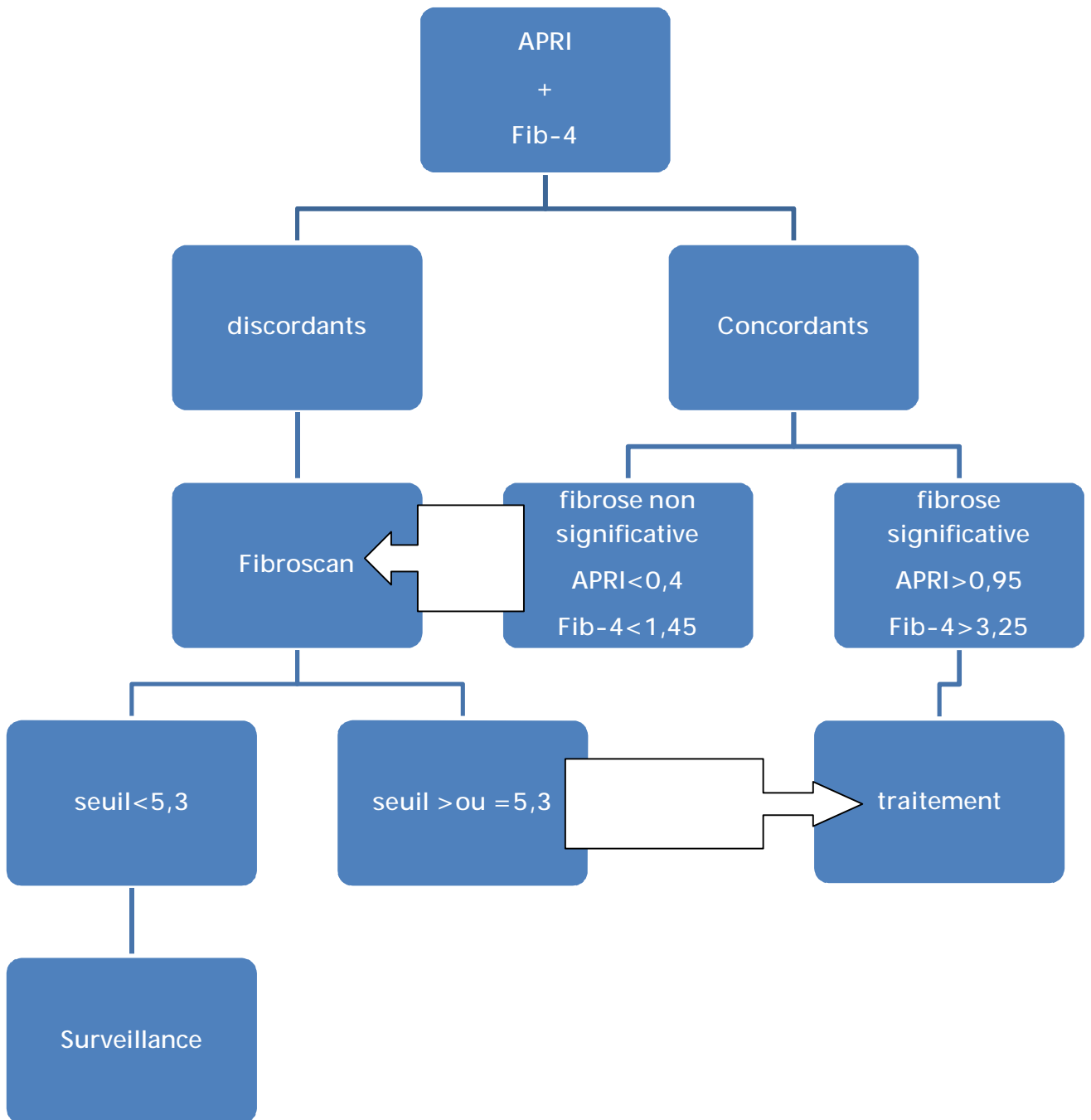
La PBH avec l'analyse histologique a longtemps représenté le gold standard pour évaluer la fibrose hépatique, Cependant elle est grevée d'une morbidité et mortalité assez importante en particulier chez l'hémodialysé chronique. Au cours de cette dernière décennie, plusieurs méthodes non invasives ont été développées dont la mieux étudié est l'élastométrie hépatique qui peut être actuellement considérée comme véritable « stéthoscope hépatologique », s'y ajoutent les scores biologiques non invasifs comme le score APRI, Forns et Fib-4. Ces différents tests non invasifs étaient étudiés essentiellement chez les patients ayant une hépatite virale C sans comorbidité, cependant très peu d'études ont été réalisées sur les hémodialysés chroniques.

