UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2018

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Analyse computérisée de la fibrose hépatique assistée par un ordinateur chez les patients atteints de maladie alcoolique du foie: relation avec les paramètres cliniques et hémodynamiques

Restellini, Sophie

How to cite

RESTELLINI, Sophie. Analyse computérisée de la fibrose hépatique assistée par un ordinateur chez les patients atteints de maladie alcoolique du foie: relation avec les paramètres cliniques et hémodynamiques. Doctoral Thesis, 2018. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:109530

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:109530
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:109530

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Section de Médecine Clinique
Département des spécialités médicales
Service de Gastroentérologie et Hépatologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Laurent Spahr

Analyse computérisée de la fibrose hépatique assistée par un ordinateur chez les patients atteints de maladie alcoolique du foie : relation avec les paramètres cliniques et hémodynamiques.

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève pour obtenir
le grade de Docteur en médecine

par:

Sophie Restellini

de Genève (GE)

Thèse n°

Genève

2018

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES……3
RESUME……5
SUMMARY……7
REMERCIEMENTS……8
1. **INTRODUCTION**……9
   1.1 Généralités……9
   1.2 Objectifs……10
2. **LES PRINCIPALES ETIOLOGIES D'HEPATOPATHIE CHRONIQUE**……11
   2.1 La maladie alcoolique du foie……11
      2.1.1 Stéatose alcoolique hépatique……14
      2.1.2 Stéatohépatite alcoolique……16
      2.1.3 Fibrose hépatique d'origine alcoolique……18
   2.2 L'hépatite chronique virale C (VHC)……20
      2.2.1 L'hépatopathie chronique liée au VHC……21
3. **LA FIBROSE HEPATIQUE**……24
   3.1 Mécanismes de formation et dégradation……24
   3.2 Rôle des cellules intrahépatiques……25
      3.2.1 Les cellules étoilées du foie (CEF)……25
      3.2.2 Les cellules endothéliales et les fibroblastes……27
   3.3 La cirrhose et ses complications……28
4. **L'EVALUATION NON INVASIVE DE LA FIBROSE**……29
   4.1 Les marqueurs sériques……30
      4.1.1 Les marqueurs sériques directs……30
      4.1.2 Les marqueurs sériques indirects……31
      4.1.3 Les scores sériques de fibrose ……32
   4.2 Tests radiologiques ……33
      4.2.1 Le fibroscan (elastométrie)……33
      4.2.2 Echographie abdominale……35
      4.2.3 Elastographie par IRM……35
5. **L'EVALUATION INVASIVE DE LA FIBROSE**……36
   5.1 Ponction biopsie hépatique transcutanée et transjugulaire……36
   5.2 Hypertension portale et gradient de pression veineux porto-sus hépatique……37
   5.3 Histologie et score histologiques……38
   5.4 Morphométrie ……39
      5.4.1 Evaluation de la fibrose chez les patients atteints du VHC ……40
6. **DISCUSSION**……41
7. **PUBLICATION ORIGINALE**……48
8. **REFERENCES**……49

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1. Consommation d'alcool pur en suisse par habitants

Figure 2. Effet de l'alcool déshydrogénase

Figure 3. Stéatose alcoolique macrovacuolaire et microvésiculaire

Figure 4. Panel A Ballonisation hépatocytaire (A) entourée de polynucléaires (B) Panel B fibrose périsnusoïdale typique d'une stéatohépatite

Figure 5. Panel A Aspect grillage à poulet (chicken wire) de la fibrose dans la maladie alcoolique du foie Panel B Réelle image de grillage à poulet

Figure 6. Evolution de la maladie alcoolique du foie en association HCV

Figure 7. Image histologique d'une hépatite chronique virale C

Figure 8. Facteurs précipitants la fibrogenèse chez les patients porteurs du VHC

Figure 9. Localisation de la fibrose selon les types d'hépatopathie chronique

Figure 10. Phase d'initiation et de perpétuation de la fibrose

Figure 11. Physiopathologie de la fibrose hépatique

Figure 12. Valeurs seuils en kPa mesurées par Fibroscan dans différentes maladies du foie pour poser le diagnostic de fibrose

Figure 13. Mesure quantitative de la densité de la fibrose hépatique grâce à une image numérique assistée par un ordinateur (morphométrie)

Figure 14. Corrélation entre le degré de fibrose mesuré par morphométrie et la pression portale (HVPG)

Tableau 1. Modifications physiologiques ou pathologiques influençant les marqueurs sériques de fibrose

Tableau 2. Performance diagnostique (AUC) du Fibroscan, des scores du Fibrotest, de l'APRI ainsi que leur combinaison, selon les stades de fibrose, chez les patients porteurs d'une hépatite C chronique

Tableau 3. Caractéristiques histologiques des échantillons de foie obtenus par biopsie transjugulaire.

Annexes 1. Questionnaire AUDIT

Annexe 2. Interventions motivationnelles brèves

RESUME

La fibrose hépatique est un processus commun à toutes les maladies chroniques du foie. La cirrhose constitue le stade ultime, au cours duquel peuvent survenir les complications cliniques liées à une insuffisance hépatique et/ou une hypertension portale. La détection et le suivi de la fibrose hépatique sont recommandés chez les patients atteints d'hépatopathie chronique. Plusieurs méthodes permettant d'estimer la fibrose hépatique. Les méthodes non invasives (biomarqueurs sériques, méthodes d'imagerie) sont largement utilisées pour l'évaluation de la fibrose hépatique. Cependant, les performances diagnostiques diffèrent selon l'étiologie de la maladie du foie. La biopsie hépatique est l'examen de référence pour l'évaluation de la fibrose. De plus, elle permet également d'analyser les autres lésions histologiques. Les performances diagnostiques de la biopsie hépatique dépendent de la taille du prélèvement, de la variabilité liée à l'échantillon et de la variabilité inter-observateur. Toutefois, les colorations histologiques classiques permettant de mettre en évidence la fibrose sur ces biopsies ne donnent pas la possibilité de décrire avec précision la densité de cette fibrose, puisqu'elles n'évaluent pas quantitativement la présence de collagène. Plus récemment, la mesure quantitative de la densité de la fibrose hépatique grâce à une image numérique computérisée (morphométrie) a permis de surmonter les limites des évaluations semi-quantitatives des scores histopathologiques. Cette technique est devenue la référence car elle est plus précise et semble avoir une meilleure valeur pronostique.

Après une brève description de la physiopathologie de la fibrose dans la maladie alcoolique du foie et l'hépatite virale C (HCV), ce travail de thèse décrit les principaux tests diagnostiques invasifs et non invasifs à disposition du clinicien pour évaluer la fibrose hépatique. Il s'intéressera également à cette nouvelle mesure quantitative computérisée en se basant sur notre publication originale qui a démontré une corrélation entre la présence

de fibrose évaluée par cette technique et la présence d'une hypertension portale chez des patients atteints de maladie alcoolique du foie avancée.

SUMMARY

Liver fibrosis is commonly found in every chronic liver diseases. Cirrhosis is the final stage of severity and can be associated with clinical complications such as liver failure and /or portal hypertension. Detection and monitoring of liver fibrosis is a key point in the follow-up of patients with chronic liver diseases. Several methods are used for estimating liver fibrosis. Non-invasive markers (serum biomarkers, radiological parameters) have been developed to assess liver fibrosis. However, the cut-offs values and diagnostic accuracies for significant fibrosis vary according to the etiology of liver disease. Liver biopsy is the gold standard for assessing fibrosis. In addition, it also allows the analysis of other histological lesions. The diagnostic performance of liver biopsy is dependent on sample size, sample variability, and inter-observer variability.

However, classical stains used to evaluate fibrosis in histologic sections are not reliable quantitative methods, as the degree of staining doesn't necessary correspond quantitatively with hepatic collagen. The quantitative measurement of liver fibrosis by a computer-assisted digital image analysis (morphometry) allows overcoming the limitations of semi quantitative evaluations of histopathological scores and became the gold standard technique as it yields prognostic value.

After a brief description of the fibrosis physiopathology in alcoholic liver disease and hepatitis C (HCV), this thesis describes the main invasive and non-invasive diagnostic tests available to the clinician to assess liver fibrosis. It will also address this new quantitative measure assisted by a computer based on our recent article that demonstrated a correlation between the presence of fibrosis and portal hypertension in patients with advanced alcoholic liver disease, using this recent technique.

REMERCIEMENTS

Je remercie infiniment

le Professeur Laurent Spahr
qui m'a donné l'envie de réaliser ce travail et qui m'a apporté tout son soutien et son expérience

la Professeure Laura Rubbia Brandt
pour sa relecture critique, sa disponibilité et son aide très précieuse

et

mon mari le Professeur Omar Kherad
pour son soutien

ainsi que tous les membres de ma famille
pour leur amour inconditionnel

1. INTRODUCTION

1.1. Généralités

Le foie est le plus grand organe glandulaire du corps humain et assure trois fonctions vitales : une fonction d'épuration, de synthèse et de stockage.(1)

De par sa fonction d'épuration, cet organe est soumis à des agressions de divers toxiques, issus de l'organisme ou de l'extérieur. En réponse à ces diverses agressions, les cellules normales du foie vont progressivement être remplacées par une grande quantité de tissu cicatriciel, conduisant à une altération et une diminution du fonctionnement de cet organe : on parle alors d'hépatopathie chronique (en anglais= CLD « chronic liver disease ») qui peut amener à une fibrose puis une cirrhose. La fibrose résulte d'une accumulation excessive de matrice extracellulaire (MEC) dont le collagène est la principale cible moléculaire.(2) Le collagène de type I,III,IV sont les composants de la MEC les plus abondants dans le foie, et on en retrouve 10 fois plus dans les foies atteints de fibrose avancée.(3)

La fibrose progressive contribue au développement de la cirrhose. Elle modifie l'architecture du foie en engendrant l'apparition de nodule de régénération. La cirrhose va affecter les fonctions du foie, ce qui provoque diverses complications, notamment des modifications de la circulation veineuse, provoquant une hypertension portale avec des répercussions au niveau de l'abdomen, l'apparition de varices œsophagiennes ou gastriques, ou des troubles de la coagulation sanguine. Cette hypertension portale est évaluée en pratique par le gradient de pression veineuse hépatique (GPVH) lors d'un cathétérisme. Cette technique a montré une bonne corrélation avec la pression portale, tant dans la maladie alcoolique que dans l'hépatite C chronique.(4)

Différents stimuli peuvent déclencher le processus de fibrogenèse qui se définit par la synthèse exagérée et le dépôt de MEC dans le foie, par le biais d'un relargage de cytokine ou

d'un stress mécanique. La maladie alcoolique du foie et l'infection virale à hépatite C isolément ou combinées ont un puissant potentiel de fibrogenèse, et représentent à elles seules les deux causes principales d'hépatopathie chronique dans les pays occidentaux.(5) Une détection précoce de la fibrose représente ainsi la pierre angulaire de la prise en charge de ces deux entités. Des tests biologiques et des examens radiologiques ont récemment été développés pour évaluer la fibrose et diagnostiquer la cirrhose. Leur utilisation permet dans certains cas d'éviter le recours à la biopsie hépatique, tout en sachant que seule la fibrose est évaluée et que les seuils de précision diagnostiques peuvent varier en fonction de l'étiologie de la maladie du foie. Le monde scientifique s'accorde sur le fait que le pronostic et la gravité d'une hépatopathie chronique sont corrélés au développement de fibrose qu'il convient de diagnostiquer de la manière la plus précise et précoce possible. Toutefois, à ce jour, nous n'avons que peu d'études qui établissent une véritable corrélation entre un seuil de fibrose et les issues cliniques. (6, 7)

