



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'EVALUATION TECHNOLOGIQUE

Evaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique

Bilan initial et suivi des patients adultes non traités

Juin 2014

Ce rapport d'évaluation technologique est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service documentation – information des publics
2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	5
Résumé	6
Introduction	7
1. Contexte	8
1.1 Source d'information.....	8
1.2 Historique.....	8
1.3 Hépatite B.....	9
1.4 Méthodes de mesure de la fibrose hépatique : la ponction biopsie hépatique et les méthodes non invasives	17
1.5 Prise en charge par l'Assurance maladie.....	28
1.6 Données de pratique	29
1.7 Identification dans les nomenclatures étrangères.....	29
1.8 Principales difficultés prévisibles dans l'évaluation des méthodes non invasives.....	29
2. Méthodes d'évaluation	33
2.1 Synopsis du champ d'évaluation.....	33
2.2 Recherche documentaire	33
2.3 Sélection des documents identifiés.....	34
2.4 Analyse de la qualité des études cliniques incluses	36
2.5 Recueil du point de vue des parties prenantes.....	36
3. Résultats de l'évaluation : analyse de la littérature.....	38
3.1 Etudes exclues	38
3.2 Etudes incluses	39
4. Résultats de l'évaluation : synthèse du point de vue des parties prenantes interrogées	47
4.1 Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales.....	47
4.2 Collège de la médecine générale.....	47
4.3 Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie	48
4.4 Conseil national professionnel des pathologistes	49
4.5 Conseil professionnel de la radiologie française.....	49
4.6 Société française de biologie clinique	50
Conclusion	52
Annexe 1. Scores histologiques hépatiques de l'hépatite B chronique	55
Annexe 2. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose actuellement prises en charge par l'Assurance maladie.....	57
Annexe 3. Stratégie d'interrogation documentaire dans les bases de données bibliographiques et résultats	59
Annexe 4. Liste des sites internet consultés.....	67
Annexe 5. Questionnaire standardisé adressé aux parties prenantes	71
Annexe 6. Etudes exclues de l'évaluation après lecture <i>in extenso</i>	72
Annexe 7. Les différentes méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique identifiées dans la littérature analysée.....	94
Annexe 8. Grille du QUADAS-2 appliquée aux études incluses	98

Annexe 9. Réponses des parties prenantes à la consultation mise en œuvre par la HAS	99
Annexe 10. Listes des tableaux et figures.....	120
Références	121
Fiche descriptive.....	135

Abréviations et acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag HBs	Antigène HBs
ANRS	Agence national de recherche sur le sida et les hépatites virales
AUROC	 <i>Area under the receiver operating characteristic curve</i>
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CHC	Carcinome hépato-cellulaire
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
HCSP	Haut conseil de la santé publique
MALDI-TOF	 <i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight</i>
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
PBH	Ponction biopsie hépatique
Se	Sensibilité
SELDI-TOF	 <i>Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight</i>
Sp	Spécificité
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite D
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Résumé

Objectif

L'objectif principal est de déterminer l'utilité clinique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite B chronique chez l'adulte non traité.

En l'absence d'une démonstration suffisante de cette utilité clinique, les performances diagnostiques de ces méthodes non invasives seront définies, par comparaison à la ponction biopsie hépatique.

Méthode

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport comporte :

- une analyse critique des études cliniques identifiées par une revue systématique portant sur la période de novembre 2008 à novembre 2013 ;
- un recueil du point de vue de six parties prenantes.

Les conclusions du rapport de l'évaluation sont fondées sur les données ainsi recueillies. Ces conclusions sont examinées par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé puis validées par le Collège de la HAS.

Résultats

Aucune étude portant sur cette utilité clinique, à savoir l'impact des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique sur la prise en charge, l'évolution clinique ou la qualité de vie des patients atteints d'une hépatite B chronique n'a été identifiée.

Seules deux études ont été retenues pour l'évaluation des performances diagnostiques. Celles-ci portent uniquement sur l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (FIBROSCAN). De ce fait, l'analyse de la littérature ne permet pas d'apprécier les performances diagnostiques des autres méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique. Les deux études retenues comportent plusieurs limites méthodologiques et ne sont pas directement comparables entre elles (population et stratégie diagnostique différentes). Elles présentent des résultats de performance diagnostique de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore incertains et imprécis (exactitude diagnostique d'une fibrose significative [$F \geq 2$] est de 60 et 64 % ; exactitude diagnostique d'une cirrhose [$F = 4$] est de 73 et 75 %).

Malgré toutes ces limites, une majorité des parties prenantes consultées estime qu'il existe une place pour les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans la prise en charge de l'hépatite B chronique, notamment en cas de suspicion de cirrhose. Cette position professionnelle se retrouve également dans différentes recommandations de bonne pratique identifiées.

Conclusions

Au total, sur la base de positions professionnelles, l'élastographie impulsionnelle ultrasonore peut être proposée pour le diagnostic d'une cirrhose (F4), chez des patients adultes atteints d'hépatite B chronique non traités et ne présentant pas de signes évidents de cirrhose. Cette utilisation impose de définir des seuils diagnostiques précis, adaptés aux différentes populations, qui devront être communiqués aux professionnels de santé, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Dans ce cadre et en accord avec les travaux précédents de la HAS sur les mesures non invasives, le délai entre deux examens d'élastographie impulsionnelle ultrasonore ne doit pas être inférieur à 1 an, sauf exceptions motivées. De même, cet examen doit être prescrit, réalisé et analysé en milieu spécialisé par des professionnels de santé ayant de l'expérience dans l'interprétation des résultats et connaissant ses limites techniques et diagnostiques (critères de fiabilité, facteurs influençant l'élasticité du foie, contre-indications, exactitude).

Introduction

La Direction générale de la santé a saisi la Haute Autorité de Santé (HAS) en juin 2012 en vue d'évaluer les « tests non invasifs de mesure de la fibrose du foie chez les patients atteints d'hépatite B chronique » dans le cadre de son programme de travail 2013. L'objectif principal du demandeur est l'admission au remboursement de ces méthodes, afin de permettre une meilleure prise en charge des patients atteints de cette pathologie.

La HAS avait déjà réalisé en 2006 une évaluation clinique et médico-économique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique (1) et, de façon concomitante et coordonnée, des recommandations professionnelles concernant les critères diagnostiques et le bilan initial de la cirrhose non compliquée (2). En raison de l'évolutivité du sujet, une actualisation des travaux de 2006 avait également été effectuée en 2008 (3).

A la suite de ces travaux, aucune méthode non invasive n'avait été validée dans le cadre de l'hépatite B chronique. L'élastographie impulsionnelle ultrasonore avait cependant été estimée prometteuse pour cette infection, c'est-à-dire qu'il y avait à l'époque des résultats encourageants mais insuffisants pour permettre une validation de la technique (3).

Comme convenu lors du cadrage de cette nouvelle évaluation (4), son objectif principal est de déterminer **l'utilité clinique** des méthodes non invasives de mesure de la fibrose **dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite B chronique chez l'adulte non traité**. Ces situations sont celles étudiées dans les travaux précédents de la HAS. Ce sont aussi celles où les recommandations de bonne pratique en vigueur sur la prise en charge de l'hépatite B chronique citent la connaissance du degré de fibrose hépatique, à savoir le diagnostic d'une cirrhose compensée et la mise en place du traitement (5, 6).

En l'absence d'une démonstration suffisante de cette utilité clinique, les **performances diagnostiques** de ces méthodes non invasives seront définies, par comparaison à la ponction biopsie hépatique (PBH). Les questions secondaires d'évaluation traiteront, le cas échéant, des effets indésirables de ces méthodes, des problèmes techniques rencontrés avec ces méthodes et de la possibilité de hiérarchiser ces méthodes non invasives sur la base de plusieurs critères (performances diagnostiques, utilité clinique, succès technique, ...).

1. Contexte

1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus¹ :

- des recommandations nationales et étrangères ;
- des publications de la HAS/ANAES ;
- des revues générales ;
- des articles d'épidémiologie ;
- des ouvrages et des articles spécialisés ;
- des documents de formation médicale continue.

1.2 Historique

La Haute Autorité de Santé (HAS) a réalisé en 2006 une évaluation clinique et médico-économique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique (1) et, de façon concomitante et coordonnée, des recommandations professionnelles concernant les critères diagnostiques et le bilan initial de la cirrhose non compliquée (2).

A l'issue de ces travaux, la HAS a considéré que les résultats de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (FIBROSCAN) et d'un score obtenu par la combinaison de cinq marqueurs sanguins (FIBROTEST) en faisaient des alternatives à la ponction biopsie hépatique pour les patients atteints d'une hépatite C chronique non traitée et sans comorbidité. Ces deux méthodes ont été incluses dans la stratégie diagnostique proposée dans les recommandations et la HAS a émis un avis favorable à leur inscription à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie. **Aucune méthode non invasive n'avait été validée dans l'hépatite B.**

En raison de l'évolutivité du sujet (publications d'études sur de nouveaux scores composites, dans d'autres étiologies que l'hépatite C chronique et dans d'autres indications que le diagnostic), une actualisation des travaux de 2006 a été effectuée par la HAS en 2008 (3). Les principales conclusions de ces travaux étaient les suivantes :

- dans le cas d'une hépatite C chronique non traitée et sans comorbidité, chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose), la mesure de la fibrose/cirrhose hépatique peut se faire avec cinq techniques (la PBH, le FIBROSCAN, le score FIBROTEST, le score FIBROMETRE V et le score Hepascore). Il est proposé en première intention la réalisation d'une des quatre techniques non invasives. En seconde intention (c'est-à-dire, s'il n'y a pas de concordance entre la clinique et le résultat de la technique réalisée en première intention, ou si ce résultat est non interprétable), une des trois autres techniques non invasives ou la PBH peut être alors réalisée ;
- dans le cas d'une hépatite C chronique non traitée avec co-infection VIH, chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose), la mesure de la cirrhose hépatique peut se faire avec la PBH ou le FIBROSCAN. Il est proposé en première intention la réalisation du FIBROSCAN. En seconde intention (c'est-à-dire, s'il n'y a pas de concordance entre la clinique et le résultat du FIBROSCAN, ou s'il y a eu un échec technique dans la réalisation du test), la PBH peut être alors réalisée ;
- aucun test non invasif n'est validé dans le cadre des autres étiologies évaluées chez l'adulte (hépatite B chronique, maladie alcoolique du foie, stéato-hépatite non alcoolique, cirrhose biliaire primitive, hémochromatose), ni dans la population pédiatrique, bien que certains d'entre

¹ La recherche documentaire présentée ici a servi uniquement pour rédiger le contexte. Elle n'est pas systématique et ne fait pas l'objet d'une analyse critique, contrairement à ce qui est réalisé dans la partie évaluation (Cf. partie « Méthode »).

eux soient considérés comme prometteurs (dont l'élastographie impulsionnelle ultrasonore pour l'hépatite B chronique) ;

- concernant la prédiction d'événements cliniques (hypertension portale, varices œsophagiennes, survenue d'un carcinome hépato-cellulaire, etc.), les données sont encore trop peu nombreuses pour évaluer la place des méthodes non invasives dans ce champ.

L'objet de ces travaux n'était pas d'évaluer l'ensemble de la stratégie diagnostique et thérapeutique, ni la pertinence de la fibrose en tant qu'élément d'aide à la décision, mais d'analyser l'alternative à la ponction biopsie hépatique dans l'évaluation du degré de fibrose.

1.3 Hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) appartenant au groupe des hepadnavirus. Il existe actuellement sept génotypes différents (A à G) dont la distribution géographique varie (génotypes B et C principalement en Asie, génotypes A et D en Europe) (7).

Le tropisme du VHB est principalement hépatocytaire, même si des séquences virales B ont été identifiées dans le pancréas, la peau, le sperme, le rein ou les cellules mononuclées du sang périphérique. Les formes de réplication sont absentes ou très minoritaires dans les cellules non hépatocytaires (7).

1.3.1 Epidémiologie

La France fait partie des pays de faible endémicité, avec une prévalence de l'antigène HBs (AgHBs) estimée à 0,65 % en 2004, soit environ 300 000 personnes atteintes, dont plus de la moitié (55 %) l'ignore. Depuis le rétablissement de l'hépatite aiguë B symptomatique dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en 2003, moins de 200 cas sont notifiés chaque année, dont la moitié serait évitable (suivi des recommandations vaccinales). L'incidence annuelle des hépatites aiguës B symptomatiques a été estimée à 1/100 000 habitants avec une incidence de l'infection (formes asymptomatiques et symptomatiques) estimée à 3,8/100 000 habitants, soit environ 2 400 cas par an en moyenne, dont environ 180 (7,6 %) passeraient à la chronicité (8).

L'incidence annuelle de la cirrhose compliquant l'évolution d'une hépatite virale B chronique varie de 2 % à 10 %, avec une incidence cumulée à 5 ans d'environ 20 %. Chez l'enfant, la survenue d'une cirrhose est rare et ne dépasserait pas 4 %. L'incidence du carcinome hépato-cellulaire chez les porteurs du VHB varie selon l'origine géographique du patient. Elle est de 2 % à 8 % chez les patients cirrhotiques en Asie, et de 2,2 % en Europe (9).

En 2001, le nombre de décès directement imputables au VHB a été estimé à environ 1 300 cas, soit un taux de mortalité de 2,2/100 000 habitants (10).

1.3.2 Mode de transmission

La transmission du VHB est principalement parentérale, sexuelle et materno-fœtale. Elle est liée aux transfusions sanguines, aux injections intraveineuses (essentiellement chez les toxicomanes), aux relations sexuelles avec une personne infectée par le virus, ou encore au passage transplacentaire ou lors de la délivrance en cas de transmission mère-enfant. D'une manière générale, le VHB est transmis par les sécrétions et par le sérum (7).

1.3.3 Histoire naturelle

L'infection par le virus de l'hépatite B se caractérise par une hépatite aiguë, le plus souvent asymptomatique, surtout dans la petite enfance. Chez l'adulte, si la guérison est spontanée dans plus de 9 cas sur 10, deux types de complications peuvent survenir : une forme fulminante (moins de 1 % des cas symptomatiques), et un passage à la chronicité, avec le risque d'évolution vers une cir-

rhose et un carcinome hépato-cellulaire. En cas de contamination avant l'âge de 5 ans, le risque de passage à la chronicité (persistance de l'AgHBs) est majeur (8, 9) (Cf. Figure 1).

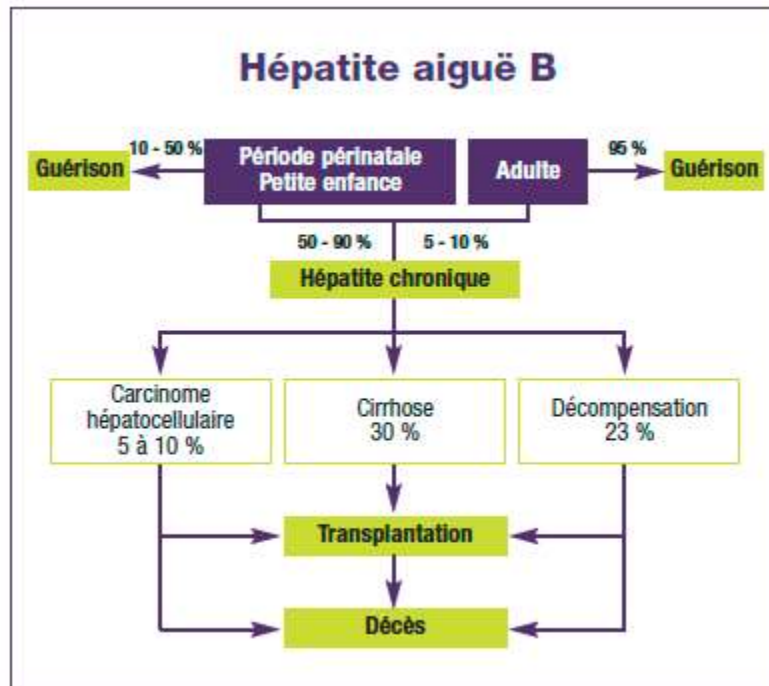


Figure 1. Évolution de l'infection par le virus de l'hépatite B d'après Zarski JP. Histoire naturelle des hépatites virales. Rev Prat 2011;61(1):33-8 (9).

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB peut être schématisée en quatre phases (9) :

- la phase d'immuno-tolérance est caractérisée par une très forte réplication virale, la positivité de l'antigène HBe, des amino-transférases normales ou à peine élevées, ainsi que l'absence d'activité histologique, expliquées par une réponse immune faible ou nulle. Lorsque l'hépatite est acquise à l'âge adulte, cette phase correspond à la période d'incubation de l'hépatite aiguë alors qu'en cas d'infection périnatale, elle peut durer plusieurs décennies ;
- la 2^e phase, dite de « rupture de tolérance » ou d'immuno-élimination, est marquée par une réplication virale fluctuante, associée à une élévation des amino-transférases et à des lésions histologiques d'hépatite chronique pouvant aboutir à la constitution d'une cirrhose dans 10 % à 20 % des cas. La durée d'évolution vers la cirrhose peut être très variable en fonction de divers facteurs liés au malade ou à l'environnement, et de l'existence ou non de comorbidités. On estime que la cirrhose survient en moyenne 20 à 30 ans après le contage. Cette phase correspond à la mise en place d'une réponse immune entraînant la lyse des hépatocytes infectés et l'apparition de bandes de fibrose. Elle peut se terminer par l'arrêt de la réplication virale et l'apparition d'anticorps anti-HBe chez les patients infectés par un VHB sauvage. Cette séroconversion HBe est parfois précédée ou associée à l'accentuation de la nécrose hépatocytaire avec élévation transitoire des transaminases. La persistance de la réplication virale malgré la séroconversion HBe est en relation avec une mutation de la région précoce du génome du VHB ;
- la 3^e phase, phase d'inactivation ou de portage inactif, est marquée par la diminution importante ou l'arrêt de la réplication virale, avec normalisation des transaminases et disparition de l'activité nécro-inflammatoire hépatique. Cette phase peut aboutir à la guérison de l'hépatite (séroconversion HBs), ou à une 4^e phase. La séroconversion HBs, définie par l'apparition d'anticorps anti-HBs, est un phénomène rare dont l'incidence varie de 1-2 % par an dans les zones de faible endémie à 0,05-0,8 % dans les zones de forte endémie. Elle s'accompagne

d'une amélioration histologique et d'une disparition complète de la multiplication virale. Cette séroconversion ne met pas à l'abri de réactivations ultérieures en cas d'immuno-suppression, ou de la survenue d'un carcinome hépato-cellulaire en cas de cirrhose constituée ;

- la 4^e phase est caractérisée par des épisodes de réactivation virale spontanés ou favorisés par un état d'immuno-dépression. Elle est observée chez 20 % à 30 % des malades.

1.3.4 Fibrose hépatique

La fibrose hépatique est l'un des critères histopathologiques de l'hépatite chronique. Elle est liée à un mécanisme ubiquitaire traduisant une réaction de cicatrisation pathologique. Celle-ci est consécutive à une agression tissulaire prolongée, responsable d'une réaction inflammatoire chronique non maîtrisée (11). La fibrose hépatique aboutit à la disparition progressive de l'architecture tissulaire normale du fait de l'accumulation de tissu fibreux (matrice extracellulaire) et de la destruction du tissu parenchymateux : les espaces portes sont élargis et prennent un aspect étoilé, et l'accumulation progressive du collagène dans les espaces péricinusoïdaux entraîne la formation de ponts (septa) fibreux entre espaces portes voisins, ou entre espaces portes et veines hépatiques terminales. Quand ces ponts réalisent dans tout le foie une fibrose annulaire entourant complètement des nodules hépatocytaires, la cirrhose est constituée. Celle-ci est souvent macronodulaire mais peut être micronodulaire ou mixte.

Au cours de la fibrogénèse hépatique liée à l'infection par le VHB, plusieurs mécanismes coexistent (11) :

- certains sont non spécifiques de l'infection par le VHB (ex : activation des cellules étoilées du foie) et sont décrits dans différentes étiologies d'hépatopathies chroniques ;
- d'autres sont spécifiques de cette infection (ex : rôle de la protéine virale régulatrice HBx).

Enfin, il existe des différences histologiques entre la fibrose hépatique de l'hépatite B et celle des autres hépatites virales :

- la quantité de fibrose est plus faible pour les stades de fibrose ≤ 2 (score Metavir) dans l'hépatite B chronique que dans l'hépatite C chronique. Cette différence serait due à la présence plus importante de fibrose péricinusoïdale dans l'hépatite C (12) ;
- la cirrhose due au VHB est plus fréquemment macronodulaire, avec des jonctions fibreuses fines et quantitativement moins de fibrose que dans les autres cirrhoses (11).

1.3.5 Clinique

► Hépatite B aiguë

L'incubation est de 50 à 120 jours pour l'hépatite B (en moyenne 10 semaines). A la fin de cette période d'incubation, une virémie est déjà présente (7).

La forme ictérique commune est rare (10 % à 25 %). L'ictère est précédé, souvent mais pas constamment, d'une période anormale « pré ictérique » de 4 à 10 jours. Les manifestations les plus fréquentes sont pseudo-grippales, associant fièvre ou fébricule, frissons, céphalées, asthénie, anorexie, myalgies, et douleurs articulaires. L'ictère décroît progressivement. Sa durée moyenne est de 2 à 6 semaines. La plupart des hépatites B ictériques sont spontanément résolutives.

Les formes anictériques sont les plus fréquentes. Les symptômes cliniques, en particulier l'asthénie et les arthralgies, sont identiques à ceux de la forme ictérique, à l'exception de l'ictère. Il existe des formes encore plus frustes, voire asymptomatiques, sans aucune manifestation clinique, ni désordre biochimique détecté, ne se traduisant que par l'apparition des marqueurs d'infection dans le sérum.

Dans certains cas, l'évolution peut se prolonger au-delà de la 6^e semaine et durer 3 à 4 mois, parfois jusqu'à 12 mois, pour finalement évoluer vers une guérison complète. Ces formes prolongées, généralement avec un ictère discret, sont particulièrement fréquentes chez les sujets atteints

d'hémopathie maligne ou d'insuffisance rénale et chez les malades traités par hémodialyse ou par immuno-suppresseurs ; le risque d'évolution vers une hépatite chronique est alors élevé.

Dans d'autres cas, après une guérison complète ou presque complète, survient une rechute au cours de laquelle les signes cliniques et les anomalies biochimiques réapparaissent ; rarement, une troisième ou exceptionnellement une quatrième rechute peuvent survenir. Ces formes à rechute peuvent évoluer vers une guérison complète.

Les formes avec insuffisance hépato-cellulaire grave sont caractérisées par un taux de prothrombine de moins de 50 % de la normale, compliquées par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique. Celle-ci peut survenir à tous les moments de l'évolution d'une hépatite aiguë (hépatite fulminante ou hépatite subfulminante). La survie spontanée des hépatites fulminantes est de l'ordre de 7 % et celle des hépatites subfulminantes de 14 %.

► Hépatite B chronique

Le signe principal de l'hépatite B chronique est l'asthénie, inconstante et habituellement fluctuante.

L'examen clinique ne révèle généralement que peu d'anomalies, en l'absence de cirrhose. Le foie peut être modérément augmenté de volume et sensible à la palpation (7).

Il peut se constituer progressivement une cirrhose dont les principales complications sont les suivantes : ascite, infections bactériennes (dont l'infection du liquide d'ascite), hémorragies digestives (principalement liées à l'hypertension portale), encéphalopathie hépatique, carcinome hépatocellulaire, syndrome hépatorénal, hydrothorax, syndrome hépatopulmonaire et hypertension portopulmonaire. Il est possible que plusieurs complications surviennent de façon combinée, successivement ou simultanément (13).

L'évaluation ponctuelle de la sévérité de la cirrhose est principalement réalisée à l'aide du score de Child Pugh (14) (Cf. Tableau 1).

Tableau 1. Calcul du score de Child Pugh

Calcul du score de Child Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (µmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

Source : Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhose : aspects cliniques. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J. Hépatologie clinique, 2^{ème} édition, dirigé par Jean-Pierre Benhamou. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 629-41.

© 2002 Flammarion Médecine-Sciences

La gravité est croissante avec la valeur du score :

- entre 5 et 6 points : classe A ;
- entre 7 et 9 points : classe B ;
- entre 10 et 15 points : classe C.

En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont en classe A. La cirrhose décompensée correspond à une classe B ou C.

1.3.6 Diagnostic

Le diagnostic des différentes situations cliniques de l'hépatite B repose principalement sur l'anamnèse et sur des tests sérologiques (détection d'antigènes viraux et d'anticorps). Les trois systèmes antigéniques du VHB sont l'HBs, l'HBc et l'HBe, auxquels correspondent trois types d'anticorps, l'anti-HBs, l'anti-HBc et l'anti-HBe. La mesure du taux d'ADN viral du VHB participe également au diagnostic. L'interprétation de ces différents marqueurs sérologiques est indiquée dans le Tableau 2.

Tableau 2. Profils sérologiques des différentes situations cliniques de l'hépatite B, d'après International Union against Sexually Transmitted Infections/World Health Organization (IUSTI/WHO), 2010 (15).

Situations cliniques	Marqueurs sérologiques						
	AgHBs	Ac Anti-HBs	AgHBe	Ac Anti-HBe	Ac Anti-HBc (IgM)	Ac Anti-HBc Total	ADN viral
Aiguë (précoce)	+	-	+	-	+	+	+/++
Aiguë (en cours de guérison)	+	-	-	+/-	+	+	+/-
Chronique (phase d'immuno-tolérance)	+	-	+	-	-	+	++
Chronique (phase immuno-active)	+	-	+	-	-	+	+
Chronique (AgHBe négatif)	+	-	-	+/-	-	+	+
Chronique (porteur inactif)	+	-	-	+	-	+	-/+
Guérison (immunisé)	-	+/-	-	+/-	-	+	-
Vaccination réussie	-	+	-	-	-	-	-

**Lors des infections très précoces, les IgM anti-HBc peuvent être négatives et donc les anticorps anti-HBc totaux aussi.*

1.3.7 Bilan initial d'une hépatite B chronique

Le bilan initial d'une hépatite B chronique comprend, en plus des marqueurs sérologiques mesurés pour poser le diagnostic (16) (Cf. ci-dessus) :

- la mesure de l'activité de l'hépatite chronique :
 - transaminases (aspartate aminotransférase - ASAT, alanine amino transférase - ALAT),
 - PBH avec établissement du score METAVIR² ;
La confirmation des lésions histologiques d'hépatite chronique active sur la PBH est habituellement recommandée.
- le diagnostic des co-infections :
 - sérologies du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), du virus de l'hépatite C (VHC ; Ac anti-VHC), du virus de l'hépatite D (VHD ; Ac anti-VHD),
 - sérologie du virus de l'hépatite A (VHA ; Ac IgG anti-VHA) ;

² Plusieurs systèmes de score histologique des maladies chroniques du foie ont été développés (Cf. Annexe 1). Un des plus utilisés est le score Metavir, qui évalue l'activité nécrotico-inflammatoire d'une part (A) et les lésions fibreuses d'autre part (F).