Notre étude est la 1^{ère} à être réalisée dans ce contexte au Maroc. Dans ce travail nous avons comparé les différents tests non invasifs en mesurant la concordance entre eux (indice Kappa), Les résultats les plus concordants étaient ceux de l'APRI et Fib-4, suivi de ceux du Fibroscan et Forns, puis Fibroscan et APRI. Ces concordances étaient toutes classées modérées. En effet la combinaison de ces différents tests semblait avoir un meilleur apport dans l'évaluation de la fibrose hépatique ce qui mérite plus de recherches.

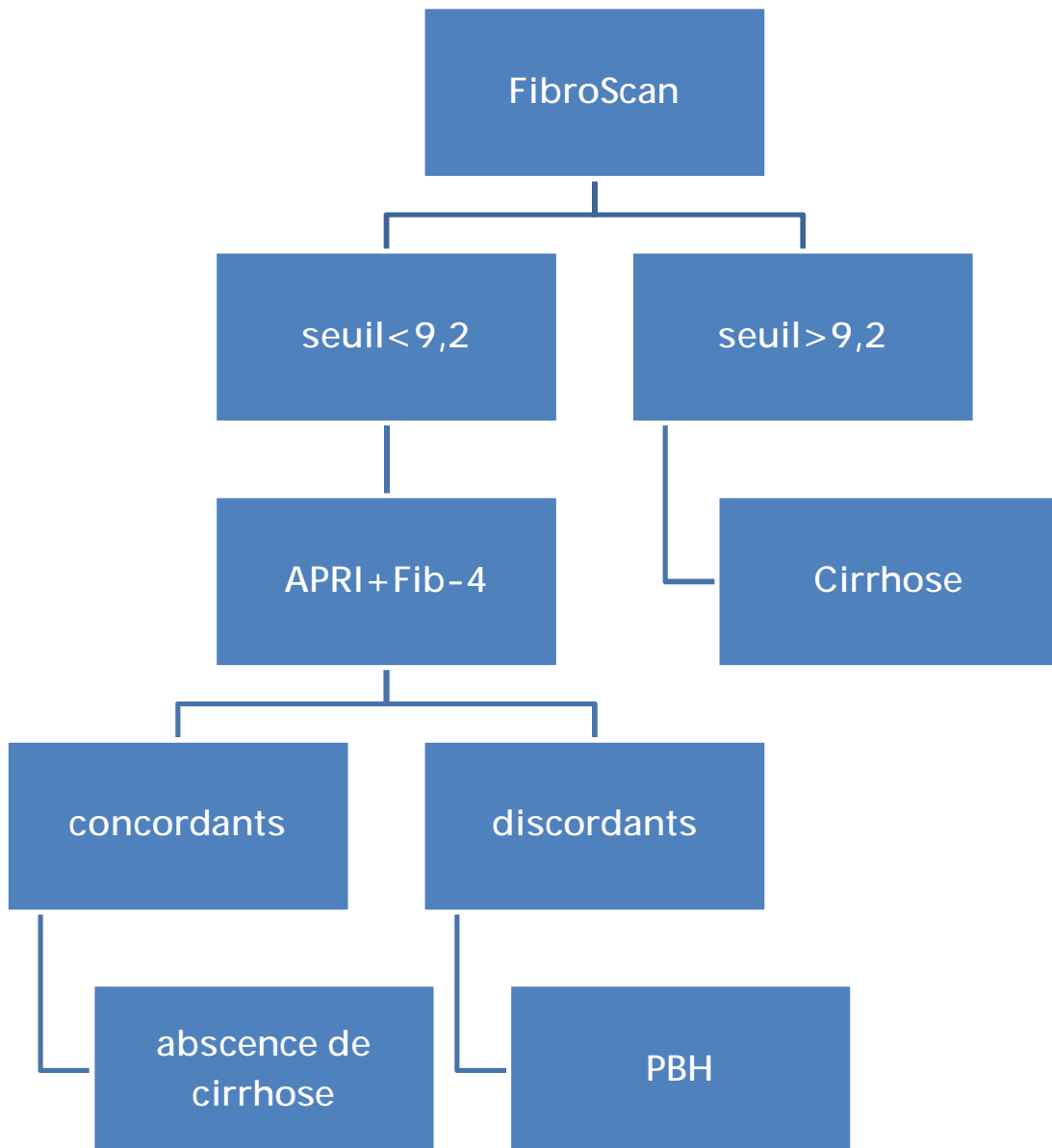
Les marqueurs sériques et le Fibroscan ouvrent une nouvelle ère dans la prise en charge des hépatites virales C en particulier chez les hémodialysés chroniques. Cependant, ce sont des examens diagnostiques qui doivent respecter certaines règles d'utilisation et d'interprétation pour éviter tout diagnostic erroné.