1.2. Objectifs

L'objectif de cette thèse est de revenir brièvement sur les différentes méthodes non invasives et invasives d'évaluation de fibrose lors d'hépatopathie chronique en décrivant leurs avantages et inconvénients. Nous nous attarderons aussi sur les nouvelles techniques morphométriques permettant d'évaluer la densité de fibrose du foie au moyen d'image numérisée par un ordinateur à partir d'une biopsie de foie. Cette mesure quantitative de la densité de la fibrose hépatique semble surmonter les limites des évaluations semi-quantitatives des scores histopathologiques habituellement utilisés avec des colorations classiques pour analyser les biopsies hépatiques. Cette technique qui utilise des nouvelles colorations permet d'obtenir la proportion de collagène (collagen proportionate area= CPA),

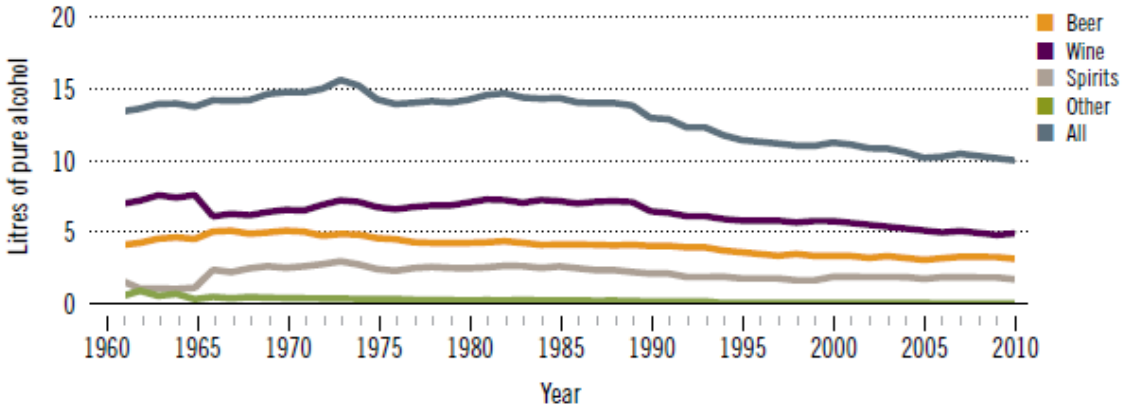
et est devenue la référence comme elle semble avoir une meilleure valeur pronostique pour la survenue d'hypertension portale, notamment chez les patients atteints d'hépatite C. A titre d'exemple, nous rapportons enfin nos résultats récemment publiés qui ont également permis d'établir une corrélation entre la densité de fibrose mesurée à l'aide d'assistance numérique et des paramètres cliniques spécifiquement chez des patients atteints de maladie alcoolique du foie avancée.

2. LES PRINCIPALES ETIOLOGIES D'HEPATOPATHIE CHRONIQUE

2.1 La maladie alcoolique du foie

L'alcoolisme chronique est une cause fréquente d'hépatopathie chronique (HC) dans les pays occidentaux.(8) Aucune quantité exacte d'alcool n'est spécifiquement associée à une lésion du foie, mais l'apparition d'HC suit généralement une forte consommation quotidienne d'une durée minimale de 10 à 20 ans. Les patients consommateurs chroniques excessifs sont en effet plus susceptibles de développer une HC. Elle s'observe le plus souvent chez des personnes consommant >30 g d'alcool par jour chez une femme et >40 g chez un homme. À titre d'exemple, un verre de vin à 10 degrés correspond à 10 g d'alcool.(9) Il est donc primordial de dépister une consommation d'alcool à risque même chez les personnes qui ne sont pas *stricto sensu* dépendantes à l'alcool. En s'appuyant sur les données de l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'association européenne pour l'étude du foie (EASL) recommande l'utilisation d'outils reconnus pour étudier le mode de consommation.(8) Le score AUDIT (**Annexe 1 AUDIT score**), réalisable par le patient ou un professionnel de la santé, est le test de référence pour distinguer un « abus » et une « dépendance » à l'alcool. En Suisse, la consommation moyenne d'alcool par habitants entre 2008 et 2010 a été estimée à 10.7 litres/année. (10)

Figure 1. Consommation d'alcool pur en suisse par habitants (10)



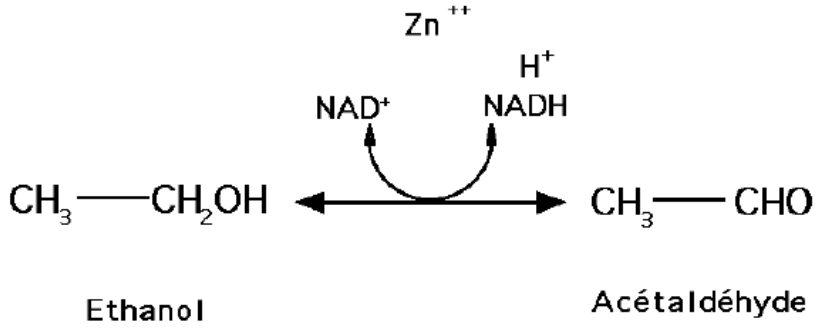
Outre la consommation quotidienne d'alcool, il est désor mais essentiel d'interroger les patients également sur l' « ivresse expresse » (« binge drinking » en anglais). En effet, ce nouveau mode de consommation est reconnu comme particulièrement néfaste à court et moyen terme, tant sur le risque ultérieur d'alcoolodépendance que sur le risque accéléré de fibrose hépatique. Parmi les consommateurs suisses, 21.1 % rapportent avoir expérimenté une « ivresse expresse » dans les 30 derniers jours.(10) L'OMS précise que les interventions motivationnelles brèves doivent être employées de routine pour aider à la prise en charge de l'abus d'alcool. (11). **(Annexe 2 : Interventions motivationnelles brèves).**

Une consommation excessive d'alcool induit des dommages multiples sur le foie en altérant son potentiel antioxydant. La consommation chronique d'alcool entraîne non seulement une HC (pouvant se traduire par une stéatose hépatique, une hépatite alcoolique, une cirrhose et/ou un carcinome hépatocellulaire), mais elle augmente également le risque de tumeurs telles que les carcinomes épidermoïdes, par exemple du pharynx et de

l'œsophage. En Suisse, la pourcentage de cirrhose attribuable à l'alcool chez l'homme et la femme est respectivement de 67.4 et 69%.(10)

La survenue d'une maladie alcoolique du foie n'est pas uniquement en relation avec la consommation d'alcool : en effet, on estime que seuls 10-35% des patients considérés comme alcooliques développeront une hépatopathie chronique avancée.(9) Ceci implique que des cofacteurs influencent le risque et l'évolution vers une maladie alcoolique du foie. Le métabolisme de l'alcool est associé à la production d'acétaldéhyde, un métabolite de l'éthanol et à l'induction enzymatique de cytochromes. D'aucuns estiment ainsi que l'acétaldéhyde peut être responsable du développement de la maladie alcoolique du foie.(12, 13). L'éthanol est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase (ADH) en acétaldéhyde, lui-même métabolisé par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) en acétate. Les cytochromes P450 (CYP2E1) jouent un rôle majeur dans le métabolisme de l'éthanol lors d'une consommation excessive d'alcool. Des variations génotypiques de l'activité de ces deux enzymes (ADH et ALDH) pourraient ainsi être liées au développement de la maladie alcoolique du foie en augmentant l'exposition des hépatocytes à l'acétaldéhyde(13), soit par une formation plus rapide d'acétaldéhyde ou par une réduction de la clairance de l'acétaldéhyde, menant à des dommages oxydatifs.(14)

Figure 2 : Effet de l'alcool déshydrogénase



D’autres facteurs peuvent expliquer cette inégalité de sensibilité à l’alcool.(15) Des études épidémiologiques ont montré que la maladie alcoolique du foie se développait plus fréquemment chez les femmes, les obèses et les personnes présentant un surcharge en fer.(9, 16) Les personnes afro-américaines et hispaniques semblent également plus à risque de développer une cirrhose.(17)

Les modifications pathologiques observées dans la maladie alcoolique du foie peuvent être répartis en trois groupes : i) la stéatose hépatique, ii) la stéatohépatite alcoolique, iii) la fibrose puis cirrhose.

2.1.1 Stéatose alcoolique hépatique

La stéatose est définie par la présence de « gouttelettes » de triglycérides dans l'hépatocyte ; elle peut apparaître soit sous une forme macrovacuolaire soit sous une forme microvésiculaire (figure 3). Lors d’une consommation excessive d'alcool, une stéatose hépatique est quasi systématiquement mise en évidence.(18). On estime que la stéatose peut se développer dans les deux jours après une consommation excessive d’alcool, et peut également disparaître complètement dans les deux semaines suivant l’arrêt de toute consommation.(19)

La prévalence de la stéatose est estimée à 15-20% dans la population générale, 46% chez les consommateurs excessifs d’alcool, 76% chez les obèses, et 94% chez les obèses qui consomment de l’alcool.(20) On constate dès lors que l’alcool n’est pas le seul facteur amenant au développement d’une stéatose. Ainsi, en l’absence de consommation d’alcool à risque, on parle de stéatose hépatique non alcoolique («NAFLD» pour non alcoholic fattly liver

disease en anglais) dont la prévalence ne cesse d'augmenter en raison de l'explosion de la prévalence du syndrome métabolique.(21)

Il est difficile de différencier une stéatose alcoolique d'une stéatose non alcoolique sur une base morphologique, d'autant que les facteurs d'exposition sont souvent partagés dans cette population de patients. La consommation excessive d'alcool qui représente la réelle unique différence entre ces deux entités doit être recherchée au moyen des outils susmentionnés. L'augmentation du rapport de l'aspartate aminotransférase (ASAT)/ l'alanine aminotransférase (ALAT), et une élévation des gamma GT, peut nous orienter vers une consommation excessive d'alcool sans être réellement spécifique.

Différents mécanismes physiopathologiques expliquant la survenue de stéatose sont décrits :

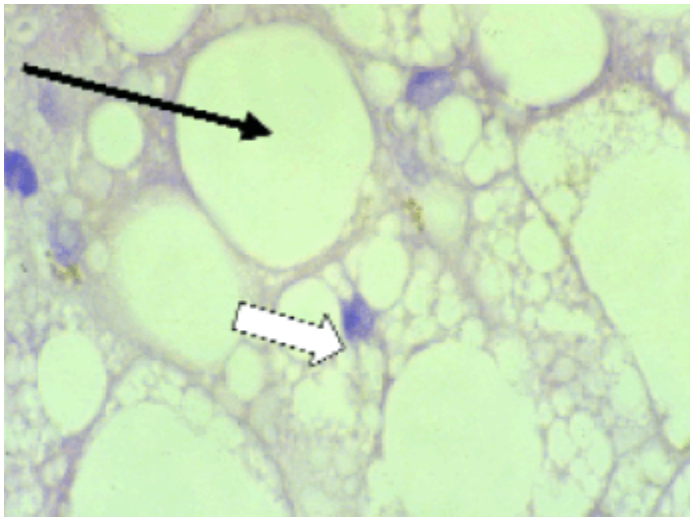
- Une diminution de la bêta oxydation des acides gras mitochondriaux
- Une augmentation de la synthèse endogène d'acide gras ou une augmentation de la livraison d'acide gras dans le foie
- Une diminution de l'exportation des triglycérides en « very low-density lipoprotein = VLDL)

Il semble que chacune de ces voies participent à la survenue de stéatose hépatique. Dans la stéatose alcoolique spécifiquement, de nombreux mécanismes ont également été proposés. L'augmentation des niveaux hépatiques de glycérol-3-phosphate (3-GP) après l'ingestion d'éthanol sont liées à une augmentation du rapport de la forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide (NAD +) à la forme réduite (NADH) dans le foie. (Figure 2) Une plus forte concentration de 3-GP augmente l'estérification d'acides gras.

Une augmentation des acides gras libres a également été mise en cause dans la pathogenèse. De grandes quantités d'alcool augmentent la lipolyse par la stimulation directe de l'axe surrénalien-hypophysaire. En outre, l'ingestion chronique d'alcool inhibe l'oxydation des

acides gras dans le foie et la libération de VLDL dans le sang. Tous ces mécanismes favorisent l'apparition d'une stéatose. La localisation centro-lobulaire de la stéatose résulte de la diminution des réserves d'énergie provoquées par l'hypoxie et un changement dans le métabolisme des lipides, avec des modifications dans la réaction d'oxydo-réduction causée par l'oxydation préférentielle de l'alcool dans les zones centrales.