- les autres examens biologiques et paracliniques :
 - gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine, taux de prothrombine, hémogramme y compris plaquettes,
 - alpha-fœtoprotéine,
 - échographie abdominale ;
- la recherche de comorbidités :
 - dosage de la *thyroid stimulating hormone* (TSH) et recherche d'auto-anticorps antithyropéroxydase, d'auto-anticorps antinucléaires, antimuscle lisse et *anti-liver-kidney microsome type 1* (anti-LKM1 ou anticorps anti-microsomes) si on envisage un traitement par l'interféron,
 - créatininémie, protéinurie, clairance de la créatinine, albuminémie,
 - glycémie,
 - cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol en cas de stéatose,
 - mesure du coefficient de saturation de la transferrine pour le dépistage de l'hémochromatose ;
- la recherche de contre-indications à l'interféron :
 - diagnostic biologique de grossesse,
 - électrocardiogramme chez les patients de plus de 40 ans ou en cas de cardiopathie connue,
 - examen ophtalmologique à la recherche d'une xérophtalmie en cas de symptomatologie évocatrice,
 - avis psychiatrique, qui doit être indispensable en cas d'antécédents de manifestations psychiatriques.

Si une PBH a été réalisée et a permis de mettre en évidence une cirrhose non compliquée, la mise en place d'une prise en charge spécifique est alors nécessaire pour permettre de détecter précocement et/ou de prévenir la survenue de complications responsables de la morbidité et de la mortalité liées à cette pathologie (17).

1.3.8 Traitement d'une hépatite B chronique

Objectifs thérapeutiques

Le but du traitement de l'infection B chronique, l'éradication complète du virus, n'est que très tardivement obtenue du fait de la présence de l'ADN super enroulé intra-nucléaire et des mécanismes d'intégration génomique (18). Les objectifs thérapeutiques principaux sont donc (16) :

- la diminution de l'ADN du VHB dans le sérum (en dessous de 100 000 copies/ml pour l'hépatite chronique Ag HBe positif, en dessous de 10 000 copies/ml pour l'hépatite chronique Ag HBe négatif) ;
- l'obtention d'une séroconversion HBe si hépatite Ag HBe positif, et (plus rare) d'une séroconversion HBs ;
- la normalisation des transaminases ;
- une stabilisation, voire une régression des lésions histologiques.

Indications du traitement chez l'adulte

Selon les recommandations internationales et étrangères actuelles, **l'indication du traitement pour l'hépatite B chronique repose** principalement sur la combinaison de trois critères (5, 6, 19-25) :

- le taux sérique d'ADN du VHB ;
- le taux sérique d'ALAT ;
- le grade (activité nécrotico-inflammatoire) et **le stade (mesure de la fibrose** et observation des changements architecturaux) **histologiques** (ces deux derniers paramètres sont classiquement obtenus par la PBH).

L'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) recommande plus précisément que le traitement soit envisagé chez les patients (qu'ils soient Ag HBe+ ou Ag HBe-) (6) :

- dont les taux d'ADN sont supérieurs à 2 000 UI/ml (soit environ 10 000 copies/ml) ;
- lorsque les taux d'ALAT sont supérieurs à la normale (facultatif si les deux autres critères sont présents) ;
- et lorsque la sévérité de la maladie, évaluée par la biopsie hépatique (**ou un marqueur non invasif lorsqu'il est validé chez des patients infectés par le VHB**) montre une activité nécrotico-inflammatoire modérée à sévère et/ou une fibrose au moins modérée selon un système de score standardisé (grade de la recommandation A1).

Les indications de traitement doivent aussi tenir compte de l'âge du patient, de son état de santé, des comorbidités, des traitements antiviraux disponibles, de l'histoire familiale de carcinome hépatocellulaire (CHC) ou de cirrhose et des manifestations extra hépatiques. Ainsi, la nécessité d'un traitement doit être discutée dans certains sous-groupes de patients (6) :

- patients immuno tolérants :
 - les patients Ag HBe+ de moins de 30 ans, avec des taux sériques d'ALAT constamment normaux et un taux d'ADN du VHB élevé, sans histoire familiale de CHC ou de cirrhose, sans pathologie hépatique, ne nécessitent pas de biopsie hépatique, ni de traitement. Un suivi au moins tous les 3 à 6 mois est obligatoire (grade de la recommandation B1),
 - il convient d'envisager une biopsie hépatique ou même un traitement pour des patients de plus de 30 ans ou/et avec des antécédents familiaux de CHC ou de cirrhose ;
- patients Ag HBe- avec des taux sériques d'ALAT constamment normaux et des taux d'ADN du VHB compris entre 2 000 et 20 000 UI/ml, sans aucune évidence de maladie hépatique : ces patients ne nécessitent pas de biopsie hépatique ou de traitement dans l'immédiat (grade de la recommandation B1). Un suivi tous les 3 mois pour la mesure des taux d'ALAT et tous les 6-12 mois pour la mesure des taux d'ADN du VHB, pendant au moins 3 ans, est obligatoire (grade de la recommandation C1). Après 3 ans, les patients doivent être suivis à vie comme tous les porteurs inactifs chroniques du VHB. **Dans de tels cas, l'évaluation de la sévérité de la fibrose par une méthode non invasive telle que le FIBROSCAN pourrait être utile (grade de la recommandation C2) ;**
- patients avec une hépatite B chronique active de façon évidente : les patients Ag HBe+ et Ag HBe- avec des taux sériques d'ALAT supérieurs à deux fois la normale et des taux d'ADN du VHB au-dessus de 20 000 UI/ml peuvent commencer un traitement, même sans biopsie hépatique (grade de la recommandation B1). Chez de tels patients, la biopsie hépatique peut apporter des informations supplémentaires utiles mais cela ne change habituellement pas la décision de traiter. **Une méthode non invasive permettant d'estimer le stade de fibrose et, plus important, permettant de confirmer ou d'infirmer la présence d'une cirrhose est extrêmement utile chez les patients qui commencent un traitement sans biopsie hépatique (grade de la recommandation B1) ;**
- patients avec une cirrhose compensée et des taux d'ADN du VHB détectables : un traitement doit être envisagé pour ces patients, même si le taux d'ALAT est normal (grade de la recommandation B1) ;
- patients avec une cirrhose décompensée et des taux d'ADN du VHB détectables : ils nécessitent un traitement urgent avec un analogue nucléosidique/nucléotidique (grade de la recommandation A1).

En ce qui concerne la mise sous traitement, les recommandations actuelles précisent que la mesure du degré de fibrose hépatique :

- n'est qu'un des éléments à prendre en compte dans la décision, avec de nombreux autres (biologiques, histologiques, cliniques, etc.) ;
- n'est pas systématique.

Types de traitement chez l'adulte

Du fait de la physiopathogénie principalement immuno-médiée de l'hépatite B chronique, deux types de traitement, éventuellement combinés, peuvent être proposés pour les infections chroniques par le VHB : les antiviraux (pour réduire l'expression des antigènes viraux) et les immuno-stimulants (pour améliorer une lymphocytotoxicité suboptimale et permettre la clairance des hépatocytes infectés).

Les antiviraux qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France sont les interférons alpha 2a et 2b, l'interféron pégylé alpha 2a et les analogues nucléosidiques (lamivudine, telbivudine, entécavir) et nucléotidiques (adéfovir et ténofovir).

Des traitements immuno-modulateurs faisant appel à un transfert passif d'immunité, à des immuno-stimulants (thymosine, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF ou facteur de stimulation des colonies de macrophages granulocytes), interleukine 12, etc.) ou à la vaccino-thérapie sont en cours d'étude. L'interféron alpha présente également des propriétés immuno-modulatrices (7, 18).

Le choix du traitement antiviral de première ligne dépend de paramètres liés à l'hôte (âge, comorbidité, etc.) et au virus (génotype viral, virémie quantitative, etc.) (11). Deux options thérapeutiques sont possibles (6) :

- un traitement à durée « limitée » (souvent de 48 semaines) avec un interféron pégylé (principalement chez les patients Ag HBe positif) ou un analogue (chez les patients Ag HBe positifs qui ont une séroconversion anti-HBe sous traitement) ;
- et un traitement au long cours avec les analogues (chez les patients Ag HBe positifs qui n'ont pas eu de séroconversion anti-HBe et chez les patients Ag HBe négatifs, de même que chez les patients cirrhotiques).

Lorsqu'on utilise un analogue en première ligne, il est recommandé de choisir l'entécavir ou le ténofovir, car leur activité antivirale est plus puissante et/ou leur profil de résistance meilleur (6, 22).

Les avantages de l'interféron alpha pégylé sont l'absence de résistance, une opportunité de réponse virologique prolongée sans traitement, une possibilité de disparition de l'Ag HBs chez les patients qui ont et gardent un ADN indétectable. Mais ses inconvénients incluent les effets secondaires, le mode d'administration du produit (injection sous-cutanée) et l'existence de contre-indications au traitement comme les maladies auto-immunes associées, les terrains psychiatriques de dépression sévère ou de psychose et la grossesse. Bien que l'interféron puisse être efficace dans le contrôle d'une cirrhose active compensée, les risques de sepsis et de décompensation, parfois mortelle en cas d'efficacité antivirale (exacerbation clinico-biologique), ne font pas recommander son emploi chez le cirrhotique qui n'est pas bien compensé (6, 18).

Les avantages des analogues comportent leur efficacité antivirale, leur bonne tolérance et leur voie d'administration orale et les inconvénients par une durée indéfinie, un risque de résistance et une tolérance à long terme inconnue (18).

Lors de la mise en route d'un traitement prolongé par un analogue nucléotidique ou nucléosidique ou interféron, un suivi régulier et fréquent du patient doit être fait pour adapter au mieux la stratégie de traitement (11, 26). En effet, la mesure de l'ADN-VHB dès la 12^e semaine de traitement permet d'évaluer la réponse primaire au traitement. En cas de non réponse primaire (pas de diminution > 1 log), le traitement doit être changé (après vérification de la compliance lors de l'utilisation d'analogues). La mesure de l'ADN-VHB à la 24^e semaine de traitement permet d'évaluer si la réponse est complète (ADN non détectable) ou inadéquate (ADN détectable). En cas d'ADN détectable (technique sensible), le traitement doit être en général modifié.

La mesure de la fibrose hépatique, en permettant de diagnostiquer une éventuelle cirrhose compensée, peut jouer un rôle dans le choix du traitement de l'hépatite B chronique (précaution d'utilisation de l'interféron alpha pégylé). Cependant, ce paramètre n'a pour l'instant aucun rôle reconnu dans le suivi de ces traitements.

Prévention

Il est à noter qu'il existe une prévention efficace de l'infection par le VHB grâce aux vaccins.

Les vaccins contre l'hépatite B actuellement autorisés en France sont obtenus par recombinaison génétique. Ces vaccins peuvent être administrés suivant un schéma classique de trois doses (de type 0-1-6 mois). Au-delà de ces trois injections, il n'est plus nécessaire d'effectuer des rappels systématiques, la diminution du titre des anticorps anti-HBs sous le seuil de 10 mUI/ml ne signant pas l'absence de protection (27).

La vaccination est aujourd'hui obligatoire pour le personnel de santé et les enfants nés de mère infectée (le dépistage de l'Ag HBs est obligatoire au sixième mois de grossesse depuis 1992). À la suite de plusieurs avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), confirmés par l'avis du 14 décembre 2007 du Haut conseil de la santé publique (HCSP) (28), la vaccination est actuellement recommandée en priorité chez les nourrissons ainsi que chez les personnes à risque (ex : sujets polytransfusés, entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B, toxicomanes utilisant des drogues parentérales, etc.). Le rattrapage des enfants et des adolescents non antérieurement vaccinés jusqu'à l'âge de 15 ans révolus est aussi recommandé (27).

1.4 Méthodes de mesure de la fibrose hépatique : la ponction biopsie hépatique et les méthodes non invasives

Comme indiqué dans le chapitre précédent, l'évaluation de la fibrose hépatique répond actuellement à deux objectifs principaux :

- **identifier les patients ayant une fibrose au moins modérée** (dite aussi significative) et relevant donc potentiellement d'un traitement de l'hépatopathie causale ;
- **détecter la survenue d'une cirrhose** afin de déclencher la prise en charge spécifique notamment en termes de dépistage et de traitement des complications (hypertension portale, carcinome hépatocellulaire) afin d'en diminuer la mortalité.

L'examen historique de référence pour l'analyse de la fibrose hépatique que constitue l'analyse histologique de la PBH a l'inconvénient d'être un examen invasif, nécessitant une hospitalisation, d'acceptabilité inconstante par les patients et dont le résultat est soumis à certaines limites. Ces inconvénients et limites de la PBH ont conduit au développement de méthodes non invasives de mesure de la fibrose reposant sur des analyses biologiques sanguines ou sur des techniques d'imagerie.

1.4.1 Ponction biopsie hépatique

Les données suivantes sont issues des rapports de la HAS de 2006 et 2008 (2, 3).

► Performances de la PBH

Elles sont difficiles à préciser puisque cette technique a toujours été le comparateur de référence de l'évaluation de la sévérité des lésions hépatiques. Le seul examen susceptible de donner une évaluation certaine de l'importance et de la nature des lésions hépatiques est l'analyse attentive du foie entier.

Les avantages de la biopsie par rapport aux examens non invasifs sont : de faire le diagnostic étiologique dans la majorité des cas, lorsque le bilan biologique, virologique, immunologique est

insuffisant ; de diagnostiquer les lésions associées (lésions nécrotico-inflammatoires, stéatose ou surcharge en fer) et leur sévérité ; de permettre le suivi histologique de la sévérité des lésions.

► Limites de la PBH

Variabilité intra-observateur et variabilité inter-observateur

Elle est relativement plus faible pour les lésions de cirrhose (coefficient Kappa de concordance $> 0,8$) que pour les autres stades de fibrose ou les lésions d'activité (coefficient Kappa de 0,4 à 0,5) avec la possibilité de faux négatifs lorsque la biopsie est fragmentée ou de petite taille (en particulier si elle passe à travers un nodule de régénération) et de rares faux positifs quand la fibrose est surestimée par une biopsie sous-capsulaire (29, 30).

Dans l'étude de Rousselet *et al.* (31), la concordance inter-observateur de la lecture du score histologique de fibrose était globalement de 0,59 et elle était meilleure si la lecture était réalisée par un observateur expérimenté que par un observateur moins expérimenté (0,6 *versus* 0,52). La concordance intra-observateur était meilleure (0,77) et les facteurs de risque (FDR) de discordance étaient la petite taille de la PBH et le niveau d'expérience de l'observateur.

Erreur d'échantillonnage et distribution hétérogène de la fibrose dans le foie

Il faut savoir que le fragment de la PBH d'une taille moyenne de 15 mm représente seulement 1/50 000 de la masse hépatique et que les lésions histologiques, si elles sont diffuses, ne sont pas homogènes.

Par exemple, il a été montré qu'en fonction des études, le fragment obtenu par voie transjugulaire est de longueur suffisante pour être interprétable dans 64 % à 100 % des cas, avec une moyenne de 0,63 cm par voie transjugulaire au lieu de 1,5 cm par voie transpariétale (32). Or, l'existence d'une cirrhose est un facteur de risque de fragmentation de la biopsie.

Une autre étude, réalisée chez 124 patients ayant eu une biopsie en foie droit et une en foie gauche au cours d'une laparoscopie, a montré 33 % de variation d'un stade de fibrose, 24 % de variation d'un grade d'activité, 2,4 % de variation de deux stades de fibrose et 1,6 % de deux grades d'activité entre les deux biopsies interprétées en score de Scheuer (33).

Les coefficients de corrélation étaient 0,64 pour l'activité et 0,57 pour la fibrose entre les deux lobes. Dans cette étude, le pourcentage de faux négatifs de cirrhose était de 14,5 %. Poniachik *et al.* (34) ont comparé le diagnostic macroscopique de la cirrhose (définie par un foie dur et une surface nodulaire) et le diagnostic histologique (réalisé grâce à une PBH par laparoscopie) chez 434 patients consécutifs ayant une hépatopathie et pour lesquels on avait procédé à une laparoscopie entre 1992 et 1994. Pour 169 patients, on relevait un aspect macroscopique de cirrhose à la laparoscopie, confirmée pour 115 d'entre eux par l'analyse de la biopsie (32 % de discordance) ; pour 265 patients une cirrhose était histologiquement prouvée, parmi lesquels deux n'avaient pas d'aspect macroscopique de cirrhose (0,8 %). Si l'analyse macroscopique à la laparoscopie était considérée comme la technique de référence, la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive négative (VPN) et la valeur prédictive positive (VPP) de la biopsie étaient de 68 %, 99 %, 83 % et 98 %, respectivement, sans différence de taille de la biopsie entre les patients ayant une cirrhose et les autres. Les auteurs suggéraient une erreur d'échantillonnage dans 32 % des cas (30 % des patients *Child Pugh A*, 38 % *Child Pugh B* et 15 % *Child Pugh C*).

Plus récemment, Bedossa *et al.* (35), en réalisant 10 659 biopsies à partir de 17 échantillons chirurgicaux (dont 3 cirrhoses, 3 F3, 4 F2, 3 F1 et 4 F0 en score Métavir), ont montré un coefficient de variation de 55 % et un taux de discordance de 35 % entre le score de fibrose à la biopsie et à l'analyse du fragment de foie interprétable ; ces variables diminuaient à 45 % et 25 % respectivement pour des biopsies de 25 mm, plus difficiles à obtenir.

Variabilité des résultats en fonction de l'aiguille utilisée

Le diagnostic serait moins fiable lorsqu'une aiguille de *Menghini* est utilisée plutôt qu'une aiguille *Truecut* : 65 % versus 89 %, respectivement (30). Dans la plupart des études, le matériel de prélèvement n'est pas précisé.

Interprétation réalisée habituellement par des scores semi-quantitatifs

Les scores histologiques semi-quantitatifs sont non continus, limités en nombre de stades et dont la borne supérieure est limitative. Leur validation est étiologie-dépendante. En pratique courante, il n'y a pas de recommandations consensuelles sur l'utilisation d'un score en particulier. Le plus utilisé en France est le score Métavir (35, 36) validé dans les hépatites virales chroniques et étendu aux hépatites auto-immunes. Le score de Knodell (37) et le score d'Ishak (38) sont souvent retrouvés dans la littérature (Cf. Annexe 1). Il n'existe pas de tableau de correspondance consensuel permettant de « passer » d'un score à l'autre.

► Autres limites de la PBH

Actuellement, la biopsie hépatique est réalisée dans la majorité des cas par voie transpariétale et parfois par voie transjugulaire ou au cours d'une laparotomie ou d'une laparoscopie.

Les limites de ce geste sont la nécessité de réaliser un bilan pré biopsie, ses contre-indications, ses complications, son coût et les contraintes pratiques qu'il engendre.

Contre-indications

Ces contre-indications sont issues de recommandations françaises et étrangères (39-42) :

- un patient non compliant ou non susceptible de comprendre le déroulement de l'examen et ses risques ;
- des troubles hémorragiques ;
- l'impossibilité de transfuser le patient ;
- une instabilité tensionnelle ;
- la présence à l'échographie réalisée dans les 6 mois précédant le geste d'une dilatation des voies biliaires ou d'un obstacle sur les voies biliaires, d'une angiocholite ou d'anastomoses bilio-digestives ;
- une insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère ;
- une amylose ou un foie vasculaire ;
- un emphysème ;
- une insuffisance rénale ou une hémodialyse (la voie transjugulaire est recommandée) ;
- un angiome ou un kyste biliaire (qui ne sont que des contre-indications relatives puisque la biopsie est réalisée dans ces cas-là sous repérage échoguidé) ;
- une lésion focale autre (il faut rediscuter dans ce cas de l'indication de la biopsie et, si elle est maintenue, réaliser une biopsie en zone tumorale et non tumorale sous échographie) ;
- une ascite abondante (reprogrammer la biopsie après évacuation de l'ascite ou proposer la voie transjugulaire).

Complications

Elles peuvent être mineures (douleurs, malaise vagal, *collapsus*) (39, 40) ou majeures (30, 39, 40) :

- hématome symptomatique intra-hépatique et/ou sous-capsulaire dans 0,35 % à 0,5 % des cas ;
- hémorragie intra-péritonéale dans 0,11 % des cas, essentiellement en cas de lésion néoplasique ;
- hémobilie dans 0,06 % des cas plus ou moins associée à une pancréatite aiguë ;
- infections : angiocholite, bactériémie ;

- péritonite biliaire dans 0,22 % des cas ;
- pneumothorax dans 0,35 % des cas, hémithorax dans 0,18 % des cas, pleurésie dans 0,21 % des cas ;
- ponction d'autres organes voisins entre 0,09 % et 0,19 % des cas ;
- emphysème sous-cutané dans 0,014 % des cas ;
- fistule artério-veineuse dans 5,4 % des cas ;
- autres : choc allergique, fistule bilio-pleurale, fistule veino-biliaire, rupture d'aiguille, sepsis ;
- décès : sa fréquence est de 1 à 3/10 000 biopsies environ.

Les complications surviennent pour 61 % d'entre elles dans les deux heures suivant le geste et pour 96 % d'entre elles dans les 24 heures (43).

Contraintes

Trois revues de la littérature soulignent les contraintes de la réalisation de la PBH (29, 44, 45) :

- une relativement faible acceptabilité de la part du patient et même de certains médecins, en particulier s'il est nécessaire de la répéter, ce qui peut diminuer la prise en charge des patients, d'après certains auteurs ; cela peut expliquer dans un certain nombre de cas l'éviction de certains patients du système de soins ;
- le coût de l'examen ;
- la nécessité d'une hospitalisation d'au moins six heures après l'examen, qui doit avoir lieu dans un service proche d'une unité de réanimation ;
- la réalisation du geste par un médecin expérimenté.

1.4.2 Méthodes non invasives de mesure de la fibrose

Principes généraux

Selon la littérature, la mesure de la fibrose hépatique par les méthodes non invasives serait ou pourrait être utile dans les hépatites chroniques virales pour (1, 46) :

- faire le diagnostic de cirrhose afin de débiter de façon précoce (à la phase asymptomatique) le dépistage systématique des complications de la cirrhose à l'origine de la morbidité et des principales causes de mortalité au cours des hépatopathies ;
- mettre en évidence une fibrose significative, indiquant le traitement ;
- évaluer le pronostic ;
- évaluer les chances de réponse à un traitement ;
- mesurer l'effet des traitements de la cause de l'hépatopathie mais également l'efficacité de nouveaux traitements ou interventions anti fibrosantes (régimes, activité physique, sevrage, etc.).

Il est admis que les méthodes non invasives de mesure de la fibrose ne sont pas destinées à remplacer complètement la PBH dans la prise en charge des patients, cette dernière permettant d'obtenir d'autres informations histologiques que le degré de fibrose et les méthodes non invasives présentant également des limitations d'utilisation (performance diagnostique, contre-indications, échec technique). La PBH resterait donc nécessaire chez certains patients (1) :

- lorsque le bilan étiologique après des explorations non invasives (cliniques, biologiques, immunologiques ou sérologiques, etc.) n'a pas permis d'avoir tous les résultats attendus ;
- lorsque les moyens non invasifs d'évaluation de la fibrose ne sont pas satisfaisants (par exemple, si les résultats ne concordent pas avec le contexte clinico-biologique et morphologique ou que les différents moyens non invasifs donnent des résultats discordants, etc.) ;
- dans tous les cas, seulement lorsque le résultat de la PBH doit influencer la prise en charge thérapeutique ou la surveillance du patient (Cf. Indications du traitement chez l'adulte, p. 14 et 15).

Il est nécessaire d'évaluer les méthodes non invasives étiologie par étiologie, dans la mesure où de nombreuses données suggèrent que l'étiologie de l'hépatopathie peut influencer fortement les performances diagnostiques des tests et le choix des seuils des méthodes non invasives (47, 48).

Description

Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique peuvent être de différentes natures. D'après le précédent travail de la HAS sur ce sujet, on retrouve dans la littérature (3) :

- des scores³ ou des dosages biologiques :
 - des scores composites (combinaison de plusieurs dosages) de tests biologiques usuels,
 - des scores composites de tests biologiques usuels et non usuels (mais accessibles en routine),
 - des dosages biologiques spécifiques (dont protéines de la matrice, non accessibles en routine),
 - des scores composites comprenant des dosages biologiques spécifiques (non accessibles en routine) ;
- des tests fonctionnels (ex : test respiratoire à l'aminopyrine ou à la méthacétine) ;
- des techniques d'imagerie dont (liste non exhaustive) :
 - l'élastographie transitoire unidimensionnelle (*transient elastography*), appelée aussi élastométrie/élastographie impulsionnelle ultrasonore (49) : elle repose sur la mesure de la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement dans le tissu. Cette onde de cisaillement est ici obtenue en un seul point par le mouvement d'un capteur ultrasonore qui vient percuter la peau du patient grâce à un transducteur électrodynamique. Elle est ensuite étudiée en ultrasonore,
 - l'imagerie par force de radiation acoustique impulsionnelle (*acoustic radiation force impulse* [ARFI]) (49) : elle repose également sur la mesure de la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement dans le tissu. Elle est réalisée par application d'une force de radiation localisée dans le tissu obtenue par focalisation des ultrasons. Cette émission est créée par la sonde d'échographie qui est utilisée pour l'imagerie du parenchyme hépatique en mode bidimensionnel. Le déplacement des tissus (environ 10 µm) est étudié à l'aide d'une technique de corrélation du signal ultrasonore,
 - l'élastographie *SHEARWAVE* (*real time shear wave elastography* [SWE], *supersonic shear wave imaging* [SSWI]) (49, 50) : elle utilise la pression de radiation produite par le faisceau ultrasonore lui-même pour générer l'onde de cisaillement dans le milieu. Cette poussée, qui génère la contrainte dans le parenchyme étudié, est mise en œuvre par la sonde d'échographie qui est aussi utilisée pour l'imagerie échographique conventionnelle. La propagation de cette onde est alors imagée grâce à un échographe ultra rapide. L'estimation de la vitesse de l'onde en fonction de la fréquence donne alors accès aux paramètres viscoélastiques des tissus,
 - l'élastographie par résonance magnétique (*magnetic resonance elastography*) : cette méthode est basée sur la transmission d'ondes de cisaillement dans un tissu et sur l'analyse de la déformation du tissu induite par la propagation des ondes par IRM,
 - l'IRM de diffusion (*diffusion-weighted magnetic resonance imaging*) (51) : elle analyse, à l'échelle du voxel, la diffusion spontanée des spins des protons de l'eau dans le tissu d'un organe. Cette diffusion étant contrainte par les tissus environnants, l'IRM de diffusion peut donner une information spécifique et quantitative sur les modifications pathologiques d'un tissu donné.

La plupart des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique utilisées dans les études sur l'hépatite B chronique ont été développées pour l'hépatite C. Ainsi, on retrouve par exemple (3, 11) :

- le score APRI ou *aspartate amino-transferase to platelet ratio index* (ASAT, numération plaquettaire) ;
- le score de Forns (gamma-glutamyl transpeptidase, numération plaquettaire, cholestérol total) ;
- le score Hépascore (alpha 2-macroglobuline, acide hyaluronique, bilirubine totale et gamma-glutamyl transpeptidase, avec un ajustement sur l'âge et le sexe) ;

³ Les scores reposent sur des formules mathématiques obtenues habituellement par des méthodes de régression logistique sélectionnant des variables d'intérêt (dosages biologiques sanguins) mesurées dans des populations de patients chez qui le degré de fibrose évalué par PBH est connu (variable dépendante).

- le score FIBROTEST (alpha 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale et gamma-glutamyl transpeptidase, avec un ajustement sur l'âge et le sexe) ;
- le score FIBROMETRE V/INFLAMETRE (alpha 2-macroglobuline, acide hyaluronique, numération plaquettaire, taux de prothrombine, aspartate amino-transférase, alanine amino-transférase, urée, bilirubine totale et gamma-glutamyl transpeptidase, avec un ajustement sur l'âge et le sexe) ;
- un algorithme comprenant FIBROTEST et APRI ;
- le score MP3 ou score de Leroy (partie N-terminale du procollagène III [PIIIP] et métalloprotéinase de type 1 [MMP-1]) ;
- et le FIBROSCAN (élastographie impulsionnelle ultrasonore).