En fin de ce travail nous proposons les algorithmes suivants pour le diagnostic de fibrose significative et cirrhose.

Algorithme proposé pour évaluer la fibrose significative



Algorithme proposé pour évaluer la cirrhose



Résumé

Évaluation non invasive de la fibrose hépatique chez les hémodialysés chroniques porteurs d'hépatite virale C : Expérience du CHU Hassan II Fés

L'hépatite virale C (HVC) demeure la principale infection virale chez les hémodialysés chroniques (HDC). Elle constitue clairement un problème de santé publique chez cette population par sa prévalence élevée, son risque d'évoluer vers la chronicité et de développer une cirrhose et un carcinome hépato-cellulaire.

La ponction biopsie hépatique, malgré son caractère invasif, est restée longtemps le « gold standard » pour l'évaluation de la fibrose hépatique virale C chez les patients atteints d'hépatite virale C, quoique chez les hémodialysés chroniques, ses complications restent assez importantes et pouvant souvent contre indiquée la ponction hépatique transcutanée.

Plusieurs méthodes alternatives non invasives ont été développées ; surtout au cours de cette dernière décennie, pour évaluer la fibrose du foie dont le fibroscan et les scores biologiques. Ces derniers ont prouvé leur intérêt chez les malades atteints d'hépatite virale C avec fonction rénale normale mais peu d'études ont ciblé leurs performances chez les hémodialysés chroniques

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la fibrose hépatique chez les HDC atteints d'HVC par le fibroscan et les scores biologiques APRI, Fib-4 et Forns en étudiant leur concordance.

Matériel et méthodes : étude transversale incluant tous les malades hémodialysés chroniques adultes infectés par le virus d'hépatite C et suivis dans deux centres d'hémodialyse : Centre d'hémodialyse El Ghassani et centre d'hémodialyse Ibn El Khatib.

Nous avons procédé à une étude descriptive de toutes les données épidémiologiques, clinico-biologiques et radiologiques, puis analytique en mesurant la concordance entre Fibroscan et scores biologiques (APRI, Forns, Fib-4).

Résultats : Les résultats les plus concordants étaient ceux de l'APRI et Fib-4, suivi de ceux du Fibroscan et Forns, puis Fibroscan et APRI. Ces concordances étaient toutes classées modérées. Par ailleurs nous avons observé une mauvaise concordance entre APRI et Forns.

Conclusion : Nos résultats étaient assez encourageant pour évaluer la fibrose hépatique chez les HDC vu le faible échantionnage et les données manquantes dans notre étude cependant elle reste un premier pas pour d'autres études recrutant plus de malades et élargies sur le plan régional et national.

Abstract

Noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic hemodialysis patients with hepatitis C virus: Experience of the Fes University Hospital Hassan II

Hepatitis C virus (HCV) remains the leading viral infection in chronic hemodialysis patients (HDC). It is clearly a public health problem in this population by its high prevalence, the risk of developing chronic and develops cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Liver biopsy, despite its invasive nature, has long been the gold standard for assessing liver fibrosis in HCV patients with viral hepatitis C with normal renal function, although its complications in hemodialysis patients remain fairly important cons can often indicated the percutaneous liver biopsy.

Several alternative methods have been developed non-invasive, especially in the last decade to predict liver fibrosis which FibroScan and biological scores. They have proven their interest in patients with hepatitis C virus with normal renal function but few studies have focused on their performance in this particular population which are chronic hemodialysis

The main objective of our study was to assess liver fibrosis in HCV by HDC suffering from FibroScan and biological scores APRI, Forns and Fib-4 while studying their correlation.

Materials and methods: Transverse study including all adult chronic hemodialysis patients infected with hepatitis C virus and monitored in two hemodialysis centers: Center El Ghassani hemodialysis and center hemodialysis Ibn Khatib. We conducted a descriptive study of all epidemiological data, clinical-biological and radiological and analytical study measuring the correlation between

Fibroscan and biological scores Fibroscan (APRI, Forns, Fib-4).

