

Évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C : ponction-biopsie hépatique et méthodes non invasives

Assessment of liver fibrosis during Hepatitis C: liver needle-biopsy and non-invasive methods

Chastagner M¹, Hourcade S², Galula G³, Buffet C⁴

Résumé

L'hépatite C en France touche plus de 500 000 personnes, mais seulement 50 000 sont prises en charge. L'incidence annuelle est de 5 000, un passage à la chronicité survient dans plus de 80 % des cas. La quantification de l'atteinte hépatique conditionne pronostic et indications thérapeutiques. L'objectif de cette mise au point est de comparer les méthodes d'évaluation de la fibrose. La ponction biopsie hépatique, méthode de référence, nécessite une hospitalisation. Cet examen invasif, présente un intérêt dans le diagnostic de fibrose modérée et d'éventuelles lésions associées. Ses principaux inconvénients sont la mauvaise acceptation, le risque de complications, la variabilité, l'estimation semi quantitative discontinue et le coût élevé. Différents scores combinant des marqueurs sériques de fibrose sont proposés dans le monde, vu l'insuffisance des marqueurs individuels. Les plus diffusés, commercialisés par internet, sont français : Fibrotest[®] et Actitest[®]. Pour les valeurs extrêmes des scores, dans 50 % des cas, leur performance est bonne. Leurs principaux avantages sont l'innocuité et le faible coût. Leurs principaux inconvénients sont le manque de transparence dans le calcul du score, l'accessibilité limitée aux laboratoires adhérents et la non inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale. D'autres scores existent : Fibromètre[®], Hépascore[®], score ELF, etc.

L'élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan[®]), autre méthode non invasive, aux performances équivalentes aux scores biologiques, a pour limites l'absence de prise en charge par l'assurance maladie et la diffusion restreinte.

La Haute Autorité de santé a validé, fin 2006, Fibrotest[®] et Fibroscan[®] comme alternatives à la PBH, dans l'hépatite chronique C non traitée, sans comorbidité.

Prat Organ Soins 2007;38(4):269-281

Mots-clés : Hépatite C chronique ; fibrose ; techniques d'investigation ; marqueur biologique ; biopsie ; biopsie aspiration.

Summary

In France, Hepatitis C affects more than 500,000 people, but only 50,000 people are being treated. The annual incidence is 5,000, and the disease becomes chronic in more than 80 % of cases. The prognosis and therapeutic indications depend on the quantification of the liver disease. The objective of this review is to compare the methods for assessing fibrosis.

Liver needle-biopsies, the reference method, require hospitalisation. This invasive examination is effective in diagnosing moderate fibrosis and any related lesions. Its main disadvantages are poor acceptance, the risk of complications, variability, the discontinuous semi-quantitative estimation and the expense. Different scores combining serum fibrosis markers are proposed worldwide, given the inadequacy of individual markers. The most widespread, marketed on the internet, are French: Fibrotest[®] and Actitest[®]. For extreme values, in 50 % of cases, their performance is good. Their main advantages are that they are safe and low cost. Their main disadvantages are a lack of transparency in how the score is calculated, limited accessibility to member laboratories, and they are not covered by the social security system. Other scores exist: Fibrometre[®], Hépascore[®], ELF score, etc.

Ultrasound impulse elastography (Fibroscan[®]), another non-invasive method with equivalent performances to biological scores, is not reimbursed by the French Health Insurance Scheme and is of restricted distribution.

In late 2006, the Haute Autorité de santé (French National Authority for Health) validated Fibrotest[®] and Fibroscan[®] as alternatives to liver biopsies in untreated chronic Hepatitis C without comorbidity.

Prat Organ Soins 2007;38(4):269-281

Keywords: Hepatitis C, Chronic; fibrosis; investigative techniques; biological markers; biopsy; biopsy, needle.

¹ Pharmacien-conseil, Echelon local du service médical de l'Assurance maladie de Limoges (CNAMTS).

² Médecin-conseil, Direction régionale du service médical de l'Assurance maladie du Limousin et du Poitou-Charentes (CNAMTS).

³ Médecin-conseil, Direction régionale du service médical de l'Assurance maladie d'Ile-de-France (CNAMTS).

⁴ Chef de service des maladies du foie et de l'appareil digestif, Centre hospitalier universitaire de Bicêtre (Assistance publique des hôpitaux de Paris).

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) concerne 3 % de la population mondiale soit plus de 170 millions de personnes [1]. En France, elle toucherait 500 à 650 000 personnes, soit six fois plus que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [2]. Le nombre de cas incidents serait, chaque année de l'ordre de 5 000 [3]. Le passage à la chronicité, caractérisé par une évolution de plus de six mois, surviendrait dans plus de 80 % des cas [4]. Selon une étude de l'Institut de veille sanitaire de 2005, la population des patients atteints d'hépatite chronique C est estimée entre 175 000 et 302 000 [5]. La principale complication est la fibrose hépatique avec un risque d'évolution vers une cirrhose dans 10 à 20 % des cas, après 15 à 20 ans d'évolution. Au stade de cirrhose, 1 à 4 % évoluent vers un carcinome hépatocellulaire [6]. C'est actuellement la première indication de transplantation hépatique en Europe et la deuxième en France, après la cirrhose alcoolique [7]. Une étude menée par plusieurs équipes dont l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, vient de montrer que le taux de décès annuel imputable au VHC était en France de 4,5 / 100 000, soit pour 2001, 2 646 décès [8]. En France, seules 50 000 personnes bénéficieraient d'une prise en charge, alors que les traitements permettent des taux de guérison de 40 % à 80 % selon le génotype viral [9].

La quantification de l'atteinte hépatique est d'une importance majeure au cours de l'hépatite virale chronique conditionnant à la fois pronostic et indications thérapeutiques. Cette évaluation reposait uniquement sur l'examen histologique d'un fragment de foie obtenu par ponction biopsie hépatique (PBH), examen performant mais invasif, associé à un risque non négligeable de complications et à un coût important. Depuis 2001, plusieurs combinaisons de marqueurs biologiques sont proposées comme alternatives non invasives. En particulier, deux scores, l'Actitest® (AT) et le Fibrotest® (FT), ont été mis au point en France à partir du dosage sanguin de six paramètres et en tenant compte de l'âge et du sexe du patient [10, 11].