Certains tests ont été développés spécifiquement dans le cadre de l'hépatite B, tels que (3, 11) :

- le score de Mohamadnejad (taux d'ADN du VHB, phosphatases alcalines, albumine, numération plaquettaire) ;
- le score de Hui (bilirubine totale, numération plaquettaire, albumine, indice de masse corporelle) ;
- le score de Zeng (alpha 2-macroglobuline, acide hyaluronique, gamma-glutamyl transpeptidase, avec un ajustement sur l'âge).

Il est à noter que la formule de certains scores de dosages biologiques est protégée par un brevet et est donc non publique.

Les résultats obtenus par les méthodes non invasives sont de nature quantitative. Cependant, afin de permettre leur expression en termes de degré de fibrose (significative ou non) et aussi de pouvoir les comparer avec les résultats de la PBH, ces résultats quantitatifs font souvent l'objet d'une transposition en des résultats semi-quantitatifs que sont les scores histologiques (selon des seuils fixés lors des études exploratoires). Les plus fréquents sont le score d'Ishak, le score de Knodell et le score Metavir (Cf. Annexe 1).

La nature différente des méthodes non invasives et leur nombre assez important, en constant développement, ne facilitent pas leur comparaison.
De plus, l'utilisation de différents scores histologiques dans la littérature pour exprimer le degré de fibrose hépatique peut rendre difficile la comparaison des performances diagnostiques des méthodes non invasives et introduire des biais de classement difficilement maîtrisables.

Place des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans les recommandations étrangères et internationales pour la prise en charge de l'hépatite B

La majorité des recommandations étrangères et internationales proposent, sans argumentation explicite et parfois sans gradation, d'utiliser une ou plusieurs méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique pour remplacer la PBH ou sélectionner les patients éligibles à une PBH dans le cadre du diagnostic, de l'évaluation de la sévérité de la maladie, du suivi de l'évolution de la maladie et de la prise en charge thérapeutique. Lorsque des détails sont donnés, la méthode la plus citée est le FIBROSCAN (Cf. Tableau 3).

Cependant, l'*American Association for the Study of Liver Diseases* en 2009 (52) et la *Korean Association for the Study of the Liver* en 2012 (53) recommandent de ne pas utiliser ces méthodes par manque de preuves. Pour sa part, l'*European Association for the Study of the Liver* (6) recommande d'utiliser uniquement les méthodes non invasives validées dans l'hépatite B, sans plus de précision sur ce que signifie le terme « validé ».

Le *National Clinical Guideline Centre* a publié en 2013 des recommandations qui intègrent le FIBROSCAN (54) dans la prise en charge initiale des patients atteints d'hépatite B chronique (non traitée) sur la base de l'analyse de la littérature (revue systématique) et de l'avis d'un groupe de

travail. Les performances diagnostiques du FIBROSCAN ont été considérées suffisantes uniquement pour diagnostiquer une cirrhose hépatique ($> 11\text{kPa}$) et pour exclure une fibrose significative ($< 6\text{kPa}$). Une biopsie hépatique est préconisée pour confirmer une fibrose significative (entre 6 et 11 kPa). Les autres méthodes non invasives n'ont pas été retenues.

Les recommandations françaises de 2013 sur les patients coinfectés VIH-VHB sont les plus favorables aux méthodes non invasives et proposent un algorithme diagnostique conjuguant tests biologiques et FIBROSCAN, ainsi que des seuils d'interprétation (55). Cependant, la méthode d'élaboration de ces recommandations est très peu détaillée, en particulier, il n'est pas précisé comment est faite l'analyse de la littérature (recherche des articles, sélection, analyse, ...). Quatre références sont appelées dans le texte en rapport avec les recommandations, deux seulement concernent les performances diagnostiques des méthodes non invasives dans le cadre de l'hépatite B.

En résumé, pour ce qui concerne le recours aux méthodes non invasives de mesure de la fibrose au cours de l'hépatite B, les recommandations identifiées ne sont pas consensuelles, ont souvent une formulation ambiguë et sont rarement argumentées clairement. Il en résulte une certaine confusion sur la place actuelle de ces méthodes non invasives dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite B.

Tableau 3. Principales conclusions des recommandations étrangères et internationales concernant les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique

Organisme promoteur, année	Conclusions/recommandations	Gradation des conclusions/recommandations
<i>European AIDS Clinical Society</i> , 2008 (56)	Prise en charge de patients porteurs du VHB et du VIH, et qui n'ont pas d'indication immédiate pour un traitement du VIH ($\text{CD4} > 350 \text{ cellules}/\mu\text{L}$) Les patients présentant une répllication du VHB et des enzymes hépatiques normales peuvent avoir des atteintes du foie significatives, une évaluation de ces atteintes devrait donc être envisagée. Celles-ci peuvent être évaluées en utilisant soit la biopsie hépatique, soit les tests non invasifs, incluant les marqueurs sérologiques de fibrose ou le FIBROSCAN. Alors que la biopsie hépatique peut fournir des informations additionnelles sur l'inflammation et d'autres lésions (ex : stéatose), les tests non invasifs peuvent être utilisés à des intervalles plus fréquents.	Pas de gradation
<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i> , 2009 (52)	<u>Biopsie hépatique, toute étiologie confondue</u> La biopsie hépatique est actuellement un outil fondamentalement important dans la prise en charge des patients avec une maladie hépatique, aussi bien pour le diagnostic que pour évaluer la sévérité de la maladie hépatique. Son utilisation est recommandée jusqu'à ce que des méthodes clairement supérieures soient développées et validées.	IIB, C

Organisme promoteur, année	Conclusions/recommandations	Gradation des conclusions/recommandations
<i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2009 (57)</i>	<u>Mesure du degré de fibrose hépatique, toute étiologie confondue</u> Les tests non invasifs (biologiques) sont seulement utiles pour identifier les patients qui n'ont pas de fibrose ou avec des degrés de fibrose extrêmes. Les stades intermédiaires de fibrose hépatique ne peuvent pas être identifiés de façon satisfaisante par les tests actuellement disponibles. Un algorithme par étape incluant les marqueurs non invasifs de fibrose peut réduire le nombre de biopsies hépatiques réalisées d'environ 30 %. Bien que les données de l'échographie abdominale soient fiables pour différencier la cirrhose des stades moyens de fibrose, sa valeur diagnostique n'a pas été définitivement clarifiée, comme cela est documenté par le large éventail de valeurs de sensibilité et de spécificité publiées. L'indice de fibrose calculé à partir des paramètres du Doppler est prometteur et nécessite d'être validé. L'utilité clinique du FIBROSCAN devrait être prouvée par des études complémentaires avec un large nombre de patients.	1a, A 1a, A 1a, A 1b, A 2b, B 2b, B
<i>International Union against Sexually Transmitted Infections / World Health Organization, 2010 (15)</i>	<u>Prise en charge des patients Ag HBs positif</u> Des tests comme la biopsie hépatique ou l'évaluation de la fibrose hépatique (dans le cadre des maladies chroniques) devraient être réalisés par des spécialistes du domaine. Entre autres, l'évaluation de la fonction hépatique (albumine, temps de prothrombine), la mise en évidence d'une hypertension portale (taux de plaquettes, échographie) et l'estimation de la fibrose hépatique à l'aide de marqueurs non invasifs (indicateur sérologique de fibrose ou techniques d'imagerie comme l'élastométrie) sont justifiées. La biopsie hépatique peut être envisagée lorsque l'on veut exclure d'autres maladies hépatiques ou lorsque cela est requis par des protocoles thérapeutiques. Dans les autres cas, la biopsie n'est plus obligatoire dans le cadre de l'évaluation courante de l'hépatite B chronique.	IV, C NR

Organisme promoteur, année	Conclusions/recommandations	Gradation des conclusions/recommandations
<i>British HIV Association, 2010 (58)</i>	<u>Hépatite B et C</u> Tous les patients avec une hépatite B ou C chronique devraient se voir proposer une biopsie hépatique pour poser le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie. Si une biopsie n'est pas réalisée, une technique non invasive de mesure de la fibrose hépatique, telle que l'élastographie, devrait être utilisée à la place. La méthode la plus fréquemment utilisée est l'élastographie hépatique (FIBROSCAN). Les résultats de FIBROSCAN montrent une bonne corrélation avec un stade de fibrose en-dessous de F2 (METAVIR) ou avec le stade F4 (cirrhose) et une récente méta-analyse a suggéré un seuil de significativité inférieur à 7,65 kPa dans le premier cas et supérieur à 13 kPa pour le deuxième. Dans ces cas-là, la biopsie hépatique peut être évitée. Pour les stades F2 et F3 de la maladie, la corrélation est moins claire et pour les patients avec des résultats entre 7,65 et 13 kPa, une biopsie hépatique devrait être envisagée lorsque cela peut modifier le traitement de la maladie. Alternativement, de nombreux tests non invasifs basés sur des marqueurs biologiques sont disponibles. Chez les patients identifiés comme étant aux stades F2/F3 avec le FIBROSCAN, un de ces marqueurs peut être utilisé. Si le test est bien corrélé avec le degré de fibrose suggéré par le FIBROSCAN, alors la biopsie hépatique peut être évitée. Les marqueurs biologiques ne devraient pas être utilisés seuls pour mesurer la fibrose. <u>Hépatite B</u> L'évaluation de la fibrose hépatique soit avec une biopsie hépatique, soit avec une technique non invasive, devrait être réalisée chez tous les patients pour définir la stratégie de traitement.	I II NR I
Recommandations endossées par l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato, la Società Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Sessualmente Trasmissibili, et la Società Italiana Malattie Infettive e Tropicali, 2011 (19)	<u>Traitement de l'hépatite B chronique</u> Les patients présentant une répllication active et un taux d'ALAT normal devraient avoir un suivi du taux d'ALAT tous les 3-4 mois et être évalués à l'aide de paramètres cliniques et biologiques, de paramètres hématologiques (taux de plaquettes, ...) et de méthodes non invasives (incluant l'échographie et l'élastographie transitoire uni-dimensionnelle). La biopsie hépatique devrait être envisagée lorsque la maladie est suspectée par une méthode non invasive.	NR
<i>Canadian Association for the Study of the Liver, 2012 (22)</i>	<u>Hépatite B chronique</u> Les médecins devraient avoir accès à l'élastographie transitoire, une procédure non invasive qui peut aider à évaluer la fibrose et suivre la progression de l'hépatite B chronique. Les médecins devraient envisager de réaliser une biopsie hépatique s'il existe une possibilité pour qu'il y ait une	2a, B

Organisme promoteur, année	Conclusions/recommandations	Gradation des conclusions/recommandations
	comorbidité hépatique ou des incertitudes concernant la sévérité de la maladie hépatique après avoir réalisé les examens biologiques, les examens d'imagerie et les tests non invasifs de mesure de la fibrose hépatique .	1, B
<i>Danish Society of Infectious Diseases, 2012 (24)</i>	<u>Hépatite B chronique</u> Les tests non invasifs de mesure de la fibrose hépatique peuvent remplacer la biopsie hépatique dans certains cas.	Pas de gradation
<i>Korean Association for the Study of the Liver, 2012 (53)</i>	<u>Hépatite B chronique</u> Bien que l'efficacité des méthodes non invasives pour évaluer la fibrose dans l'hépatite B chronique, telles que le FIBROSCAN ou la mesure de marqueurs sériques, ait été étudiée dans les années antérieures, ces méthodes ne sont actuellement pas recommandées comme des outils de diagnostic ou d'aide à la décision pour la prise en charge thérapeutique.	NR
<i>Korean Association for the Study of the Liver, 2012 (59)</i>	<u>Cirrhose hépatique, toute étiologie confondue</u> Les marqueurs sériques de la fibrose hépatique reflètent directement ou indirectement le métabolisme de la matrice extra-cellulaire. Cependant, leur utilité clinique pour le diagnostic de la cirrhose hépatique n'a pas été vérifiée. Le FIBROSCAN a été introduit pour mesurer l'élasticité du foie de façon non invasive et est un outil objectif pour le diagnostic de la cirrhose hépatique. Cependant, il n'y a pas de recommandation précise sur comment appliquer cette technique cliniquement, et il existe des variations dans ses performances diagnostiques de la cirrhose hépatique. Par conséquent, l'utilisation pratique du FIBROSCAN est limitée.	NR
<i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2012 (60)</i>	<u>Rôle des méthodes non invasives dans l'évaluation de la sévérité de la fibrose hépatique chez un patient atteint d'hépatite B chronique</u> Ni les biomarqueurs, ni la biopsie ne sont suffisants, seuls, pour permettre de prendre une décision définitive chez un patient donné, et toutes les données cliniques et biologiques doivent être prises en compte. Les tests non invasifs ne peuvent remplacer la biopsie hépatique complètement et devraient être utilisés comme des outils complémentaires dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite B chronique.	NR

Organisme promoteur, année	Conclusions/recommandations	Gradation des conclusions/recommandations
<i>European Association for the Study of the Liver, 2012 (6)</i>	<u>Hépatite B chronique</u> Un traitement devrait être envisagé lorsque les taux d'ADN du VHB sont au-dessus de 2 000 UI/ml (soit environ 10 000 copies/ml), lorsque les taux sériques d'ALAT sont au-dessus de la limite normale supérieure (facultatif si les deux autres critères sont présents), et lorsque la sévérité de la maladie, évaluée par la biopsie hépatique (ou un marqueur non invasif lorsqu'il est validé chez des patients infectés par le VHB) montre une activité nécrotico-inflammatoire modérée à sévère et/ou une fibrose au moins modérée selon un système de score standardisé. L'élastographie transitoire, qui est une méthode non invasive largement utilisée en Europe, offre une performance diagnostique élevée pour la détection de la cirrhose, bien que les résultats puissent être influencés par une inflammation sévère associée à des taux sériques élevés d'ALAT et que les seuils diagnostiques optimaux de mesure de l'élasticité du foie varient entre les études.	A1 NR
Ministère des affaires sociales et de la santé, Conseil national du sida, Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales, 2013 (55)	<u>Patients coinfectés VIH – VHB</u> L'évaluation de l'atteinte hépatique (qui a pour but la détermination du degré d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose) repose aussi sur l'étude histologique du foie par la PBH ou les tests non invasifs, de plus en plus utilisés (mais non remboursés) : marqueurs sériques de fibrose (FIBROTEST, FIBROMETRE, Hepascore et score de Zeng) et élastométrie. Leur place est superposable à celle proposée pour le VHC, mais il faut cependant utiliser des seuils adaptés à la co-infection VIH-VHB (<i>un tableau avec des seuils diagnostiques pour le FIBROTEST, le FIBROMETRE, l'hepascore et le FIBROSCAN est proposé</i>). Il est recommandé « d'évaluer la fibrose hépatique, en première intention par une élastométrie impulsométrique et un score biologique ; en cas de discordance significative entre les résultats des méthodes non invasives, ou en cas de comorbidités associées, une biopsie hépatique doit être envisagée ».	NR BII
<i>National Clinical Guideline Centre, 2013 (54)</i>	<u>Hépatite B chronique</u> S'assurer que tous les professionnels de santé qui demandent la réalisation de tests non invasifs pour des patients adultes atteints de maladies hépatiques aient de l'expérience dans l'interprétation des résultats et soient conscients des co facteurs qui influencent l'élasticité du foie (par exemple, stéatose hépatique causée par une obésité ou l'abus d'alcool). Discuter de l'exactitude, des limites et des risques des différents tests avec le patient. Proposer en première intention l'élastographie transitoire chez les adultes adressés pour une première évaluation. Proposer un traitement antiviral sans biopsie hépatique aux	Pas de gradation

Organisme promoteur, année	Conclusions/recommandations	Gradation des conclusions/recommandations
	adultes présentant un score d'élastographie transitoire supérieur ou égal à 11 kPa (il y a de fortes probabilités que ces patients aient une cirrhose et une confirmation par biopsie n'est pas nécessaire). Envisager la biopsie hépatique pour confirmer le degré de fibrose chez les adultes avec un résultat d'élastographie transitoire compris entre 6 et 10 kPa (le degré de fibrose ne peut pas être précisément déterminé chez ces patients. Certaines personnes peuvent choisir d'avoir une biopsie hépatique dans ces circonstances de façon à confirmer l'étendue de la maladie hépatique). Proposer un traitement antiviral. Proposer un traitement antiviral aux adultes avec un résultat d'élastographie transitoire inférieur à 6 kPa s'ils ont moins de 30 ans et ont un taux d'ADN du VHB supérieur à 2 000 UI/ml et un taux d'ALAT anormal (supérieur ou égal à 30 UI/ml pour les hommes, et supérieur ou égal à 19 UI/ml pour les femmes) à 2 tests consécutifs réalisés à 3 mois de distance (les adultes avec un résultat à l'élastographie transitoire inférieur à 6 kPa ont peu de probabilité d'avoir une fibrose significative). Ne pas proposer de biopsie hépatique aux adultes qui ont un résultat d'élastographie transitoire inférieur à 6 kPa et un taux d'ALAT normal (inférieur à 30 UI/ml pour les hommes, et inférieur à 19 UI/ml pour les femmes) et un taux d'ADN du VHB inférieur à 2 000 UI/ml, car ils ont peu de probabilité d'avoir une maladie hépatique avancée ou de nécessiter un traitement antiviral. Proposer une réévaluation annuelle de la maladie hépatique avec une élastographie transitoire aux adultes qui ne prennent pas de traitement antiviral. Proposer un traitement antiviral aux adultes âgés de moins de 30 ans qui ont un taux d'ADN du VHB supérieur à 2 000 UI/ml et un taux d'ALAT anormal (supérieur ou égal à 30 UI/ml pour les hommes, et supérieur ou égal à 19 UI/ml pour les femmes) à 2 tests consécutifs réalisés à 3 mois de distance, s'il existe une nécrotico-inflammatoire ou une fibrose à la biopsie hépatique ou un résultat d'élastographie transitoire inférieur à 6 kPa. Envisager le traitement antiviral chez les adultes qui ont un taux d'ADN du VHB supérieur à 2 000 UI/mL et une nécrotico-inflammatoire ou une fibrose hépatique à la biopsie.	

1.5 Prise en charge par l'Assurance maladie

Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique inscrites à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) : élastographie impulsionnelle ultrasonore et à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) : FIBROTEST, FIBROMETRE V et Hépascore ne sont actuellement pas prises en charge pour les patients atteints d'une hépatite B chronique (Cf. An-

nexe 2). En effet, elles sont inscrites avec des limites d'indication (hépatite C chronique) conformément aux conclusions des précédents travaux de la HAS (Cf. chapitre 1.2).

1.6 Données de pratique

L'Institut de veille sanitaire (InVS) a publié des données épidémiologiques provenant de la surveillance nationale de l'hépatite B chronique à partir des pôles de référence et des réseaux hépatites volontaires. Ces données concernent 3 672 patients, naïfs de traitement antiviral, nouvellement pris en charge pour une hépatite B chronique, entre 2008 et 2011 (61). Parmi les 3 364 patients pour lesquels la variable « évaluation de la fibrose » a été renseignée, 69 % ont eu une évaluation de la fibrose au moment de la prise en charge et 31 % n'ont pas été évalués. Parmi les 2 331 patients ayant eu une évaluation de la fibrose hépatique à la prise en charge, une élastographie impulsionnelle ultrasonore a été réalisée seule ou avec un autre test non invasif chez 67 % des patients, une PBH chez 27 % et un test sérique seul chez 6 % des patients.

Selon le fabricant du FIBROSCAN, Echosens, il y aurait environ 250 appareils d'élastographie impulsionnelle ultrasonore en France en 2013 dont environ un quart est utilisé en ville et le reste à l'hôpital.

1.7 Identification dans les nomenclatures étrangères

Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique ont été recherchées dans quatre nomenclatures étrangères (américaine [Medicare uniquement], australienne, belge et québécoise) accessibles par internet : aucun acte en lien avec ces tests n'a été retrouvé dans les différentes nomenclatures citées⁴.

1.8 Principales difficultés prévisibles dans l'évaluation des méthodes non invasives

La littérature fait état d'un certain nombre d'aspects méthodologiques qui pourraient constituer des difficultés dans l'évaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite B chronique.

1.8.1 Utilité clinique des traitements dans l'hépatite B mal établie

Un des objectifs principaux de la mesure de la fibrose hépatique est de contribuer avec d'autres critères à poser l'indication de la mise en place du traitement (cf. chapitre 1.3.8). Or, l'utilité clinique des traitements dans l'hépatite B n'a pas été démontrée formellement en raison, entre autres, de la difficulté d'obtenir des critères d'évaluation pertinents et robustes.

En effet, comme la clairance de l'infection par le virus de l'hépatite B est rarement obtenue, les objectifs du traitement se concentrent sur la prévention des complications (63). Idéalement, les traitements devraient avoir démontré une action préventive sur des événements cliniques tangibles comme le développement d'une cirrhose, d'une maladie hépatique terminale ou d'un CHC. Cependant, ces événements prennent jusqu'à plusieurs dizaines d'années pour apparaître et sont donc des objectifs difficiles pour des essais cliniques. De ce fait, des marqueurs de substitution, estimés être corrélés avec les événements à long terme, sont utilisés pour évaluer les traitements. Parmi les critères cliniques, biochimiques, sérologiques, virologiques et histologiques qui ont été évalués, aucun n'est pour l'instant considéré comme idéal pour évaluer les traitements dans l'hépatite B (63) :

⁴ Santé Canada a cependant approuvé l'utilisation de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (FIBROSCAN) pour mesurer la fibrose hépatique en 2009 (22).

La *Food and Drug Administration* (FDA) a également approuvé la mise sur le marché de FIBROSCAN en avril 2013 (62).

- les symptômes ne sont pas fréquents ;
- les taux d'aminotransférase fluctuent spontanément ;
- la perte de l'antigène HBe (Ag HBe), qui a été très utilisée, est devenue un critère inadéquat, en tout cas utilisé seul, en raison de la durée indéfinie des traitements et de l'émergence de la maladie à Ag HBe négatif ;
- la perte de l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs) est associée à une amélioration des événements cliniques, mais est rarement atteignable avec les thérapies actuelles ;
- la suppression de la réplication virale est devenue l'objectif principal du traitement, en particulier si elle est maintenue sans traitement, mais la signification du taux sérique d'ADN viral dépend du stade de la maladie, du degré des dommages hépatiques et du type de traitement ;
- enfin, la biopsie hépatique est invasive, sujette aux erreurs d'échantillonnage et prend plusieurs années pour changer significativement.

La conférence de consensus du *National Institutes of Health* portant sur la prise en charge de l'hépatite B chronique, et basée sur une revue systématique de l'*Agency for Healthcare Research and Quality* (64, 65), concluait en 2009 que les preuves étaient insuffisantes pour :

- évaluer l'effet des traitements sur des événements cliniques (aucune étude contrôlée randomisée portant sur les traitements de l'hépatite B chronique n'avait démontré d'impact bénéfique sur la mortalité totale, la mortalité spécifique ou le développement de CHC) ;
- prédire la réponse individuelle des patients ;
- déterminer si les critères intermédiaires (biochimiques, virologiques ou histologiques) sont des critères de substitution fiables pour évaluer l'effet des traitements de l'hépatite B chronique sur les événements cliniques.

Plusieurs auteurs préconisent d'axer les recherches futures sur le développement et la validation de critères de substitution qui prédiraient ou reflèteraient fidèlement des événements cliniques pertinents de l'hépatite B chronique (63, 66, 67).

Il existe trois limites médicales principales à l'évaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de la mise en place du traitement de l'hépatite B chronique :

- la mesure de la fibrose n'est qu'un des critères pris en compte pour poser l'indication d'un traitement ;
- les méthodes non invasives de mesure de la fibrose ne sont qu'une alternative partielle à la PBH (celle-ci donnant d'autres informations) ;
- l'utilité médicale du traitement est encore mal démontrée, reposant sur des critères indirects, voire des critères de substitution.

Il semble donc *a priori* qu'il soit difficile de pouvoir se prononcer avec certitudes sur l'impact médical des méthodes non invasives de mesure de la fibrose dans cette indication.

1.8.2 Limites du comparateur de référence (PBH)

Il est important de souligner que la biopsie hépatique n'est pas un *gold standard*, mais plutôt le meilleur comparateur disponible, car cette technique comporte de nombreuses limites (dont une variabilité d'échantillonnage et une variabilité intra- et inter-observateur) (66, 68) (Cf. chapitre 1.4.1).

Mehta *et al.* ont montré que les erreurs de classification de la biopsie hépatique entraînaient une sous-estimation des performances diagnostiques des méthodes non invasives qui lui étaient comparées (68). Ainsi, l'obtention d'une AUROC >0,90 (aire sous la courbe ROC - *area under the receiver operating characteristic curve*) ne serait pas réalisable, même pour un marqueur mesurant parfaitement la cirrhose. Cependant, ceci ne serait vrai que pour les méthodes non invasives développées indépendamment de l'histologie hépatique, comme l'élastographie transitoire unidimen-

sionnelle. En effet, les scores des marqueurs biologiques ont le plus souvent été développés et calibrés par rapport aux biopsies hépatiques et peuvent donc théoriquement avoir un AUROC de 1, reproduisant même les classifications erronées de la PBH (66, 69).

Les erreurs diagnostiques (faux positifs et faux négatifs) induites par les limitations de la PBH semblent néanmoins pouvoir être atténuées dans les études cliniques en utilisant des méthodes optimisant les performances diagnostiques de la PBH :

- la biopsie doit avoir une taille minimale et contenir un nombre minimum d'espaces portes complets. Des recommandations américaines et asiatiques récentes préconisent de réaliser une biopsie d'une longueur minimum comprise entre 1,5 et 3 cm et d'un calibre de 16 gauges, avec au moins 10/11 espaces portes complets (52, 57). Elles se basent principalement sur l'étude de Bedossa *et al.*, réalisée dans le cadre de l'hépatite C, qui conclue que la taille de la biopsie doit être au moins de 2,5 cm pour évaluer précisément la fibrose avec un score semi-quantitatif comme le score Metavir (35). Une revue systématique réalisée en 2006 sur la qualité des prélèvements des biopsies hépatiques dans les études cliniques indique que, lorsque les informations sont présentes, la taille du prélèvement et le nombre d'espaces portes sont inférieurs au minimum requis (20-25 mm et au moins 11 espaces portes) dans plus de la moitié des cas (70). Il est également précisé que si ces critères doivent être respectés, il est nécessaire de réaliser plus d'un passage pour réaliser la biopsie, ce qui peut augmenter les complications avec la méthode percutanée (l'article précise que la méthode transjugulaire serait alors préférable) ;
- l'*American Association for the Study of Liver Diseases* recommande que la PBH soit interprétée par un pathologiste expérimenté⁵, idéalement avec l'aide du clinicien qui a réalisé la biopsie et/ou qui soigne le patient (52). Il est également recommandé de demander une deuxième opinion auprès de pathologistes spécialistes du foie ;
- une étude de 2005 de Rousselet *et al.* portant sur les sources de variabilité de l'examen histologique des hépatites chroniques virales a montré que la variabilité inter-observateur était plus influencée par le degré d'expérience (spécialisation, durée et lieu de la pratique) que par les caractéristiques liées à la biopsie (taille du prélèvement) (31).

Il est cependant nécessaire de souligner que peu d'études cliniques publiées respectent les critères de qualité liés à la PBH cités ci-dessus.

La seule technique qui donnerait une évaluation certaine de la fibrose hépatique serait l'analyse histologique de l'ensemble du foie, ce qui n'est, bien sûr, pas réalisable, en dehors de l'étude des foies explantés avant la transplantation hépatique ; mais les patients concernés par ce geste ne représentent pas la population générale et les résultats de ces études ne peuvent être appliqués aux autres patients ayant une hépatopathie (1).