Results: The most consistent results were those of the APRI and Fib-4, followed by those of Fibroscan and Forns and APRI and FibroScan. These matches were all classified as moderate. Furthermore, we observed a mismatch between APRI and Forns.

Conclusion: Our results were quite encouraging for assessing liver fibrosis in HDC due to the small selection urinalysis and missing data in our study, however, it remains a first step for further studies recruiting more patients and extended on a regional and national.

ملخص

تقييم التليف الكبدي الفيروسي س عن طريق الوسائل غير المتوغلة
تجربة المستشفى الجامعي الحسن الثاني فاس

يعد التهاب الكبد الفيروسي من نوع (سي) العدوى الفيروسية الرئيسية لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن المعالجين بالديال الدموي. ويمثل هذا الداء مشكلة صحية عامة في هذه الفئة نظرا لنسبته المرتفعة و امكانية تطوره الى التسرع الكبدي اوسرطان الكبد

استئصال جزء من الكبد عبر الوخزة الكبدية على الرغم من طبيعتها المتوغلة الغازية كانت و منذ فترة طويلة المعيار الذهبي لتقييم إتهاب الكبد الفيروسي س لدى المرضى بوظيفة كلوية عادية إلا أنها تشكل خطرا على مرضى الفشل الكلوي المعالجين بالديال الدموي نظرا للمضاعفات المهمة التي تترتب عنها إلى حد قد يمنع استعمالها

طورت في العقد الاخير مجموعة من الوسائل غير المتوغلة التي أثبتت نجاعتها عند حاملي الفيروس س مع وظيفة كلوية عادية مثل الفيبروسكان والإختبارات البيولوجية إلا أنها ما زالت في طور الدراسة عند مرضى الفشل الكلوي المعالجين بالدياليز الهدف الأساسي من هذه الدراسة هو تقييم التليف الكبدي الفيروسي س عن طريق الوسائل غير المتوغلة و هي الفيبروسكان و الإختبارات البيولوجية و دراسة العلاقة بينهم.

المواد والأساليب : دراسة مستعرضة تشمل جميع مرضى الفشل الكلوي المعالجين بالدياليز البالغين المصابين بفيروس التهاب الكبد الوبائي وترصد في مراكز غسيل الكلى هما : مركز غسيل الكلى الغساني او ومركز غسيل الكلى ابن الخطيب . وقد أجرينا دراسة وصفية لجميع النتائج السريرية والبيولوجية والاشعاعية و دراسة تحليلية عن طريق قياس العلاقة بين الفيبروسكان و الإختبارات البيولوجية

النتائج : النتائج أكثر توافقا كانت بين APRI الفيبروسكان ثم الفيبروسكان و Forns و تليها الفيبروسكان و

APRI

تم تصنيف جميع هذه النتائج بالمتوسطة ولاحظ علاوة على ذلك عدم تطابق بين Forns و APRI نتائجنا كانت مشجعة للغاية لتقييم تليف الكبد نظرا الصغيرة وبيانات مفقودة في دراستنا ، ومع ذلك ، فإنه يشكل الخطوة الأولى لإجراء مزيد من الدراسات تجنيد المزيد من المرضى على الصعيدين الإقليمي والوطني.

BIBLIOGRAPHIE

1. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991; 88:2451-2455.
2. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. Hepatology. 1997 ; 25:1527-1538.
3. Grakoui A, Wychowski C, Lin C, Feinstone SM, Rice CM. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. J Virol. 1993; 67:1385-1395.
4. Carrere-Kremer S, Montpellier-Pala C, Cocquerel L, Wychowski C, Penin F, Dubuisson J. Subcellular localization and topology of the p7 polypeptide of hepatitis C virus. J Virol. 2002 ;76:3720-3730
5. Xu Z, Choi J, Lu W, Ou JH. Hepatitis C virus f protein is a short-lived protein associated with the endoplasmic reticulum. J Virol. 2003 ; 77:1578-1583.
6. Van Soet H, Boland GJ et al . Hepatitis C: Changing genotype distribution with important implications for patient management. Neth. J. Med 2006; 64 (4): 96-9
7. Hollander A, Glaumann H et al Histological findings Genotype distribution and percentage of patients with chronic hepatitis C virus infection Scand. J. Gastroenterol 2004, 39: 164-167
8. Bennani A. Institut Pasteur Casablanca Epidemiologie moléculaire de l'Hépatite virale C au Maroc Thèse de Doctorat es-science 2002
9. Guy Vernet Molecular diagnosis in virology J. Clin. Virology 2004, 31 (4): 239-247
10. Cabrera R, Tu Z. Xu Y et al An Immunomodulatory role for CD4+ Regulatory T cell in hepatitis C Hepatology 2004, 40: 1062-1071
11. Vergani D et Mielli-Vergani GViral Hepatitis:Virus/Host Interaction J.Gastroenterol. Hepatol. 2004, 19 : s307-s310