Figure 3 adapté de ref. (22) Stéatose macrovacuolaire microvésiculaire



2.1.2 Stéatohépatite alcoolique

La stéatose (figure 3), qu'elle soit non alcoolique ou alcoolique, peut demeurer isolée mais peut aussi se compliquer d'une stéatohépatite. Dans le cas d'une cause non alcoolique, le taux annuel de transition d'une stéatose à une stéatohépatite est de l'ordre de 1%. Un âge de plus de 50 ans, la présence d'un diabète, une activation des mécanismes pro-inflammatoires (par exemple lors d'une pullulation bactérienne intestinale), une variation rapide de poids ou une augmentation de la charge en fer sont autant de causes pouvant entrainer cette transition. Dans le cas d'une maladie alcoolique, la transition est souvent expliquée par une augmentation récente de la consommation d'alcool.(22) On estime que

10% des consommateurs excessifs développeront une stéatohépatite alcoolique cliniquement évidente.

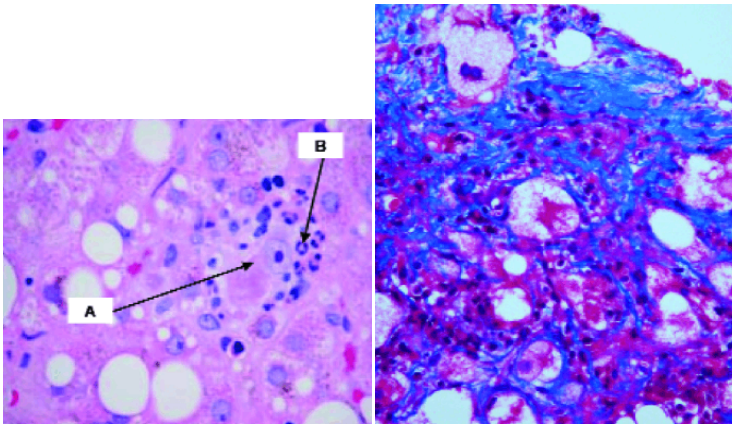
La stéatohépatite est définie histologiquement par l'association à la stéatose d'un infiltrat inflammatoire du lobule hépatique comportant des polynucléaires (figure 4) et d'une souffrance hépatocytaire à type de ballonisation. En revanche, la fibrose (souvent présente autour des sinusoïdes, voir figure 5) et les corps de Mallory peuvent être vus quelle que soit la cause de la stéatohépatite, et ne sont pas indispensables au diagnostic.

La présence de ces lésions inflammatoires et de ces signes de souffrance hépatocytaire, associée à cette stéatose définissent l'hépatite alcoolique, qui peut être réversible à l'arrêt de la prise d'alcool. Les lésions inflammatoires peuvent, lorsqu'elles sont sévères être associées à une insuffisance hépatocellulaire nécessitant l'introduction d'une corticothérapie.

Figure 4.

Panel A : Ballonisation hépatocytaire (A) entourée de polynucléaires (B)

Panel B : fibrose périsnusoïdale typique d'une stéatohépatite



2.1.3 Fibrose hépatique d'origine alcoolique

La stéatohépatite est associée à une fibrogenèse accrue et au risque de constitution d'une cirrhose. Dans le cas de la stéatohépatite non alcoolique, le degré de fibrose est d'autant plus grand que le nombre de critères du syndrome métabolique est plus élevé.(23) La stéatohépatite non alcoolique peut ainsi évoluer vers une cirrhose et une insuffisance hépatique en moins de cinq ans selon les co-facteurs associés.(24)

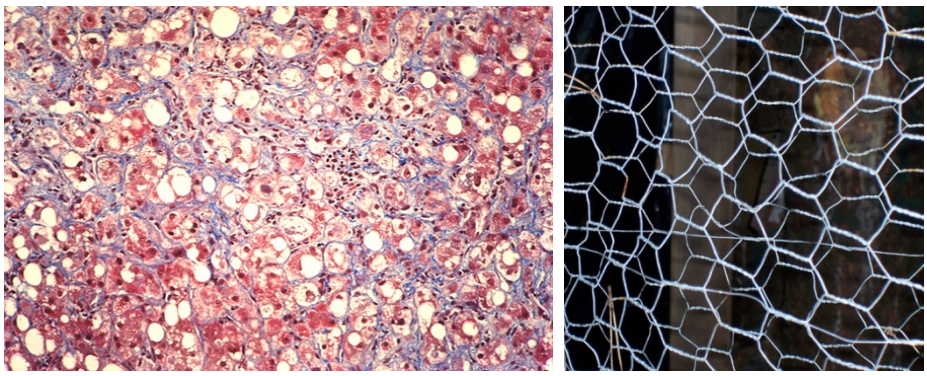
La topographie de la fibrose dans la maladie alcoolique du foie a la particularité d'être située au niveau périveinulaire et péricellulaire.(25) Cette distribution particulière lui donne un aspect caractéristique de « grillage à poulet » (ou chicken-wire en anglais). (Figure 5)

En évolution, cette fibrose prend un aspect dense, souvent qualifiée de fibrose « mutilante », désorganisant complètement l'architecture et occupant une place importante du lobule hépatique. D'après certains auteurs, cette importante destruction de l'architecture bien documentée dans cette maladie de foie alcoolique rend compte en majeure partie de la résistance vasculaire intrahépatique élevée.(26)

Figure 5.

Panel A : Aspect de grillage à poulet de la fibrose dans la maladie alcoolique du foie (20)

Panel B : Réelle image de grillage à poulet



Les facteurs associés à une progression de la cirrhose sont: la poursuite de la consommation d'alcool, la sévérité des lésions initiales et le sexe, les femmes étant plus touchées que les hommes.(27)

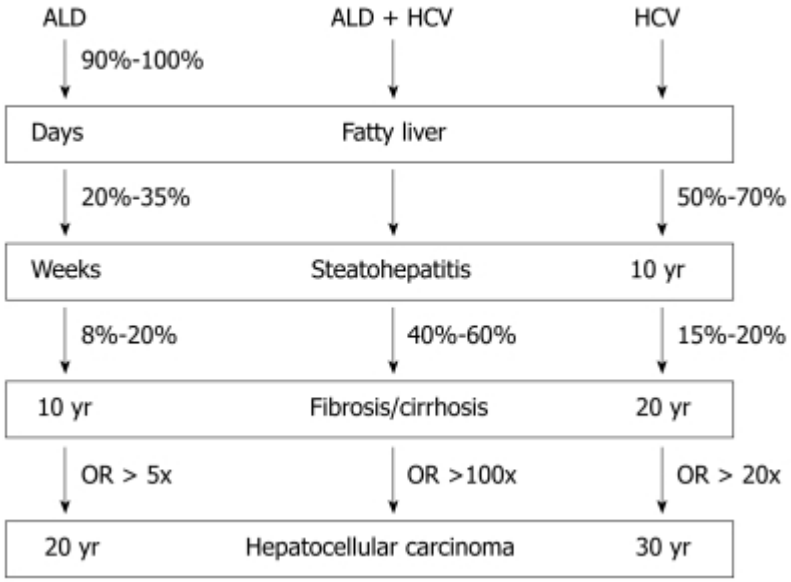
Les patients atteints de cirrhose alcoolique compensée qui cesse leur consommation d'alcool ont un taux de survie à 5 ans de 90%. Ce taux chute à 70% s'ils poursuivent leur consommation. Les patients atteints de cirrhose décompensée qui continuent leur consommation ont un taux de survie à 5 ans de seulement 30%.(28) Ces chiffres soulignent l'importance du sevrage alcoolique qui est en soi la seule intervention qui apporte un réel bénéfice clinique, en plus de la corticothérapie en présence d'une stéatohépatite alcoolique sévère, permettant de modifier l'évolution de ces patients. (29). La transplantation hépatique est par d'ailleurs une option envisageable uniquement chez des patients qui sont sevrés depuis plus de 6 mois et qui ont atteints un stade sévère de leur maladie avec une probabilité de décès de plus de 15% à un an.(30)

Le risque de développer une cirrhose chez les patients souffrant de maladie alcoolique du foie est augmentée notamment par la coexistence virus de l'hépatite C (VHC). La prévalence du VHC est augmentée chez les patients alcooliques, ce qui peut s'expliquer par des facteurs comportementaux similaires chez des patients dépendants à l'alcool et aux drogues intraveineuses.(1)

Le risque de progression vers une cirrhose est plus ou moins similaire chez les patients souffrant de maladie alcoolique du foie et ceux atteints d'une hépatite C chronique (environ 15% dans les 10-20 ans). Toutefois leur coexistence augmente de manière spectaculaire ce risque.(31) Il existe donc un effet synergique entre ces deux maladies, notamment sur le risque de développement d'un carcinome hépatocellulaire, dont la prévalence ne cesse d'augmenter, tout particulièrement chez les patients cirrhotiques

souffrant simultanément d'une maladie alcoolique et d'une hépatite C.(Figure 6 adapté de réf (31)) Le carcinome hépatocellulaire représente la principale cause de mortalité chez les patients souffrant d'une maladie alcoolique et d'une hépatopathie chronique viral C (31).

Figure 6. Evolution de la maladie alcoolique du foie en association avec l'hépatopathie chronique viral C (adapté de réf (31))



2.2. L'hépatite chronique virale C

Les propriétés tolérogéniques du foie font de cet organe une cible attractive pour certains pathogènes. Bien que la plupart des agents pathogènes qui atteignent le foie par le sang sont éliminés ou contrôlés par des réponses immunitaires innées et adaptatives locales, certains agents pathogènes (tels que les virus de l'hépatite) peuvent échapper au contrôle immunitaire et persister dans les hépatocytes, entrainant une morbidité et une mortalité importantes dans le monde entier.(32)

L'hépatite C est une maladie infectieuse du foie liée au virus de l'hépatite C (VHC), un virus à ARN long d'environ 9600 nucléotides et codant pour un polypeptide d'environ 3000 acides

aminés. Ce polypeptide est clivé en plusieurs protéines structurelles et protéines non structurelles nécessaires au virus.(33) Le séquençage de son génome a conduit à la subdivision du VHC en 6 différents génotypes et plusieurs sous-types. En Europe et aux Etats-Unis, le génotype 1 est prédominant.(34)

L'hépatite chronique en lien avec l'infection virale C (HCV) représente un important problème de santé publique. L'OMS estime qu'environ 3% de la population est infectée par le VHC et que 180 millions de personnes sont des porteurs chronique. La prévalence de la maladie varie considérablement à travers le monde. En Suisse, environ 54'000-78'000 personnes sont infectées.(34)

Le VHC est responsable à la fois d'une forme d'infection aiguë et d'une forme chronique. Le plus souvent, la forme aiguë de la maladie est asymptomatique, et ne s'associe que très rarement à une atteinte engageant le pronostic vital. Dans 15 à 45% des cas, les patients infectés par le VHC réussissent à éliminer spontanément le virus dans les 6 mois qui suivent l'infection. La majorité des patients infectés (55 à 85%) développent toutefois une infection chronique.(34) L'infection par le VHC étant généralement asymptomatique, il est rare de diagnostiquer précocement l'infection. Chez les personnes contractant une maladie chronique, il est fréquent que l'infection ne soit diagnostiquée que lorsque le foie est déjà gravement atteint. C'est en effet dans la forme chronique de la maladie, que les lésions hépatiques apparaissent.