L'élastographie impulsionnelle, qui mesure l'élasticité du foie en utilisant les ultrasons [12], est une autre alternative de quantification non invasive de la fibrose hépatique.

L'objectif de cette mise au point est de comparer les différentes méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite virale chronique C, en prenant en compte les conclusions de décembre 2006 de la Haute Autorité de santé (HAS) [5].

LES DIFFÉRENTES MÉTHODES

1. La ponction biopsie hépatique

Introduite en 1883, il s'agit de la méthode de référence selon la HAS [2, 5, 13].

a) Principes

Deux types sont pratiqués sous anesthésie locale : trans-pariétale et transjugulaire.

La biopsie transpariétale consiste à prélever un fragment de foie avec une aiguille (coupante ou à aspiration), après repérage échographique. Le point de ponction, idéalement déterminé par échographie, se situe en pleine matité hépatique sur la ligne médio-axillaire. Les principales contre-indications (CI) sont l'ascite et les troubles de la coagulation [13].

La biopsie transveineuse (transjugulaire) permet de prélever un échantillon sans traverser la capsule. Elle s'effectue dans une salle de cathétérisme vasculaire, à l'aide d'une aiguille, sous surveillance électrocardiographique, chez des sujets prémédiqués, à jeun et en décubitus dorsal. Une veine jugulaire interne, le plus souvent la droite, est ponctionnée. Un cathéter est guidé dans une veine hépatique. Une aiguille à biopsie, glissée jusqu'à l'extrémité du cathéter est poussée dans le parenchyme hépatique, en général lors d'une hospitalisation de six à 18 heures [13]. La PBH transveineuse est réalisée en cas de CI à la PBH transpariétale.

La représentativité de l'échantillon tissulaire dépend de la taille, de l'état de fragmentation, du type d'aiguille utilisée et de la pathologie concernée. La taille de l'échantillon varie de un à trois centimètres de long et de 1,2 à 2 mm de diamètre, soit 1 / 50 000 de la masse du foie. La fragmentation dépend de la structure du foie biopsié et du type d'aiguille utilisé. En cas d'hépatopathie chronique, six à huit espaces portes sont souhaités. Le fragment biopsique doit être immédiatement immergé dans du formol tamponné à 10 %. Des informations cliniques et biologiques pertinentes, adaptées à la situation clinique, seront fournies pour guider le pathologiste dans la prise en charge et l'interprétation [13]. La classification anatomopathologique Metavir [acronyme du groupe de pathologistes français l'ayant validée], simple et reproductible, est utilisée. Le score Metavir prend en compte l'activité nécrotico-inflammatoire selon un score A de 0 à 3 (A0 : foie normal, A1 : activité minimale, A2 : activité modérée, A3 : activité sévère) et le degré de sévérité de la fibrose hépatique selon un score F de 0 à 4 (F0 : foie normal, F1 : fibrose portale, F2 : fibrose portale avec quelques septas fibreux, F3 : fibrose portale avec nombreux septas fibreux, F4 : cirrhose). Si la durée de l'infection est connue, on peut estimer la vitesse moyenne de progression de la fibrose.

b) Performance : sensibilité, spécificité, valeurs prédictives

La PBH a un intérêt majeur pour le diagnostic de fibrose modérée (F2). A ce stade, aucun test sanguin ne possède des valeurs prédictives négatives ou positives suffisantes

pour se substituer à la PBH [10]. La PBH est ainsi pratiquée lorsque le FT a des valeurs comprises entre 0,1 et 0,6. Le diagnostic de cirrhose peut être sous estimé dans 20 à 25 % des cas [14]. La valeur diagnostique est limitée par la taille de l'échantillon et l'hétérogénéité des lésions hépatiques. La concordance du diagnostic de cirrhose n'était que de 50 % dans une série évaluant la reproductibilité de trois prélèvements transpariétaux par le même orifice [14]. Une étude prospective italienne a comparé la précision diagnostique d'un score basé sur des paramètres mesurés en échographie-doppler avec une PBH mesurant au moins 15 mm chez des malades ayant une hépatopathie chronique sans signe clinique évocateur de cirrhose [16]. La sensibilité de l'échographie-doppler et celle de la biopsie pour le diagnostic de cirrhose étaient respectivement de 87 % et 62 % [16]. La PBH permet, en outre, la mise en évidence des lésions associées et l'existence de facteurs d'agression comme l'alcool, l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), la prise de médicaments hépatotoxiques ou une dysplasie hépatocytaire et la présence de certaines maladies associées, cliniquement insoupçonnées ou de maladies métaboliques (diabète, hyperlipémie, hémochromatose). L'histologie permet de mieux faire la part entre la toxicité de ces différents facteurs [13].

c) Acceptabilité et caractère invasif

Examen non anodin, la PBH peut être vécue comme agressive et être mal acceptée par des patients souvent asymptomatiques. Elle nécessite un bilan pré biopsie. Une enquête réalisée par le réseau hépatite C Auvergne chez 1 177 généralistes a révélé que la PBH était refusée par 59 % des patients et que 22 % des médecins interrogés partageaient le même rejet [17]. C'est un examen invasif, à la morbidité évaluée à 0,5 % dans une étude prospective récente [15]. La plupart des complications surviennent dans les 24 premières heures. Les complications majeures arrivent dans les trois à six heures ; douleur et malaise vagal sont les plus fréquentes et ne sont pas graves, sauf en cas de choc vagal. La gravité des complications est dominée par le risque hémorragique (hématome intra hépatique, ou sous capsulaire, hémorragie intra péritonéale, etc.) essentiellement en cas d'anomalies sévères de l'hémostase ou de pathologie tumorale sur foie cirrhotique. Les taux de mortalité varient dans les séries de 0 à 3,3 décès pour 10 000 biopsies. Les facteurs de risque sont l'âge élevé, la cirrhose, les tumeurs bénignes ou malignes [13]. Les autres complications majeures sont plus rares (angiocholite, bactériémie, péritonite biliaire, perforation d'un organe intra abdominal, pneumothorax, etc.). D'autres complications ont aussi été décrites : hémithorax, choc allergique aux produits administrés en particulier anesthésiques, fistule biliopleurale ou veino-biliaire, rupture d'aiguille, choc allergique à l'iode ou à

la lidocaïne. Le respect des CI de la biopsie transpariétale réduit le risque de complication grave à moins de 1 % [13]. La fréquence des complications sévères augmente avec le nombre de passages de l'aiguille à biopsie (4,3 % au-delà de deux contre 0,5 % avec un seul dans une étude multicentrique française) [15, 18]. Les CI sont un taux de plaquettes inférieur à 60 giga/l, un taux de prothrombine (TP) inférieur à 50 %, un allongement isolé du temps de céphaline activé, une ascite abondante, une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques par obstacle, une angiocholite, une impossibilité de disposer de transfusion sanguine, la présence d'un kyste parasitaire et l'absence de coopération du malade [13].