12. Pandery JP, Astemborski J et al. Re-examining the role of the humoral immune response in control of hepatitis C viral infection. *J Virol* 2004; 78: 4561-4565
13. Brass V, Moradpur et al. Molecular virology of hepatitis C : 2006 Update *Int. J.Med. Sci.* 2006; 3 (2) : 29-34
14. Huang RH, Hu HQ et al. A practical approach to managing patients with HCV infection *Int. J Med Sci.* 2006; 3 (2) : 63-8
15. Kamal S , Ismail A et al. Pegylated Interferon a therapy in acute hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1721-1731
16. Leone N, Rizzetto M. Natural history of chronic hepatitis C . *Minerva Gastroenterology Dietol.* 2005 Mar;51(1):31-46
17. Vijaya V. Mysorekar, Saraswathi G.Rao, K.C.liver histology in patients on hemodialysis with hepatitis C viral infection. *Indien journal of pathology and microbiology.*2008; 51 (2).
18. Hung KY, Tsai TJ, Yen CJ, Yen TS. Infection associated with double lumen catheterization for temporary haemodialysis : experience of 168 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 247-251
19. Hoofnagle JH .Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002, 36 : s21-s29
20. Buffet C. Hépatite chronique virale C. *Revue Francaise Des Laboratoires* 2003, 358 :25-30
21. Alberti A, Bocrato S et al. Therapy of acute hepatitis C .*Hepatology* 2002; 36: s195-s200
22. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal ALT levels. *Hepatology* 2002; 36: s179-s18
23. Bedossa P. Fibrosis in chronic hepatitis C: mechanisms and cofactors *Gastroenterol. Clin. Biol* 2002; 26: B163-B167

24. Qian KP, Natov SN, Pereira BJ, Lau JY. Hepatitis C virus mixed genotype infection in patients on hemodialysis. *J Viral Hepatol* 2000; 7: 153-160
25. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53 : 1374-1381
26. Bahr M, Manns M. Treatment of chronic HCV infections in compensated and decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: s94-s98
27. E Maillard. Epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Cancer. Radiotherapy* 2011; 15 : 3-6
28. C. Hezode, A. Mallat. Comorbidité et hépatotoxicité du tabac et des substances récréatives. *Gastro entérologie clinique et biologique*. Dec 2009 ; vol 33 N 12 : 1131 -1135.
29. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, Levey AS. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998, 53 : 1374-1381
30. Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Courouce AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion* 2002, 42 : 980-988.
31. Kalantar-Zadeh K, Miller LG, Daar ES. Diagnostic discordance for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 290-300.
32. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11 : 1896-1902.

33. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, Rayner HC, Greenwood RN, Akiba T, Young EW. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004; 65: 2335–2342
34. S Sekkat, N Kamal, B Benali, H Fellah, K Amazian, A Bourquia, Aj El Kholti. Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc. *Néphrologie & Thérapeutique*, Volume 4, Issue 2, April 2008, Pages 105-110
35. R. El Youbi, C. Maaroufi, K. Benzakour, Z.B. Fatim, H. Mbarki, M. Arrayhani, T. Sqalli Service de néphrologie-dialyse, CHU Hassan II, Fès, Maroc. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* Volume 57, numéro S1 page 25 (mai 2009)
36. Y Amar, L Benamar, I Laouad, F Ezaitouni, N Ouzeddoun, L Balafrej. L'hépatite virale C dans un centre d'hémodialyse marocain : prévalence et facteurs de risque (Centre d'hémodialyse, Hôpital Ibn Sina, Rabat, Maroc). *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29:746-753
37. K Boulaajaj ,Y Elomari ,B Elmaliki ,B Madkouri ,D Zaid ,N Benchemsi. Infections virales:VHC,VHB et VIH chez les hémodialyses,CHU Ibn-Rochd,Casablanca. *Néphrologie&Thérapeutique*1.2005 ; 2 :74-284
38. J Iram .prévalence de l'hépatite virale C chez les hémodialysés chronique Wilaya de marrakech. *Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. Thèse.*
39. martin P ,carter P ,fabrizi G, dixir V, artia L et al .histopathological features of hepatitis c renal transplant candidates .*transplantation* 2000,69,14, 79-84
40. boyacioglu S ,cur G , yitmaz u , korkmaz M , demirha B , bilezikci B ,et al . investigation of possible clinical and laboratory predictors of liver fibrosis in haemodialysis patients infected with hepatitis c virus transplant *proc* 2004;36;50-2

41. Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K, Ariyama I, Kanamoto-Tanaka Y, Shimizu C, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S. Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: a prospective 9-year study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1592-1600.
42. S Sekkat, N Kamal, B Benali, H Fellah, K Amazian, A Bourquia, Aj El Kholti. Prévalence des anticorps anti-VHC et incidence de séroconversion dans cinq centres d'hémodialyse au Maroc. *Néphrologie & Thérapeutique*, Volume 4, Issue 2, April 2008, Pages 105-110
43. R. El Youbi, C. Maaroufi, K. Benzakour, Z.B. Fatim, H. Mbarki, M. Arrayhani, T. Sqalli Service de néphrologie-dialyse, CHU Hassan II, Fès, Maroc. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* Volume 57, numéro S1 page 25 (mai 2009)
44. Y Amar, L Benamar, I Laouad, F Ezaitouni, N Ouzeddoun, L Balafrej. L'hépatite virale C dans un centre d'hémodialyse marocain : prévalence et facteurs de risque (Centre d'hémodialyse, Hôpital Ibn Sina, Rabat, Maroc). *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29:746-753
45. K Boulaajaj ,Y Elomari ,B Elmaliki ,B Madkouri ,D Zaid ,N Benchemsi. Infections virales:VHC,VHB et VIH chez les hémodialyses,CHU Ibn-Rochd,Casablanca. *Néphrologie&Thérapeutique*1.2005 ; 2 :74-284
46. J Iram .prévalence de l'hépatite virale C chez les hémodialysés chronique Wilaya de marrakech. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. Thèse.
47. martin P ,carter P ,fabrizi G, dixir V, artia L et al .histopathological features of hepatitis c renal transplant candidates .*transplantation* 2000,69,14, 79-84
48. boyacioglu S ,cur G , yitmaz u , korkmaz M , demirha B , bilezikci B ,et al . investigation of possible clinical and laboratory predictors of liver fibrosis in haemodialysis patients infected with hepatitis c virus transplant *proc* 2004;36;50-2

49. Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K, Ariyama I, Kanamoto-Tanaka Y, Shimizu C, Etoh Y, Shigematsu M, Kashiwagi S. Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: a prospective 9-year study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1592–1600.
50. Rahnavardi M, Moghaddam SM, Alavian SM. Hepatitis C in hemodialysis patients: Current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties, and preventive measures. *American journal of Nephrology* 2008;28: 628–640.
51. Rampino T , arbustni E , gregorini M ,gucillui P , libella C. Hemodialysis prevents liver disease caused by hepatitis c virus role of hepatocyte growth factor .*kidney int* 1999 ;56, 22:86 -91
52. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Miller LG. Hepatitis C virus and death risk in hemodialysis patients. *JAm Soc Nephrol* 2007; 18: 1584–1593.
53. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS).*J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270–3277.
54. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000;31:241–246.
55. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289–293.
56. Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP, Cales P. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41:257–264.
57. Poynard T, Lebrech D. The inconvenience of investigations used in hepatology: patients' and hepatologists' opinions. *Liver* 1982;2:369–375.

58. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32:477-481
59. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986 ; 1:523-525
60. Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, Dhillon PA, Hubscher S, Wyatt J, Patel N. Intraobserver and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1996 ; 25:649-654
61. J-B Nousbaum, J-F Cadranel , G Bonnemaïson , M Bourlière , L Chiche , H Chor, et Al. Recommandation pour la pratique clinique pour la réalisation de PBH. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:848-878
62. Ozdogan M, Ozgur O, Boyacioglu S, Coskun M, Kart H, Ozdal S, et al. Percutaneous liver biopsy complications in patients with chronic renal failure. *Nephro* 1996; 74:4423.
63. Stiles KP, Yuan CM, Chung EM, Lyon RD, Lane JD, Abbott KC. Renal biopsy in high-risk patients with medical diseases of the kidney. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:419-33.
64. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S11320
65. Bacq Y, Schillio Y, Brechot JF, De Muret A, Dubois F, Metman EH. Decrease of haptoglobin serum level in patients with chronic viral hepatitis C .*Gastroenterol Clin Biol*. 1993;17(5):364-9.
66. Paradis V, Laurent A, Mathurin P, Poynard T, Vidaud D, Vidaud M, et al. Role of liver extracellular matrix in transcriptional and post-transcriptional regulation of apolipoprotein A-I by hepatocytes. *Cell Mol Biol (Noisyle-grand)*. 1996 Jun;42(4):525-34