Les critères de qualité de la PBH doivent être des critères de sélection majeurs des études incluses dans l'évaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique. En effet, si ces critères ne sont pas respectés, cela peut biaiser les comparaisons et être donc une source d'hétérogénéité des résultats.

1.8.3 Pertinence du comparateur de référence (PBH)

La pertinence de l'utilisation de la PBH comme comparateur de référence pour les différents types de méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique est discutée dans la littérature.

D'une part, il est avancé que la PBH est un comparateur de référence plus approprié à l'élastographie transitoire qu'aux tests basés sur des marqueurs sériques, car la PBH et l'élastographie transitoire cherchent à identifier directement ou indirectement (*via* la mesure de

⁵ Selon l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (52), un pathologiste expérimenté doit avoir interprété au moins 40 biopsies (I, C) et, selon l'*Asian Pacific Association for the Study of the Liver*, 50 biopsies (1a, A) (57).

l'élasticité du foie) le degré de fibrose présent dans le foie à un moment donné, alors que les scores des marqueurs sériques visent à évaluer des processus dynamiques. Par conséquent, les résultats des scores de marqueurs sériques pourraient être discordants avec la PBH soit parce que le processus fibrotique est hautement actif mais le tissu fibrotique pas encore développé (les tests sériques donneraient alors un résultat supérieur à la biopsie), soit parce que l'activité fibrotique est temporairement interrompue, alors qu'il existe des zones localisées de tissu fibrotique dans le foie (les tests sériques donneraient alors un résultat inférieur à la biopsie). Ces discordances peuvent donc exister même si les deux méthodes ont donné des résultats corrects vis-à-vis des paramètres mesurés (71).

D'autre part, il est également dit que la PBH est un comparateur de référence plus approprié pour les scores de marqueurs sérologiques, qui ont été conçus pour refléter les stades histologiques de fibrose obtenus par PBH, indépendamment des performances diagnostiques de celle-ci, que pour l'élastographie transitoire qui mesure l'élasticité, une caractéristique réelle du tissu hépatique (66).

1.8.4 Difficultés méthodologiques de définition des performances diagnostiques

- L'utilisation de l'AUROC se base sur l'hypothèse que le test de référence donne des résultats sous forme binaire (ex : oui/non), alors que la mesure de la fibrose utilise une échelle ordinale. Ceci implique que la mesure de la fibrose dans l'échantillon de l'étude doit être agrégée en deux groupes. Ce processus peut conduire à des conclusions discordantes, selon la façon dont les groupes ont été constitués (72).
- De plus, une analyse basée sur l'AUROC peut aussi être biaisée par la façon dont la proportion (ou prévalence) de chaque stade de fibrose dans l'échantillon correspond à la distribution de ces mêmes stades dans la population de référence à laquelle les méthodes non invasives sont appliquées. Ainsi, la comparaison de différentes AUROC basées sur des échantillons avec des distributions différentes des stades de fibrose peut être faussée. Le biais de spectre rencontré dans l'évaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose découle d'une surreprésentation des stades extrêmes de la fibrose (F0 et F4) qui induit de plus grandes sensibilités et spécificités des méthodes pour ces stades (72, 73). Cela expliquerait que les performances diagnostiques des méthodes non invasives soient habituellement considérées comme insuffisantes pour détecter les stades intermédiaires et adjacents de la fibrose (F1, F2, F3) (73).
- Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de consensus sur les différences d'AUROC qui permettraient de hiérarchiser les méthodes non invasives de mesure de la fibrose.

Pour remédier au problème du biais de spectre, Poynard *et al.* ont proposé de standardiser les AUROC par la méthode DANA (73, 74).

Lambert *et al.* ont, quant à eux, proposé d'employer l'index d'Obuchowski (version multinomiale de l'AUROC) qui peut être utilisé lorsque les résultats du comparateur de référence ne sont pas sous forme binaire et qui permettrait également de surmonter le biais de spectre par une méthode de pondération (72).

2. Méthodes d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS est inspirée de la méthode habituelle de l'évaluation des technologies de santé et comporte :

- une analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique après une recherche systématique et une sélection sur des critères méthodologiques ;
- un recueil du point de vue des parties prenantes.

Les conclusions du rapport d'évaluation sont fondées sur les données ainsi recueillies. Ces conclusions sont examinées par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé puis validées par le Collège de la HAS.

2.1 Synopsis du champ d'évaluation

Cette partie présente un synopsis énoncé selon la **structuration « PICOTS »** (*Patient, Intervention, Comparator, Outcomes, Time, Study design*).

Patient	Sujets adultes non traités présentant une fibrose hépatique due au VHB, sans signe clinique évident de cirrhose
Intervention	Examens biologiques sanguins (isolés ou sous forme de score) ou examens d'imagerie permettant d'évaluer le degré de fibrose hépatique
Comparateurs	PBH (≥ 20 mm, délai entre tests < 6 mois, expérience du lecteur précisé)
Critères de jugement	Principal : Utilité clinique : impact des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique sur la prise en charge, l'évolution clinique ou la qualité de vie des patients A défaut de l'utilité clinique : les performances diagnostiques (AUROC, Se, Sp, nombre d'études concordantes sur les performances diagnostiques) Secondaires : Effets indésirables des méthodes non invasives Succès technique des méthodes non invasives
Schéma d'étude	Etudes sur l'utilité clinique : études comparatives randomisées, études prospectives présentant des résultats avec moins de 20 % de données manquantes⁶ ou revues systématiques analysant ce type d'étude Etudes sur les performances diagnostiques : études prospectives ou revues systématiques⁷ analysant ce type d'étude

2.2 Recherche documentaire⁸

2.2.1 Bases automatisées de données bibliographiques

► Liste des bases interrogées

La base de données bibliographiques *Medline* a été interrogée.

► Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La recherche a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

⁶ Pourcentage défini en référence à l'effectif randomisé ou, en cas de schéma différent, à l'effectif initialement inclus.

⁷ Au mieux sous forme d'une méta-analyse.

⁸ La recherche documentaire présentée ici a servi uniquement pour réaliser l'évaluation et a fait l'objet d'une analyse critique présentée dans le chapitre « Résultats de l'évaluation ». Cette recherche n'a pas servi à identifier la littérature utilisée pour rédiger le contexte, qui n'est pas systématique et ne fait pas l'objet d'une analyse critique.

Elle a porté sur la période de novembre 2008, la recherche documentaire du précédent rapport de la HAS sur ce sujet s'étant arrêtée à cette date (3), à novembre 2013.

La stratégie de recherche dans la base de données est détaillée en Annexe 3.

Le nombre total de références obtenues par la recherche dans la base de données est de : 2 200.

2.2.2 Sites internet

Sont recherchés ici principalement les revues systématiques, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou des recommandations de bonnes pratiques publiés par différents organismes (agence d'éducation, société savante, ministère de la santé, ...).

La liste des sites consultés figure en Annexe 4.

Les sites internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche. Cette recherche s'est faite en mai 2013. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en avril 2014.

Vingt-cinq documents ont été identifiés par cette recherche.

2.2.3 Autres sources

La bibliographie des documents déjà identifiés et la recherche manuelle ont permis d'obtenir 14 documents.

2.3 Sélection des documents identifiés

La recherche bibliographique présentée ci-dessus a permis d'identifier 2 239 documents.

Lors d'une première étape de sélection, l'analyse des résumés des 2 200 documents identifiés par la recherche sur les bases de données bibliographiques a été réalisée. Elle visait à retenir uniquement les revues systématiques et les études cliniques portant sur l'utilité clinique ou les performances diagnostiques des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique.

Ont été exclus de la sélection :

- les études épidémiologiques, les études médico-économiques, les revues générales, les lettres éditoriales, les recommandations, les études cliniques non prospectives, les études comparatives non randomisées (évaluation de l'utilité clinique) ;
- les articles avec un effectif de patients atteints d'hépatite B chronique inférieur à 30 ;
- les articles hors sujet ;
- les doublons.

A l'issue de cette première sélection, 145 documents ont été retenus.

Une seconde sélection a été réalisée lors de la lecture dans leur version intégrale des documents provenant de la recherche bibliographique sur bases de données (n = 145) ainsi que de ceux issus des sites internet (n = 25) et d'autres sources (n = 14).

Comme convenu lors du cadrage de ce sujet réalisé avec l'appui méthodologique d'experts extérieurs à la HAS (4), la seconde sélection s'appuie sur les critères généraux d'exclusion cités plus haut et, pour les études cliniques, sur les critères suivants, dont certains sont repris des précédents travaux de la HAS (3, 75). Cette sélection stricte a pour but d'améliorer la qualité des études sélectionnées et donc la solidité des conclusions qui en découleront. Il s'agit de :

- critères concernant la population étudiée :
 - patients présentant une cirrhose décompensée, c'est-à-dire avec des signes cliniques évidents (ne justifiant pas de la réalisation d'une mesure de la fibrose),

- population non comparable à la population française (critère appliqué uniquement si l'ensemble des études disponibles sur une même méthode non invasive et avec les mêmes seuils diagnostiques ne permet pas d'extrapoler les résultats à la population française) ;
- critères concernant les méthodes non invasives analysées :
 - méthode non décrite,
 - absence de seuils diagnostiques d'interprétation chiffrés, ou différents de ceux préconisés par la société commercialisant la méthode, le cas échéant ;
- critères concernant le test de référence :
 - PBH n'est pas le test de référence,
 - taille de la biopsie < 20 mm,
 - intervalle de temps de plus de 6 mois entre la réalisation de la méthode analysée et le test de référence (PBH),
 - expérience du pathologiste interprétant la PBH non définie ;
- critères concernant les études :
 - études exploratoires (modélisation, nouvelle technique) non complétées par une étude de validation indépendante,
 - pas de présentation des résultats par étiologie,
 - absence de définition *a priori* de la méthode et des objectifs de l'étude pour la population étudiée,
 - absence de définition précise des critères d'inclusion et de non inclusion des patients,
 - absence de description des comorbidités des patients inclus,
 - caractère non consécutif ou non protocolisé des patients inclus,
 - absence de présentation du nombre de résultats ininterprétables (uniquement pour les méthodes non invasives d'imagerie) et du nombre de perdus de vue.

Lorsqu'un ou deux critères ne pouvaient être renseignés à partir de l'article *in extenso* et que ces informations pouvaient permettre d'inclure les études concernées, les auteurs ont été contactés par messagerie électronique.

Les revues systématiques ont été retenues si les critères de sélection des études incluses étaient en accord avec ceux déterminés dans ce travail (cf. *supra*).

À l'issue de cette seconde sélection (Cf. Figure 2), deux documents ont été retenus.

2.3.1 Résumé

L'ensemble du processus de sélection est résumé dans le schéma ci-dessous.

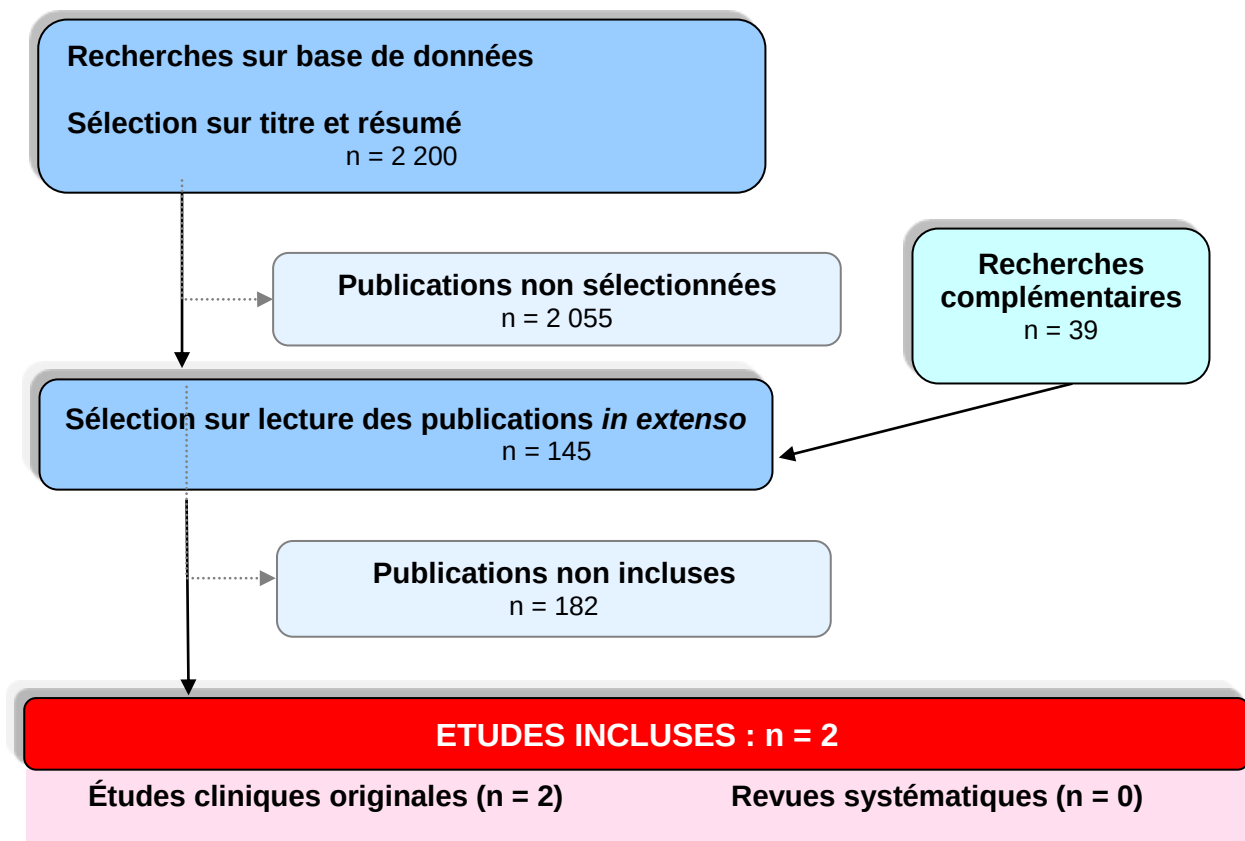


Figure 2. *Flow chart* résumant le processus de sélection des références bibliographiques.

2.4 Analyse de la qualité des études cliniques incluses

La qualité méthodologique et la validité externe des études diagnostiques retenues sont appréciées à l'aide de la grille QUADAS 2 (*quality assessment of diagnostic accuracy studies*) (76).

2.5 Recueil du point de vue des parties prenantes

Le document contenant le contexte du sujet et l'analyse des données, conduite conformément à la méthode décrite ci-avant, a été transmis aux parties prenantes.

2.5.1 Parties prenantes

Les parties prenantes concernées sont :

- l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS)⁹ ;
- le Collège de la médecine générale (Collège MG) ;
- le Conseil national des pathologistes (CNPath) ;
- le Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE) ;
- le Conseil professionnel de la radiologie française (G4) ;
- la Société française de biologie clinique (SFBC).

⁹ L'ANRS a été consultée en tant que partie prenante car elle a été chargée par la Ministre de la santé de rédiger un des recommandations sur les hépatites virales B et C.

2.5.2 Recueil de la position des organismes professionnels

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013¹⁰, dans le cas présent comme groupes professionnels directement concernés en pratique par les conséquences de ce rapport d'actualisation. Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres.

En pratique, le président de chaque organisme concerné a été directement sollicité pour exprimer le point de vue argumenté de l'instance qu'il représente à l'aide d'un questionnaire ouvert, standardisé et rédigé par la HAS (Cf. Annexe 5). Une version provisoire du rapport d'évaluation était jointe au questionnaire.

Ces consultations ont été conduites du 20 décembre 2013 au 20 mars 2014. Les points de vue émis par les organismes professionnels sont présentés en Annexe 9 et ont été synthétisés dans le corps de ce rapport d'actualisation.

¹⁰ JORF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5.

3. Résultats de l'évaluation : analyse de la littérature

3.1 Etudes exclues

3.1.1 Revues systématiques

Quatorze revues systématiques portant sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique avaient été sélectionnées sur résumé mais, après lecture *in extenso* des articles et application des critères de sélection décrits dans la partie méthode de ce rapport, aucune n'a été retenue.

En effet, la plupart des revues systématiques identifiées (9/14) avait inclus des études avec des populations aux étiologies variées, sans analyse en sous-groupe des patients atteints d'hépatite B chronique (Cf. tableau d'exclusion des revues systématiques en Annexe 6). Cinq autres revues systématiques avaient inclus des études ne respectant pas les critères méthodologiques fixés dans ce rapport (Cf. chapitre Méthodes d'évaluation) : il s'agissait le plus souvent de l'inclusion d'études rétrospectives, ou dont les tailles de biopsies étaient inférieures à 20 mm ou bien encore, avec des délais entre la biopsie et la méthode non invasive non documentés ou supérieurs à 6 mois.

3.1.2 Etudes cliniques

Après lecture *in extenso* des articles et application des critères de sélection décrits dans la partie méthode de ce rapport, 129 études sur 131¹¹ ont été exclues (Cf. liste des études cliniques exclues en Annexe 6). Ces études concernaient 85 méthodes ou groupes de méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique différentes, si l'on ne considère que celles pour lesquelles des valeurs de performance diagnostique étaient calculées. Il est à noter qu'une même étude pouvait traiter de plusieurs méthodes simultanément.

Quatorze des critères d'exclusion utilisés dans la sélection bibliographique et considérés comme importants, ont fait l'objet d'une analyse descriptive. Le Tableau 4 présente ces critères ainsi que le nombre d'études concernées par chacun d'entre eux. Le critère d'exclusion le plus souvent rencontré (n = 115) dans les études analysées est l'existence d'une taille de biopsie inférieure à 20 mm ou non documentée.

Tableau 4. Nombre d'études par critères principaux d'exclusion

Critères principaux d'exclusion	Nb d'études
Seuil diagnostique du test étudié non précisé ou différent de celui préconisé par la société commercialisant la méthode, le cas échéant	18
PBH n'est pas le test de référence ou sans précision sur cet aspect	22
Pas d'information sur le nombre d'insuccès technique (imagerie)	23
Effectif des patients < 30	31
Intervalle de temps entre la PBH et les tests non invasifs étudiés > 6 mois ou non précisé	37
Etude exploratoire	47
Etiologies variées sans analyse en sous-groupe pour hépatite B chronique	52
Inclusion non consécutive/non protocolisée ou sans précision sur cet aspect	60
Pas de précision sur l'expérience du pathologiste	62

¹¹ Vingt-et-une de ces études ont été reprises des rapports antérieurs de la HAS sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique pour être analysées en fonction des nouveaux critères de sélection.

Critères principaux d'exclusion	Nb d'études
Inclusion de patients traités ou sans précision sur cet aspect	68
Etudes rétrospectives ou sans précision sur cet aspect	81
Inclusion de patients présentant des signes cliniques évidents de cirrhose/ sans précision sur cet aspect	84
Population non comparable à la population française (et pas d'autres études avec même méthode non invasive et même seuil diagnostique permettant d'extrapoler les résultats à la population française)	85
Taille des biopsies < 20 mm ou non précisée	115

Sur les 129 études exclues, le nombre maximum de critères d'exclusion présents simultanément dans une étude donnée était de 10 et le minimum de 1 (Cf. Tableau 5). Cinquante pour cent des études présentaient au moins 5 des 14 critères d'exclusion analysés (médiane et moyenne = 5).

Tableau 5. Nombre de critères principaux d'exclusion présents dans les études exclues

Nb de critères principaux d'exclusion	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nb d'études concernées	1	14	18	22	24	15	13	15	6	1

Enfin, il est important de souligner que quatre critères d'exclusion seulement permettent d'exclure les 129 études analysées (les études en présentaient au moins un), à savoir :

- l'inclusion de patients aux étiologies variées, sans présentation des résultats pour les patients atteints d'hépatite B chronique (n = 52) ;
- le caractère rétrospectif des études ou l'absence de précision sur cet aspect (n = 81) ;
- l'inclusion des patients non consécutive ou non protocolisée, ou sans précision sur cet aspect (n = 60) ;
- une taille de biopsies < 20 mm ou non précisée (n = 115).

3.2 Etudes incluses

3.2.1 Utilité clinique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique

Aucune étude portant sur l'utilité clinique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique n'a été identifiée. De ce fait, il ne sera pas possible de répondre à la question principale de l'évaluation qui était : « au cours de l'hépatite B chronique, quelles sont les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique ayant démontré une utilité clinique dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite B chronique non traitée, par rapport à une prise en charge ne les utilisant pas (à savoir degré de fibrose évalué par PBH ou absence de mesure de la fibrose) ? ».

En conséquence, comme prévu dans le cadrage de ce sujet (4), les performances diagnostiques des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique ont été évaluées par défaut.

3.2.2 Performance diagnostique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique

Seules deux études portant sur les performances diagnostiques de méthodes non invasives satisfont aux critères de sélection choisis et font donc l'objet d'une analyse critique dans ce rapport. Ces deux études transversales concernent le FIBROSCAN et ont été publiées en 2011 (77, 78) : l'étude de Viganò *et al.* a inclus des patients atteints d'hépatite B chronique sans co-infection par le

VIH tandis que l'étude de Gaia *et al.* ne précise pas s'il existe une éventuelle co-infection par le VIH dans leur population.

► Qualité des études incluses

La qualité des deux études incluses (77, 78) a été analysée à l'aide de la grille QUADAS-2. Cette analyse a porté sur la « population d'étude », le « test à évaluer », le « test de référence » et la « procédure de vérification » (Cf. Annexe 8). Le Tableau 6 synthétise cette analyse et met en évidence pour chaque étude les domaines soumis à un risque de biais ou à une applicabilité limitée des résultats rapportés.

Cette analyse montre que ces deux études sont à haut risque de biais, en raison principalement de la non définition *a priori* des seuils diagnostiques de la méthode non invasive à évaluer et de la non prise en compte dans l'analyse des patients « difficiles à diagnostiquer », à savoir des patients présentant des résultats non fiables en raison de la survenue de difficultés techniques. Il n'y a donc pas eu d'analyse en intention de diagnostiquer, ce qui peut surestimer les performances diagnostiques de la méthode non invasive évaluée.

L'applicabilité des résultats de ces deux études a été jugée plutôt bonne, avec cependant une incertitude dans l'étude de Gaia *et al.* (78) concernant la population incluse (sous-représentation du stade F0 de fibrose avec seulement 1 patient inclus, co-infection avec VIH ou VHD non documentée).

Tableau 6. Synthèse de l'évaluation de la qualité méthodologique des études diagnostiques inclus (QUADAS-2)

PUBLICATION		RISQUE DE BIAIS				APPLICABILITE		
Etude	référence	patient	test à évaluer	test de référence	vérification	patient	test à évaluer	test de référence
Gaia <i>et al.</i> , 2011	(78)	-	+	-	+	?	-	-
Viganò <i>et al.</i> , 2011	(77)	-	?	-	+	-	-	-

+ : haut risque de biais

- : faible risque de biais

? : incertitude concernant le risque de biais ou l'applicabilité des résultats

► Résultats des études incluses

Caractéristiques épidémiologiques des populations incluses

Les effectifs de patients atteints d'hépatite B chronique ayant fait l'objet d'une analyse sont plutôt faibles dans les deux études incluses : 70 dans l'étude de Gaia *et al.* (78) et 217, réparties en deux cohortes, dans l'étude de Viganò *et al.* (77).

Les caractéristiques épidémiologiques des populations incluses dans ces deux études sont relativement comparables en ce qui concerne l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) ou les taux sériques d'ALAT et d'ASAT (Cf. Tableau 7). De plus, bien que cela ne soit pas précisé dans les articles, le lieu de recrutement des deux études (milieu hospitalier en Italie) laisse à penser que l'origine ethnique des deux populations est vraisemblablement similaire. Cependant, les patients de l'étude de Gaia *et al.* (78) ne présentent pas de consommation excessive d'alcool (critère d'exclusion > 40 g/j) alors que 6 % des patients de l'étude de Viganò *et al.* (77) sont concernés par cette comorbidité (> 60 g/jour pour les hommes et > 40 g/j pour les femmes). De plus, l'étude de Viganò *et al.* (77) exclut les patients coinfectés par le VHC, le VHD ou le VIH ou présentant d'autres maladies hépatiques concomitantes, alors que l'étude de Gaia *et al.* (78) ne précise pas l'existence ou non de ces éventuelles co-infections dans la population incluse. Enfin, la répartition

des stades de fibrose dans la population semble assez différente entre les deux études (Cf. Tableau 7), celle-ci étant relativement homogène entre les différents stades dans l'étude de Viganò *et al.* (77) et très disparate dans l'étude de Gaia *et al.* (78) avec en particulier une très faible représentation des stades F1 (1 % de la population) et F3 (6 %). Ceci s'explique sans doute par le faible effectif de patients atteints d'hépatite B chronique inclus dans cette étude. **Il semble donc que les populations étudiées ne soient pas totalement comparables entre elles.**

Performances diagnostiques

Il faut souligner en préambule que le fabricant du FIBROSCAN ne recommande officiellement pas de seuils diagnostiques quelle que soit la population concernée (VHB, VHC, etc.) car, selon lui, l'interprétation de l'élasticité doit se faire en tenant compte de la présence éventuelle de facteurs pouvant faire varier l'élasticité indépendamment de la fibrose tels que l'inflammation, la présence de cholestase ou de congestion hépatique. Il n'est donc pas possible de comparer les seuils diagnostiques proposés dans les études à ceux du concepteur.

De plus, il s'avère que **les stratégies diagnostiques utilisées dans les deux études retenues sont différentes et ne permettent pas de comparer les résultats** : en effet, Gaia *et al.* (78) ont choisi de calculer les performances diagnostiques du FIBROSCAN sur la base d'un seul seuil diagnostique par stade de fibrose, alors que Viganò *et al.* (77) se sont fondés sur l'utilisation de deux seuils diagnostiques (l'un pour exclure et l'autre pour confirmer) par stade de fibrose, avec entre ces deux seuils, une « zone grise » dans laquelle le résultat est ininterprétable.

La synthèse des principaux résultats portant sur les performances diagnostiques des études incluses est présentée dans le Tableau 8.

Concernant **l'étude de Gaia *et al.* (78)**, l'AUROC calculée pour le diagnostic de fibrose significative ($F \geq 2$) est de 0,674 [0,544-0,805]. Au seuil optimal de 7,2 kPa, fixé *a posteriori*, la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN et l'exactitude diagnostique sont respectivement de 61 %, 72 %, 71 %, 62 % et 60 %. Pour le diagnostic de cirrhose (F4), l'AUROC est de 0,763 [0,643-0,883]. Au seuil optimal de 10,6 kPa, fixé également *a posteriori*, la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN et l'exactitude diagnostique sont respectivement de 48 %, 87 %, 63 %, 79 % et 75 %. Ces résultats ne sont pas exprimés en intention de diagnostiquer.

Il est à noter que les auteurs ont comparé ces performances diagnostiques avec celles obtenues chez des patients atteints d'hépatite C chronique inclus dans l'étude et qu'ils considèrent que l'élastographie transitoire est moins performante pour détecter la fibrose dans l'hépatite B que dans l'hépatite C. Les auteurs suggèrent que les variables histologiques, telles que le dépôt non linéaire de la matrice extracellulaire, la distribution des nodules et la forme irrégulière de la fibrose dans la cirrhose macro-nodulaire, peuvent expliquer cette différence d'efficacité. En effet, il existerait, selon eux, une discontinuité et une irrégularité des mesures de l'élasticité du foie, comparées aux données histologiques, chez les patients atteints d'hépatite B chronique. Ainsi, dans leur cohorte, la valeur médiane d'élasticité hépatique chez les patients présentant une cirrhose confirmée histologiquement était environ deux fois inférieure à celle des patients avec un stade de fibrose F3 (médiane pour les F3 = 16,7 [9,1 à 23,4] kPa ; médiane pour les F4 = 9,3 [5,4 à 30,7] kPa).