d) Reproductibilité et variabilité

Il existe une variabilité non négligeable de l'estimation histologique, pour une même biopsie entre deux lectures par le même pathologiste, et entre deux pathologistes même s'ils sont très spécialisés. Cette variabilité est faible pour le diagnostic de cirrhose, modérée pour les stades de fibrose hépatique plus précoces mais plus importante pour les grades d'activité [19]. Les scores histologiques ne permettent qu'une évaluation semi quantitative discontinue. Cette limitation est importante, beaucoup de sujets étant à des stades intermédiaires. Pour la fibrose hépatique, on estime que plus de 50 % des patients sont entre le stade F1 et le stade F2.

e) Utilité décisionnelle et indications

L'indication doit être pertinente. Le bénéfice des renseignements attendus par la PBH doit être étudié parallèlement aux risques et coût de l'examen. L'indication est appropriée quand décision thérapeutique ou établissement d'un diagnostic dépendent de son résultat [13].

f) Coût

Le coût de la PBH varie selon la méthode de valorisation retenue. Pour l'acte, les chiffres cités par la HAS en 2006 vont de 87 à 182 euros. Pour le coût total de l'examen (prélèvement, analyse et hospitalisation), l'estimation va de 439 à 1000 euros et plus en cas de complications [5].

g) Prise en charge

Selon les recommandations du Haut Comité médical de la sécurité sociale d'avril 2002, les critères d'attribution d'une exonération du ticket modérateur étaient : les hépatites virales chroniques justifiant d'un traitement antiviral ou d'un suivi prolongé et définies par l'association de lésions histologiques d'hépatite chronique active, d'une élévation persistante de l'activité des transaminases, d'une sérologie positive vis-à-vis du VHC (test ELISA 3) et/ou

d'une recherche positive de l'ARN viral par PCR. Les critères de prise en charge des hépatites virales chroniques au titre d'une affection de longue durée (ALD) sont en cours de redéfinition. La HAS a mis à la disposition des professionnels de santé des recommandations afin d'améliorer le parcours de soins des patients porteurs d'une HVC. La prise en charge en ALD suivant ces recommandations permet un remboursement à 100 % de ces soins [3].

2. Généralités sur les marqueurs sériques

On distingue les marqueurs directs, impliqués dans les mécanismes de fibrinolyse ou de fibrogénèse et les marqueurs indirects, témoins des altérations de la fonction hépatique.

Des scores de fibrose ou d'activité hépatique combinant plusieurs paramètres ont été élaborés vu l'insuffisance des marqueurs individuels pour évaluer le degré de la fibrose hépatique.

Les principaux marqueurs directs sont les métalloprotéinases de la matrice extra-cellulaire hépatique (MMP) et leurs inhibiteurs spécifiques (TIMP), le peptide N-terminal du procollagène de type III (PIIIP), le collagène de type IV, le YKL-40, la laminine, l'acide hyaluronique (AH), la fibronectine, le *transforming growth factor* (TGF) Béta1, marqueurs dosés par technique radio-immunologique, en raison de faibles concentrations sériques [2, 9].

Les principaux marqueurs indirects sont : le taux de prothrombine, la numération des plaquettes, les transaminases : alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT), la gammaglutamyl transpeptidase (γ GT), l'apolipoprotéine A1 (Apo LPA1), alpha-2 Macroglobuline (α 2M), la bilirubine totale (BT), l'alphaglutathion S transférase, l'alphafoétoprotéine, l'haptoglobuline, les globulines. Le rapport ASAT/ALAT s'inverse lorsqu'on évolue vers la fibrose hépatique et le rapport ASAT/plaquettes est corrélé avec la fibrose hépatique [2, 9].

Différents scores calculés ont été développés ces dernières années par plusieurs équipes, en combinant plusieurs marqueurs [20-27].

3. Fibrotest® (FT) et Actitest® (AT)

Ces scores, les mieux évalués et les plus diffusés ont été mis au point en France, par les professeurs Thierry Poynard du service d'hépatogastro-entérologie et Françoise Imbert-Bismuth du service de biochimie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Ils sont proposés comme une alternative à la technique de référence actuelle, la PBH [10, 11]. Selon les recommandations de 2006 de la HAS, seul le FT peut être considéré comme validé [5]. Ces scores ont été construits sur les résultats de l'histologie après

PBH chez des malades atteints d'hépatite virale chronique et sont donc des scores de concordance avec l'histologie hépatique et non de concordance avec la clinique.

a) Principe

Le FT utilise cinq marqueurs biologiques : α 2M, haptoglobine, ApoLPA1, γ GT et BT dont les caractéristiques figurent dans le tableau I. L'AT combine en plus le dosage des ALAT. Un algorithme permet le calcul, à partir des valeurs des marqueurs, de l'âge et du sexe du patient, des scores de fibrose hépatique et d'activité nécrotico-inflammatoire qui sont ensuite transmis au laboratoire par liaison internet anonymisée. Depuis septembre 2002, la société privée Biopredictive® les commercialise. Ils sont obtenus en accédant au site internet de cette société, après saisie des données du patient. Cet accès est conditionné par l'engagement du laboratoire à être en conformité avec une charte de qualité mentionnant les spécifications analytiques validées dans le laboratoire de référence (biochimie B, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) [28]. Cette charte indique pour chaque marqueur analyseur, réactifs, matériaux ou méthodes de références, la méthode analytique, la précision et les unités préconisées. Les scores de fibrose hépatique et d'activité nécrotico-inflammatoire sont compris entre 0 et 1. Quand ce score reste très bas, de 0 à 0,1, la probabilité d'avoir une fibrose hépatique significative est très faible, proche de 0. S'il est compris entre 0,6 et 1, cette probabilité est supérieure à 90 %. Entre 0,1 et 0,6, les valeurs prédictives sont inférieures à 90 % et il est conseillé de pratiquer une PBH. Le tableau II présente les performances du FT pour le diagnostic de fibrose hépatique significative, et le tableau III, les grilles de conversion entre les valeurs du FT et de l'AT et les scores Metavir. En juin 2004, 227 laboratoires de huit pays (191 en France dont huit à Paris), en majorité privés, utilisaient ces tests. Selon Biopredictive®, le rythme actuel de commercialisation est de 3 000 tests par mois dont 2 500 en France. Aux Etats-Unis, les deux tests, sans agrément de la *Food and drug administration*, sont commercialisés sous le nom de HCV FibroSURE™ par la société *Laboratory Corporation of America™* qui en a l'exclusivité [9]. Le caractère innovant de cette technologie réside dans la commercialisation de l'index *via* l'internet. La question de la responsabilité biologique se pose, impliquant qu'un consensus soit établi préalablement entre prescripteurs et biologistes.