67. Park G, Jones DB, Katelaris P. Value of AST/ALT ratio as fibrotic predictor in chronic hepatitis C; *Hepatology* 2005; 41: 1376-1382.
68. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol.* 2009 Jan;50(1):59-68.
69. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, KL. L. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am JGastroenterol.* 1997;92:1302-4.
70. Luo JC, Hwang SJ, Chang FY, Chu CW, Lai CR, Wang YJ, et al. Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology.* 2002 Mar-Apr;49(44):478-81.
71. Renou C, Muller P, Jouve E, Bertrand JJ, Raoult A, Benderriter T, et al. Revelance of moderate isolated thrombopenia as a strong predictive marker of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1657-9.
72. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology.* 1997 Nov;113(5):1609-16.
73. Shangraw RE, Jahoor F. Effect of liver disease and transplantation on urea synthesis in humans: relationship to acid-base status. *Am J Physiol.* 1999 May ; 276(5 Pt 1):G1145-52.
74. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, Gallois Y, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997 ; 113:1609 1616.

75. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, Tong MJ. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:945-951.
76. McCullough AJ, Stassen WN, Wiesner RH, Czaja AJ. Serum type III procollagen peptide concentrations in severe chronic active hepatitis: relationship to cirrhosis and disease activity. *Hepatology* 1987 ; 7:49-54.
77. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996 ; 42:558-563.
78. Tran A, Benzaken S, Saint-Paul MC, Guzman-Granier E, Hastier P, Pradier C, Barjoan EM, et al. Chondrex (YKL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:989-993.
79. Kanzler S, Baumann M, Schirmacher P, Dries V, Bayer E, Gerken G, Dienes HP, et al. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta. *J Viral Hepat* 2001; 8:430-437.
80. Imbert-Bismuth F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001;357; 1069-75.
81. Poinard T, Imbert-Bismuth F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest, HCV Fibrosure) and necrosis (Actitest) in patients with chronic hepatitis C. *Comparative Hepatology*. 2004 ; 3: 8

82. P Halfona, M Munteanub, T Poynardc. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroentérol Clin Bio* (2008); 32: 22-39
83. A Varaut, H Fontaine, J Serpaggi, V Verkarre, A Vallet-Pichard, B Nalpas, F Imbertbismuth, P Lebray, S Pol. Diagnostic Accuracy of the Fibrotest in Hemodialysis and Renal Transplant Patients with Chronic Hepatitis C Virus .*Transplantation* 2005;80: 1550-1555
84. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518-526.
85. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96:3142-3146.
86. Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat* 1997;4:199-208.
87. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, Romagnoli P, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:218-224.
88. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343-350.

89. L.Schiavon ,J.L.N.Schiavon, R.J.Carvalho Filho, J.P.Sampaio, V.P.Lanzoni, A.Eduardo et al. Simple Blood Tests as Noninvasive Markers of Liver Fibrosis in Hemodialysis Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. HEPATOLOGY, August 2007; 46:307-314.
90. Chen-Hua Liu, Cheng-Chao Liang, Chun-Jen Liu, Shih-Jer Hsu, Jou-Wei Lin, Shih-I Chen et al. The ratio of aminotransferase to platelets is a useful index for predicting hepatic fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. Kidney international 2010 ,78 :103-109.
91. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, Bruguera M, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology 2002;36:986-992.
92. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. J Hepatol 2001;34:730-739.
93. Forns X, Ampurdanes S, Sanchez-Tapias JM, Guilera M, Sans M, Sanchez-Fueyo A,Quinto L, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C in patients diagnosed at a tertiary-care center. J Hepatol 2001;35:265-271.
94. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology.2006;43:1317-25.
95. Berenguer J, Bellon JM, Miralles P, Alvarez E, Sanchez-Conde M, Cosin J, et al. Identification of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using a simple predictive model based on routine laboratory data. J Viral Hepat. 2007 Dec;14(12):859-69.
96. Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4: a simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. Hepatology 2006 ; 44:769; author reply 769-770.

97. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, Kench J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005; 51:1867-1873.
98. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005; 42: 1373-81
99. Bourliere M, Penaranda G, Ouzan D, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, et al. Optimized stepwise combination algorithms of non-invasive liver fibrosis scores including Hepascore in hepatitis C virus patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Aug 15 ; 28(4):458-67.
100. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y, et al. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int*. 2009 Nov; 29(10):1507-15.
101. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009 Jun; 49(6):1821-7.
102. Lambert J, Halfon P, Penaranda G, Bedossa P, Cacoub P, Carrat F. How to measure the diagnostic accuracy of noninvasive liver fibrosis indices: the area under the ROC curve revisited. *Clin Chem*. 2008 Aug;54(8):1372-8.
103. Beaugrand M. [Fibroscan: instructions for use]. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:513514.
104. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, de Ledinghen V. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2007;46:628-634

105. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:411-412.
106. Castera L, Denis J, Babany G, Roudot-Thoraval F. Evolving practices of non-invasive markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C in France: time for new guidelines? *J Hepatol* 2007;46:528-529; author reply 529-530.
107. Foucher J. Assessment of cirrhosis and its severity by FibroScan and biochemical markers in alcoholic patients. *J Hepatol* 2006;44 (suppl 2):S39.
108. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403-408.
109. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, Dhumeaux D, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006 ; 44:1511-1517.
110. Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nagayama M, Oshima H, Kawasaki H, Nobuoka T, et al. Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12:4325-4330.
111. Nguyen-Khac E, Capron D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 18:1321-1325.
112. CH Liu, Liang CC, KW Hung, Liu CJ, SI Chen, JW Lin, et Al. Transient Elastography to Assess Hepatic Fibrosis in Hemodialysis Chronic Hepatitis C Patients. *Am J Nephrol Soc.* 10 mars 2011.

113. L Huwart , C Sempoux , E Vicaut , N Salameh , F Peeters , LC Ter Beek et Al.
Comparaison de l'élastographie par résonance magnétique et du fibroscan pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. Journal de Radiologie Volume 87, Issue 10, October 2006, Page 1457 .
114. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977; 33:159-74.
115. Fermanian J. Mesure de l'accord entre deux juges. Cas qualitatif. Rev. Epidémiol et Santé Publ. 1984 ; 32 :140-7.
116. Fontaine H, Petitprez K, Roudot-Thoraval F, Trinchet JC. Guidelines for the diagnosis of uncomplicated cirrhosis. Gastroenterol Clin Biol 2007;31:504-9
117. www.has-sante.fr. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique, actualisation. Décembre 2008.
118. E.A Tsochatzis, K.S Gurusamy, S Ntaoula, E Cholongitas, B.R Davidson, A.K Burroughs. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A Meta -analysis of diagnostic accuracy. Journal of Hepatology 2011 vol. 54 j 650-659.
119. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A et Al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. Hepatology 2005, 42:1373-1381.
120. Bourliere M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, Lecomte L, Castellani P et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. J Viral Hepat 2006, 13:659-670.
121. Parise ER, Oliveira AC, Figueiredo-Mendes C, Lanzoni V, Martins J, Nader H, Ferraz ML. Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection. Liver Int 2006, 26:1095-1099.

122. De Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, Dhumeaux D, Beaugrand M. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 41:175-179.
123. Halfon P, Bacq Y, De Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D, Tran A et al. Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007, 46:395-402.
124. Leroy V, Halfon P, Bacq Y, Boursier J, Rousselet MC, Bourliere M, de Muret A, Sturm N et al. Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data. *Clin Biochem* 2008, 41:1368-1376.
125. Boursier J, Bacq Y, Halfon P, Leroy V, de Ledinghen V, de Muret A, et al. Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 21(1):28-38.
126. Cales P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, Foucher J, Bourliere M, de Muret A, Sturm N, et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008, 28:1352-1362.
127. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry C, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Pol S. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, 29:409-415.
128. Lee MH, Cheong JY, Um SH, Seo YS, Kim DJ, Hwang SG, Yang JM et al. Comparison of surrogate serum markers and transient elastography (Fibroscan) for assessing cirrhosis in patients with chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2010, 55:3552-3560.

129. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007, 45:297-306.
130. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449—57.
131. Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better. *HEPATOLOGY* 2003; 38:1356-1358.
132. Ustundag Y, Bilezikci B, Boyacioglu S, Kayatas M, Odemir N. The utility of AST/ALT ratio as a non-invasive demonstration of the degree of liver fibrosis in chronic HCV patients on long-term haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1716-1717.