2.2.1 L'hépatopathie chronique liée au VHC

Globalement, l'atteinte hépatique liée au VHC suit le même spectre d'atteinte que celui lié à l'alcool : stéatose, fibrose puis cirrhose. La stéatose lié au VHC est principalement causée par une altération des mitochondries empêchant le métabolisme des acides gras, tandis que

l'éthanol stimule essentiellement la lipogenèse.(31) Le développement d'une fibrose puis d'une cirrhose est un important facteur de morbi-mortalité de cette maladie car la cirrhose est le prérequis indispensable à l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire. Toutefois, contrairement à la fibrose hépatique liée à la maladie alcoolique, le VHC s'associe à une fibrose de distribution initialement périportale, s'étendant progressivement au lobule, pour atteindre un processus profibrosant puis une cirrhose. **Figure 7**. (2)

Figure 7. Image histologique d'une hépatite chronique virale C (tiré de réf (35))

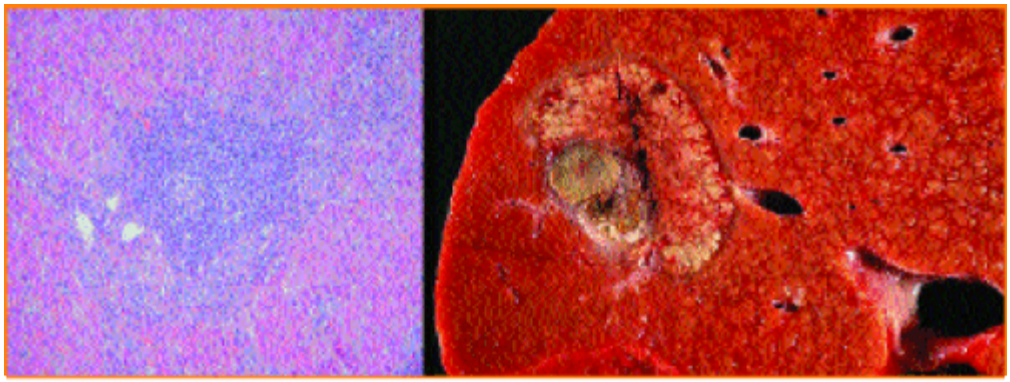


Fig. 1. Image histologique d'une hépatite chronique virale C.
Elle est caractérisée par une inflammation lymphocytaire à prédominance portale et périportale et quelques corps apoptotiques hépatocytaires (gauche) et image macroscopique d'une cirrhose compliquée d'un carcinome hépatocellulaire (droite).

Chez la plupart des personnes infectées, la virémie persiste et s'accompagne de degrés variables d'inflammation et fibrose hépatique. Les études indiquent qu'au moins 50% des hépatocytes peuvent être infectés par le VHC chez des patients atteints d'hépatite C chronique.(2)

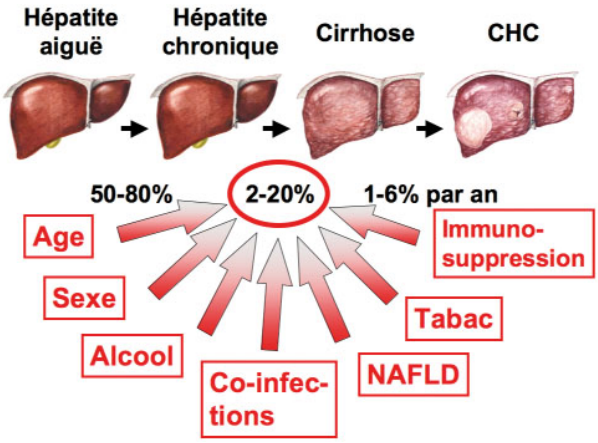
Le mécanisme de fibrogenèse dans l'HCV est vraisemblablement mixte.(2) Des études expérimentales sur des souris transgéniques VHC positives ont permis de mettre en évidence des protéines du VHC avec un potentiel fibrosant et carcinogène, et ce indépendamment de la réponse de l'hôte.(36) Certaines protéines du VHC, tels que le noyau et le NS5A peuvent induire un dérèglement du métabolisme des lipides ou altérer la transduction du signal des

hépatocytes infectés, ce qui conduit à la production de radicaux d'oxygène réactifs et des médiateurs pro-fibrosant, en particulier la cytokine TGF-ß1. La cytokine TGF- ß1 est la plus forte inductrice de fibrose connue à ce jour, et joue un rôle clé dans la fibrogenèse.

Toutefois, d'autres stimuli fibrosant doivent également être présents afin d'initier la fibrogenèse, tels que la consommation d'alcool ou des troubles métaboliques. Ainsi, même une consommation modérée d'alcool chez un patient porteur du VHC peut avoir un impact important sur la fibrogenèse.(37) Les patients atteints d'HCV avec une consommation excessive d'alcool ont deux à trois fois plus de risque de développer une maladie hépatique chronique sévère.(38). Le risque de fibrose est également plus importants chez les patients obèses souffrants de diabète de type 2.(39) D'autres facteurs évoqués sont l'âge à l'infection, une immunosuppression, une sidérose, une hépatite concomitante, la co-médication et le sexe du patient. Alors que les femmes sont plus susceptibles de développer une maladie alcoolique du foie, leur risque de progression est plus faible en cas d'HCV.(40) Enfin, des études récentes ont clairement établi qu'il existe un polymorphisme génétique rendant plus susceptibles certains hôtes.(41)

Les facteurs précipitants la fibrogenèse chez les patients atteint du VHC sont résumés dans la **figure 8.**

Figure 8. Facteurs précipitants la fibrogenèse chez les patients porteurs du VHC.

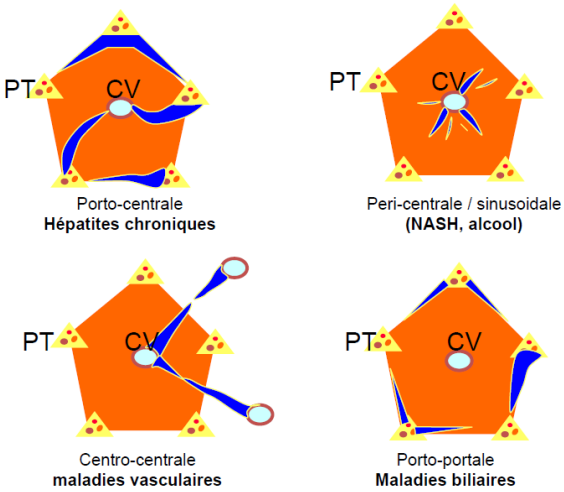


3. LA FIBROSE HEPATIQUE

3.1 Mécanismes de formation et dégradation

La compréhension de la physiopathologie de la fibrose hépatique a connu une grande avancée au cours des vingt dernières années. La fibrose hépatique représente un mécanisme de cicatrisation excessif et consécutif à une réaction inflammatoire non résolutive, aboutissant à la destruction de l'architecture tissulaire consécutive au dépôt excessif de tissu de collagène. La fibrose est un processus associé aux maladies chroniques du foie quels que soit leurs causes (42). Ce processus nécessite généralement plusieurs mois ou années d'agression avant de se développer. Une accumulation de MEC suit une réaction inflammatoire avec nécrose hépatocytaire. Si les mécanismes de dégradation de cette MEC deviennent insuffisants, cela aboutit progressivement au développement d'une fibrose.(3) La fibrose peut se développer dans différentes zones du lobule hépatique et peut même former des ponts fibreux porto-porte ou centro-porte à un stade avancé. La disposition de cette fibrose peut varier selon les différentes maladies qui agressent le foie comme illustré sur la figure 9.

Figure 9. Localisation de la fibrose selon les types d'hépatopathie chronique



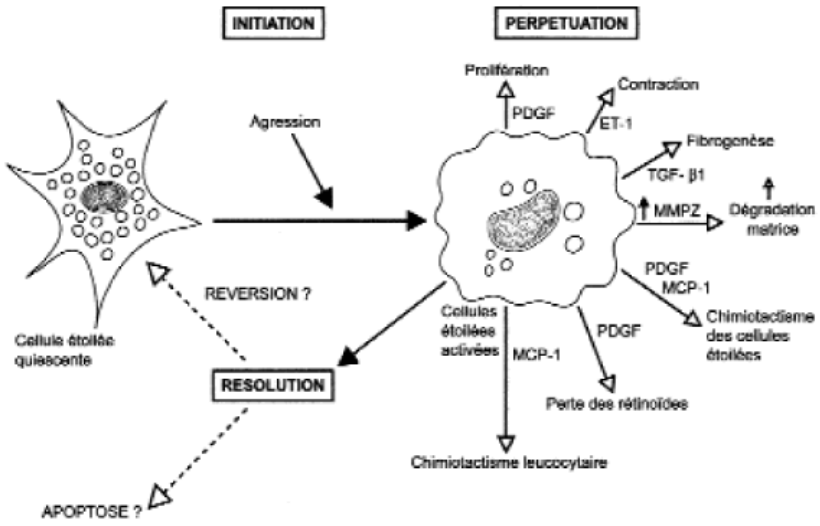
La composante épithéliale du tissu hépatique est représentée par les hépatocytes et les cellules biliaires. On retrouve également un réseau vasculaire sinusoïdal constitué par les cellules endothéliales, associées aux macrophages tissulaires ou cellules de Kupffer, et des cellules périvasculaires mésenchymateuses appelées cellules étoilées du foie (CEF) ou cellules de Ito, qui jouent un rôle clé dans la fibrogenèse.(43)

3.2 Rôle des cellules intrahépatiques

3.2.1 Les cellules étoilées du foie (CEF)

Les CEF ont longtemps été considérées comme la principale source de fibrose, en modifiant la composition qualitative et quantitative de la MEC dans l'espace de Disse, espace si situant entre les hépatocytes et le réseau vasculaire. En effet, ces CEF vont s'activer en réponse à une atteinte hépatique aiguë ou prolongée, et développer ainsi un phénotype dit « fibrogénique myofibroblastique », qui va entrainer des remaniements morphologiques et fonctionnels importants. Cette activation a lieu en deux phases : la phase d'initiation et la phase de perpétuation (figure 10).

Figure 10. Phase d'initiation et de perpétuation de la fibrose



La phase d'initiation se réfère aux changements induits dans l'expression des gènes et du phénotype qui rendent les cellules sensibles aux stimuli des cytokines et principalement au Transforming-growth factor ß (TGF-ß), qui est produit par les cellules de Kupffer. D'autres facteurs de croissance, tels que le Platelet-derived growth factor (PDGF), le TGF-b et l'Epidermal growth factor (EGF) sécrétés par les plaquettes jouent également un rôle clé, de même que des réactifs oxygénés et des cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-6) produits par les leucocytes en cas d'inflammation.

La phase de perpétuation consiste en une prolifération des CEF activées principalement en raison d'une stimulation par le PDGF. Les cytokines pro-inflammatoires vont alors attirer les CEF dans les zones d'inflammation active et le TGF-ß va stimuler la synthèse de collagène.

Une fois activées, les CEF vont modifier l'activité des enzymes protéolytiques de la MEC représentant un des facteurs importants de la fibrogenèse. Les CEF sont en effet une source importante de métallo-protéases MMP-2, qui dégradent le collagène de type IV que l'on trouve dans la matrice extracellulaire normale, en la transformant en types I et III. Ces collagènes de type I et III forment facilement des fibrilles, provoquant une augmentation globale de la MEC dans la fibrose, (35) la création de fibrose résultant d'un déséquilibre entre

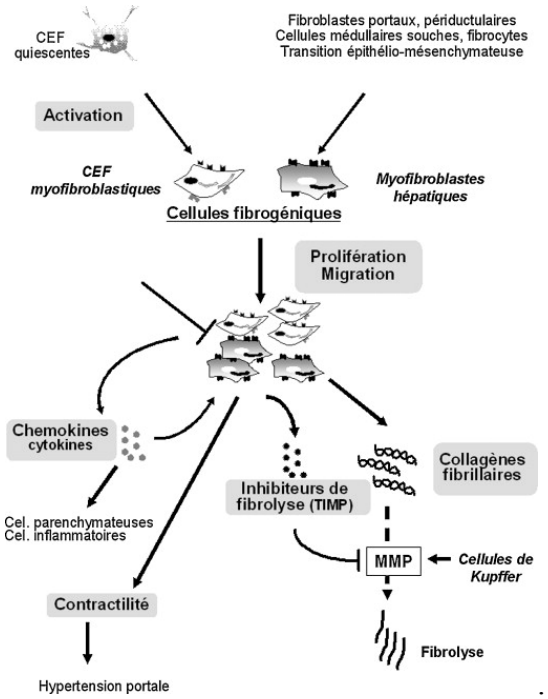
la synthèse de collagène et la dégradation de la MEC. A ce titre, les CEF produisent des inhibiteurs des métallo-protéases, comme par exemple le TIMP-1 et TIMP-2, qui vont participer à ce déséquilibre. Le résultat est donc une activation de certaines protéases et l'inhibition d'autres protéases, provoquant finalement la déposition d'un tissu fibreux pathologique.