b) Performance : sensibilité, spécificité, valeurs prédictives

Pour les valeurs extrêmes des scores (soit dans 50 % des cas), la performance des tests est bonne et permet d'éviter la réalisation d'une PBH s'il y a concordance avec les données cliniques et biologiques. Par rapport à la PBH, le gain en temps personnel hospitalier est majeur.

Tableau I
Marqueurs biochimiques utilisés dans le Fibrotest®, [46]

Marqueurs (unités)	Fabrication	Concentration normale		Evolution pendant la fibrose
		Femmes	Hommes	
α 2M (g/l)	Foie	1,6 ; 4,0	1,4 ; 3,3	Augmentation
Haptoglobine (g/l)	Foie	0,35 ; 2,00		Diminution
Apolipoprotéine A1 (g/l)	Foie	1,2 ; 1,7	1,2 ; 1,7	Diminution
γ GT (U/l)	Foie	7 ; 32	7 ; 32	Augmentation
Bilirubine totale (μ mol/l)	Hématie	1 ; 21		Augmentation

Tableau II
Performances du Fibrotest® pour le diagnostic de fibrose hépatique significative.
D'après Imbert-Bismuth *et al.* [47]

Fibrotest®,	Fibrose hépatique significative = F2-F4	
	VPN ^a (%)	VPP ^b (%)
< 0,1	100	50
0,2 - 0,6	58 ; 80	80 ; 87
> 0,6	55 ; 76	90

^a : valeur prédictive négative

^b : valeur prédictive positive.

Tableau III
Concordance entre Fibrotest®, Actitest® et score Metavir [2, 28]

Fibrotest®	Stade de fibrose Score Metavir
0,00 ; 0,21	F0
0,22 ; 0,27	F0 - F1
0,28 ; 0,31	F1
0,32 ; 0,48	F1 - F2
0,49 ; 0,58	F2
0,59 ; 0,72	F3
0,73 ; 0,74	F3 - F4
0,75 ; 1,00	F4

Actitest®	Grade d'activité Score Metavir
0,00 ; 0,17	A0
0,18 ; 0,29	A0 - A1
0,30 ; 0,36	A1
0,37 ; 0,52	A1 - A2
0,53 ; 0,60	A2
0,61 ; 0,63	A2 - A3
0,64 ; 1,00	A3

Les limites sont les situations pathologiques susceptibles d'interférer avec les marqueurs. Des situations aiguës transitoires, où il est préférable de différer la prescription, peuvent entraîner leur modification :

- hémolyses aiguës susceptibles de diminuer l'haptoglobine et d'augmenter la bilirubine non conjuguée (accès palustre, médicaments hémolytiques tels ribavirine ou azothioprine) ;
- hépatites aiguës médicamenteuses, virales (A, B, E) ou auto-immunes où la nécrose hépatique massive entraîne une augmentation majeure des transaminases et de la BT ;
- inflammation aiguë bactérienne ou virale concomitante, d'origine bronchopulmonaire ou urinaire. L'augmentation importante de l'haptoglobine peut entraîner des faux négatifs et celle de l' α 2M des faux positifs ;
- cholestase extra-hépatique, comme une lithiase biliaire.

Différentes situations chroniques peuvent également entraîner une modification des composants avec un risque de faux positifs :

- hémolyses chroniques en particulier chez les patients ayant une valve cardiaque ;
- maladie de Gilbert où FT et AT sont calculés avec la bilirubine conjuguée ;
- malades co-infectés par le VIH, traités par inhibiteur de protéases ou par ritonavir.

Chez les malades en insuffisance rénale aiguë, la valeur diagnostique du FT-AT n'est pas validée. Par contre, elle est conservée chez les insuffisants rénaux chroniques ou les transplantés rénaux [29, 30].

Des valeurs extrêmes de l'un des composants doivent entraîner une prudence dans l'interprétation des résultats : haptoglobine inférieure à 0,30 g/l où une hémolyse doit être éliminée, haptoglobine supérieure à 2,00 g/l où une inflammation aiguë doit être éliminée, transaminases supérieures à 400 UI/l où une hépatite aiguë doit être éliminée et bilirubine supérieure à 17 micromoles/l et γ GT inférieure 30 UI/l où une maladie de Gilbert doit être suspectée [9].

c) Acceptabilité et caractère invasif

Ces tests, réalisés sur simple prélèvement sanguin, n'entraînent ni douleur, ni complication et peuvent être pratiqués en cas de trouble de l'hémostase. Il n'y a pas de condition particulière pour le prélèvement, hormis un volume suffisant de sérum défini par la société Biopredictive®. Ils sont applicables à grande échelle et utilisables pour le suivi des malades, traités ou non, permettant de réserver la PBH en seconde intention, si nécessaire. Les marqueurs utilisés, connus de longue date, peuvent être inclus dans des analyseurs automatisés.

d) Reproductibilité et variabilité

Les formules pour calculer les scores n'ont pas été diffusées par leur promoteur. Aucune vérification du calcul par le biologiste n'est donc possible pour valider le résultat. Ces scores nécessitent deux dosages inhabituels (haptoglobine et α 2M), ce qui est une entrave à leur réalisation par des laboratoires de proximité. Les dosages doivent être réalisés dans des laboratoires spécialisés avec des techniques et des automates validés par Biopredictive®. Les conditions de réalisation du prélèvement, de conservation de l'échantillon doivent être prises en compte [28].

Les bases biologiques du choix des différents paramètres sont manquantes. Certains marqueurs de fibrose (taux de plaquettes, TP, AH) ont été écartés.

e) Utilité décisionnelle et indications

Les scores intermédiaires, environ 50 % des cas, ne dispensent pas d'une PBH.