L'étude de Viganò *et al.* (77) a pour originalité de proposer deux seuils diagnostiques (l'un pour exclure le stade de fibrose, l'autre pour le confirmer) pour chaque stade de fibrose étudié : la fibrose significative ($F \geq 2$) et la cirrhose (F4). Les conséquences de ce choix est qu'il existe des zones intermédiaires ($> 6,2$ et $\leq 9,4$ kPa pour la fibrose significative ; $> 9,4$ et $\leq 13,1$ kPa pour la cirrhose) qui ne permettent ni d'exclure, ni de confirmer le stade de fibrose recherché chez un patient donné. Sachant cela, l'analyse de l'exactitude diagnostique du FIBROSCAN (pourcentage de patients diagnostiqués correctement avec cette méthode) semble être la façon la plus pertinente de synthétiser les résultats dans cette étude. Ces valeurs ont été calculées sur la base des données publiées dans l'article, en considérant que tous les patients situés dans la zone intermédiaire n'ont pas été diagnostiqués correctement. De plus, seuls les patients de la cohorte de validation ($n = 96$) ont été considérés, la cohorte de dérivation ($n = 128$) ayant servi à déterminer les

AUROC et les seuils diagnostiques optimaux. Ainsi, l'exactitude diagnostique du FIBROSCAN pour, à la fois, exclure et confirmer une fibrose significative est de 64 % [53 - 73] en intention de diagnostiquer (27 % des patients ont une valeur d'élasticité située dans la zone intermédiaire non interprétable). Pour exclure et confirmer la présence d'une cirrhose dans cette même cohorte, l'exactitude diagnostique est de 73 % [63 - 81] en intention de diagnostiquer (20 % des patients ont une valeur d'élasticité située dans la zone intermédiaire non interprétable).

Il faut rappeler que cette étude (77) n'ayant procédé qu'à une validation interne des seuils diagnostiques, une étude de validation externe, avec un effectif suffisant, serait nécessaire pour confirmer les seuils utilisés. Des études menées dans d'autres populations (IMC élevé avec sondes spécifiques, co-infection par le VIH ou le VHD, etc.) seraient également indispensables pour étudier l'applicabilité des résultats à l'ensemble de la population française.

Succès technique

Dans ces deux études (77, 78), il est à noter que le calcul du nombre de résultats ininterprétables par manque de fiabilité des mesures du FIBROSCAN est basé sur des paramètres qui ne sont pas revendiqués par le fabricant¹² : en effet, dans ces deux articles, un résultat est considéré fiable si le nombre de mesures valides est d'au moins 10, le taux de succès est d'au moins 60 % et l'intervalle interquartile (IQR) est inférieur à 30 % de la médiane des mesures. Or, le fabricant Echosens recommande uniquement la réalisation de 10 mesures valides minimum au même endroit sur le lobe droit du foie et, seulement si le résultat final de l'élasticité est $> 7,1$ kPa, un ratio IQR/médiane ≤ 30 %. Très récemment, le fabricant recommande également que le patient soit à jeun depuis 2 à 3 heures, avant d'entreprendre la mesure de l'élasticité hépatique avec le FIBROSCAN¹².

Dans l'étude de *Gaia et al.* (78), les résultats ininterprétables par manque de fiabilité des mesures du FIBROSCAN n'ont pas été donnés par hépatopathie, ce qui ne permet donc pas de connaître ceux concernant les patients atteints d'hépatite B chronique uniquement. Ainsi, toutes hépatopathies confondues, le FIBROSCAN n'a pas pu être réalisé correctement (manque de fiabilité des mesures) chez 21 patients sur 290, soit 7 % de la population incluse. Dans ces cas-là, l'origine du manque de fiabilité des mesures était l'obésité ou l'épaisseur trop importante de la cage thoracique (> 2 cm).

Dans l'étude de *Viganò et al.* (77), chez 7 patients sur 254, soit 3 % de la population incluse, le FIBROSCAN n'a pas pu être réalisé correctement. L'origine du manque de fiabilité des mesures était la présence d'une obésité.

¹² Echosens. FibroScan® recommandations. Paris : Echosens ; 2013.

<http://asp-indus.secure-zone.net/v2/index.jsp?id=955/1196/3761&startPage=4>

Tableau 7. Caractéristiques des études et des patients inclus dans les études retenues

Etude	Effectif (VHB)	Cadre de l'étude	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS					
					Homme n (%)	Age (moyenne et étendue en années)	ASAT/ALAT (moyenne et étendue en UI/L)	IMC (kg/m2)	Consommation d'alcool	Stades de fibrose (score METAVIR)
Gaia et al., 2011 (78)	- patients consécutifs inclus NR - patients après exclusions NR - 70 analysés (exclusions secondaires : 21 résultats non fiables avec FIBROSCAN, 7 biopsies < 20 mm, 3 diagnostiques incertains)	Service d'hépatologie - Hôpital - Italie	Patients naïfs avec une maladie hépatique chronique virale ou métabolique qui a déjà eu une PBH	Patients avec une maladie hépatique alcoolique (> 40 g/j) ou une hépatite virale aiguë	50 (71 %)	44 (18 - 61)	41 (16 - 237) 69 (12- 464)	Moy = 24,3 kg/m2 Etendue (16,7 - 33,1)	Tous < 40 g/j	F0 1 (1 %) F1 32 (46 %) F2 11 (16 %) F3 4 (6 %) F4 22 (31 %) Aucune cirrhose décompensée
Viganò et al., 2011 (77)	- 254 consécutifs - 224 après exclusions - 217 analysés en 2 cohortes : 125 dans une cohorte de dérivation et 92 dans une cohorte de validation (exclusions secondaires : 7 résultats non fiables avec FIBROSCAN)	Liver center - Hôpital général - Italie	Patients naïfs atteints d'hépatite chronique B avec des taux d'ALAT élevés de façon permanente ou intermittente et des taux sériques d'ADN du VHB > 3 log10 UI/ml depuis au moins 6 mois	Patients co-infectés par le VHC, le VHD ou le VIH, présentant d'autres maladies hépatiques concomitantes, ayant ou ayant eu des décompensations hépatiques ou un traitement antiviral, ou présentant une contre-indication absolue à la PBH (plaquettes < 60 x 109 /L, INR > 1,35)	154 (71 %)	47 (18- 68)	46 (16 - 559) 69 (11- 855)	IMC > 25 kg/m2 = 63 (29 %)	Abus d'alcool (> 60g/j pour les hommes et > 40g/j pour les femmes) n = 13 (6 %)	F0 28 (13 %) F1 61 (28 %) F2 51 (24 %) F3 33 (15 %) F4 44 (20 %)

NR : non renseigné

Tableau 8. Performance diagnostique du FIBROSCAN dans les études retenues

Etude	Méthode non invasive évaluée	PBH (référence)	PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES						
			Seuils diagnostiques	AUROC [intervalle de confiance]	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exactitude diagnostique (% de patients diagnostiqués correctement) [intervalle de confiance]
Gaia <i>et al.</i> , 2011 (78)	FIBROSCAN								
	Délai maximal avec la PBH : 6 mois	Taille biopsie > 20 mm	Calculés <i>a posteriori</i> pour maximiser la sensibilité, la spécificité et l'exactitude du diagnostic (% de patients diagnostiqués correctement)	F0 vs F1234 : 0,59 [0,471-0,708]	F0 vs F1234 : pas de Se car 1 seul patient F0	F0 vs F1234 : pas de Sp car 1 seul patient F0	F0 vs F1234 : pas de VPP car 1 seul patient F0	F0 vs F1234 : pas de VPN car 1 seul patient F0	F0 vs F1234 : pas de données car 1 seul patient F0
	Données fiables : au moins 10 mesures valides, taux de succès > 60 %, et rapport interquartile (IQR) < 30 %	Lecture par un pathologiste expert, en aveugle des résultats du FIBROSCAN (mais accès aux données cliniques et biochimiques)	F0 vs F1234 : pas de seuil car 1 seul patient F0	F01 vs F234 : 0,674 [0,544-0,805]	F01 vs F234 : 61 %	F01 vs F234 : 72 %	F01 vs F234 : 71 %	F01 vs F234 : 62 %	F01 vs F234 : 60 %
	Opérateurs entraînés, en aveugle des résultats de la PBH (mais accès aux dossiers médicaux)		F012 vs F34 : 0,83 [0,728-0,931]	F012 vs F34 : 64 %	F012 vs F34 : 84 %	F012 vs F34 : 70 %	F012 vs F34 : 80 %	F012 vs F34 : 76 %	
			F01 vs F234 : 7,2 kPa F012 vs F34 : 8,9 kPa F0123 vs F4 : 10,6 kPa	F0123 vs F4 : 0,763 [0,643-0,883]	F0123 vs F4 : 48 %	F0123 vs F4 : 87 %	F0123 vs F4 : 63 %	F0123 vs F4 : 79 %	F0123 vs F4 : 75 %

Etude	Méthode non invasive évaluée	PBH (référence)	PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES						
			Seuils diagnostiques	AUROC [intervalle de confiance]	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Exactitude diagnostique (% de patients diagnostiqués correctement) [intervalle de confiance]
Viganò et al., 2011 (77)	FIBROSCAN		Définis <i>a priori</i> uniquement pour la cohorte de validation						
	PBH réalisée le même jour¹³ Données fiables : au moins 10 mesures valides, taux de succès > 60 %, et rapport interquartile (IQR) < 30 % Réalisés par 3 hépatologues expérimentés, en aveugle des données cliniques, biochimiques et histologiques	Moyenne des tailles de biopsie = 27 mm (étendue 20- 60 mm) ; plus de 12 espaces portes par échantillon Lecture par un pathologiste avec plus de 30 ans d'expérience¹³ en aveugle des résultats du FIBROSCAN et des données cliniques	Doubles seuils pour stades de fibrose significative et de cirrhose : - un seuil de confirmation avec spécificité > 90 % et rapport de vraisemblance positif ≥ 10 - un seuil d'exclusion avec sensibilité > 90 % et rapport de vraisemblance négatif $\leq 0,1$ F01 vs F234 : - exclusion fibrose significative $\leq 6,2$ kPa - confirmation fibrose significative > 9,4 kPa F0123 vs F4 : - exclusion cirrhose $\leq 9,4$ kPa - confirmation cirrhose > 13,1 kPa	Cohorte initiale (n = 125) F01 vs F234 = 0,85 [0,77-0,91] F0123 vs F4 = 0,94 [0,90-0,98]	Cohorte de validation (n = 92) F01 vs F234 : - exclusion fibrose significative¹⁴ : 94 % - confirmation fibrose significative¹⁴ : 58 % F0123 vs F4 : - exclusion cirrhose : 96 - confirmation cirrhose¹⁴ : 67 %	Cohorte de validation (n = 92) F01 vs F234 : - confirmation fibrose significative¹⁴ : 97 % - exclusion fibrose significative¹⁴ : 83 % F0123 vs F4 : - confirmation cirrhose : 97 - exclusion cirrhose¹⁴ : 79 %	Cohorte de validation (n = 92) F01 vs F234 : - confirmation fibrose significative : 97 % - exclusion fibrose significative : 92 % F0123 vs F4 : - confirmation cirrhose : 89 - exclusion cirrhose : 62 %	Cohorte de validation (n = 92)¹⁴ F01 vs F234 : - confirmation fibrose significative : 53 % - exclusion fibrose significative : 86 % F0123 vs F4 : - confirmation cirrhose : 89 - exclusion cirrhose : 98 %	Cohorte de validation en intention de diagnostiquer (n = 96)¹⁴ Pour exclure et confirmer une fibrose significative (F ≥ 2) : 64 [53 - 73] (61/96 ; 26 patients > 6,2 et $\leq 9,4$ non classables (27 %)) Pour exclure et confirmer une cirrhose (F4) : 73 [63 - 81] (70/96 ; 19 patients > 9,4 et $\leq 13,1$ non classables (20 %))

¹³ Informations non présentes dans l'article, fournies à notre demande par le premier auteur.

¹⁴ Valeurs calculées à partir des données de l'article.

En conclusion de l'analyse critique des données de la littérature, aucune étude portant sur l'utilité clinique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique n'a été identifiée par la recherche documentaire. Il n'est donc pas possible de répondre à la question de l'utilité clinique de ces méthodes dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite B chronique non traitée.

Concernant l'évaluation des performances diagnostiques de ces méthodes, 131 études ont été identifiées. Cependant, compte-tenu de nombreux problèmes affectant la qualité méthodologique de ces études (principalement étiologies variées sans analyse en sous-groupe, études rétrospectives, inclusion non consécutive des patients, PBH de taille < 20 mm), seules deux études ont été sélectionnées. Celles-ci portent uniquement sur l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (FIBROSCAN). Il n'est donc pas possible d'apprécier les performances diagnostiques des autres méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique.

Concernant les études retenues portant sur l'élastographie impulsionnelle ultrasonore, on observe que :

- les études sont peu nombreuses (n = 2) et leurs effectifs sont réduits (70 et 92 patients) ;
- les études sont de qualité moyenne (existence de risques de biais et de potentielles limites d'applicabilité) ;
- les études sont non complètement comparables au niveau de leur population ;
- les études sont non comparables au niveau des résultats, car ceux-ci sont basés sur des stratégies diagnostiques différentes (seuil décisionnel unique *versus* double seuil décisionnel) ;
- les études présentent une définition des résultats ininterprétables, par manque de fiabilité des mesures, non conforme aux recommandations d'utilisation du fabricant et l'une d'elles ne précisent pas le nombre de résultats ininterprétables chez les patients atteints d'hépatite B chronique ;
- l'exactitude diagnostique de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore est incertaine et imprécise, que ce soit pour le diagnostic de cirrhose (73 % et 75¹⁵ %) ou celui de fibrose significative (60 %¹⁵ et 64 %).

Il est également nécessaire de souligner que les seuils diagnostiques de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore ne sont pour l'instant pas clairement définis dans la littérature et le fabricant lui-même ne recommande pas de seuils précis aux professionnels de santé.

Sur cette base, il n'est pas possible de définir de façon satisfaisante les performances diagnostiques ni le taux de succès technique de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite B chronique non traitée.

¹⁵ Ce résultat n'est pas exprimé en intention de diagnostiquer.

4. Résultats de l'évaluation : synthèse du point de vue des parties prenantes interrogées

Comme le prévoit la méthode d'évaluation (Cf. p. 36), les parties prenantes de ce sujet ont été sollicitées. Cette consultation a été conduite en décembre 2013 et janvier 2014 au moyen de deux questionnaires ouverts, l'un destiné spécifiquement à l'ANRS, l'autre aux organismes professionnels (Cf. Annexe 5). Une version provisoire du rapport d'évaluation était jointe au questionnaire. Les réponses apportées par ces parties prenantes sont reproduites en intégralité en Annexe 9. Leurs principaux commentaires figurent ici.

4.1 Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales

- Les recommandations pour la prise en charge des hépatites B et C de l'ANRS doivent être remises à la Ministre de la santé le 19 mai 2014.
- Une des questions traitées dans ces recommandations concerne les performances des méthodes non invasives de la fibrose (tests sanguins et élastométrie) pour le diagnostic et le suivi des patients atteints d'hépatite B chronique, ainsi que les spécificités observées dans l'hépatite B par rapport à l'hépatite C. La valeur pronostique des tests non invasifs sur les événements hépatiques et la survie des patients atteints d'hépatite B, l'intérêt des tests pour la surveillance du traitement antiviral et la question de la co-infection VIH-VHB seront également abordés.
- Les publications identifiées par la recherche bibliographique (avant sélection) réalisée pour ces recommandations de l'ANRS sont très similaires à celles identifiées dans le présent rapport.
- Pour l'ANRS, les critères d'exclusion utilisés par la HAS dans son rapport sont beaucoup trop stricts. En particulier, elle estime que l'exclusion des études ayant inclus des biopsies inférieures à 20 mm et de celles utilisant des seuils diagnostiques différents de ceux indiqués par le fabricant n'est pas appropriée. Cette position de l'ANRS n'est cependant pas argumentée.
- L'ANRS aurait également souhaité que le rapport de la HAS prenne en compte les études pronostiques.

Pour rappel, la HAS a décidé de n'évaluer les méthodes non invasives que dans le cadre du bilan initial et du suivi de la fibrose hépatique chez des patients non traités (indication du traitement et mise en place du suivi des cirrhotiques), l'utilité d'évaluer la fibrose hépatique dans les autres indications n'étant pas encore reconnue dans les recommandations françaises et internationales.

- L'ANRS précise que les tests sanguins et l'élastométrie sont aujourd'hui largement utilisés par les hépatologues et les infectiologues dans l'hépatite B chronique. Une étude récente de l'InVS sur la prise en charge de l'hépatite B entre 2009 et 2012 dans les centres de référence français indiquerait que sur une population de 1 520 malades, une évaluation de la fibrose par élastométrie hépatique a été effectuée dans 81 % des cas (référence exacte non donnée).
- **L'ANRS estime que le niveau de preuve est aujourd'hui suffisant pour recommander l'utilisation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B (sans préciser lesquelles).** Elle indique cependant que des études complémentaires sont nécessaires pour mieux définir les performances de la combinaison de plusieurs méthodes (par exemple, tests sanguins et élastométrie), comme cela a été fait dans l'hépatite C.

4.2 Collège de la médecine générale

Le Collège de la médecine générale indique que les médecins généralistes ne sont pas prescripteurs des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique. Selon lui, les prescripteurs sont des hépato-gastroentérologues exerçant en milieu

hospitalier et le rôle des médecins généralistes est d'expliciter la situation et accompagner les éléments délivrés par les hyper-spécialistes en charge de ces méthodes.

Le Collège de la médecine générale n'a pas formulé d'autres commentaires sur le rapport ou sur ce sujet.

4.3 Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie

- Selon le CNP-HGE, les principales méthodes non invasives de mesure de la fibrose utilisées dans le cadre de l'hépatite B chronique en France sont le FIBROSCAN, le FIBROMETRE, le FIBROTEST et l'élastographie en mode ARFI.
- Ces méthodes non invasives sont actuellement utilisées lors du diagnostic et du suivi d'une hépatite B chronique.
- Les modalités de recours aux méthodes non invasives font partie de l'enseignement de la spécialité d'hépatologie-gastroentérologie.
- Le CNP-HGE s'interroge sur la validité des critères retenus pour la sélection des études analysées dans ce rapport. Notamment, il regrette que la HAS n'ait pas retenu les études qui ne précisent pas si la taille des biopsies est inférieure à 20 mm ou celle avec des tailles de biopsie effectivement inférieures à 20 mm, les études rétrospectives, les études non consécutives, les études avec des patients traités, les études où la qualification du pathologiste n'était pas précisée (lorsque cette qualification est de notoriété publique), les études non comparables à la population française (ethnies), les études dont les seuils ne sont pas identiques à ceux préconisés par le fabricant, etc.

Cette position n'est cependant pas argumentée et il est rappelé que les critères retenus pour la sélection réalisée dans ce rapport sont comparables avec ceux des rapports HAS précédents (2006 et 2008) sur ce même sujet et ont été rediscutés lors du cadrage de ce rapport pour prendre en compte les avancées méthodologiques publiées sur ce sujet.

- Le CNP-HGE s'interroge sur l'absence du rapport de la HAS, de certaines études (dont il fournit la liste).

Après vérification, les études citées par le CNP-HGE et ne figurant pas dans le rapport avaient été identifiées par la recherche documentaire mais ont été exclues à la première étape de sélection (hors sujet, hors champ d'évaluation) (Cf. chapitre sur la méthode).

- Il est indiqué que des recommandations sur les hépatites B et C sont en cours d'élaboration à l'ANRS et que l'AFEF va prochainement publier les conclusions d'un groupe intitulé ARDENT qui proposera une grille d'évaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique pour toutes les maladies chroniques du foie, appelée FibroS-TARD.

Le CNP-HGE ne précise cependant ni la méthode d'élaboration, ni le calendrier de mise à disposition de cette grille.

- Le CNP-HGE déplore que la HAS n'ait pas pris contact avec les auteurs des publications pour savoir si les études correspondantes répondaient ou pas à ses critères de qualité.

La HAS a contacté par messagerie électronique les auteurs des études lorsqu'un ou deux critères ne pouvaient être renseignés à partir de l'article *in extenso* et que ces informations pouvaient permettre d'inclure les études concernées (Cf. chapitre sur la méthode).

- **En conclusion, le CNP-HGE recommande l'utilisation des méthodes non invasives « dans certaines indications » (sans précision) et précise que des recommandations détaillées seront prochainement disponibles (mai 2014) par l'ANRS.**

4.4 Conseil national professionnel des pathologistes

- Les principales méthodes non invasives de mesure de la fibrose utilisées actuellement en France dans le cadre de l'hépatite B chronique sont, le FIBROSCAN, le FIBROTEST et le FIBROMETRE.
Sur la base d'une analyse du nombre annuel de PBH réalisées à l'hôpital Beaujon (Clichy) depuis un peu plus de 10 ans, il est à noter que le développement des méthodes non invasives n'a pas diminué l'utilisation de la biopsie hépatique dans le cadre du diagnostic initial de l'hépatite B chronique, contrairement à ce qui a été observé pour l'hépatite C.
- Depuis les dernières recommandations de la HAS sur le sujet (2008) qui ont validé l'utilisation de certaines méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de la prise en charge initiale spécialisée de l'hépatite C, ces méthodes se sont diffusées et sont maintenant largement utilisées en dehors de ce cadre : médecine générale, autres étiologies que l'hépatite C et autres indications que le diagnostic initial.
- Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique font partie de l'enseignement de la spécialité d'anatomie et cytologie pathologique.
- Le CNPath considère que la recherche bibliographique réalisée dans le rapport est exhaustive.
- Des recommandations internationales portant sur la place des méthodes non invasives dans les pathologies hépatiques sont en cours d'élaboration par l'EASL, l'AASLD et l'APASL. Elles devraient être publiées à la fin de l'année 2014.
- Le CNPath estime que les critères de sélection utilisés dans le rapport afin d'éviter les études présentant trop de biais sont sévères mais légitimes. Concernant la taille optimale des biopsies, dans le cadre des protocoles cliniques actuels, le standard de qualité à respecter pour la taille de la biopsie est de 20 mm.
- Le CNPath souligne la dérive fréquente qui assimile stade de fibrose et quantité de fibrose. Les stades histologiques de fibrose sont définis non seulement par la quantité de tissu fibreux mais aussi par son siège dans le lobule hépatique et la désorganisation architecturale qui y est associée. Aucun de ces éléments n'est évaluable par les méthodes non invasives.
- Le CNPath regrette que le contexte du rapport ne comporte pas de chapitre sur les caractéristiques histologiques de l'hépatite B chronique, ce qui aurait permis de mettre en avant les différences existantes avec l'hépatite C chronique et ainsi de mieux comprendre pourquoi il n'est pas possible d'extrapoler les résultats des études sur les méthodes non invasives réalisées dans le cadre de l'hépatite C, à l'hépatite B.

Un chapitre sur ce point a été rajouté dans le contexte.

- **Le point de vue du CNPath sur les méthodes non invasives est qu'elles ne sont actuellement pas capables de discriminer les stades intermédiaires de la fibrose avec fiabilité dans l'hépatite B chronique. Cependant, des méthodes non invasives telles que le Fibroscan peuvent avoir une place dans la prise en charge du patient en permettant d'aider au diagnostic de la cirrhose ainsi qu'au suivi du patient non traité mais, dans ce dernier cas, à la condition que leur utilisation soit bien encadrée, à savoir qu'il y ait eu une PBH initiale et que la mesure de la fibrose de façon non invasive soit réalisée à une fréquence modérée et de façon pertinente.**

4.5 Conseil professionnel de la radiologie française

- Les principales méthodes non invasives de mesure de la fibrose utilisées dans le cadre de l'hépatite B chronique sont le FIBROMETRE, le FIBROTEST, le FIBROSCAN, l'élastographie en mode ARFI et l'élastographie *SHEARWAVE* (SWE).
- Ces méthodes non invasives seraient actuellement utilisées lors de l'évaluation initiale d'une hépatite B chronique et pour son suivi.
- Les modalités de recours aux méthodes non invasives dans l'hépatite B chronique font partie de l'enseignement de la spécialité de radiologie-imagerie médicale.

- Le Conseil professionnel de la radiologie française estime que les critères de sélection retenus pour la sélection des études analysées dans ce rapport est trop « stringent », en particulier concernant le FIBROSCAN.

Cette position n'est cependant pas argumentée.

- Le Conseil professionnel de la radiologie française souligne également « que l'évaluation des techniques récentes de mesure de la dureté hépatique (ARFI, SWE), qui utilisent les principes validés de cette technique (FIBROSCAN) ne referont pas les mêmes études d'évaluation, puisqu'il s'agit de modifications technologiques. Si le niveau de preuve peut être différent ces études ne peuvent être exclues car cela revient à nier les évaluations antérieures (FIBROSCAN) et remettre en cause toute évolution technologique ».

Aucune restriction concernant le type de méthodes non invasives étudiées dans ce rapport n'a été effectuée. Par contre, il était prévu que les méthodes non invasives décrites dans les études incluses ne puissent être retenues, *in fine*, que si elles étaient accessibles en France et répondaient à des critères de reproductibilité et de transférabilité établis (cf. note de cadrage). Ainsi, des études portant sur les performances diagnostiques des différentes techniques d'élastographie (dont ARFI) ont bien été identifiées par la revue systématique réalisée et ont été examinées.

- Comme le CNP-HGE, le G4 indique que des recommandations sur les hépatites B est en cours d'élaboration à l'ANRS et que l'AFEV va prochainement proposer une nouvelle grille d'évaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique pour toutes les maladies chroniques du foie.
- **Le CNP de Radiologie recommande l'utilisation de ces tests « dans certaines indications » (sans précision). Cette recommandation sera prochainement disponible dans le rapport de l'ANRS demandé par la Ministre de la santé (mai 2014) auquel la SFR a participé.**

4.6 Société française de biologie clinique

- Les principales méthodes non invasives de mesure de la fibrose utilisées dans le cadre de l'hépatite B chronique sont le FIBROSCAN, le FIBROMETRE, le FIBROTEST, l'hépascore, le Fib-4, le score ELF et l'élastographie en mode ARFI.
- Ces méthodes non invasives seraient actuellement utilisées aussi bien lors de l'évaluation initiale d'une hépatite B chronique, que lors de son suivi ou pour l'évaluation pronostique du risque de survenue d'une complication de la cirrhose.
- Les modalités de recours aux méthodes non invasives dans l'hépatite B chronique sont enseignées au sein du DES de biologie médicale.
- La SFBC n'a pas fait état de publication manquante répondant aux critères de sélection énoncés dans la partie méthode de ce rapport.
- La SFBC indique que le rapport sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH publié en septembre 2013 fait état de recommandations sur l'utilisation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose chez les patients coinfectés VIH-VHB.

Suite à cette remarque, les conclusions de ce rapport, réalisé sous l'égide du CNS et de l'ANRS, ont été ajoutées dans le contexte de cette évaluation.

- La SFBC estime que le choix de ne retenir que des études pour lesquelles la référence est l'examen histologique d'une biopsie > 20 mm est pertinent, même si cette taille ne reflète pas la réalité de la pratique clinique.
- La SFBC regrette qu'aucun critère de jugement portant sur la validité analytique des tests biologiques n'ait été pris en compte.