3.2.2 Les cellules endothéliales et les fibroblastes portaux

D'autres cellules jouent également un rôle important dans ce processus complexe de dépôt de fibrose. En réponse à une atteinte toxique, les cellules endothéliales produisent des protéines qui jouent un rôle important dans la modification de la matrice extracellulaire. D'une part la fibronectine qui est une protéine de surface intervenant dans l'attachement des fibrilles de collagène aux hépatocytes, d'autre part la laminine, également produite par les CEF qui est une glycoprotéine formant une membrane basale autour des hépatocytes atteints. De plus, l'endothélium devient moins perméable, ce qui, en conjonction avec l'épaississement de la matrice extracellulaire, aboutit à une diminution des échanges entre le sang et les hépatocytes et favorise le processus de fibrose(35).

Enfin, les fibroblastes portaux sont également reconnus comme des cellules fibrogéniques. L'acquisition de ce phénotype myofibroblastique fait également intervenir le TGF-β ainsi que des signaux mécaniques transmis par les intégrines, qui sont en lien avec des modifications de la tension de la MEC (44, 45). **(Figure 11)**

Figure 11. Physiopathologie de la fibrose hépatique (45)



3.3 La cirrhose et ses complications

Une revue exhaustive de la cirrhose et de la gestion de ses complications dépasse le cadre de cette revue. Il est toutefois important de retenir que la cirrhose représente le dernier stade de toute hépatopathie chronique. Elle se définit comme un processus diffus provoquant une modification de l'architecture du foie et aboutissant à la formation de nodules de régénération entourés de fibrose. (46) Longtemps considéré comme un processus irréversible, la fibrose associée à la cirrhose peut régresser dans certaines situations comme nous allons le voir plus loin. Pour toutes ces raisons, la fibrose ne peut pas être considérée comme un synonyme de cirrhose.

Les patients atteints de cirrhose peuvent rester longtemps asymptomatiques. Toutefois, les complications survenant dans le cadre de cette maladie sont grevées d'une morbi-mortalité importante.(47) Elle peuvent être la conséquence d'une diminution des capacités de synthèse du foie (coagulopathie, hypoalbuminémie), d'une diminution des échanges

métaboliques et des capacités d'épuration (encéphalopathie hépatique) et de l'apparition d'une hypertension portale (ascite avec risque d'infection, développement de varices oesophagiennes ou gastriques). On estime que l'hypertension portale devient cliniquement significative quand le gradient de pression veineuse hépatique (GPVH) atteint 10mmHg (48). C'est à partir de ce seuil que surviennent des complications telle qu'une splénomégalie, des collatérales porto-systémiques comme les varices gastro-œsophagiennes, l'encéphalopathie hépatique, et la présence d'ascite. Ces complications peuvent survenir de façon combinée, simultanément ou successivement.

Le pronostic et la gravité d'une hépatopathie chronique sont directement corrélés au développement de cette fibrose pouvant amener à une cirrhose et ses complications. Par conséquent, la fibrose est un paramètre important pour les mesures cliniques de suivi et pour l'application de mesures de prévention des complications. Plusieurs tests invasifs et non invasifs pour détecter la présence de fibrose sont à disposition du clinicien en pratique clinique et font l'objet du chapitre suivant.

4 EVALUATION NON INVASIVE DE LA FIBROSE

Un marqueur sérique idéal permettant de détecter la fibrose hépatique devrait être spécifique du foie et non influencé par des atteintes extra-hépatiques, capable de détecter une fibrose à un stade précoce, applicable dans toutes les atteintes hépatiques, facile à doser, et reproductible. Malheureusement, aucun des tests actuels ne remplit tous ces critères.

4.1 Les marqueurs sériques

Nous avons vu plus haut le mécanisme de dépôt de fibrose qui résulte d'une accumulation de MEC si les mécanismes de dégradation de cette matrice deviennent insuffisants. Les marqueurs sériques utilisés pour détecter la présence de fibrose représentent les produits de synthèse et de dégradation du collagène et des composants de la MEC. La MEC est constituée d'un assemblage complexe de macromolécules réparties en 5 groupes : les collagènes (qui en sont les principaux composants), les glycoprotéines, les protéoglycans, les glycosaminoglycans et l'élastine.(49)

On appelle marqueurs sériques directs les marqueurs qui sont impliqués dans le dépôt ou le remodelage de la MEC. Les marqueurs indirects quant à eux ne sont pas directement associés à la fibrogenèse.

4.1.1 Les marqueurs sériques directs

Les marqueurs sériques directs comprennent l'acide hyaluronique, la laminine, le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PNP III), le collagène IV et des métalloprotéases. Ces marqueurs sont directement en lien avec la synthèse ou la dégradation de la MEC. Les valeurs sériques de ces tests corrèlent avec le degré de fibrose. Toutefois, certaines situations telles que la grossesse peuvent affecter leur taux. Un certain intérêt a été porté au dosage de l'acide hyaluronique, car, dans une étude portant sur 486 patients porteurs chroniques du VHC, un dosage de moins de 60 mg/l rendait très peu probable la présence d'une fibrose extensive ou d'une cirrhose (50-52). Toutefois, à l'heure actuelle, la sensibilité et la spécificité de ces marqueurs directs reste insuffisante pour permettre d'estimer avec précision le stade de fibrose hépatique.(53-55) C'est pourquoi leur interprétation doit être prudente et prendre en compte les éventuels facteurs pouvant en influencer leurs valeurs sériques (**tableau 1**).

Table 1. Modifications physiologiques ou pathologiques influençant les marqueurs sériques de fibrose(49)

Marqueurs sériques	Augmentation	Diminution
PNP III	• Polyarthrite • Sclérodermie • Maladie de Paget • Fibrose pulmonaire	–
Acide hyaluronique	• Période postprandiale • Maladie inflammatoire articulaire • Mésothéliome • Intoxication au paracétamol • Injection de collagène	–
Bilirubine	• Maladie de Gilbert • Hémolyse • Cholestase extrahépatique ou médicaments	–
Haptoglobine	• Syndrome inflammatoire • Sepsis	Hémolyse
Alpha-2 macroglobuline	• Syndrome inflammatoire	–
GGT	• Cholestase extrahépatique • Médicaments • Alcool	–
ASAT, ALAT	• Hépatite aiguë • Nécrose	Malnutrition

PNP III: propeptide N-terminal du procollagène de type III; GGT: gamma glutamyl transpeptidase; ASAT: aspartate aminotransférase; ALAT: alanine aminotransférase.

4.1.2 Les marqueurs sériques indirects

Les marqueurs sériques indirects reflètent plutôt les conséquence d'une fibrose significative que la fibrogenèse en elle-même. C'est le cas notamment du taux de prothrombine (TP), de l'albuminémie, et du taux de plaquettes, tous diminués en présence d'une fibrose extensive ou d'une cirrhose. En présence d'une hépatopathie à un stade avancé ces paramètres anormaux et aident à préciser le diagnostic de fibrose extensive ou de cirrhose.(50, 56)

En effet, certaines études ont rapporté qu'un taux de plaquettes à 94 G/l et qu'un TP abaissé à 85% pourraient être de bons prédicteurs d'une fibrose avancée.(50)

4.1.3 Les scores sériques de fibrose

Plusieurs scores, combinant différents marqueurs directs et/ou indirects, ont été proposés pour améliorer la performance diagnostique des marqueurs sériques dans le diagnostic d'une fibrose significative ou d'une cirrhose.(49) Ces scores ont pour la plupart été réalisés à partir de séries transversales de malades souffrant d'hépatite virale C.

Le score le mieux décrit est le Fibrotest, qui combine les 5 marqueurs suivants ajustés selon le sexe et l'âge : l'alpha-2 macroglobuline, l'apolipoprotéine A1, l'haptoglobine, la gamma-glutamyl-transpeptidase et la bilirubine totale. La performance diagnostique du Fibrotest est meilleure en présence d'une fibrose avancée avec des aires sous la courbe ROC (AUC) se situant entre 0.73 à 0.86 (57-59). Les discordances entre le résultat du Fibrotest et ceux de la biopsie du foie pourraient être en lien avec la présence de facteurs ayant une influence sur les composants du test (tableau 2)(60). Le score APRI (ASAT (exprimé en « nombre de fois la normale supérieure de l'ALAT») x 100/plaquettes) permet de détecter une fibrose significative (61). Selon une méta-analyse récente, la performance de ce score pour le diagnostic d'une cirrhose varie avec des AUC allant de 0.77 à 0.83. Ce score est moins performant chez les patients atteints du VHC ou co-infection par le VHC et le HIV.(62)

Dans une étude récente portant sur 1307 patients atteints d'hépatite virale B, C ou co-infecté par le HIV, la performance du Fibroscan était meilleure que celle des tests sériques non invasifs pour diagnostiquer une cirrhose. De plus, la détection d'une fibrose significative (c'est-à-dire ≥ F2 selon METAVIR), critère sur lequel l'on décide de l'introduction d'un traitement antiviral, était imparfaite (63).

4.2 Tests radiologiques

4.2.1 **Le Fibroscan (ou élastométrie)**

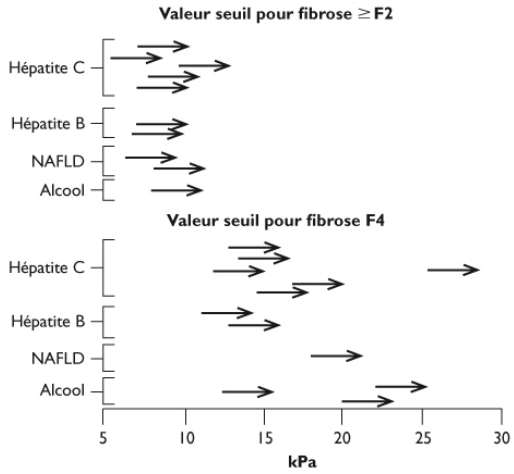
Le Fibroscan est une méthode diagnostique qui a comme principal avantages de ne pas être invasive ou irradiante. Elle est basée sur le principe de l'ultrason avec Doppler, et permet d'estimer l'élasticité tissulaire du foie à l'aide d'une sonde d'échographie modifiée. Le Fibroscan est un ultrason composé d'un vibreur et d'un transducteur. Une valeur élevée de Fibroscan, exprimée en kPa, traduit un foie de consistance plutôt dure suggérant la présence d'une fibrose. L'examen est non invasif et indolore, réalisable en quelques minutes avec un résultat immédiat. Il permet d'étudier un volume d'environ 1/500 de la masse totale hépatique contre 1/50 000 pour une ponction biopsie hépatique (PBH) (soit 100x supérieur), diminuant les erreurs d'échantillonnage qui peuvent être associées à cette dernière technique.(64)

Cet examen comporte toutefois des limites qu'il convient de connaître afin de ne pas biaiser les résultats. Il n'est pas réalisable en présence d'ascite, et est associé à un taux d'échec technique de l'ordre de 15% en présence d'une paroi abdominale trop épaisse comme lors de la présence d'une obésité.(65) Une insuffisance cardiaque congestive, une d'hépatite aiguë (66), ou la présence d'amyloïdose (67) peuvent également être à l'origine de valeurs d'élastométrie anormalement élevées, suggérant à tort la présence d'une fibrose. Le Fibroscan n'informe pas sur la présence éventuelle d'inflammation ou de stéatose, et par conséquent ne remplace pas la PBH pour le diagnostic d'une stéatohépatite par exemple.