Selon la conférence de consensus de 2002, l'indication thérapeutique peut être posée sans évaluation histologique préalable en cas : de génotype 2 ou 3 sans cofacteur de fibrose hépatique, femme avec désir de grossesse, cryoglobulinémie symptomatique, co-infection VIH si le traitement antirétroviral peut être différé, diagnostic de cirrhose évident et absence de traitement envisagé [31]. Les tests biologiques ne sont pas non plus, en toute rigueur, indispensables dans ces cas-là.

Selon la HAS, l'indication principale est l'évaluation initiale d'une hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose) ; la répétition de cet acte pour évaluer l'évolution des lésions hépatiques n'est pas validée à ce jour en raison de données insuffisantes [5].

f) Coût

Le coût unitaire total d'un FT est de 91,58 euros [5]. Dans les scores intermédiaires, il devra être suivi d'une PBH (50 % des cas). Les données actuelles ne permettent pas de préciser le nombre de biopsies évitées. Une évaluation médico-économique de cette stratégie est nécessaire.

g) Prise en charge

Actuellement, les modalités de commercialisation ne permettent pas de conclure si ces tests appartiennent à une catégorie de produits ou de prestations de santé existante ; une réflexion est en cours au Ministère de la santé et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Dans l'attente de la création envisagée d'une nouvelle catégorie de produits de santé (logiciels de scoring à visée diagnostique), ils ne sont pas pris en charge. Ils sont également dans l'attente du résultat de la procédure de de-

mande de brevet au niveau européen et dans certains autres pays. Ces techniques nouvelles ne font pas encore l'objet d'une inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) mais les dosages les constituant peuvent l'être individuellement, selon les conditions de la NABM. En fonction du libellé de la prescription, la prise en charge varie. Une prescription détaillant les différents paramètres amènera à une prise en charge de ces derniers lorsqu'ils sont inscrits à la NABM ; une prescription libellée "Actitest[®], Fibrotest[®]" ne le sera pas, faute d'inscription de ce libellé à la NABM. Dans les deux cas, les frais d'accès au score facturés par Biopredictive[®] restent à la charge des patients ce qui pose un problème éthique, en particulier pour les patients en situation précaire. Le test peut être réalisé, sans surcoût pour les malades par les établissements d'hospitalisation publics. La HAS a estimé le service attendu du Fibrotest[®] suffisant et a émis un avis favorable à son inscription à la liste des actes prévue à l'article L.162-1-7 du Code de la sécurité sociale [5].

4. Autres scores

D'autres scores, non encore validés par la HAS, sont proposés par différentes équipes à travers le monde dont le score de Forns, le score de Obrador, le glycoirrhotest, les profils des acides aminés, le score de Sud [5,32]. Certains combinent deux ou trois paramètres (association PIII P et MMP-1, rapport ASAT/ALAT score âge / plaquettes, score associant plaquettes et rapport ASAT/ALAT, rapport globulinémie / albuminémie, combinaison rapport globuline / albumine et rapport ASAT/ALAT ± plaquettes) [5]. D'autres sont plus complexes ; les marqueurs les composant figurent dans le tableau IV. Le Fibromètre[®], est actuellement proposé par la société Biolivescale[®], (Université et CHU d'ANGERS) [33, 34]. Le Fibromètre F[®], test qualitatif qui estime le score Metavir, comporte l'âge et les marqueurs suivants : α 2M, AH, plaquettes, TP, urée et ASAT. Le Fibromètre Aire[®], test quantitatif qui mesure le pourcentage de fibrose hépatique, combine BT, γ GT, plaquettes, AH, α 2M et urée. La HAS a considéré que ce score avait des performances diagnostiques encourageantes au cours de l'hépatite C chronique non traitée, sans comorbidité tout comme l' Hépascore[®] et le score ELF [5].

5. Les techniques d'imagerie : l'élastographie impulsionnelle ultrasonore

a) Principe

Cette nouvelle méthode non invasive, le Fibroscan[®], permettant de quantifier la fibrose hépatique en mesurant le degré d'élasticité du foie est développée par la société Echosens[®]. Elle a obtenu un marquage CE fin 2003 et

vient d'être validée par la HAS [5]. L'appareil est constitué d'un générateur d'ultrasons, d'une sonde de transmission et d'un système d'acquisition et de traitement de signaux ultrasonores. L'extrémité de la sonde est un cristal piézoélectrique (ou vibreur). L'appareil engendre une onde mécanique par vibration. La mesure de la vitesse de propagation de cette onde à travers le parenchyme hépatique permet d'estimer son élasticité, corrélée au degré de fibrose hépatique. La mesure, exprimée en kilo pascal, se fait sur le lobe droit dans une portion d'au moins six centimètres d'épaisseur, sans troncs vasculaires importants. Dix mesures réussies sont exigées et un taux d'au moins 60 % de mesures réussies (la sonde doit exercer une certaine pression perpendiculairement à l'abdomen) pour un résultat fiable. Le logiciel calcule l'élasticité à partir de la valeur médiane des mesures [35-37]. Une valeur inférieure à 5-7 kPa suggérerait une absence de fibrose significative et une valeur supérieure à 13 -15 kPa suggérerait l'existence d'une cirrhose [5]. Une étude multicentrique française a confirmé l'intérêt diagnostique du Fibroscan[®] dans les cirrhoses [38].

b) Performances : sensibilité, spécificité, valeurs prédictives

Les performances diagnostiques semblent équivalentes à celles des tests biologiques. La combinaison du Fibroscan[®] avec le FT pourrait permettre d'éviter une PBH à visée pronostique dans la majorité des cas. Cette technique, contrairement aux autres méthodes, n'évalue que la fibrose hépatique et ne permet pas d'évaluer directement l'importance de l'activité nécrotico-inflammatoire. En cas d'anomalie de propagation de l'onde élastique, lorsque celle-ci rencontre une structure non parenchymateuse (kyste, hémangiome, gros vaisseaux), la détermination n'est pas validée. La technique n'est pas utilisable en cas d'ascite, même faible et peut être impossible en cas d'obésité et d'épaisseur excessive pariétale en regard du foie [5]. Les sondes actuelles ne sont pas adaptées à l'examen des enfants et leur utilisation peut être difficile chez les sujets de petite taille ou avec des espaces intercostaux étroits. Les auteurs indiquent ne valider que les résultats d'au moins dix mesures successives, mais ne rapportent pas de résultats concernant la variabilité des mesures faites chez le même patient. Le choix de la médiane des mesures comme indice mériterait justification [9, 36].

c) Acceptabilité et caractère invasif

Il s'agit d'un examen non invasif, avec peu de contre-indications, indolore, réalisable sans anesthésie en cinq à dix minutes, en consultation externe par du personnel médical ou paramédical, préalablement formé. La partie de foie explorée est faible, mais plus grande qu'avec une PBH.