La HAS avait indiqué dans sa note de cadrage que seraient exclues de l'analyse les méthodes non invasives ne répondant pas à des critères de reproductibilité et de transférabilité établis

(Cf. note de cadrage). Cependant, aucune étude portant sur les tests biologiques n'a été retenue suite à l'application des critères de sélection méthodologique, il n'a donc pas été nécessaire de recourir à une sélection basée sur les critères analytiques prévus.

- La SFBC regrette que le rapport ne traite pas également des autres étiologies de la fibrose hépatique (hépatite C, maladie alcoolique, stéato-hépatite non alcoolique, etc.).

La demande d'évaluation de la DGS porte seulement sur l'hépatite B (Cf. note de cadrage).

- La SFBC regrette également que la HAS ne s'appuie que sur l'avis de méthodologistes.

L'interrogation des parties prenantes permet à la HAS de recueillir le point de vue des différentes catégories de professionnels de santé.

En conclusion des informations apportées par les parties prenantes, toutes ont indiqué que les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique, en particulier l'élastographie impulsionnelle ultrasonore, le FIBROMETRE et le FIBROTEST, étaient déjà utilisées en pratique courante en France dans le cadre de la prise en charge de l'hépatite B chronique, aussi bien au niveau du bilan initial que du suivi des patients.

La majorité des parties prenantes a considéré que le présent rapport d'évaluation comporte une analyse bibliographique exhaustive sur le sujet. Deux parties prenantes ont proposé une liste d'articles à ajouter. Après vérification, ceux-ci avaient déjà été identifiés par la recherche documentaire puis exclus de la sélection, ou étaient hors du champ de l'évaluation.

En ce qui concerne les critères de sélection bibliographique appliqués dans ce rapport, deux parties prenantes ont estimé que ces critères étaient pertinents alors que trois autres ont estimé qu'ils étaient trop sélectifs mais sans apporter d'arguments. Une partie prenante n'a pas émis d'opinion sur ce point.

Aucune partie prenante n'a apporté de commentaires sur les résultats de l'analyse critique de la littérature, à savoir sur l'utilité clinique et les performances diagnostiques des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique.

Enfin, quatre parties prenantes sont, de manière générale, favorables à l'utilisation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique, sans cependant donner de réelles précisions sur les méthodes visées ni sur les indications dans lesquelles elles pourraient être utilisées. Une partie prenante n'a pas exprimé d'avis sur ce point. Seule une partie prenante a émis des réserves explicites sur l'utilisation des méthodes non invasives dans l'hépatite B chronique mais estime néanmoins que l'élastographie impulsionnelle ultrasonore peut avoir une place dans la prise en charge du patient en permettant d'aider au diagnostic de la cirrhose, ainsi qu'au suivi du patient non traité, et à condition d'être bien encadrée.

Conclusion

Ce rapport d'évaluation traite des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite B chronique, suite à une saisine de la Direction générale de la santé. Ces méthodes non invasives ont déjà fait l'objet d'une évaluation par la HAS en 2008 pour toutes les hépatopathies chroniques. La HAS avait alors conclu à la validité de quatre de ces méthodes non invasives (élastographie impulsionnelle ultrasonore - FIBROSCAN, FIBROTEST, FIBROMETRE V et hépascore) dans le cadre de l'hépatite C¹⁶ ; en ce qui concerne l'hépatite B chronique, l'élastographie impulsionnelle ultrasonore avait été considérée comme prometteuse mais n'avait pas été validée.

On rappelle que l'évaluation des méthodes non invasives doit être conduite en distinguant chaque hépatopathie, car il existe des spécificités histologiques pour chacune d'entre elles qui limitent les possibilités d'extrapolation des résultats.

L'objectif principal de ce rapport était d'évaluer l'utilité clinique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite B chronique non traitée.

Aucune étude portant sur cette utilité clinique, à savoir l'impact des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique sur la prise en charge, l'évolution clinique ou la qualité de vie des patients atteints d'une l'hépatite B chronique n'a été identifiée et la consultation des parties prenantes n'a pas permis de pallier l'absence de littérature sur ce point. En effet, bien que certaines parties prenantes aient estimé que les méthodes non invasives sont utiles aux cliniciens dans la prise en charge, elles n'ont apporté ni argument, ni publication pertinents sur les modalités d'utilisation de ces méthodes (méthodes visées et indications) et leur impact.

En l'absence de démonstration de cette utilité clinique, l'objectif était de définir les performances diagnostiques de ces méthodes non invasives par comparaison à la ponction biopsie hépatique, le comparateur de référence.

Dans ce cadre, 131 études avaient été identifiées mais, compte-tenu de la faible qualité méthodologique de ces études (principalement, étiologies variées [notamment, hépatites virales B et C qui ne présentent pas les mêmes caractéristiques histopathologiques] sans analyse en sous-groupe, études rétrospectives, inclusion non consécutive des patients, PBH de taille < 20 mm), seules deux études ont été retenues. Les critères de sélection utilisés sont comparables à ceux des rapports HAS précédents (2006 et 2008). Ces deux études portent uniquement sur l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (FIBROSCAN).

De ce fait, l'analyse de la littérature ne permet pas d'apprécier les performances diagnostiques des autres méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique.

Les deux études retenues comportent plusieurs limites méthodologiques (faibles effectifs, risques de biais, potentielles limites d'applicabilité) et ne sont pas directement comparables entre elles (population et stratégie diagnostique différentes). Elles présentent des résultats de performance diagnostique de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore incertains et imprécis (exactitude diagnostique d'une fibrose significative [$F \geq 2$] de 60 % et 64 % ; exactitude diagnostique d'une cirrhose [$F=4$] de 73 % et 75 %).

Il est également nécessaire de souligner que les seuils diagnostiques de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore ne sont pour l'instant pas clairement définis dans la littérature : ainsi, ils varient d'une étude à l'autre et semblent dépendants de nombreux paramètres (comorbidités no-

¹⁶ Suite aux conclusions de la HAS de 2008, les quatre méthodes non invasives estimées validées par la HAS sont prises en charge par l'Assurance maladie.

tamment) ; le fabricant lui-même ne recommande pas de seuils précis aux professionnels de santé.

Sur cette base, il n'est pas possible de définir de façon satisfaisante les performances diagnostiques de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite B chronique non traitée.

Les réponses des parties prenantes n'ont pas permis de compléter les données issues de l'analyse de la littérature sur les performances diagnostiques.

Ainsi, l'évaluation des données recueillies a mis en évidence un certain nombre de limites :

- l'absence de démonstration de l'utilité clinique de ces méthodes dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite B chronique non traitée ;
- l'impossibilité d'apprécier les performances diagnostiques des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique, à l'exception de celles concernant l'élastographie impulsionnelle ultrasonore, l'exactitude diagnostique de cette dernière s'avérant cependant incertaine et imprécise ;
- l'absence de seuils diagnostiques clairement établis pour l'élastographie impulsionnelle ultrasonore.

Cependant, malgré toutes ces limites, une majorité des parties prenantes consultées estime qu'il existe une place pour les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans la prise en charge de l'hépatite B chronique, notamment en cas de suspicion de cirrhose. Cette position professionnelle se retrouve également dans différentes recommandations de bonne pratique identifiées. En effet, comme indiqué dans le contexte de ce rapport, un certain nombre de recommandations françaises, internationales et étrangères récentes, fondées principalement sur l'avis d'experts ont intégré les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique, en particulier l'élastographie impulsionnelle ultrasonore, dans la prise en charge initiale des patients atteints d'hépatite B chronique. Il est à noter que les conclusions de ces différentes recommandations ne sont pas complètement superposables quant à la place de ces méthodes non invasives dans la prise en charge de l'hépatite B. Ainsi, la recommandation du *National Clinical Guideline Centre* de 2013 (voir p. 27 et 28) retient notamment l'élastographie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de cirrhose en vue de mettre en place une prise en charge adaptée. Bien que ces positions professionnelles soient le plus souvent non explicitées, elles ont probablement considéré, d'une part, le caractère invasif (et imparfait) de la PBH et sa difficulté d'acceptation actuelle par les patients et, d'autre part, les bénéfices potentiels des méthodes non invasives dans l'hépatite B chez les patients correctement diagnostiqués, malgré une exactitude diagnostique globalement incertaine.

Au final, sur la base de positions professionnelles (recommandations de bonne pratique clinique fondées sur avis d'experts et point de vue des parties prenantes), l'élastographie impulsionnelle ultrasonore peut être proposée pour le diagnostic d'une cirrhose (F4), chez des patients adultes atteints d'hépatite B chronique non traités et ne présentant pas de signes évidents de cirrhose.

Cette utilisation impose de définir des seuils diagnostiques précis, adaptés aux différentes populations, qui devront être communiqués aux professionnels de santé, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Dans ce cadre et en accord avec les travaux précédents de la HAS sur les méthodes de mesure non invasives, le délai entre deux examens d'élastographie impulsionnelle ultrasonore ne doit pas être inférieur à 1 an, sauf exceptions motivées. De même, cet examen doit être prescrit, réalisé et analysé en milieu spécialisé par des professionnels de santé ayant de l'expérience dans l'interprétation des résultats et connaissant ses limites techniques et diagnostiques (critères de fiabilité, facteurs influençant l'élasticité du foie, contre-indications, exactitude).

Annexe 1. Scores histologiques hépatiques de l'hépatite B chronique

D'après Pawlotsky et Dhumeaux (11), les scores histologiques les plus couramment utilisés dans le cadre de l'hépatite B chronique sont le score de Knodell, le score Metavir et le score d'Ishak. Il n'existe pas de tableau de correspondance consensuel permettant de « passer » d'un score à l'autre (3).

Tableau 9. Score de Knodell (37)

Nécrose périportale +/- nécrose en pont		Nécrose intra-lobulaire		Inflammation portale		Fibrose	
Absente	0	Absente	0	Absente	0	Absente	0
Minime	1	Minime	1	Minime	1	Fibrose portale et périportale	1
Modérée	3	Modérée	3	Modérée	3	Ponts fibreux	3
Marquée	4	Marquée	4	Marquée	4	Cirrhose	4
Modérée avec nécrose en pont	5						
Marquée avec nécrose en pont	6						
Multilobulaire	10						

Tableau 10. Score Metavir (36, 79)

Activité nécro-inflammatoire : A			
Nécrose périportale	Nécrose intra-lobulaire		
	Absente ou minime	Modérée	Sévère
Absente	A0	A1	A2
Minime	A1	A1	A2
Modérée	A2	A2	A3
Sévère	A3	A3	A3
Absence d'activité nécro-inflammatoire			A0
Activité nécro-inflammatoire minime			A1
Activité nécro-inflammatoire modérée			A2
Activité nécro-inflammatoire sévère			A3
Fibrose : F			
Absence de fibrose portale et périportale			F0
Fibrose portale et périportale sans <i>septa</i>			F1
Fibrose portale et périportale avec de rares <i>septa</i> fibreux			F2
Fibrose portale et périportale avec de nombreux <i>septa</i> fibreux			F3
Cirrhose			F4

Tableau 11. Score d'Ishak (38)

Activité	
A. Nécrose périportale ou périseptale	
Absente	0
Minime (focale, autour de quelques espaces portes)	1
Minime/modérée (focale, autour de la plupart des espaces portes)	2
Modérée (continue, autour de moins de la moitié des espaces portes)	3
Sévère (continue, autour de plus de la moitié des espaces portes)	4
B. Nécrose confluyente	
Absente	0
Focale	1
Nécrose centrolobulaire dans quelques zones	2
Nécrose centrolobulaire dans la plupart des zones	3
Nécrose centrolobulaire et quelques ponts nécrotiques porto-sus-hépatiques	4
Nécrose centrolobulaire et nombreux ponts nécrotiques porto-sus-hépatiques	5
Nécrose panlobulaire ou multilobulaire	6
C. Nécrose focale, apoptose, inflammation focale	
Absente	0
Un foyer ou moins à l'objectif x10	1
Deux à quatre foyers à l'objectif x10	2
Cinq à dix foyers à l'objectif x10	3
Plus de dix foyers à l'objectif x10	4
D. Inflammation portale	
Absente	0
Minime, quel que soit le nombre d'espaces portes atteints	1
Modérée, quel que soit le nombre d'espaces portes atteints	2
Modérée/marquée, dans tous les espaces portes	3
Marquée, dans tous les espaces portes	4
Fibrose	
Absente	0
Expansion de quelques espaces portes, avec ou sans courts <i>septa</i> fibreux	1
Expansion de la plupart des espaces portes, avec ou sans courts <i>septa</i> fibreux	2
Expansion de la plupart des espaces portes, avec quelques ponts porto-portes	3
Expansion portale avec de nombreux ponts porto-portes et porto-sus-hépatiques	4
Nombreux ponts porto-portes et porto-sus-hépatiques avec quelques nodules	5
Cirrhose probable ou constituée	6

Annexe 2. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose actuellement prises en charge par l'Assurance maladie

Tableau 12. Extrait de la CCAM Version 30

Code	Texte	Activité	Phase	Tarif (en euro)	Remb. ss Cotisations	Accord Préalable	Exo. TM	Regrou- pement
HLQM002	Mesure de l'élasticité du foie par élastographie impulsionnelle ultrasonore Indications : - évaluation d'une hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité chez l'adulte hors diagnostic évident de cirrhose - évaluation d'une hépatite chronique C non traitée avec co-infection par le VIH chez l'adulte hors diagnostic évident de cirrhose	1	0	31,29			2	ATM
	Note de facturation : Dans la limite d'un examen annuel sauf si présence de facteur de risque d'évolution rapide vers la cirrhose, si cette nouvelle mesure est susceptible d'avoir un impact sur la prise en charge thérapeutique. Pour l'hépatite chronique C : - en 1ère intention en alternative aux scores biologiques, Fibrotest, Fibromètre ou Hépascore - en 2ème intention (en cas de non concordance avec le test pratiqué en 1ère intention et la clinique ou en cas de non interprétabilité de ce score) en alternative à la ponction biopsie hépatique Pour la co-infection hépatique chronique C – VIH : - en 1ère intention, pour évaluer la présence de cirrhose Environnement : consultation spécialisée dans la prise en charge des patients atteints d'une hépatite C, en collaboration avec un centre spécialisé dans la prise en charge de l'infection par le VIH pour la deuxième indication.							

Tableau 13. Extrait de la NABM version 38

Scores biologiques de fibrose hépatique

Ces trois scores doivent être établis selon une des méthodes validées par la Haute Autorité de santé.

Ils sont remboursables uniquement dans l'indication validée par la Haute Autorité de santé : « Évaluation d'une hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité, chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose) ».

Ces actes sont à réaliser dans le cadre d'une prise en charge spécialisée de la fibrose/cirrhose liée à l'hépatite chronique virale C.

Ces actes sont réalisés dans le cadre de la stratégie diagnostique suivante, dans la limite d'une fois par an :

- en première intention : un test non invasif (un des trois scores ou l'élastographie impulsionnelle ultrasonore) ;
- en seconde intention (en cas de non concordance entre le résultat du test réalisé en première intention et la clinique, ou d'échec technique / de non interprétabilité de ce test) : un second test non invasif (autre que celui réalisé en première intention) en alternative avec une ponction biopsie hépatique.

Les actes 1000, 1001 et 1002 ne doivent pas être réalisés en cas de pathologie intercurrente susceptible d'interférer sur la valeur d'un ou plusieurs marqueurs du score et de perturber le résultat du calcul du score.

1000	Combinaison de cinq marqueurs sanguins : alpha 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale et gamma-glutamyl transpeptidase avec un ajustement sur le sexe et l'âge (score Fibrotest®)	B 140
1001	Combinaison de neuf marqueurs sanguins : alpha 2-macroglobuline, acide hyaluronique, numération plaquettaire, taux de prothrombine, aspartate amino-transférase, alanine amino-transférase, urée, bilirubine totale et gammaglutamyl transpeptidase, avec un ajustement sur l'âge et le sexe (score FibroMètreV®)	B 140
1002	Combinaison de quatre marqueurs sanguins : alpha 2-macroglobuline, acide hyaluronique, bilirubine totale et gammaglutamyl transpeptidase, avec un ajustement sur le sexe et l'âge (score Hepascore).	B 140

Les actes 1000, 1001 et 1002 comprennent la détermination des marqueurs biologiques, le calcul du score et son interprétation.

Le compte-rendu doit mentionner les résultats des différents marqueurs biologiques, le score et son interprétation.

Il ne peut être facturé qu'un acte 1000, 1001 ou 1002 par patient, par an, ou éventuellement deux dans le cadre de la stratégie diagnostique décrite ci-dessus, sauf en cas de présence de facteurs de risque d'évolution rapide vers la cirrhose, si cette nouvelle mesure est susceptible d'avoir un impact sur la prise en charge thérapeutique.

Les cotations des actes 1000, 1001 et 1002 ne sont pas cumulables avec celles des actes entrant dans leur composition respective.

Annexe 3. Stratégie d'interrogation documentaire dans les bases de données bibliographiques et résultats

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé).

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le tableau présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*.

Le nombre total de références obtenues par interrogation de la base de données bibliographiques est 2 200.

Dans ce tableau, la dénomination indiquée du type de document correspond à celle fournie par la base. Elle ne constitue pas le résultat de l'appréciation méthodologique, réalisée par la HAS lors de l'analyse critique - postérieure à la recherche documentaire - des documents concernés, ce qui explique la différence entre les résultats de ce tableau et les résultats de l'analyse (cf. *supra*).

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
METAANALYSES / REVUES SYSTEMATIQUES			
HÉPATITE B		Nov. 2008 – Nov. 2013	41
Etape 7	(Hepatitis B/diagnosis/de AND (non invasive OR non-invasive)/ti,ab) OR Hepatitis B/blood, enzymology, radiography, radionuclide imaging, ultrasonography/de		
OR			
Etape 1			
AND			
Etape 8	((diagnos*/ti,ab OR (diagnostic techniques, digestive system OR liver function tests)/de) AND (non invasive OR non-invasive)/ti,ab) OR (biologic marker* OR biological marker* OR serum marker* OR serologic marker* OR biomarker*)/ti OR biological markers/de OR platelet*/ti,ab OR blood platelets/de OR (blood count OR cell* count)/ti,ab OR blood cell count/de OR thrombocytopenia/ti,ab OR thrombocytopenia/de OR (leucopenia OR leukopenia)/ti,ab OR leukopenia/de OR (INR OR international normalized ratio)/ti,ab OR international normalized ratio/de OR (prothrombin OR carboxyprothrombin)/ti,ab OR (prothrombin OR prothrombin time)/de OR albumin/ti,ab OR serum albumin/de OR (globulin* OR globin* OR macroglobulin*)/ti,ab OR alpha-macroglobulins/de OR haptoglobin*/ti,ab OR haptoglobins/de OR bilirubin/ti,ab OR bilirubin/de OR ferritin/ti,ab OR ferritins/de OR transferrin/ti,ab OR transferrin/de OR (alpha-fetoprotein* OR alpha fetoprotein* OR alphafetoprotein* OR alpha-foetoprotein* OR alpha fetoprotein* OR alphafoetoprotein*)/ti,ab OR alpha-fetoproteins/de OR laminin/ti,ab OR laminin/de OR glycoprotein*/ti,ab OR glycoproteins/de OR (YKL 40 OR YKL-40 OR YKL40)/ti,ab OR (PIIIP OR P-III-P OR P III P)/ti,ab OR (pro-collagen OR pro collagen OR procollagen)/ti,ab OR Procollagen/de OR extracellular matrix protein*/ti,ab OR extracellular matrix proteins/de OR		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	(apolipoprotein* OR apo lipo protein* OR apo-lipo-protein* OR apolipoprotein*)/ti,ab OR hyaluronic acid/ti,ab OR hyaluronic acid/de OR (glycomic* OR glycan*)/ti,ab OR Polysaccharides/diagnostic use/de OR Polysaccharides/analysis/de OR Polysaccharides/blood, isolation and purification/de OR (alanine aminotransferase* OR aspartate aminotransferase* OR transaminase* OR ALT OR AST)/ti OR alanine transaminase/de OR aspartate aminotransferases/de OR (glutamyltransferase OR glutamyltranspeptidase OR glutamyl transferase OR glutamyl transpeptidase)/ti,ab OR gamma-glutamyltransferase/de OR (MMP1 OR MMP-1 OR MMP 1)/ti,ab OR matrix metalloproteinase 1/de OR (MMP2 OR MMP-2 OR MMP 2)/ti,ab OR matrix metalloproteinase 2/de OR (TIMP-1 OR TIMP 1 OR TIMP1)/ti,ab OR tissue inhibitor of metalloproteinase-1/de OR (TIMP-2 OR TIMP 2 OR TIMP2)/ti,ab OR tissue inhibitor of metalloproteinase-2/de OR (Fibrotect OR Actitest OR Fibrometre OR Fibrometer OR Fibrospect OR Hepascore OR ELF OR APRI OR Forns OR Guci OR Bonacini OR Lok OR Kaul OR Obrador OR Sud OR Fortunato OR Fib-4 OR Fib 4 OR discriminant score OR PGA OR PGAA OR MDA OR glyco-cirrhotest OR glyco cirrhotest OR glycocirrhotest)/ti,ab OR (elastograph* OR elastomet* OR fibroscan)/ti,ab OR Elasticity/de OR (ultrasonograph* OR ultrasound OR ultra-sonograph* OR ultra-sound OR ultra sonograph* OR ultra sound)/ti,ab OR ultrasonography/de OR (tomograph* OR tomodensitomet*)/ti,ab OR (tomography, emission-computed OR Tomography, X-Ray Computed)/de OR (magnetic resonance imaging OR MRI)/ti,ab OR magnetic resonance imaging/de OR endoscop*/ti,ab OR endoscopy/de OR (respiratory test* OR breath test*)/ti,ab OR breath tests/de OR proteomic*/ti,ab OR proteomics/de OR (hypertrophic liver OR atrophic liver OR clinical exam* OR physical exam* OR palpation)/ti,ab OR palpation/de OR (angioma* OR hemangioma*)/ti,ab OR Hemangioma/de OR stiffness/ti,ab		
AND			
Etape 9	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/type OR cochrane database syst rev/journal		
CIRRHOSE/FIBROSE		Nov. 2008 – Nov. 2013	50
((Etape 3 OR (Etape 4 AND Etape 5)) NOT Etape 6) AND Etape 9			
ESSAIS CLINIQUES			
HÉPATITE B		Nov. 2008 – Nov. 2013	297
Etape 7			
OR			
Etape 10	(hepatitis B OR HBV)/ti OR hepatitis B/de		
AND			
Etape 11	((diagnos*/ti,ab OR (diagnostic techniques, digestive system OR liver function tests)/de) AND (non invasive OR non-invasive)/ti,ab) OR (biologic marker* OR biological marker* OR serum marker* OR		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	serologic marker* OR biomarker*)/ti OR biological markers/de OR platelet*/ti OR blood platelets/diagnostic use, analysis, isolation and purification/de OR (blood count OR cell* count)/ti OR blood cell count/de OR thrombocytopenia/ti OR thrombocytopenia/de OR (leucopenia OR leukopenia)/ti OR leukopenia/de OR (INR OR international normalized ratio)/ti OR international normalized ratio/de OR (prothrombin OR carboxyprothrombin)/ti OR prothrombin/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR prothrombin time/de OR albumin/ti OR serum albumin/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR (globulin* OR globin* OR macroglobulin*)/ti OR alpha-macroglobulins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR haptoglobin*/ti,ab OR haptoglobins/de OR bilirubin/ti OR bilirubin/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR ferritin/ti OR ferritins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR transferrin/ti OR transferrin/diagnostic use, analysis, isolation and purification/de OR (alpha-fetoprotein* OR alpha fetoprotein* OR alphafetoprotein* OR alpha-foetoprotein* OR alpha fetoprotein* OR alphafoetoprotein*)/ti OR alpha-fetoproteins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR laminin/ti,ab OR laminin/de OR glycoprotein*/ti OR glycoproteins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR (YKL 40 OR YKL-40 OR YKL40)/ti,ab OR (PIIP OR P-III-P OR P III P)/ti,ab OR (pro-collagen OR pro collagen OR procollagen)/ti,ab OR Procollagen/de extracellular matrix protein*/ti OR extracellular matrix proteins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR (apolipoprotein* OR apo lipo protein* OR apo-lipo-protein* OR apo-lipoprotein*)/ti OR apolipoproteins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR hyaluronic acid/ti OR hyaluronic acid/diagnostic use, blood, analysis, isolation and purification/de OR (glycomic* OR glycan*)/ti OR Polysaccharides/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR (alanine aminotransferase* OR aspartate aminotransferase* OR transaminase* OR ALT OR AST)/ti OR alanine transaminase/diagnostic use, blood, analysis, isolation and purification/de OR aspartate aminotransferases/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR (glutamyltransferase OR glutamyltranspeptidase OR glutamyl transferase OR glutamyl transpeptidase)/ti OR gamma-glutamyltransferase/diagnostic use, blood, analysis, isolation and purification/de OR (MMP1 OR MMP-1 OR MMP 1)/ti,ab OR matrix metalloproteinase 1/de OR (MMP2 OR MMP-2 OR MMP 2)/ti,ab OR matrix metalloproteinase 2/de OR (TIMP-1 OR TIMP 1 OR TIMP1)/ti,ab OR tissue inhibitor of metalloproteinase-1/de OR (TIMP-2 OR TIMP 2 OR TIMP2)/ti,ab OR tissue inhibitor of metalloproteinase-2/de OR (Fibrotest OR Actitest OR Fibrometre OR Fibrometer OR Fibrospect OR Hepascore)/ti,ab OR (ELF OR APRI OR Forns OR Guci OR Bonacini OR Lok OR Kaul OR Obrador OR Sud OR Fortunato)/ti OR (Fib-4 OR Fib 4)/ti,ab OR discriminant score/ti,ab OR (PGA OR PGAA)/ti OR MDA/ti OR (ELF score OR APRI score OR Forns score OR Guci score OR Bonacini score OR Lok score OR Kaul score OR Obrador score OR Sud score OR Fortunato score OR score of ELF OR score of APRI OR score of Forns OR score of Guci OR score of Bonacini OR score of Lok OR score of Kaul OR score of Obrador OR score of Sud OR score of Fortunato OR PGA score OR PGAA score OR MDA score OR glyco-cirrhorest OR glyco cirrhorest OR glycocirrhorest)/ti,ab OR (elastograph* OR elastomet* OR fibroscan)/ti,ab OR Elasticity/de OR (ultrasonograph* OR ultrasound OR ultra-sonograph* OR ultra-sound OR ultra sonograph* OR ultra sound)/ti OR ultrasonography/de OR (tomograph* OR tomodensitomet*)/ti OR (tomography, emission-computed OR Tomography, X-Ray Computed)/de OR (magnetic resonance imaging OR MRI)/ti OR		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	magnetic resonance imaging/de OR endoscop*/ti OR endoscopy/de OR (respiratory test* OR breath test*)/ti,ab OR breath tests/de OR proteomic*/ti OR proteomics/de OR (hypertrophic liver OR atrophic liver OR clinical exam* OR physical exam* OR palpation)/ti OR palpation/de OR (angioma* OR hemangioma*)/ti,ab OR Hemangioma/de OR stiffness/ti,ab		
AND			
Etape 12	clinical trial*/ti OR comparative stud*/ti OR comparative Study/type OR controlled clinical trial/ti,ab OR Controlled Clinical Trial/type OR cross-over studies/de OR cross-over study/ti,ab OR double-blind method/de OR double-blind/ti,ab OR multicenter study/ti,ab OR multicenter study/type OR random allocation/de OR random*/ti,ab OR randomized controlled trial/type OR single-blind method/de OR single-blind/ti,ab		
CIRRHOSE/FIBROSE		Nov. 2008 – Nov. 2013	399
Etape 13	(Liver cirrhosis/diagnosis/deMaj AND (non invasive OR non-invasive OR noninvasive)/ti,ab) OR (Liver cirrhosis/diagnosis/de AND (non invasive OR non-invasive OR noninvasive)/ti) OR (Liver cirrhosis/analysis, blood, enzymology)/deMaj OR (Liver cirrhosis/radiography, radionuclide imaging, ultrasonography)/de		
OR			
Etape 14	(liver cirrhosis OR liver fibrosis OR hepatic cirrhosis OR hepatic fibrosis OR cirrhosis of the liver OR fibrosis of the liver OR fibrotic liver OR cirrhotic liver)/ti,ab OR (Liver/de AND (cirrhosis OR cirrhotic OR fibrosis OR fibrotic)/ti,ab)		
AND			
Etape 15	((diagnos*/ti OR (diagnostic techniques, digestive system OR liver function tests)/deMaj) AND (non invasive OR non-invasive OR noninvasive)/ti) OR (biologic marker* OR biological marker* OR serum marker* OR serologic marker* OR biomarker*)/ti OR biological markers/deMaj OR platelet*/ti OR blood platelets/deMaj OR (blood count OR cell* count)/ti OR blood cell count/deMaj OR thrombocytopenia/ti OR thrombocytopenia/deMaj OR (leucopenia OR leukopenia)/ti OR leukopenia/deMaj OR (INR OR international normalized ratio)/ti OR international normalized ratio/deMaj OR (prothrombin OR carboxyprothrombin)/ti OR prothrombin/deMaj OR prothrombin time/deMaj OR albumin/ti OR serum albumin/deMaj OR (globulin* OR globin* OR macroglobulin*)/ti OR alpha-macroglobulins/deMaj OR haptoglobin*/ti OR haptoglobins/deMaj OR bilirubin/ti OR bilirubin/deMaj OR ferritin/ti OR ferritins/deMaj OR transferrin/ti OR transferrin/deMaj OR (alpha-fetoprotein* OR alpha fetoprotein* OR alphafetoprotein* OR alpha-foetoprotein* OR alpha fetoprotein* OR alphafoetoprotein*)/ti OR alpha-fetoproteins/deMaj OR laminin/ti OR laminin/deMaj OR glycoprotein*/ti OR glycoproteins/deMaj OR (YKL 40 OR YKL-40 OR YKL40)/ti OR (PIIIP OR P-III-P OR P III P)/ti OR (pro-collagen OR pro collagen OR procollagen)/ti OR Procollagen/deMaj OR extracellular matrix protein*/ti OR extracellular matrix proteins/deMaj OR (apolipoprotein* OR apo lipo protein* OR apo-lipo-protein* OR apo-lipoprotein*)/ti OR hyaluronic acid/ti OR hyaluronic acid/deMaj OR (glycomic* OR glycan*)/ti OR Polysaccharides/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR (alanine aminotransferase* OR aspartate aminotransferase* OR transaminase* OR ALT OR AST)/ti OR alanine		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	transaminase/deMaj OR aspartate aminotransferases/deMaj OR (glutamyltransferase OR glutamyltranspeptidase OR glutamyl transferase OR glutamyl transpeptidase)/ti OR gamma-glutamyltransferase/deMaj OR (MMP1 OR MMP-1 OR MMP 1)/ti OR matrix metalloproteinase 1/deMaj OR (MMP2 OR MMP-2 OR MMP 2)/ti OR matrix metalloproteinase 2/deMaj OR (TIMP-1 OR TIMP 1 OR TIMP1)/ti OR tissue inhibitor of metalloproteinase-1/deMaj OR (TIMP-2 OR TIMP 2 OR TIMP2)/ti OR tissue inhibitor of metalloproteinase-2/deMaj OR (Fibrotest OR Actitest OR Fibrometre OR Fibrometer OR Fibrospect)/ti,ab OR (Hepascore OR ELF OR APRI OR Forns OR Guci OR Bonacini OR Lok OR Kaul OR Obrador OR Sud OR Fortunato OR Fib-4 OR Fib 4 OR discriminant score OR PGA OR PGAA OR MDA OR glyco-cirrhotes OR glyco cirrhotes OR glycocirrhotes)/ti OR (elastograph* OR elastomet* OR fibroscan)/ti,ab OR Elasticity/de OR (ultrasonograph* OR ultrasound OR ultra-sonograph* OR ultra-sound OR ultra sonograph* OR ultra sound)/ti OR ultrasonography/deMaj OR (tomograph* OR tomodensitomet*)/ti OR (tomography, emission-computed OR Tomography, X-Ray Computed)/deMaj OR (magnetic resonance imaging OR MRI)/ti OR magnetic resonance imaging/deMaj OR endoscop*/ti OR Endoscopy, Digestive System/deMaj OR (respiratory test* OR breath test*)/ti OR breath tests/deMaj OR proteomic*/ti OR proteomics/deMaj OR (hypertrophic liver OR atrophic liver OR clinical exam* OR physical exam* OR palpation)/ti OR palpation/deMaj OR (angioma* OR hemangioma*)/ti OR Hemangioma/deMaj OR stiffness/ti,ab		
NOT			
Etape 6			
AND			
Etape 12			
ETUDES DE COHORTES			
HÉPATITE B		Nov. 2008 – Nov. 2013	248
Etape 16	(Hepatitis B/diagnosis/de AND (non invasive OR non-invasive)/ti) OR Hepatitis B/blood, radiography, radionuclide imaging, ultrasonography/de		
OR			
Etape 17	hepatitis B/ti OR hepatitis B/de		
AND			
Etape 18	((diagnos*/ti OR (diagnostic techniques, digestive system OR liver function tests)/de) AND (non invasive OR non-invasive)/ti) OR (biologic marker* OR biological marker* OR serum marker* OR serologic marker* OR biomarker*)/ti OR blood platelets/diagnostic use, analysis, isolation and purification/de OR (blood count OR cell* count)/ti OR blood cell count/de OR thrombocytopenia/ti OR thrombocytopenia/de OR (leucopenia OR leukopenia)/ti OR leukopenia/de OR (INR OR international normalized ratio)/ti OR international normalized ratio/de OR prothrombin/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR prothrombin time/de OR serum albumin/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR alpha-macroglobulins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR haptoglobin*/ti OR haptoglobins/de OR bilirubin/diagnostic use, analysis, blood, isolation		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	and purification/de OR ferritins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR transferrin/diagnostic use, analysis, isolation and purification/de OR alpha-fetoproteins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR laminin/ti OR laminin/de OR glycoproteins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR (YKL 40 OR YKL-40 OR YKL40)/ti OR (PIIP OR P-III-P OR P III P)/ti OR (pro-collagen OR pro collagen OR procollagen)/ti OR Procollagen/de OR extracellular matrix proteins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR apolipoproteins/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR hyaluronic acid/diagnostic use, blood, analysis, isolation and purification/de OR Polysaccharides/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR alanine transaminase/diagnostic use, blood, analysis, isolation and purification/de OR aspartate aminotransferases/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification/de OR gamma-glutamyltransferase/diagnostic use, blood, analysis, isolation and purification/de OR (MMP1 OR MMP-1 OR MMP 1)/ti OR matrix metalloproteinase 1/de OR (MMP2 OR MMP-2 OR MMP 2)/ti OR matrix metalloproteinase 2/de OR (TIMP-1 OR TIMP 1 OR TIMP1)/ti OR tissue inhibitor of metalloproteinase-1/de OR (TIMP-2 OR TIMP 2 OR TIMP2)/ti OR tissue inhibitor of metalloproteinase-2/de OR (Fibrotest OR Actitest OR Fibrometre OR Fibrometer OR Fibrospect OR Hepascore OR ELF OR APRI OR Forns OR Guci OR Bonacini OR Lok OR Kaul OR Obrador OR Sud OR Fortunato OR Fib-4 OR Fib 4 OR discriminant score OR PGA OR PGAA OR MDA OR ELF score OR APRI score OR Forns score OR Guci score OR Bonacini score OR Lok score OR Kaul score OR Obrador score OR Sud score OR Fortunato score OR score of ELF OR score of APRI OR score of Forns OR score of Guci OR score of Bonacini OR score of Lok OR score of Kaul OR score of Obrador OR score of Sud OR score of Fortunato OR PGA score OR PGAA score OR MDA score OR glyco-cirrhotest OR glyco cirrhotest OR glycocirrhotest OR elastograph* OR elastomet* OR fibroscan)/ti OR Elasticity/de OR (ultrasonograph* OR ultrasound OR ultra-sonograph* OR ultra-sound OR ultra sonograph* OR ultra sound)/ti OR ultrasonography/de OR (tomograph* OR tomodensitomet*)/ti OR (tomography, emission-computed OR Tomography, X-Ray Computed)/de OR (magnetic resonance imaging OR MRI)/ti OR magnetic resonance imaging/de OR endoscop*/ti OR endoscopy/de OR (respiratory test* OR breath test*)/ti OR breath tests/de OR proteomics/de OR palpation/ti OR palpation/de OR (angioma* OR hemangioma*)/ti OR Hemangioma/de OR stiffness/ti		
AND			
Etape 19	(cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud*)/ti OR (cohort studies OR longitudinal studies OR follow-up studies OR prospective studies OR Retrospective Studies)/de		
CIRRHOSE/FIBROSE		Nov. 2008 – Nov. 2013	315
((Etape 13 OR (Etape 14 AND Etape 15)) NOT Etape 6) AND Etape 19			
PERFORMANCES DES TESTS			
HÉPATITE B		Nov. 2008	231