La valeur du Fibroscan pour le diagnostic non invasif de fibrose a été étudiée lors d'hépatopathies chroniques d'étiologies diverses, mais principalement lors d'hépatite virale C.(49) Les valeurs seuils d'élastométrie correspondant à la présence d'une fibrose dite significative (stade F2 selon METAVIR) varient selon les études.(49) Une telle variabilité existe tant au sein d'une même maladie qu'entre des hépatopathies de différentes étiologies. La

figure 12 illustre ces différences de valeurs seuils. Les valeurs seuils de Fibroscan pour un score de fibrose F4, soit une fibrose extensive, varient passablement en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie et des études. Toutefois, une valeur seuil d'environ 12 kPa semble indiquer la présence d'une fibrose extensive ou d'une cirrhose (Figure 12).(49)

Figure 12. Valeurs seuils en kPa retenus par maladie sur le Fibroscan pour poser le diagnostic de fibrose



Des valeurs convergentes de plusieurs tests non invasifs de fibrose permettent de mieux orienter la prise en charge, et notamment le recours à la PBH (68). Dans une étude récente, la combinaison de la mesure d'élastométrie par Fibroscan et d'un test sanguin non invasif de fibrose (ex: Fibromètre) permettait un diagnostic de fibrose significative (AUC 0.892) ou de cirrhose (AUC 0.917) avec une performance supérieure au Fibroscan seul (≥ F2 : 0.892 versus 0.867, cirrhose 0.917 versus 0.835). (69)(Tableau 2) Avec cette approche diagnostique, les auteurs décrivent une réduction du recours à la PBH dans plus de 90% des cas. Il faut toutefois relever un taux avoisinant 50% de patients mal classifiés dans les stades intermédiaires de fibrose selon le score histologique de METAVIR.(68)

Tableau 2 Performance diagnostique (AUC) du Fibroscan, des scores du fibrotest, de l'APRI ainsi que leur combinaison, selon les stades de fibrose, chez les patients porteurs d'une hépatite C chronique (49)

Méthodes	Stades de fibrose selon le score METAVIR	
	F ≥ 2	F = 4
Fibroscan	0,83 (0,76-0,88)	0,95 (0,91-0,98)
Fibrotest	0,85 (0,78-0,90)	0,87 (0,81-0,91)
APRI	0,69-0,88	0,61-0,94
Fibromètre	0,78-0,89	0,94
Fibroscan + fibrotest	0,88 (0,82-0,92)	0,95 (0,91-0,97)
Fibroscan + fibrotest + APRI	0,88 (0,82-0,92)	0,95 (0,91-0,97)

Fibroscan: élastographie ultrasonore impulsionnelle; score fibrotest: gamma glutamyl transpeptidase (GGT), haptoglobine, bilirubine, apolipoprotéine A1, alpha-2 macroglobuline; score APRI: aspartate aminotransférase (ASAT), plaquettes; fibromètre: plaquettes/taux de prothrombine (TP)/ASAT/alphamacroglobuline/acide hyaluronique/urée/âge.

4.2.2 Echographie abdominale

L'échographie abdominale est fréquemment utilisée lors de suivi HC, et notamment pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire. A un stade avancé de fibrose, des anomalies telles qu'un élargissement du tronc porte, un ralentissement du flux portal, une surface du foie irrégulière et une splénomégalie sont fortement évocateurs d'une cirrhose. La performance diagnostique de l'échographie pour un stade intermédiaire de fibrose est toutefois insuffisante.(70)

4.2.3 Elastographie par IRM

En raison des limites de l'imagerie morphologique dans la détection de la fibrose hépatique, des méthodes alternatives d'IRM fonctionnelles ont été récemment proposées. Par rapport à l'élastométrie discutée précédemment, l'élastographie par IRM explore un volume plus important du foie et n'est pas limité par la présence d'ascite ou l'épaisseur de la

paroi abdominale. Bien qu'encore peu étudiée, cette technique évalue la fibrose hépatique avec une sensibilité, une spécificité et une reproductibilité supérieure à celle rapportée par le Fibroscan.(71) L'accessibilité de cet examen est encore limitée par son coût et sa place exacte dans la prise en charge clinique du patient devra être déterminée dans des études ultérieures.

5 EVALUATION INVASIVE DE LA FIBROSE

5.1 Ponction biopsie hépatique transcutanée et transjugulaire

La PBH est actuellement l'examen de référence pour apprécier la présence et l'étendue de la fibrose, mais également pour faire le diagnostic de lésions hépatocytaires, vasculaires et biliaires (72). La PBH par voie percutanée est toutefois un geste invasif, grevée d'une morbidité de 1 pour 100 et d'une mortalité de 1 pour 10 000 (73, 74). Cette procédure n'est pas toujours bien acceptée par les patients, et l'on peut ainsi difficilement l'appliquer de façon systématique pour le suivi d'une HC.(56)

Sa fiabilité est soumise à de possibles erreurs d'échantillonnage (une biopsie de foie n'examinant que 1/50'000 de la masse hépatique), à un certain degré de variabilité inter-observateur, et à la taille du prélèvement.(75) Les lésions histologiques peuvent effectivement varier d'une région à l'autre dans des maladies hétérogènes du foie comme typiquement les maladies biliaires. La taille de la biopsie importe également, et on estime qu'un échantillon est interprétable à partir d'une taille de 20-25 mm avec au minimum de 11 espaces-portes.(76)

La biopsie de foie peut également être réalisée par voie transjugulaire. Alors que la voie transcutanée est la plus couramment effectuée, elle n'est pas proposée aux patients présentant une ascite ou une coagulopathie du fait du risque élevé de complications hémorragiques.(77) Par ailleurs, si la mesure de la pression portale est jugée importante

pour la prise en charge d'un patient atteint d'HC, le recours à la biopsie par voie transjugulaire permettra dans le même temps de prélever un échantillon de tissu hépatique et de mesurer le gradient de pression veineuse hépatique (GPVH).

Bien que la qualité des prélèvements puisse différer d'une technique à l'autre, l'échantillonnage est dans la grande majorité des cas suffisante pour établir un diagnostic dans la plupart des situations cliniques.(78) Les aiguilles à biopsies employées lors d'examens transjugulaires sont soit des aiguilles de type Menghini (permettant d'obtenir du matériel par un mouvement de ponction-torsion-aspiration à travers un segment de veine sus-hépatique), soit une aiguille de type TruCut (obtention de prélèvement par l'intermédiaire d'un mécanisme de type « guillotine »). Ces deux techniques sont reconnues valables et de risque égal pour obtenir des prélèvements de tissu hépatique interprétables.

5.2 Hypertension portale et mesure du gradient de pression veineux porto-sus hépatique

Bien que la fibrose hépatique joue un rôle indiscutable dans l'augmentation de résistance vasculaire intrahépatique, d'autres facteurs peuvent affecter la pression portale. Ceux-ci incluent les phénomènes dynamiques au niveau de l'endothélium sinusoïdal par l'intermédiaire du rôle vasomoteur du monoxyde d'azote et de l'endothéline-1 entre autres. Par ailleurs, il est probable que des altérations parenchymateuses au sein du lobule hépatique (stéatose, inflammation, ballonisations hépatocytaires, etc..) puisse participer également à l'élévation de la pression portale dont on sait qu'elle s'élève lors de stéatohépatite alcoolique et qu'elle diminue au décours de l'évènement conjointement avec l'amélioration de la fonction hépatique.(79-81)

Une petite série de 14 patients atteints de maladie alcoolique du foie n'a toutefois par réussi à démontrer une corrélation claire entre la valeur de pression portale et l'intensité des altérations parenchymateuses mesurées. (26)

Bien que l'histologie soit un élément déterminant de la gravité d'une maladie de foie, le degré d'hypertension portale a un rôle clé pour déterminer le pronostic de l'HC en termes de survie et de survenue de complications graves.(82)

La mesure de la pression portale en clinique est réalisée lors d'un cathétérisme hépatique au cours d'une biopsie de foie transjugulaire. Cette technique emploie la mesure du gradient de pression veineux porto-sus-hépatique (hepatic venous pressure gradient, ou HVPG) obtenu par la différence de pression entre la position bloquée dans le sinusoïde (wedge hepatic venous pressure, ou WHVP) et la position libre proche de l'ostium vers la veine cave inférieure (free hepatic venous pressure ou FHVP).(83) Une valeur supérieure à 4 mmHg indique une hypertension portale sinusoïdale, valeur qui peut atteindre 22 à 24 mmHg lors d'HC décompensée. La mesure de l'HVPG est un bon reflet de la pression portale dans les maladies de foie atteignant diffusément le lobule, comme l'alcool et l'hépatite C.(4)Il est possible que la WHVP reflète de façon plus précise la pression portale que l'HVPG.

5.3 Histologie et scores

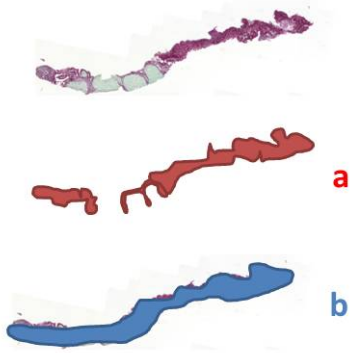
Quel que soit la voie d'abord utilisée pour la ponction hépatique (transcutanée ou tranjugulaire), la fibrose est évaluée sur le plan histologique en utilisant des scores semi-quantitatifs comme le score METAVIR.(84) Le score de METAVIR quantifie deux paramètres : l'activité de l'hépatite (inflammation et nécrose), qui est représentée par la lettre A et est échelonnée de 0 à 3, et la fibrose, représentée par la lettre F, qui est gradée de 0 à 4, 0 représentant l'absence de fibrose et 4 la présence d'une cirrhose. On peut effectuer une

mesure semi-quantitative de la taille des nodules dans une maladie hépatique fibrosante (nodules de petite taille, intermédiaire), ainsi qu'évaluer l'épaisseur des travées fibreuses. Ces paramètres se sont avérés relevant car ils sont corrélés à la présence d'une hypertension portale cliniquement significative dans une série de 47 patients atteints de cirrhose.(85) Il faut toutefois préciser que la présence et l'étendue de la fibrose hépatique n'est évaluée que de façon approximative en routine, à l'aide d'une coloration de la réticuline ou le trichrome de Masson. Cette technique suffit en pratique quotidienne pour apprécier la présence et l'étendue d'une fibrose hépatique sur un prélèvement histologique. Par contre, la mesure de la fibrose sur une biopsie de foie à l'aide d'une technique de morphologie computérisée effectuée après une coloration de la fibrose (par Picosirus, par exemple) permet de quantifier la fibrose de manière plus précise.(86, 87)

5.4 Morphométrie

Les nouvelles techniques morphométriques permettent d'évaluer la densité de fibrose du foie au moyen d'image numérisée par un ordinateur à partir d'une biopsie de foie. (88)

Figure 13. Mesure quantitative de la densité de la fibrose hépatique grâce à une image numérique assistée par un ordinateur (morphométrie). La surface du collagène colorée par du Picrosirius est rapportée à la zone de tissu, produisant un « rapport de fibrose » (= a / b) ou une zone proportionnelle au collagène (CPA)



$$\frac{a}{b}$$

La mesure quantitative de la fibrose hépatique par une analyse numérique digitale assistée par ordinateur (DIA) permet de surmonter les limites des évaluations semi-quantitatives des scores histopathologiques.(89) Avec le DIA, les coupes histologiques sont colorées histochimiquement par la technique PicroSirius Red, qui identifie et quantifie principalement le collagène en établissant un rapport de collagène (CPA). La surface du collagène colorée par du PicroSirius est rapportée à la zone de tissu, produisant un « rapport de fibrose » (= a / b) ou une zone proportionnelle au collagène (CPA). La coloration rouge PicroSirius est plus précise et corrèle mieux avec les marqueurs de la fibrose sérique que la coloration trichrome. Les dernières recommandations de Baveno (VI) mettent l'accent sur l'utilisation de la CPA qui permet une meilleure valeur pronostique.(90)