Tableau IV
Les différents marqueurs des scores de fibrose hépatique [5].

	Fibrotest®	Actiftest®	Fibromètres®	Fibrospect®	Score de Forns	Score APRI	SHASTA Index	Hépascore®	Score ELF	Score de Fortumato	Score de Bonacini	Score AP	Score de Murawaki	FPI Fibrosis probability index	Score Ikeda	Score de Lu	Score MDA	Fib 4	Score de GUCI	Score de Lok	Score de Zheng	Score de Kaul	Score de OBRADOR
Age	x	x	x		x			x	x			x		x		x		x			x		x
Sexe	x	x						x							x							x	
α2M	x	x	x	x				x													x		
Haptoglobine	x	x																					
ApoLPA1	x	x																					
γGT	x	x	x		x			x								x					x		
BT	x	x	x					x															
Cholestérol					x									x									
Plaquettes			x		x	x					x	x			x		x	x	x	x		x	x
ALAT		x								x	x						x	x		x			x
ASAT			x			x	x				x						x	x	x	x		x	x
AH			x	x			x	x	x				x		x						x		
TIMP 1				x					x														
Albumine							x										x						
TP/INR			x							x	x								x	x			x
Urée			x																				
PIII P									x														
Collagène IV													x										
MMP													x										
Pseudo cholinestérase										x													
Gamma Globuline															x								
Alcoolisme ancien														x									
HOMA-Ir (insuline x glycémie)														x									
Fibronectine										x													
Manganèse superoxyde										x													
Dismutase																							
N acétyl B glucosaminidase										x													
Autres																b	a					c	b

a : phosphatases alcalines

b : marqueurs d'imagerie

c : présence d'angiomes

d) Reproductibilité et variabilité

Il y a peu de variabilité inter opérateur et les résultats sont immédiats.

e) Utilité décisionnelle et indications

Cette technologie se positionne comme une alternative à la PBH.

Selon la HAS, son indication principale est l'évaluation initiale d'une hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose) ; la répétition de cet acte pour évaluer l'évolution des lésions hépatiques n'est pas validée à ce jour en raison de données insuffisantes [5].

f) Coût

Le coût d'investissement du Fibroscan® s'élève à 71 760 € auquel s'ajoute environ 5 400 € par an de maintenance et d'assurance. Le coût en consommable (gel échographique) est négligeable. Le coût d'utilisation est donc fortement dépendant du nombre d'examen réalisés annuellement. Avec 20 examens par an, le coût revient d'un examen est du même ordre que celui d'une PBH (environ 1 000 euros par acte), et avec 150, de l'ordre de 100 €.

g) Prise en charge

Seules quelques structures hospitalières possèdent cet équipement dans le cadre d'évaluations cliniques financées par l'industriel. Dans le cadre de la tarification à l'activité, cet examen n'est actuellement financé ni par l'acte, ni par un groupe homogène de séjour (GHS), ni par la liste des produits et prestations (LPP). L'industriel aurait procédé à une demande d'inscription de son dispositif sur cette liste.

DISCUSSION

Le développement des examens non invasifs pour l'évaluation de la fibrose hépatique sont d'un intérêt majeur. Plusieurs scores ont été développés ces dernières années par différentes équipes. Le nombre de publications relatives à certains se limite à l'étude princeps ou à deux [5]. Seuls le Fibrotest® (au moins 13 études), le score APRI (14 études), le rapport ASAT/ALAT (10 études), le score de Forns et le score âge / plaquettes (5 études) et le score combinant plaquettes et rapport ASAT/ALAT (4 études) ont fait l'objet d'un nombre plus grand de publications. Les avantages et inconvénients des trois principaux tests validés par la HAS figurent dans le tableau V. Des tests respiratoires à la méthacétine, au galactose, à l'aminopyrine, à la phénylalanine, marqués au C13 ont également été développés [5].

Les tests biologiques ont l'inconvénient de ne pas être des scores de concordance avec la clinique. Aucun test sanguin pris isolément ne possède des valeurs prédictives négatives ou positives suffisantes pour se substituer à la PBH, en particulier pour le diagnostic de fibrose hépatique modérée. Ces tests n'ont pas été complètement validés de façon indépendante des promoteurs ou de façon suffisante en nombre ou en durée. La plupart des études ont été réalisées sur des populations à forte prévalence de fibrose hépatique, ce qui implique une validation des tests sur d'autres populations. Pour un malade donné, 20 à 30 % de discordances sont observées entre le FT et l'histologie sans qu'il soit possible de les attribuer à l'une ou l'autre méthode diagnostique en l'absence de suivi clinique à long terme.

Toutes les évaluations des méthodes non invasives ont été réalisées en comparaison à la PBH, méthode de référence, qui présente de nombreuses limites diagnostiques ce qui pourrait entraîner une sous estimation de l'efficacité diagnostique des méthodes non invasives [5].

Ces tests sanguins ont été mis au point au sein d'équipes hospitalo-universitaires à financement public. Dans ce cadre, la contribution particulière demandée par une société privée pour l'exploitation de ces tests peut surprendre. Seuls les 40 € d'analyses biologiques et de prélèvement peuvent être pris en charge par l'Assurance maladie, les 50 € correspondant au score restent à la charge des patients ; ceci pose un problème éthique en particulier pour ceux en situation précaire. Ils ont le choix entre un acte invasif entièrement pris en charge (la PBH) et un non invasif dont une partie reste à leur charge (le FT) [39].

Le Fibroscan® est actuellement le seul dispositif de quantification de la fibrose hépatique reposant sur la technique de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore. Malgré la très bonne corrélation dans l'évaluation de la fibrose hépatique entre Fibroscan® et PBH, il n'est pas encore inscrit en France à la CCAM et reste de diffusion restreinte. Cette technique onéreuse a été particulièrement évaluée dans des pays comme le Japon [40-42].