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
		– Nov. 2013	
	Etape 16 OR (Etape 17 AND Etape 18)		
	AND		
Etape 20	specific OR specificity OR sensitive OR sensitivity OR sensibility)/ti OR (diagnosis performance OR predictive value OR false positive OR false negative OR reproducibility OR reliability OR reliable OR prognosis OR prognostic value OR area under curve OR ROC Curve)/ti,ab OR Evaluation Studies/type OR (Sensitivity and Specificity OR False Positive Reactions OR False Negative Reactions OR Reproducibility of Results OR Predictive Value of Tests OR Reference Standards OR Observer Variation OR Area Under Curve)/de		
	CIRRHOSE/FIBROSE	Nov. 2008 – Nov. 2013	436
	((Etape 13 OR (Etape 14 AND Etape 15)) NOT Etape 6) AND Etape 20		
	UTILITE CLINIQUE DES TESTS		
	HÉPATITE B	Nov. 2008 – Sept. 2013	183
Etape 22	(((((hepatitis B OR HBV)/ti,ab OR (hepatitis B OR Hepatitis B virus)/de) AND (((diagnosis OR diagnostic OR diagnosing OR diagnoses)/ti,ab OR (diagnostic techniques, digestive system OR liver function tests)/de) AND (non invasive OR non-invasive OR noninvasive OR non invasively OR non-invasively OR noninvasively)/ti,ab) OR (biologic marker* OR biological marker* OR serum marker* OR serologic marker* OR biomarker*)/ti OR biological markers/deMaj OR platelet*/ti,ab OR blood platelets/de OR (blood count OR cell* count)/ti,ab OR blood cell count/de OR thrombocytopenia/ti,ab OR thrombocytopenia/de OR (leucopenia OR leukopenia)/ti,ab OR leukopenia/de OR (INR OR international normalized ratio)/ti,ab OR international normalized ratio/de OR (prothrombin OR carboxyprothrombin)/ti,ab OR prothrombin/de OR prothrombin time/de OR albumin/ti,ab OR serum albumin/de OR (globulin* OR globin* OR macroglobulin*)/ti,ab OR alpha-macroglobulins/de OR haptoglobin*/ti,ab OR haptoglobins/de OR bilirubin/ti,ab OR bilirubin/de OR ferritin/ti,ab OR ferritins/de OR transferrin/ti,ab OR transferrin/de OR (alpha-fetoprotein* OR alpha fetoprotein* OR alphafetoprotein* OR alpha-foetoprotein* OR alpha fetoprotein* OR alphafoetoprotein*)/ti,ab OR alpha-fetoproteins/de OR laminin/ti,ab OR laminin/de OR glycoprotein*/ti,ab OR glycoproteins/de OR (YKL 40 OR YKL-40 OR YKL40)/ti,ab OR (PIIIP OR P-III-P OR P III P)/ti,ab OR (pro-collagen OR pro collagen OR procollagen)/ti,ab OR Procollagen/de OR extracellular matrix protein*/ti,ab OR extracellular matrix proteins/de OR (apolipoprotein* OR apo lipo protein* OR apo-lipo-protein* OR apo-lipoprotein*)/ti,ab OR hyaluronic acid/ti,ab OR hyaluronic acid/de OR (glycomic* OR glycan*)/ti,ab OR Polysaccharides/diagnostic use, analysis, blood, isolation and purification)/de OR (alanine aminotransferase* OR aspartate aminotransferase* OR transaminase* OR ALT OR AST)/ti OR alanine transaminase/deMaj OR aspartate aminotransferases/deMaj OR (glutamyltransferase OR glutamyltranspeptidase OR glutamyl transferase OR glutamyl transpeptidase)/ti,ab OR gamma-		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	glutamyltransferase/de OR (MMP1 OR MMP-1 OR MMP 1)/ti,ab OR matrix metalloproteinase 1/de OR (MMP2 OR MMP-2 OR MMP 2)/ti,ab OR matrix metalloproteinase 2/de OR (TIMP-1 OR TIMP 1 OR TIMP1)/ti,ab OR tissue inhibitor of metalloproteinase-1/de OR (TIMP-2 OR TIMP 2 OR TIMP2)/ti,ab OR tissue inhibitor of metalloproteinase-2/de OR (Fibrotest OR Actitest OR Fibrometre OR Fibrometer OR Fibrospect OR Hepascore OR ELF OR APRI OR Forns OR Guci OR Bonacini OR Lok OR Kaul OR Obrador OR Sud OR Fortunato OR Fib-4 OR Fib 4 OR discriminant score OR PGA OR PGAA OR MDA OR glyco-cirrhote OR glyco cirrhote OR glycocirrhote)/ti,ab OR (elastograph* OR elastomet* OR fibroscan)/ti,ab OR Elasticity/de OR (ultrasonograph* OR ultrasound OR ultra-sonograph* OR ultrasound/ti,ab OR ultra sonograph* OR ultra sound)/ti,ab OR ultrasonography/de OR (tomograph* OR tomodensitomet*)/ti,ab OR (tomography, emission-computed OR Tomography, X-Ray Computed)/de OR (magnetic resonance imaging OR MRI)/ti,ab OR magnetic resonance imaging/de OR endoscop*/ti,ab OR endoscopy/de OR (respiratory test* OR breath test*)/ti,ab OR breath tests/de OR proteomic*/ti,ab OR proteomics/de OR (hypertrophic liver OR atrophic liver OR clinical exam* OR physical exam* OR palpation)/ti,ab OR palpation/de OR (angioma* OR hemangioma*)/ti,ab OR Hemangioma/de OR stiffness/ti,ab)) OR Hepatitis B/blood, diagnosis/deMaj OR (Hepatitis B/diagnosis/de AND (non invasive OR non-invasive)/ti,ab) OR Hepatitis B/enzymology, radiography, radionuclide imaging, ultrasonography/de)		
AND			
Etape 23	utility/ti OR clinical utility/ti,ab OR quality of life/ti OR QoL/ti OR (quality adjusted life year OR quality of life OR quality-adjusted life years)/deMaj OR loss of productivity/ti OR absenteeism/deMaj OR absenteeism/ti OR employment/deMaj OR employment/ti OR (productivity OR work capacity evaluation OR occupations)/deMaj OR (activities of daily living OR Apache OR sickness impact profile)/deMaj OR comorbidit*/ti OR Comorbidity/deMaj OR complicate*/ti OR complicating/ti OR complication*/ti OR disability evaluation/deMaj OR severity of illness index/deMaj OR (social adaptation OR social adjustment OR social behavior OR interpersonal relation)/deMaj OR (survival analysis OR survival rate OR survival)/deMaj OR (survival OR survive*)/ti OR mortality/deMaj OR Hepatitis B, Chronic/mortality/deMaj OR Hepatitis B, Chronic/complications/deMaj		

Annexe 4. Liste des sites internet consultés

Agence de la biomédecine
Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS)
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
AIDES
Annuaire Sécu
Association française pour l'étude du foie (AFEF)
Assurance maladie
Banque de données en santé publique (BDSP)
Catalogue et index des sites médicaux de langue française (Cismef)
Centre régional d'information et de prévention du sida (CRIPS)
Chronisanté
Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT)
Diffusion des recommandations francophones en consultation de médecine générale (drefc)
Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES)
Documentation française
Expertise collective de l'INSERM (INSERM)
Fédération nationale des observatoires régionaux de santé (FNORS)
Haute autorité de santé (HAS)
Hepatoweb
INIST - Base LARA
Inspection générale des affaires sociales (IGAS)
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES)
Institut national de veille sanitaire (INVS)
Ministère de la santé
Portail des ARS
Portail épidémiologie France
Recherchesanté
RefCISP
Réseau d'évaluation en économie de la santé (REES)
Seronet
Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF)
Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE)
SOS hépatites fédération nationale
Vidal recos
Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)

Eucomed

Société scientifique de médecine générale belge (SSMG)

Servizio Sanitario Nazionale

BMJ Clinical Evidence

British Association for Sexual Health and HIV (BASHH)

British Infection Association (BIA)

British Liver Trust (BLT)

British Society of Gastroenterology (BSG)

Centre for Effective Practice

Centre for Evidence-based Purchasing

Clinical Knowledge Summaries (CKS)

eGuidelines.co.uk

Guidelines & Audit Implementation Network (GAIN)

Health and Safety Executive Horizon Scanning

Health Protection Agency (HPA)

Hepatitis C Trust

National Audit Office

National Health Services Scotland (NHS Scotland)

National Health Services (NHS)

National Horizon Scanning Centre (NIHR)

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre (NIHR HSC)

NHS Evidence

NHS Health Technology Assessment Programme (NHS HTAP)

NHS Improvement

NHS Information Center

NHS Institute for Innovation and Improvement

Office of Health Economics

Royal College of Physicians (RCP)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

UK Department of Health (DoH)

Centre des liaisons européennes et internationales de sécurité sociale (CLEISS)

European Association for the study of the Liver (EASL)

European Center for Disease Control (ECDC)

Institute for Prospective Technological Studies (IPTS)

Alberta Heritage Foundation for Medical Research

British Columbia Ministry of Health (Alberta Innovates Health Solutions)

Canada's source for HIV and hepatitis C information (CATIE)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
Canadian Association for the Study of Liver (CASL)
Canadian Association of Gastroenterology
Canadian General Practice Services Committee
Canadian Medical Association Infobase
Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC)
College of Physicians and Surgeons of Alberta
Guidelines and Protocols Advisory Committee of British Columbia
Health Quality Ontario
Health-Evidence.ca
Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES)
Institute for Health Economics Alberta
North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
Portail canadien des pratiques exemplaires
Santé et services sociaux Québec
Toward Optimized Practice Alberta Doctors
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
American Association for Clinical Chemistry (AACC)
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)
American College of Gastroenterology
American College of Radiology (ACR)
American Gastroenterological Association (AGA)
Blue Cross Blue Shield Association
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Health Services Technology Assessment Text (HSTAT)
Infectious Diseases Society of America (IDSA)
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
Kaiser Permanente
National Institutes of Health (NIH)
NCBI Bookshelf
University of Michigan Health System
US Department of Veterans Affairs Technology Assessment Program
US Preventive Services Task Force
Adelaide Health Technology Assessment
Australasian Hepatology Association
Australasian Society for HIV Medicine (ASHM)

Australian Centre for Clinical Effectiveness

Australian Medical Services Advisory Committee (MSAC)

Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP)

Gastroenterological Society of Australia (GESA)

Hepatitis Foundation of New Zealand

Ministry of Health New Zealand

New South Wales Sexually Transmissible Infections Program Unit

New Zealand Guidelines group

New Zealand Health technology Assessment

New Zealand Society of Gastroenterology

Singapore Ministry of Health

Centre for Reviews and Dissemination

Cochrane HTA database

Guidelines International Network

International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI)

INTUTE Database

National Guideline Clearinghouse

TripDatabase

World Health Organization

World Hepatitis Alliance

Annexe 5. Questionnaire standardisé adressé aux parties prenantes

Questions pour les conseils nationaux professionnels et les sociétés savantes

1. Votre organisme a-t-il connaissance de données de pratique françaises concernant les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique sur les points suivants :
 - méthodes non invasives utilisées ;
 - spécialités des médecins prescripteurs ;
 - lieu d'exercice des médecins y ayant recours (ville/hôpital) ;
 - moment(s) de l'utilisation de ces méthodes lors la prise en charge des patients ;
 - place respective des différentes méthodes de mesure de la fibrose hépatique, qu'elles soient invasives ou non.
2. Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique font-elles partie de l'enseignement de votre spécialité ?
3. Votre organisme a-t-il connaissance de publications satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le document p. 31-32 et qui ne seraient pas citées dans le document joint ?
4. Votre organisme a-t-il connaissance de recommandations françaises publiées ou en cours de publication sur le sujet des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique, qui ne seraient pas citées dans le document de la HAS joint ?
5. Quel est le point de vue argumenté de votre organisme sur les données analysées dans le document joint ?
6. Quel est le point de vue de votre organisme sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique ? Sur quels arguments, en particulier ceux fondés sur la pratique de vos membres, s'appuie ce point de vue ?
7. Avez-vous d'autres commentaires sur le sujet ?

Question spécifique pour l'ANRS

Les recommandations que vous êtes en train d'élaborer sur l'hépatite B vont-elles traiter de l'utilisation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique ? Si oui, pourriez-vous nous indiquer la teneur de ces recommandations ? (méthodes éventuellement retenues, rationnel, modalités d'utilisation, données de pratique, ...). Pourriez-vous également nous préciser la date à laquelle les recommandations de l'ANRS seront publiées ?

Annexe 6. Études exclues de l'évaluation après lecture *in extenso*

Revue(s) systématique(s) / méta-analyse(s)

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Talwalkar <i>et al.</i> (80)	2007	FIBROSCAN	Etiologies variées sans analyse en sous-groupe
Friedrich-Rust <i>et al.</i> (81) *	2008	FIBROSCAN	Etiologies variées sans analyse en sous-groupe
Halfon <i>et al.</i> (82)	2008	FIBROTEST	Inclusion d'études : - avec taille des biopsies < 20 mm ou non précisée - rétrospectives - avec des délais entre la biopsie et la méthode non invasive non documentés
Stebbing <i>et al.</i> (83)	2010	FIBROSCAN	Etiologies variées sans analyse en sous-groupe
Poynard <i>et al.</i> (84)	2011	FIBROTEST, FIBROSCAN, hepascore, score ELF	Inclusion d'études : - avec taille des biopsies < 20 mm ou non précisée - rétrospectives - avec des délais entre la biopsie et la méthode non invasive non précisés
Tsochatzis <i>et al.</i> (85)	2011	FIBROSCAN	Etiologies variées sans analyse en sous-groupe
Chon <i>et al.</i> (86)	2012	FIBROSCAN	Inclusion d'études : - sans précision sur leur caractère prospectif ou rétrospectif - avec taille des biopsies < 20 mm - avec des délais entre la biopsie et la méthode non invasive non précisés - pas de présentation du nombre d'insuccès technique
Friedrich-Rust <i>et al.</i> (87)	2012	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>)	Inclusion d'études : - avec taille des biopsies < 20 mm - avec des délais entre la biopsie et la méthode non invasive non documentés ou > 6 mois - sans précision sur leur caractère prospectif ou rétrospectif
Jin <i>et al.</i> (88)	2012	APRI	Etiologies variées sans analyse en sous-groupe
Wang <i>et al.</i> (89)	2012	MRE et IRM de diffusion	Etiologies variées sans analyse en sous-groupe
Nierhoff <i>et al.</i> (90)	2013	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>)	Etiologies variées sans analyse en sous-groupe
Bota <i>et al.</i> (91)	2013	Elastographie en mode ARFI	Etiologies variées sans analyse en

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
		(<i>acoustic radiation force impulse</i>), FIBROSCAN	sous-groupe
Abd El Rihim <i>et al.</i> (92)	2013	FIBROSCAN, APRI	Etiologies variées sans analyse en sous-groupe
National Clinical Guideline Centre (54)	2013	Marqueurs sériques de fibrose (ex : FIBROTEST), APRI, score ELF, FIBROSCAN, spectroscopie de résonance magnétique	Inclusion d'études : - rétrospectives - avec des délais entre la biopsie et la méthode non invasive non documentés - avec taille des biopsies < 20 mm ou non précisée Exclusion des études qui n'utilisaient pas le score Metavir, Ishak ou Knodell

Etudes cliniques

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Ramadori <i>et al.</i> (93) *	1991	Acide hyaluronique, procollagène humain III	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif ou non des patients inclus, sur la taille de la biopsie, sur le délai entre le test et la biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - inclusion de patients avec signes cliniques de cirrhose - seuils diagnostiques pas précisés
Croquet <i>et al.</i> (94) *	2002	Taux de prothrombine	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - inclusion de patients avec signes cliniques de cirrhose - taille des biopsies sans précision
Hung <i>et al.</i> (95) *	2003	Echographie conventionnelle	- étude rétrospective - taille des biopsies non précisée - pas de présentation du nombre d'insuccès technique - population asiatique
Myers <i>et al.</i> (96) *	2003	FIBROTEST	- étude rétrospective pour 181 sur 223 patients (analysés ensemble) - pas de précision sur la taille des biopsies, ni sur l'expérience du pathologiste - caractère non consécutif des patients inclus

* Articles identifiés et analysés dans les précédents rapports de la HAS de 2006 et 2008 (1, 3). Certains articles sont exclus de la présente évaluation, alors qu'ils ne l'étaient pas dans les précédents rapports, en raison de l'évolution des critères de sélection appliqués.