5.4.1 Evaluation de la fibrose chez les patients atteints du VHC à l'aide de la morphométrie

L'évaluation de la fibrose hépatique chez des patients atteints du VHC non répondeur à un traitement antiviral soumis à des biopsies de foie répétées s'est avérée plus précise à l'aide de la morphométrie que par l'évaluation histologique « simple ».(91) Dans une autre étude

rapportant l'évolution de l'hépatite C après une transplantation hépatique, une fibrose étendue (mesurée dans cette série par la surface proportionnelle de collagène), déterminait des valeurs plutôt élevées de gradient de pression porto-sus-hépatique (HVPG).(92) Il faut toutefois préciser que seule une minorité souffrait d'une hépatopathie au stade de cirrhose dans cette cohorte de 115 patients. Il a été rapporté que les diverses lésions anatomiques observées au cours de l'HC, incluant les dépôts progressifs de collagène dans l'espace de Disse, participaient au développement d'une résistance passive au flux sanguin à travers les sinusoïdes hépatique. Par contre, l'élévation transitoire des valeurs de pression portale (et donc possiblement en lien avec les phénomènes inflammatoires que l'on peut objectiver lors des phases florides de stéatohépatites notamment alcoolique, n'est pas rapportée lors d'hépatite chronique virale C. (93)

6. DISCUSSION

La corrélation entre la fibrose évaluée au moyen de la morphométrie et des signes cliniques d'hypertension portale a été principalement étudiée chez les patients atteints d'hépatopathie liée au HCV.(86, 92) A notre connaissance, aucune étude ne s'était intéressée spécifiquement aux patients atteints de maladie alcoolique du foie, alors que le dépôt de collagène et la densité de la fibrose sont particulièrement importants chez ces patients. Pour ce travail, nous avons donc souhaité établir une corrélation entre la fibrose telle que mesurée et quantifiée au moyen de la morphométrie sur une biopsie effectuée par voie transjugulaire et des événements cliniques liés à l'hypertension portale chez des patients atteints de maladie alcoolique du foie avancée en les comparant à un groupe contrôle sain composés de candidats au don vivant.

Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique pour laquelle nous avons analysé les dossiers de patients souffrants de maladie alcoolique du foie pour lesquels une biopsie hépatique transjugulaire avec mesure hémodynamique a été effectuée entre janvier 2012 et décembre 2013. Les patients ont été inclus selon les critères suivants: i) indication médicale pour une biopsie du foie; ii) données cliniques, radiologiques, endoscopiques et biologiques récentes (<15 jours) disponibles iii) suivi des patients pendant 12 mois. Tous les patients avaient bénéficié d'une gastroscopie pour évaluer la présence de varice et les valeurs de Fibroscan était rapportées lorsque cet examen avait été réalisé. La présence d'une thrombose veineuse portale complète, d'un carcinome hépatocellulaire multifocal et d'un sepsis concomitant ont été considérés comme des critères d'exclusion. En plus de la fonction hépatique et des scores de Child-Pugh et MELD, les manifestations cliniques d'hypertension portale (ascite, encéphalopathie hépatique, varices œsophagiennes) ont été documentées. Des événements cliniquement pertinents, y compris une éventuelle transplantation du foie, ont également été décrits au cours du suivi.

Les coupes histologiques ont été évaluées de manière semi-quantitative en prenant en compte les paramètres suivants : présence d'une stéatose (> 33 % des hépatocytes atteints représentant une stéatose marquée), de ballonisations hépatocytaires (> 2 hépatocytes élargis avec un cytoplasme réticulaire clair sur un champ haute puissance (x49)), et infiltrat inflammatoire ($\leq$ 2 foci de cellules inflammatoires dans le lobule : inflammation légère, >2 foci : inflammation marquée). Pour l'analyse histologique par morphométrie assistée par ordinateur, nous avons effectué une coloration des lames avec du Picrosirius afin d'établi le ratio de fibrose (CPA). Enfin, durant la biopsie transjugulaire, les patients ont bénéficiés de mesures hémodynamiques invasives.

Résultats et discussion

La population de l'étude était composée de 9 sujets sains candidats au don vivant de foie et de 61 patients atteints maladie alcoolique du foie avancée, répartis entre 20 patients abstinents de longue date et 41 patients qui consommaient encore régulièrement de l'alcool. Ces patients étaient principalement de sexe masculin, avec une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B), la majorité des patients présentant une hypertension portale se traduisant cliniquement par de l'ascite, des varices œsophagiennes, et une encéphalopathie hépatique. La valeur moyenne de HVPG était de 18 mmHg dans les deux groupes. Seuls quelques patients ont bénéficié d'un Fibroscan (n = 12, 12/41 dans le groupe des consommateurs actifs et 0/20 dans le groupe des abstinents) excluant toute possibilité de comparaison. Les caractéristiques cliniques concernant le degré d'insuffisance hépatique, les valeurs de HVPG et les manifestations cliniques d'hypertension portale étaient similaires entre les deux groupes. Seule l'albumine sérique était diminuée chez les consommateurs d'alcool actifs par rapport aux patients abstinents (23 ± 2 versus 29.5 ± 1.8 gr/l, p=0.01). À 12 mois, la survie sans transplantation hépatique était de 84%. Au cours du suivi, 7 patients sont décédés des suites d'une complication hépatique (4/20 chez les buveurs d'alcool actifs et 3/41 chez les patients abstinents) et 3 patients du groupe abstinent ont bénéficié d'une transplantation hépatique. Un retour à une consommation régulière et modérée d'alcool (20-30 gr/jour) a été signalé dans le groupe de patients initialement abstinents. 32 patients dans le collectif ont présenté à 12 mois l'issue clinique composite regroupant une décompensation d'ascite, une hémorragie digestive ou un épisode d'encéphalopathie hépatique. Une procédure de shunt intrahépatique transjugulaire (TIPS) a été effectuée chez 5 patients, tous dans le groupe de consommateur actif.

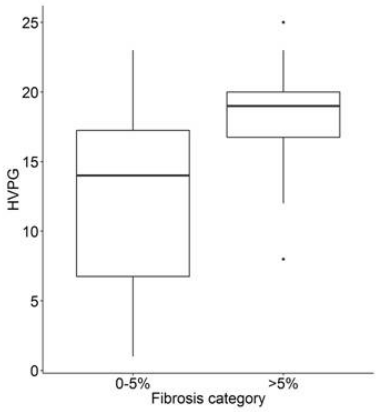
Les prélèvements de foie ont pu tous être analysé avec succès et sont résumé dans le tableau 3. La stéatose marquée et le ballonnement des hépatocytes étaient plus importants dans le sous-groupe des consommateurs actifs par rapport aux patients abstinents.

Tableau 3. Caractéristiques histologiques des échantillons de foie obtenus par biopsie transjugulaire.

Caractéristique histologique	**Contrôle (n=9)**	**Abstinents (n=20)**	**Consommateurs alcool (n=41)**	**Valeur p (abstinents vs consommateur)**
Cirrhose	0 (9%)	20 (100%)	41 (100%)	1.0
Stéatose marquée	0 (0%)	1 (5%)	21 (51%)	0.001
Ballonnement marqué des hépatocytes	0 (0%)	5 (26%)	25 (64%)	0.01
Inflammation marquée	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0.9
Densité de fibrose (%)	0.7 [0.2-1.5]	3.8 [1.1-11.8]	8.2 [3.8-14.1]	0.17
Catégorie de fibrose (0-5% / 5-10% / 10-20% / >20%)	9/0/0/0	11/3/3/3	15/9/12/5	0.48

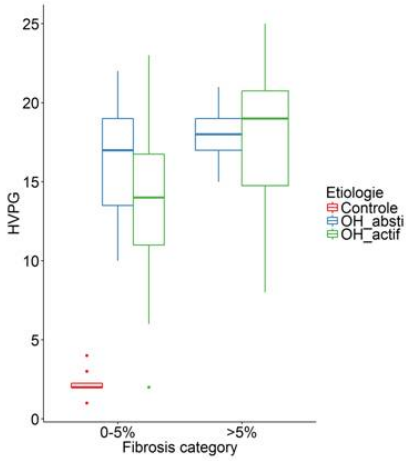
La détermination de la densité de fibrose par morphométrie a également pu être réalisée chez tous les patients et les contrôles, démontrant, comme prévu, des valeurs plus élevées chez les patients par rapport aux témoins (figure 14).

Figure 14. Corrélation entre le degré de fibrose mesuré par morphométrie et le HVPG.



Fibrosis (categorical greater/less 5%) vs HVPG

- p<0.001 (Wilcoxon)



Fibrosis (categorical greater/less 5%) vs HVPG by Etiology

- OH actif: p = 0.02
- OH abstinent: p = 0.47

La densité de fibrose évaluée par morphométrie chez les contrôles sains était de 0.7 [0.2-1.5]. Elle avait tendance à être plus élevée chez les consommateurs actifs par rapport aux patients abstinents, mais sans atteindre le seuil statistiquement significatif (8,2% [3,4-14,1] vs 3,8% [1,11,8], p = 0,17). Dans le sous-groupe des consommateurs actifs, en utilisant une valeur seuil de 5% de densité de fibrose, les patients avec <5% de fibrose avaient une valeur de HVPG inférieure en comparaison à ceux qui ont > 5% de fibrose (16 + 1,9 vs 19 + 2 mmHg, p <0,01).

Dans l'ensemble du collectif, la densité de fibrose mesurée par morphométrie corrélait avec la valeur d'HVPG en utilisant une valeur seuil de 5% (Figure 14). Dans une analyse de sous-groupe, cette corrélation n'a été conservée que chez les buveurs actifs. Dans le groupe des buveurs actifs, les patients qui ont présenté l'issue clinique composite ont montré une valeur de HVPG plus élevée par rapport à ceux qui ne l'ont pas présenté (19 [16-19] mmHg vs 15 [7,5-18] mmHg p = 0,04). Une telle différence n'a pu être observée en comparant les

valeurs de morphométrie (6.9 [3.9-11]% vs 11 [4.0-16]%, p = 0.23). La gravité des lésions histologiques n'était pas liée aux valeurs de CPA ou HVPG et n'était pas associée au développement d'une complication de d'hypertension portale.

Aussi, cette étude est la première à démontrer dans un groupe de patients présentant une maladie alcoolique chronique avancée du foie, une relation claire entre la pression portale et la quantification de la fibrose hépatique par morphométrie sur des biopsies transjugulaires du foie. De plus, nous avons pu objectiver des différences de valeur de HVPG entre les buveurs actifs et les patients abstinents selon la densité de la fibrose hépatique.

Toutefois, nous n'avons pas été en mesure d'identifier une influence des lésions histologiques sur des paramètres tels que le CPA et HVPG. Nous faisons l'hypothèse que les changements architecturaux majeurs liés à la cirrhose présents chez tous les patients influencent de façon majoritaire la valeur de l'HVPG et peuvent avoir masqué la participation éventuelle des lésions histologiques sur ce paramètre hémodynamique.

Conclusion

En conclusion, la quantification de la fibrose par morphométrie sur une biopsie transjugulaire dans la maladie alcoolique avancée du foie est corrélée à la pression portale dans le sous-groupe des consommateurs d'alcool actifs. Seul l'HVPG prédit les événements cliniques chez les buveurs d'alcool actifs, suggérant que la consommation d'OH joue un rôle aggravant dans l'hypertension portale.