Les tests non invasifs ne doivent pas être systématiquement opposés à la PBH.

La HAS a validé le FT et le Fibroscan® tout en rappelant leurs limites d'utilisation. Elle propose comme stratégie thérapeutique :

- En cas d'infection chronique C chez un malade non traité et en l'absence de co-morbidité associée, une des trois méthodes peut être proposée : FT, Fibroscan® ou PBH. En première intention, un test non invasif peut être proposé. En cas d'échec ou de non concordance avec la situation clinique, l'autre test non invasif sera réalisé. Le recours à la PBH est également une option possible ;

Tableau V
Avantages et inconvénients de la ponction biopsie hépatique et du FIBROTEST® [46] [2] [20].

	Ponction biopsie hépatique	Fibrotest®
Technique	Invasive avec risque de douleur et de complications	Simple prélèvement sanguin
Maladies diagnostiquées	Fibrose, stéatose, surcharge en fer	Fibrose
Type d'évaluation	Semi-quantitative	Quantitative et continue
Faux positifs	Biopsie sous-capsulaire, fragmentation, petite taille, < 5 espaces portes	Maladie de Gilbert, hémolyse, cholestase extra-hépatique, hépatite aiguë, cancer du foie inflammation aiguë
Faux négatifs	Petite taille, nodule de régénération, fragmentation, peu d'espaces portes	Inflammation aiguë
Complications	Décès 3/10000 Hémorragie 3/1000	Non
Erreur d'échantillonnage	Discordance : 33 % pour le stade de fibrose 24 % pour le grade d'activité	CV ^a < 5 %
Variabilité de l'observateur	Discordance : 20 % pour le stade de fibrose 40 % pour le grade d'activité	CV ^a < 5 %
Hospitalisation	6 à 24 h	Non
Contre indications	Troubles de l'hémostase	Non
Coût	500 - 800 €	90 €
Remboursement par la sécurité sociale	100%	Non pris en charge

^a Coefficient de variation.

- En cas d'infection chronique C chez un malade traité et en présence de co-morbidité associée, la PBH est la seule méthode actuellement validée [5].

Les marqueurs biologiques permettent souvent de “débrouiller” les situations, de replacer le malade au cœur des décisions de prise en charge. Ils sont utiles pour étayer une proposition thérapeutique, pour accompagner le patient vers la PBH ou la consultation spécialisée, la PBH étant souvent mal acceptée et pour une forte proportion de malades, un obstacle à une prise en charge complète de leur maladie. Pratiquer un test non invasif peut permettre de faire entrer les patients dans un circuit de soins dont la première étape sera la consultation spécialisée d'hépatogastro-entérologie. Les tests non invasifs (contrairement à la PBH) ne sont pas validés dans le suivi de la pathologie.

CONCLUSION

La mise à disposition d'examen non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique est un incontestable progrès dans la prise en charge des patients infectés par le VHC. Les recherches en ce domaine sont en pleine expansion, le caractère invasif et la possibilité d'erreur de la biopsie les ayant favorisées [13]. Les examens non invasifs ne doivent pas être opposés à la PBH dont les indications peuvent être complémentaires [43-45]. Cependant, la place de chacun d'eux varie en fonction des régions, des structures de prise en charge, des laboratoires de biologie, des hépatologues et des moyens financiers des patients. Les conditions actuelles d'utilisation posent un véritable problème éthique : le Fibroscan® n'étant pas disponible sur tout le territoire d'une part, et d'autre part, une contribution financière particulière étant demandée au malade lors d'un FT-AT.

Tableau V bis
Avantages et inconvénients des trois techniques d'évaluation de la fibrose hépatique validées par l'HAS dans l'hépatite chronique C non traitée sans co-morbidité [5].

	Ponction biopsie hépatique	Fibrotest®	Fibroscan®
Technique	Invasive avec risque de douleur et de complication	Simple prélèvement sanguin	Acte à réaliser dans le cadre d'une consultation spécialisée
Hospitalisation	Oui	Non	Non
Performance	Examen de référence Mise en évidence éventuelle de lésions hépatiques associées	Caractère non invasif Réalizable en ambulatoire Bonne acceptabilité	Rapidité Caractère non invasif Caractère limité des contre indications Réalizable en ambulatoire Bonnes acceptabilité et reproductibilité
Contre indications ou non indications	Troubles de la coagulation : Plaquettes < 60 giga/l TP < 50 % Allongement isolé du temps de Quick Ascite abondante Absence de coopération du malade Impossibilité disposer de transfusion sanguine Dilatation des voies biliaires intrahépatiques Kyste parasitaire	Hémolyse Sepsis Maladie de Gilbert Hépatite aiguë Syndrome inflammatoire Cholestase extra-hépatique Prise de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperbilirubinémie Porteurs valve cardiaque Causes associées d'hépatopathie	Epaisseur pariétale excessive en regard du foie Espace intercostal étroit
Limites	Erreur d'échantillonnage Variabilité intra et inter observateur Variabilité selon aiguille utilisée Scores semi quantitatifs non continus Nécessité d'un bilan pré biopsie Complications : décès 3/10000, hémorragie 3/1000 Contraintes pratiques Limites d'interprétation	Algorithme non disponible protégé par un brevet	Absence de corrélation avec l'activité nécrotico-inflammatoire Exploration d'une partie limitée du foie Accessibilité réduite du fait d'une disponibilité limitée des appareils
Coût (euros)	439 à 1000	91,58	Variable selon nombre d'exams réalisés : 100 à 1000
Prise en charge	100 %	Reste 50 euros à la charge du malade	Non

Compte tenu de l'évolutivité du sujet, la poursuite des évaluations notamment économiques comparant les performances des différents scores est nécessaire, ainsi qu'une amélioration de la standardisation des méthodes. Ces études pourraient concerner l'hépatite chronique C mais également d'autres hépatopathies liées au VHB ou lors de co-infection avec le VIH.

La HAS réactualisera son avis en 2007 compte tenu de la rapidité d'évolution du sujet.

Les auteurs de cet article n'ont pas de conflit d'intérêt déclaré.