L'utilisation de la morphométrie comme une méthode quantitative fine de mesure de la densité de fibrose dans la biopsie du foie de ces patients représente une autre façon de fournir une analyse détaillée de la fibrose. Chez nos patients tous atteints de maladie alcoolique avancée du foie, les valeurs de CPA n'étaient pas corrélées à des événements

cliniques. Il est possible que ceci résulte du degré avancé de la maladie alcoolique du foie dans notre groupe de patients. A ce stade, dans cette situation, la mesure de la densité de fibrose n'ajoute aucune information cliniquement pertinente. La détermination de la quantité de fibrose à un stade plus précoce du dépôt de collagène périsinusoidal pourrait toutefois comporter plusieurs avantages (i) apporter des valeurs pronostiques seul ou en association avec les scores existants, (ii) être étroitement corrélée à la rigidité hépatique en tant que méthode de surveillance non invasive et (iii) fournir un outil de recherche prometteur pour surveiller la régression possible de la fibrose.

6. PUBLICATION ORIGINALE

7. REFERENCES

1. Takase S, Matsuda Y, Sawada M, Takada N, Takada A. Effect of alcohol abuse on HCV replication. Gastroenterologia Japonica. 1993;28(2):322.
2. Schuppan D, Krebs A, Bauer M, Hahn EG. Hepatitis C and liver fibrosis. Cell death and differentiation. 2003;10 Suppl 1:S59-67.
3. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. Seminars in liver disease. 2001;21(3):351-72.
4. Perello A, Escorsell A, Bru C, Gilabert R, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. Hepatology. 1999;30(6):1393-7.
5. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. Journal of clinical gastroenterology. 2007;41(8):761-72.
6. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C, et al. Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2014;60(1):65-76.
7. de Ledinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, et al. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013;37(10):979-88.
8. Mathurin P, Lucey MR. Management of alcoholic hepatitis. Journal of hepatology. 2012;56 Suppl 1:S39-45.
9. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology. 1996;23(5):1025-9.
10. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/. [
11. Kaner EF, Beyer F, Dickinson HO, Pienaar E, Campbell F, Schlesinger C, et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(2):CD004148.
12. Lieber CS. Biochemical factors in alcoholic liver disease. Seminars in liver disease. 1993;13(2):136-53.
13. You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology. 2004;287(1):G1-6.
14. Crabb DW, Edenberg HJ, Bosron WF, Li TK. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. The Journal of clinical investigation. 1989;83(1):314-6.
15. Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ, et al. Genetic differences in alcohol sensitivity and the inheritance of alcoholism risk. Psychological medicine. 1999;29(5):1069-81.
16. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, Giovannucci EL, Manson JE, Kawachi I, et al. Alcohol consumption and mortality among women. The New England journal of medicine. 1995;332(19):1245-50.
17. Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. Alcoholism, clinical and experimental research. 2001;25(8):1181-7.
18. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Genevay M, Hadengue A, Giostra E. Early liver biopsy, intraparenchymal cholestasis, and prognosis in patients with alcoholic steatohepatitis. BMC gastroenterology. 2011;11:115.

19. Rubin E, Lieber CS. Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers. The New England journal of medicine. 1968;278(16):869-76.
20. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Annals of internal medicine. 2000;132(2):112-7.
21. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012;55(6):2005-23.
22. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Hadengue A. [Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis: the same disease! I. Diagnosis and mechanisms]. Revue medicale suisse. 2005;1(31):2026-8, 30-1.
23. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003;37(4):917-23.
24. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. Hepatology. 2004;40(4):820-6.
25. Savolainen V, Perola M, Lalu K, Penttila A, Virtanen I, Karhunen PJ. Early perivenular fibrogenesis--precirrhotic lesions among moderate alcohol consumers and chronic alcoholics. Journal of hepatology. 1995;23(5):524-31.
26. Krogsgaard K, Gluud C, Henriksen JH, Christoffersen P. Correlation between liver morphology and portal pressure in alcoholic liver disease. Hepatology. 1984;4(4):699-703.
27. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. Journal of hepatology. 1986;2(1):33-42.
28. Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scandinavian journal of gastroenterology. 2004;39(9):858-63.
29. Carithers RL, Jr., Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. Annals of internal medicine. 1989;110(9):685-90.
30. Zetterman RK. Liver transplantation for alcoholic liver disease. Clinics in liver disease. 2005;9(1):171-81.
31. Mueller S, Millonig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. World journal of gastroenterology : WJG. 2009;15(28):3462-71.
32. Protzer U, Maini MK, Knolle PA. Living in the liver: hepatic infections. Nature reviews Immunology. 2012;12(3):201-13.
33. Goossens N, Negro F. [New treatments for hepatitis C, which targets, what timeline?]. Revue medicale suisse. 2011;7(307):1683-8.
34. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/ 2014 [
35. Giostra E, Rubbia-Brandt L. Fibrose hépatique. Revue medicale suisse. 2003:22801.
36. Lai MM. Hepatitis C virus proteins: direct link to hepatic oxidative stress, steatosis, carcinogenesis and more. Gastroenterology. 2002;122(2):568-71.
37. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. Hepatology. 2002;36(3):729-36.
38. Delarocque-Astagneau E, Roudot-Thoraval F, Campese C, Desenclos JC, Hepatitis CSSSC. Past excessive alcohol consumption: a major determinant of severe liver disease

among newly referred hepatitis C virus infected patients in hepatology reference centers, France, 2001. Annals of epidemiology. 2005;15(8):551-7.
39. Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, et al. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. Hepatology. 2004;39(3):826-34.
40. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. Gut. 1999;44(6):874-80.
41. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, Clouston AD, Crawford DH, Shorthouse C, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. Hepatology. 2000;31(4):828-33.
42. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. Journal of hepatology. 2003;38(3):257-65.
43. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Physiological reviews. 2008;88(1):125-72.
44. Wells RG. The role of matrix stiffness in regulating cell behavior. Hepatology. 2008;47(4):1394-400.
45. Mallat A, Lotersztajn S. Fibrose hépatique : de la physiopathologie aux implications thérapeutiques. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009;33(8-9):789-98.
46. Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension. World journal of gastroenterology : WJG. 2011;17(11):1400-9.
47. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. The New England journal of medicine. 2004;350(16):1646-54.
48. Minano C, Garcia-Tsao G. Clinical pharmacology of portal hypertension. Gastroenterology clinics of North America. 2010;39(3):681-95.
49. Restellini S, Spahr L. [Are non-invasive tests going to replace liver biopsy for diagnosis of liver fibrosis?]. Revue medicale suisse. 2012;8(347):1411-5.
50. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. Gastroenterology. 1997;113(5):1609-16.
51. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. J Gastroenterol Hepatol. 2000;15(8):945-51.
52. Tran A, Hastier P, Barjoan EM, Demuth N, Pradier C, Saint-Paul MC, et al. Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Gastroenterol Clin Biol. 2000;24(6-7):626-30.
53. Ueno T, Inuzuka S, Torimura T, Oohira H, Ko H, Obata K, et al. Significance of serum type-IV collagen levels in various liver diseases. Measurement with a one-step sandwich enzyme immunoassay using monoclonal antibodies with specificity for pepsin-solubilized type-IV collagen. Scandinavian journal of gastroenterology. 1992;27(6):513-20.
54. Tsutsumi M, Takase S, Urashima S, Ueshima Y, Kawahara H, Takada A. Serum markers for hepatic fibrosis in alcoholic liver disease: which is the best marker, type III procollagen, type IV collagen, laminin, tissue inhibitor of metalloproteinase, or prolyl hydroxylase? Alcoholism, clinical and experimental research. 1996;20(9):1512-7.
55. Lotterer E, Gressner AM, Kropf J, Grobe E, von Knebel D, Bircher J. Higher levels of serum aminoterminal type III procollagen peptide, and laminin in alcoholic than in nonalcoholic cirrhosis of equal severity. Journal of hepatology. 1992;14(1):71-7.
56. Spahr L, Morard I, Restellini A, Handengue A. La fibrose hépatique: tests non invasifs. Méd et Hyg. 2003;61:261-5.

57. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;128(2):343-50.
58. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. Hepatology. 2003;38(2):481-92.
59. Ngo Y, Munteanu M, Messous D, Charlotte F, Imbert-Bismut F, Thabut D, et al. A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C. Clin Chem. 2006;52(10):1887-96.
60. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. Clin Chem. 2004;50(8):1344-55.
61. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):518-26.
62. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology. 2011;53(3):726-36.
63. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). Journal of hepatology.53(6):1013-21.
64. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol. 2003;29(12):1705-13.
65. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. Journal of hepatology. 2008;48(4):606-13.
66. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. Hepatology. 2008;47(2):380-4.
67. Janssens E, Spahr L, Rubbia-Brandt L, Giostra E, Bihl F. Hepatic amyloidosis increases liver stiffness measured by transient elastography. Acta Gastroenterol Belg.73(1):52-4.
68. 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;29(10):1507-15.
69. Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. Hepatology.53(1):325-35.
70. Aube C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. Journal of hepatology. 1999;30(3):472-8.
71. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. Gastroenterology. 2008;135(1):32-40.
72. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. Hepatology. 2009;49(3):1017-44.
73. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. The New England journal of medicine. 2001;344(7):495-500.

74. Cholongitas E, Quaglia A, Samonakis D, Senzolo M, Triantos C, Patch D, et al. Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate histological interpretation? Gut. 2006;55(12):1789-94.
75. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2005;128(7):1898-906.
76. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. Journal of hepatology. 2003;39(2):239-44.
77. Miraglia R, Maruzzelli L, Minervini MI, Volpes R, Vizzini G, Gruttadauria S, et al. Transjugular liver biopsy in liver transplant patients using an 18-gauge automated core biopsy needle. European journal of radiology. 2011;80(3):e269-72.
78. Behrens G, Ferral H, Giusto D, Patel J, Van Thiel DH. Transjugular liver biopsy: comparison of sample adequacy with the use of two automated needle systems. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2011;22(3):341-5.
79. van Leeuwen DJ, Howe SC, Scheuer PJ, Sherlock S. Portal hypertension in chronic hepatitis: relationship to morphological changes. Gut. 1990;31(3):339-43.
80. Poynard T, Degott C, Munoz C, Lebrec D. Relationship between degree of portal hypertension and liver histologic lesions in patients with alcoholic cirrhosis. Effect of acute alcoholic hepatitis on portal hypertension. Digestive diseases and sciences. 1987;32(4):337-43.
81. Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Feu F, Caballeria J, Groszmann RJ, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. Gastroenterology. 1997;112(4):1284-9.
82. Robic MA, Procopet B, Metivier S, Peron JM, Selves J, Vinel JP, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. Journal of hepatology. 2011;55(5):1017-24.
83. Huet PM, Pomier-Layrargues G. The hepatic venous pressure gradient: "remixed and revisited". Hepatology. 2004;39(2):295-8.
84. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet (London, England). 1997;349(9055):825-32.
85. Kumar M, Sakhuja P, Kumar A, Manglik N, Choudhury A, Hissar S, et al. Histological subclassification of cirrhosis based on histological-haemodynamic correlation. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2008;27(9):771-9.
86. Calvaruso V, Burroughs AK, Standish R, Manousou P, Grillo F, Leandro G, et al. Computer-assisted image analysis of liver collagen: relationship to Ishak scoring and hepatic venous pressure gradient. Hepatology. 2009;49(4):1236-44.
87. Sethasine S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Quantitative histological-hemodynamic correlations in cirrhosis. Hepatology. 2012;55(4):1146-53.
88. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. Gut. 2006;55(4):569-78.
89. Huang Y, de Boer WB, Adams LA, MacQuillan G, Rossi E, Rigby P, et al. Image analysis of liver collagen using sirius red is more accurate and correlates better with serum fibrosis markers than trichrome. Liver Int. 2013;33(8):1249-56.
90. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of hepatology. 2015;63(3):743-52.

91. Goodman ZD, Becker RL, Jr., Pockros PJ, Afdhal NH. Progression of fibrosis in advanced chronic hepatitis C: evaluation by morphometric image analysis. Hepatology. 2007;45(4):886-94.
92. Calvaruso V, Dhillon AP, Tsochatzis E, Manousou P, Grillo F, Germani G, et al. Liver collagen proportionate area predicts decompensation in patients with recurrent hepatitis C virus cirrhosis after liver transplantation. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(7):1227-32.
93. Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. Gut. 2003;52(8):1182-7.