RÉFÉRENCES

1. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-100.
2. Blanot S. *Fibrotest : apport économique dans la prise en charge de l'hépatite chronique virale C dans un service d'hépatologie [Thèse médicale]. Paris : Université René - Descartes Paris V ; 2005.*
3. Haute Autorité de santé. *Guide – Affection de longue durée. Hépatite Chronique C. Paris : Haute Autorité de santé ; 2006.* (<<http://www.anaes.fr>> consulté le 17/11/06).
4. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). *Dépistage de l'hépatite C : populations à dépister et modalités du dépistage. Paris : ANAES ; 2001.* (<<http://www.anaes.fr>> consulté le 11/05/06).
5. Haute Autorité de santé (HAS). *Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques. Synthèse, conclusion et perspectives. Paris : HAS ; 2006.* (<<http://www.anaes.fr>> consulté le 16/03/07).
6. The European association for the study of the liver (EASL). *Conférence internationale de consensus sur l'hépatite C (Conclusions). Paris : EASL ; 26-28 février 1999.* (<<http://www.sfed.org.fr>> consulté le 17/11/06).
7. Haute Autorité de santé. *Indications de la transplantation hépatique. Conférence de consensus. Paris : HAS ; 2005.* (<<http://www.anaes.fr>> consulté le 11/05/06).
8. Marcellin P, Péquignot F, Delarocque-Astagneau E, Ganne N, Hillon P, Bovet M, et al. *Evidence of high rates of HCV and HBV related mortality in France : a large-scale national survey. J Hepatol* 2006; 44: S174.
9. Rolland-Burger L, Perrin JP, Vongmany N, Charpentier E, Lalardrie F, Wizen S, et al. *Marqueurs biologiques de la fibrose hépatique dans l'hépatite C. Paris : Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT) ; 2004.*
10. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. *Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet* 2001;357:1069-75.
11. Poynard T, Imbert - Bismut F, Ratziu V, Chevret S, Jardel C, Moussali J, et al. *Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. J Viral Hepat* 2002;9:128-33.
12. Ziol M, Handra - Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. *Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology* 2005;41:48-54.
13. Noursbaum JB, Cadranel JF, Bonnemaison G, Bourlière M, Chiche L, Chor H, et al. *Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique. Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:848-78.
14. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, et al. *Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. Lancet* 1986;1:523-5.
15. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. *For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). Practices of liver biopsy in France : results of a prospective nationwide survey. Hepatology* 2000;32:477-81.
16. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, et al. *What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis ? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. J Hepatol* 1997;27:979-85.
17. Bonny C, Rayssiguier R, Ughetto S, Aublet-Cuvelier B, Baranger J, Blanchet G, et al. *Pratiques et attentes des médecins généralistes en matière d'hépatite C dans la région Auvergne. Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:1021-5.
18. Falck-Ytter Y, McCullough AJ. *The risks of percutaneous liver biopsy. Hepatology* 2001;33:764.
19. 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;15:945-51.
20. Zeremski M, Talal AH. *Noninvasive markers of hepatic fibrosis: are they ready for prime time in the management of HIV/HCV co-infected patients? J Hepatol* 2005;43:2-5.
21. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, Hezode C, Oh E, Smith KM et al. *Evaluation of a panel of non- invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. J Hepatol* 2004;41:935-42.
22. Lackner C, Stuber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C et al. *Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology* 2005;41:1376-82.
23. Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, DeBoer B, Garas G et al. *Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. Clin Chem* 2003;49:450-4.
24. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. *Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. Clin Chem* 2005;51:1867-73.
25. Mardini H, Record C. *Detection assessment and monitoring of hepatic fibrosis: biochemistry or biopsy? Ann Clin Biochem* 2005;42:441-7.
26. Fortunato G, Castaldo G, Oriani G, Cerini R, Intriери M, Molinaro E et al. *Multivariate discriminant function based on six biochemical markers in blood can predict the cirrhotic evolution of chronic hepatitis. Clin Chem* 2001;47:1696-700.
27. Oh S, Afdhal NH. *Hepatic fibrosis: are any of the serum markers useful? Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:12-8.

28. Biopredictive. *Fi-brochure. The FibroTest - ActiTest - HCV Fibrosure TM. Investigator's Brochure. [en ligne]. Version 12. Biopredictive ; 2005. (<www.biopredictive.com> consulté le 16/05/06).*
29. Halfon P. Les limites du Fibrotest dans la prise en charge de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:117-20.
30. Varaut A, Fontaine H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Nalpas B et al. Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Transplantation* 2005;80:1550-5.
31. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). *Traitement de l'hépatite C. Conférence de consensus. Paris : ANAES ; 2002. (<www.anaes.fr> consulté le 11/05/06).*
32. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-92.
33. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42:1373-81.
34. BioLiveScale. *Fibromètres. Tests diagnostiques sanguins de fibrose hépatique. (<http://www.biols.fr> consulté le 17/11/06).*
35. Pentel J, Rolland-Burger L, Perrin JP, Baffert S, Charpentier E, Wizen S et al. Quantification de la fibrose hépatique par élastographie impulsionnelle ultrasonore. Paris : Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT) ; 2004.
36. 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;29:1705-13.
37. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
38. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511-7.
39. Payen JL, Combis JM. Le Fibrotest : évolution épistémologique et rupture éthique. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:460-61.
40. Yamada H, Ebara M, Yamaguchi T, Okabe S, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. A pilot approach for quantitative assessment of liver fibrosis using ultrasound: preliminary results in 79 cases. *J Hepatol* 2006;44:68-75.
41. Habu D, Nishiguchi S, Enomoto M, Nakatani S, Minamitani S, Tamori A, et al. Ultrasonographic diagnosis of degree of chronic type C liver disease. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1820-4.
42. Nishiura T, Watanabe H, Ito M, Matsuoka Y, Yano K, Daikoku M, et al. Ultrasound evaluation of the fibrosis stage in chronic liver disease by the simultaneous use of low and high frequency probes. *Br J Radiol* 2005;78:189-97.
43. Poynard T. Le courage et la logique de dire non à la biopsie de foie systématique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:844-6.
44. Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:19-24.
45. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:462-74.
46. Poynard T, Ratziu V, Moussalli J, Regimbeau C, di Martino V, Benhamou Y, et al. Biopsie du foie contre prise de sang pour le suivi de l'hépatite C ? *Med Sci* 2002;18:353-6. (<http://ist.inserm.fr/basismedsci/2002/ms_3_2002/sommaire/353_poynard.pdf> consulté le 13/04/07).
47. Castera L. Intérêt des marqueurs sériques de fibrose dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C. *Feuil biol* 2004; 45:17-22.