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
			- seuils diagnostiques différents de ceux indiqués par la société commercialisant la méthode - population majoritairement africaine
Zheng <i>et al.</i> (97)	2003	Modèle de Zheng, acide hyaluronique, procollagène humain III et collagène de type IV	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - étude exploratoire - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif ou non des patients inclus, sur la taille de la biopsie, sur le délai entre le test et la biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique - patients inclus déjà traités ? - seuils diagnostiques pas précisés - pas de présentation du nombre d'insuccès technique
Zhu <i>et al.</i> (98) *	2004	Profil protéique par méthode SELDI-TOF (<i>Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight</i>)	- étude exploratoire - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif ou non des patients inclus, sur la taille de la biopsie, sur le délai entre le test et la biopsie, sur l'expérience du pathologiste, ni sur la technique de référence - seuils pas clairement précisés - population asiatique
Poon <i>et al.</i> (99) *	2005	Réseau de neurones artificiels intégrant un profil protéique par méthode SELDI-TOF (<i>Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight</i>)	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - étude rétrospective - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Wai <i>et al.</i> (100) *	2006	Taux de plaquettes, ASAT, AAR, APRI	- étude rétrospective - taille des biopsies < 20 mm (moyenne = 15,6 +/- 0,9) - population asiatique - pas de précision sur le seuil diagnostique, ni sur la valeur de Se, Sp - pas de précision sur l'expérience du pathologiste
Ganne-Carrié <i>et al.</i> (101) *	2006	FIBROSCAN	- taille des biopsies < 20 mm (≥ 10 mm) - une partie des patients inclus était déjà traités
Foucher <i>et al.</i> (102) *	2006	FIBROSCAN	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
			- taille des biopsies < 20 mm (médiane = 16,5 mm) - inclusion de patients avec signes cliniques évidents de cirrhose - test de référence (PBH) pas appliqué à tous les patients inclus (354 sur 711)
Schmilovitz-Weiss <i>et al.</i> (103) *	2006	Gammaglobulines sériques	- étude exploratoire - étude rétrospective - pas de valeur d'AUC, de Se ni de Sp - pas de précision sur le caractère consécutif ou non des patients inclus, sur la taille de la biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - délai entre le test et la biopsie parfois > 6 mois - population israélienne
Mohamadnejad <i>et al.</i> (104) *	2006	Score de Mohamadnejad	- étude exploratoire - étude rétrospective - taille des biopsies < 20 mm (≥ 10 mm) - population iranienne - pas de précision sur l'expérience du pathologiste
Chrysanthos <i>et al.</i> (105)	2006	APRI	- pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, ni sur l'expérience du pathologiste - taille biopsie < 20 mm
Kim <i>et al.</i> (106) *	2007	SPRI, ASPRI, AAR, API, APRI	- étude exploratoire - étude rétrospective - taille des biopsies sans précision (au moins 6 espaces portes) - population asiatique
Pan <i>et al.</i> (107) *	2007	Taux de plaquettes	- étude rétrospective - pas de précision sur la taille de la biopsie, sur le délai entre le test et la biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Khan <i>et al.</i> (108) *	2007	Acide hyaluronique	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif ou non des patients inclus, sur la taille de la biopsie, sur le délai entre le test et la biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Hongbo <i>et al.</i> (109) *	2007	GGT, APRI, API, ASAT et leur combinaison	- étude rétrospective - pas de précision sur le caractère consécutif ou non des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - taille des biopsies < 20 mm (≥ 10 mm) - population asiatique
Kam <i>et al.</i> (110) *	2007	Profil protéique par méthode MALDI-TOF (<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight</i>)	- étude exploratoire - étude rétrospective - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Cui <i>et al.</i> (111) *	2007	Profil protéique par méthode SELDI-TOF (<i>Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight</i>)	- test de référence différent en fonction des groupes (parfois PBH) - étude exploratoire - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif ou non des patients inclus, sur la taille de la biopsie, sur le délai entre le test et la biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - inclusion de patients avec signes cliniques de cirrhose - population asiatique
Sebastiani <i>et al.</i> (112) *	2007	APRI, FIBROTEST, AAR, score de Forn, modèle de Hui, <i>Göteborg University Cirrhosis Index</i> (GUCI)	- étude rétrospective - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - pas de précision sur l'expérience du pathologiste - seuils diagnostiques différents de ceux indiqués par la société commercialisant la méthode (FIBROTEST)
Ogawa <i>et al.</i> (113)	2007	FIBROSCAN	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - test de référence (PBH) pas appliqué à tous les patients inclus : n < 30 pour hépatite B - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif ou non des patients inclus ; ni sur la taille des biopsies - population asiatique - seuils diagnostiques pas précisés - pas de présentation du nombre d'insuccès technique
Zhao <i>et al.</i> (114) *	2007	FIBROTEST	- pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif ou non des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
			- taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - seuils diagnostiques différents de ceux indiqués par la société commercialisant la méthode - population asiatique
Fung <i>et al.</i> (115) *	2008	Modèle de Fung	- test de référence n'est pas la PBH - étude exploratoire - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude - population asiatique
Taouli <i>et al.</i> (116)	2008	IRM de diffusion (<i>diffusion weighted imaging</i>), IRM par tenseur de diffusion (<i>diffusion tensor images</i>)	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - étude exploratoire - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif ou non des patients inclus, sur la taille de la biopsie - délai entre le test et la biopsie parfois > 6 mois - test de référence (PBH) pas appliqué à tous les patients inclus
Shin <i>et al.</i> (117)	2008	APRI	- étude rétrospective - taille des biopsies < 20 mm - pas de précision sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Kim <i>et al.</i> (118)	2009	FIBROSCAN	- taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Abbattista <i>et al.</i> (119)	2008	Echographie avec agent de contraste (hexafluorure de soufre) SONOVUE / échographie conventionnelle en mode B / échographie Doppler	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe (pas de précision sur les différentes pathologies hépatiques chroniques incluses) - pas de précision sur la taille de la biopsie, sur le délai entre les tests et la biopsie, sur l'expérience du pathologiste - inclusion de patients avec signes cliniques de cirrhose - test de référence (PBH) pas appliqué à tous les patients inclus
Huwart <i>et al.</i> (120)	2008	Elastographie par résonance magnétique (<i>MR elastography</i>), FIBROSCAN, APRI	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - inclusion de patients avec signes cliniques de cirrhose - taille des biopsies < 20 mm

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Wong <i>et al.</i> (121)	2008	FIBROSCAN	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - population asiatique - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - pas de précision sur l'expérience du pathologiste
Tatsumi <i>et al.</i> (122)	2008	FIBROSCAN, APRI, Elastographie tissulaire en temps réel (<i>real time tissue elastography</i> ou HI-RTE)	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, ni sur le délai entre les tests et la biopsie - pas de présentation du nombre d'insuccès technique (imagerie) - population asiatique
Marcellin <i>et al.</i> (123) *	2009	FIBROSCAN	Taille des biopsies < 20 mm (moyenne = 16 mm +/- 6)
Bottero <i>et al.</i> (124)	2009	FIBROTEST, FIBROMETRE, Hepascore, modèle de Zeng, SHASTA, score de Forn, FIB-4, AAR, acide hyaluronique, APRI, modèle de Hui	- taille des biopsies < 20 mm (moy = 17 ; SD = 7,3 ; étendue [2-35]) - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - inclusion de patients traités - seuils diagnostiques différents de ceux indiqués par la société commercialisant la méthode (FIBROTEST, FIBROMETRE)
Lee <i>et al.</i> (125)	2009	P2/MS	- étude rétrospective - étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus - population asiatique
Mallet <i>et al.</i> (126)	2009	FIB-4, APRI, FIBROTEST	- étude rétrospective - taille des biopsies < 20 mm - 40 % des patients inclus sont mahorais
Kim <i>et al.</i> (127)	2009	AAR, API, APRI, FIBROSCAN	- taille des biopsies non précisée - population asiatique
Chan <i>et al.</i> (128)	2009	FIBROSCAN	- taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Wang <i>et al.</i> (129)	2009	FIBROSCAN, échographie Doppler	- taille des biopsies < 20 mm (≥ 10 mm) - population asiatique

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Friedrich-Rust <i>et al.</i> (130)	2009	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>), FIBROSCAN, FIBROTEST, APRI	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - étude exploratoire (élastographie ARFI) - comparateur de référence n'est pas la biopsie pour 16 patients - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude - caractère consécutif pour une partie seulement des patients inclus - délai entre biopsie et tests supérieur à 6 mois pour certains patients - taille des biopsies < 20 mm (moyenne = 22,9 mm +/- 9,4) - inclusion de patients avec signes cliniques de cirrhose
Friedrich-Rust <i>et al.</i> (131)	2009	FIBROSCAN, FIBROTEST, élastographie tissulaire en temps réel (<i>real time tissue elastography</i> ou HI-RTE)	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude - comparateur de référence n'est pas la biopsie pour 22 patients - taille des biopsies < 20 mm (≥ 10 mm) - délai entre biopsie et tests supérieur à 6 mois pour certains patients - inclusion de patients avec signes cliniques de cirrhose
Sandrasegaran <i>et al.</i> (132)	2009	IRM pondérée en diffusion (<i>Diffusion-Weighted MRI</i>)	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - étude rétrospective - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur la taille des biopsies - inclusion de patients transplantés
Poon <i>et al.</i> (133)	2009	Profil protéique (N-glycanes sériques) par méthode MALDI-TOF (<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight</i>)	- étude exploratoire - N (hépatite B) < 30 - forme éditoriale réduite ne permettant pas d'obtenir toutes les informations nécessaires - population asiatique
Staub <i>et al.</i> (134)	2009	Echographie avec agent de contraste (hexafluorure de soufre) SONOVUE	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Gailhouste <i>et al.</i> (135)	2010	Microscopie multiphotonique avec génération de second harmonique (<i>second harmonic generation</i> – SHG)	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur le délai entre test et biopsie
Parsian <i>et al.</i> (136)	2010	Acide hyaluronique, laminine	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, sur l'expérience du pathologiste, ni sur le délai entre test et biopsie - population iranienne
Kim <i>et al.</i> (137)	2010	P2/MS, APRI, API, AAR, SPRI, ASPRI, FIB-4	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude - taille des biopsies < 20 mm (moyenne = 21,5 mm +/- 5,2) - population asiatique
Li <i>et al.</i> (138)	2010	Echographie avec agent de contraste (hexafluorure de soufre) SONOVUE	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur le caractère consécutif des patients inclus - comparateur de référence n'est pas la biopsie pour 45 patients - inclusion de patients avec signes cliniques de cirrhose - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Bonnard <i>et al.</i> (139)	2010	FIBROSCAN, FIB-4, APRI, FIBROTEST, FIBROMETRE	- taille des biopsies < 20 mm (moyenne = 21 mm +/- 6) - une partie des patients inclus était déjà traités - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur le caractère consécutif des patients inclus - délai entre biopsie et tests supérieur à 6 mois pour certains patients - seuils diagnostiques différents de ceux indiqués par la société commercialisant la méthode (FIBROTEST, FIBROMETRE) - population africaine

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Zhou <i>et al.</i> (140)	2010	Score S, score de Forn, <i>Shanghai Liver Fibrosis Group's index</i> (SLFG), APRI, Hepascore, FIBROMETRE, modèle de Hui	- étude exploratoire (index S) - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - pas de précision sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Kim <i>et al.</i> (141)	2010	FIB-4, AAR, API, APRI, SPRI, ASPRI	- taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude - population asiatique
Kim <i>et al.</i> (142)	2010	Modèle LSPI	- étude exploratoire - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Kim <i>et al.</i> (143)	2010	FIBROSCAN	- taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - pas de présentation du nombre d'insuccès technique - population asiatique
Wang <i>et al.</i> (144)	2010	Réseau de neurones artificiels intégrant des dosages biologiques sanguins usuels et l'âge	- étude rétrospective - étude exploratoire - taille des biopsies < 20 mm (≥ 10 mm) - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Wong <i>et al.</i> (145)	2010	FIBROSCAN, APRI, FIB-4, score de Forn, modèle de Hui, FibroIndex	- taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - pas de présentation du nombre d'insuccès technique (imagerie) - population asiatique
Takahashi <i>et al.</i> (146)	2010	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>), APRI, score de Forn, FIB-4	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, ni sur le délai entre test et biopsie - population asiatique
Zhang <i>et al.</i> (147)	2010	Facteurs de croissance du tissu conjonctif (<i>connective tissue growth factor</i> ou CTGF), acide hyaluronique, procollagène humain III et collagène de type IV, laminine, APRI	- étude exploratoire (CTGF) - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Ishibashi <i>et al.</i> (148)	2010	Echographie de contraste avec SONAZOID, APRI, FIB-4	- étude exploratoire (échographie de contraste avec SONAZOID) - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - inclusion de patients avec signes cliniques de cirrhose - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus - pas de présentation du nombre d'insuccès technique - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Forestier <i>et al.</i> (149)	2010	FIBROSCAN, APRI, test respiratoire à l'aminopyrine, clairance plasmatique du vert d'indocyanine	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - inclusion de patients avec signes cliniques de cirrhose - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, sur la taille des biopsies, sur le délai entre test et biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - comparateur de référence n'est pas la biopsie pour tous les patients
Boursier <i>et al.</i> (150)	2010	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>), FIBROSCAN	- hépatite B ? - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - comparateur de référence n'est pas la biopsie - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus - seuils diagnostiques pas précisés
Boozari <i>et al.</i> (151)	2010	Echographie conventionnelle, FIBROSCAN	- étude exploratoire (vitesse de l'onde ultrasonore par écho conventionnelle) - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - délai entre biopsie et tests supérieur à 6 mois pour certains patients
Sugimoto <i>et al.</i> (152)	2010	Echographie de contraste avec <i>micro-flow imaging</i>	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur la taille des biopsies - population asiatique
Fung <i>et al.</i> (153)	2010	FIBROSCAN	- inclusion de patients traités ou futurs transplantés - comparateur de référence n'est pas la

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
			biopsie pour tous les patients - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Myers <i>et al.</i> (154)	2010	FIBROSCAN	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - taille des biopsies < 20 mm
Wu <i>et al.</i> (155)	2010	APRI, FIB-4, score de Forn, <i>Shanghai Liver Fibrosis Group's index</i> (SLFG), Hepascore, FIBROMETRE	- étude rétrospective - taille des biopsies < 20 mm (moyenne 18,2 +/- 3,4 mm) - pas de précision sur le délai entre test et biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Sporea <i>et al.</i> (156)	2010	FIBROSCAN	- pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude - pas de présentation du nombre d'insuccès technique
Goertz <i>et al.</i> (157)	2010	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>)	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, ni sur le délai entre test et biopsie - seuils diagnostiques pas précisés
Li <i>et al.</i> (158)	2010	Scanner multidétecteur à acquisition spiralee	- étude exploratoire - comparateur de référence n'est pas la biopsie pour 24 patients - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude - patients présentant des signes cliniques de cirrhose - taille de biopsie non précisée - pas de présentation du nombre d'insuccès technique - population asiatique
Lee <i>et al.</i> (159)	2010	PAHA	- étude exploratoire - taille biopsie < 20 mm (>15 mm) - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le délai entre tests et biopsie, ni sur

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
			l'expérience du pathologiste - population asiatique
Lee <i>et al.</i> (160)	2010	score PP, FIBROSCAN, APRI, FIB-4, score de Forn, propeptide N- terminal du procollagène de type III (PIIINP), score ELF	- étude exploratoire (score PP) - étiologies variées sans analyse en sous-groupe pour les tests biologiques - taille biopsie < 20 mm (> 10 mm) - population asiatique
Degos <i>et al.</i> (161)	2010	FIBROSCAN, FIBROMETRE, FIBROTEST, APRI, Hepascore	- taille biopsie < 20 mm (médiane = 16 mm) - patients présentant des signes cliniques de cirrhose - inclusion de patients traités
Cheong <i>et al.</i> (162)	2011	Score SF, APRI, score de Forn, FIB-4, score ELF, modèle de Zeng	- étude exploratoire (score SF) - taille biopsie < 20 mm (> 10 mm) - seuils diagnostiques pas précisés pour patients avec VHB - pas de précision sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Castéra <i>et al.</i> (163)	2011	FIBROSCAN, FIBROTEST, APRI	- pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, ni sur le délai entre tests et biopsie - taille des biopsies < 20 mm (moyenne = 22,6 mm +/- 8)
Zhu <i>et al.</i> (164)	2011	FIBROSCAN, APRI, FIB-4	- taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Tang <i>et al.</i> (165)	2011	Echographie de contraste avec <i>Definity</i>	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - pas de précision sur la taille des biopsies, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Seto <i>et al.</i> (166)	2011	Score PAPAS	- étude exploratoire - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm pour 33 patients) - population asiatique
Stibbe <i>et al.</i> (167)	2011	FIBROSCAN, FIBROTEST, FIB-4, APRI, acide hyaluronique, tests respiratoires à la méthacétine et au galactose	Pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur le caractère consécutif des patients inclus

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Ebinuma <i>et al.</i> (168)	2011	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>), FIBROSCAN	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus - population asiatique
Wang <i>et al.</i> (169)	2011	Elastographie par résonance magnétique (<i>MR elastography</i>), IRM de diffusion (<i>Diffusion-Weighted Imaging</i>)	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - délai entre biopsie et tests supérieur à 6 mois pour certains patients - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, ni sur l'expérience du pathologiste
Macías-Rodríguez <i>et al.</i> (170)	2011	Echographie Doppler	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - pas de précision sur l'expérience du pathologiste - pas de présentation du nombre d'insuccès technique
Motosugi <i>et al.</i> (171)	2011	IRM de contraste avec acide gadoxétique, APRI	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - étude rétrospective - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, ni sur l'expérience du pathologiste - pas de présentation du nombre de résultats ininterprétables ou d'insuccès technique (imagerie) - population asiatique
Lee <i>et al.</i> (172)	2011	Score HALF	- étude exploratoire - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Lee <i>et al.</i> (173)	2011	AAR, APRI, API, score de Pohl, modèle de Lok, score MELD (<i>model for end stage liver disease</i>), CDS (<i>cirrhosis discriminant score</i>), AARP	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, sur la taille des biopsies, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Raoufy <i>et al.</i> (174)	2011	Réseau de neurones artificiels intégrant des dosages biologiques sanguins usuels et	- étude exploratoire - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
		l'âge	sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, sur le délai entre tests et biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - population iranienne
Toshima <i>et al.</i> (175)	2011	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>) avec <i>virtual touch tissue quantification</i> , acide hyaluronique, APRI, collagène de type IV	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - test de référence n'est pas la PBH (chirurgie de patients avec CHC ou transplantés) - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude - pas de présentation du nombre d'insuccès technique (imagerie) - population asiatique
Lesmana <i>et al.</i> (176)	2011	FIBROSCAN, APRI	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur le délai entre tests et biopsie - taille biopsie < 20 mm (> 15 mm) - pas de présentation du nombre d'insuccès technique (imagerie) - population asiatique
Piscaglia <i>et al.</i> (177)	2011	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>) avec <i>virtual touch tissue quantification</i>	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur l'expérience du pathologiste
Cho <i>et al.</i> (178)	2011	FIBROSCAN	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude - population asiatique
Sporea <i>et al.</i> (179)	2011	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>), FIBROSCAN	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - comparateur de référence n'est pas la biopsie pour 23 patients - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur la taille des biopsies - patients présentant des signes cliniques de cirrhose
Sebastiani <i>et al.</i> (48)	2011	AAR, APRI, score de Forn, modèle de Lok, FIB-4, taux de plaquettes, FIBROTEST-FIBROSURE	- étude rétrospective - taille des biopsies < 20 mm (moyenne 17,7 +/- 8,4 mm) - pas de précision sur l'expérience du pathologiste
Kim <i>et al.</i> (180)	2012	score ELF, FIBROTEST,	- seuils diagnostiques différents de

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
		FIBROSCAN	- ceux indiqués par la société commercialisant la méthode (FIBROTEST et score ELF) - pas de présentation du nombre d'insuccès technique (imagerie) - population asiatique
Kim <i>et al.</i> (181)	2012	FIBROTEST, FIBROSCAN	- seuils diagnostiques différents de ceux indiqués par la société commercialisant la méthode (FIBROTEST) - pas de présentation du nombre d'insuccès technique (imagerie) - population asiatique
Verveer <i>et al.</i> (182)	2012	FIBROSCAN	- certains patients inclus étaient traités (n=6) - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus
Chen <i>et al.</i> (183)	2012	FIBROSCAN	- pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Crespo <i>et al.</i> (184)	2012	FIBROSCAN, élastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>), score ELF	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - taille biopsie < 20 mm (> 15 mm) - inclusion de patients transplantés
Bahl <i>et al.</i> (185)	2012	IRM double contraste	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - étude rétrospective - N (hépatite B) < 30 - délai entre biopsie et tests parfois supérieur à 6 mois - pas de précision sur la taille des biopsies - comparateur de référence n'est pas la biopsie pour certains patients (explantation du foie) - inclusion de patients transplantés - pas de présentation du nombre d'insuccès technique
Chen <i>et al.</i> (186)	2012	IRM de contraste avec un dérivé du gadopentetate de diméglumine (Gd-EOB-DTPA)	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - taille des biopsies < 20 mm - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - seuils diagnostiques pas précisés

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
			- pas de présentation du nombre d'insuccès technique - population asiatique
Reiberger <i>et al.</i> (187)	2012	FIBROSCAN	- hépatite B ? - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - taille des biopsies < 20 mm (≥ 10 mm) - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus
Lutz <i>et al.</i> (188)	2012	Echographie Doppler, FIBROSCAN	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - taille des biopsies sans précision (au moins 8 espaces portes) - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus
Colombo <i>et al.</i> (189)	2012	FIBROSCAN, élastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>), élastographie tissulaire en temps réel (<i>real time tissue elastography</i> ou HI-RTE)	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - délai entre biopsie et tests parfois supérieur à 6 mois - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, ni sur l'expérience du pathologiste
Zhang <i>et al.</i> (190)	2012	Réseau de neurones artificiels intégrant des données obtenues par échographie duplex	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - pas de précision sur le caractère prospectif ou rétrospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, sur le délai entre tests et biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - pas de présentation du nombre d'insuccès technique - population asiatique
Godfrey <i>et al.</i> (191)	2012	Elastographie par résonance magnétique (<i>MR elastography</i>), spectroscopie de résonance magnétique du phosphore 31 (<i>³¹P MR spectroscopy</i>)	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur la taille des biopsies
Cheong <i>et al.</i> (192)	2012	Score PHP	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - taille des biopsies < 20 mm (≥ 10 mm) - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Chen <i>et al.</i> (193)	2012	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>), APRI, <i>spleen size index</i>	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Wahl <i>et al.</i> (194)	2012	FIBROSCAN, score ELF	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - taille des biopsies < 20 mm - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste
Piao <i>et al.</i> (195)	2012	Facteurs de croissance du tissu conjonctif (<i>connective tissue growth factor</i> ou CTGF)	- étude exploratoire - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur le caractère consécutif des patients inclus, sur le délai entre le test et la biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - taille des biopsies < 20 mm (> 15 mm) - seuils diagnostiques pas précisés - population asiatique
Yoon <i>et al.</i> (196)	2012	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>), APRI	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - taille des biopsies < 20 mm (≥ 10 mm) - population asiatique
Wang <i>et al.</i> (197)	2012	Elastographie tissulaire en temps réel (<i>real time tissue elastography</i> ou HI-RTE)	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur la taille des biopsies - patients présentant des signes cliniques de cirrhose - comparateur de référence n'est pas la biopsie pour 18 patients - pas de présentation du nombre d'insuccès technique - population asiatique
Rustogi <i>et al.</i> (198)	2012	Elastographie par résonance magnétique (<i>MR elastography</i>)	- patients inclus non atteints d'hépatite B chronique - étude rétrospective - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - taille biopsie < 20 mm (moyenne = 20,8 +/- 2 mm) - pas de précision sur l'expérience du pathologiste - délai entre biopsie et test parfois supérieur à 6 mois - pas de présentation du nombre d'insuccès technique
Li <i>et al.</i> (199)	2012	Acide hyaluronique, laminine	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
			sur le caractère consécutif des patients inclus - taille des biopsies < 20 mm (> 10 mm) - pas de précision sur le délai entre le test et la biopsie - population asiatique
Suk <i>et al.</i> (200)	2012	Modèles logit de Suk (un avec variables issues de prélèvements d'une veine hépatique, l'autre de prélèvements d'une veine périphérique), APRI, AAR, acide hyaluronique, haptoglobine, métalloprotéinases matricielles II (MMP2), propeptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP), inhibiteur tissulaire de métalloprotéinases matricielles type-1 (TIMP1), apolipoprotéine A1	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille de la biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - seuils diagnostiques pas précisés - population asiatique
Ye <i>et al.</i> (201)	2012	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>)	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur le caractère consécutif des patients inclus - pas de test de référence (biopsie) pour 138 patients - patients présentant des signes cliniques de cirrhose - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Xie <i>et al.</i> (202)	2012	Elastographie tissulaire en temps réel (<i>real time tissue elastography</i> ou HI-RTE), APRI, score de Forn	- pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille de la biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - pas de présentation du nombre d'insuccès technique - population asiatique
Raftopoulos <i>et al.</i> (203)	2012	Hepascore, FIBROTEST, APRI, modèle de Zeng et score de Mohamadnejad	- recrutement prospectif des patients mais des données cliniques non précisées ont été collectées rétrospectivement - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - seuils diagnostiques différents de ceux indiqués par la société commercialisant la méthode (FIBROTEST) - taille biopsie < 20 mm (moyenne = 21 mm +/- 9,7)

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Cardoso <i>et al.</i> (204)	2012	FIBROSCAN	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude - taille biopsie < 20 mm (moyenne = 19,7 mm +/- 6,4)
Chen <i>et al.</i> (205)	2012	FIBROSCAN	- taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Chen <i>et al.</i> (206)	2013	Vibrométrie ultrasonore à dispersion des ondes de cisaillement (<i>shear wave dispersion ultrasound vibrometry</i> - SDUV)	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - N (hépatite B) < 30 - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille de la biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - pas de présentation du nombre d'insuccès technique
Tosun <i>et al.</i> (207)	2013	IRM de diffusion (<i>diffusion-Weighted Imaging</i>), IRM par tenseur de diffusion (<i>diffusion tensor images</i>)	- étude exploratoire - étiologies variées sans analyse en sous-groupe - pas de précision sur la taille de la biopsie - pas de calcul des performances diagnostiques des tests - pas de présentation du nombre d'insuccès technique - population turque
Chen <i>et al.</i> (208)	2013	RPR	- étude exploratoire - étude rétrospective - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Wang <i>et al.</i> (209)	2013	Modèle de Wang, FIB-4, score de Forn, APRI, score S	- étude exploratoire - étude rétrospective - taille des biopsies < 20 mm (≥ 10 mm) - pas de précision sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Gümüşay <i>et al.</i> (210)	2013	Acide hyaluronique, propeptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP), inhibiteur tissulaire de métalloprotéinases matricielles type-1 (TIMP-1), score ELF, APRI, FIB-4, OELF (<i>original</i>)	- pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus - population turque

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
		European liver fibrosis), score PP	
Xun <i>et al.</i> (211)	2013	Antigènes quantitatifs de surface de l'hépatite B (qHBsAg), gamma glutamyl transférase / antigènes quantitatifs de surface de l'hépatite B (GqHBsR), APRI, FIB-4	- étude exploratoire - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - pas de précision sur le délai entre tests et biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - population asiatique
Chen <i>et al.</i> (212)	2013	FIBROTEST, acide hyaluronique, propeptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP), collagène de type IV, laminine	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, ni sur l'expérience du pathologiste - taille des biopsies < 20 mm (> 16 mm) - seuils diagnostiques différents de ceux indiqués par la société commercialisant la méthode (FIBROTEST) - population asiatique
Goyal <i>et al.</i> (213)	2013	FIBROSCAN	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur l'expérience du pathologiste - taille des biopsies < 20 mm (≥ 15 mm) - population asiatique
Ceylan <i>et al.</i> (214)	2013	Modèle de Ceylan, modèle de Hui, score de Mohamadnejad, APRI, FIB-4, FibroIndex, AAR	- étude rétrospective - étude exploratoire - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, ni sur l'expérience du pathologiste - population turque
Cassinotto <i>et al.</i> (215)	2013	Elastographie en mode ARFI (<i>acoustic radiation force impulse</i>), FIBROSCAN, FIBROTEST	- étiologies variées sans analyse en sous-groupe - taille des biopsies < 20 mm (médiane = 25 mm, étendue : 10 – 51 mm)
Celikbilek <i>et al.</i> (216)	2013	APRI, ratio neutrophiles/lymphocytes	- étude partiellement exploratoire (rapport neutrophiles/lymphocytes) - étude rétrospective - pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, ni sur le délai entre tests et biopsie - population turque
Leroy <i>et al.</i> (217)	2014	FIBROTEST, FIBROMETRE, Hepascore	- taille des biopsies < 20 mm (moyenne = 24,9 mm $\pm$ 7,3) - seuils diagnostiques différents de ceux indiqués par la société commercialisant la méthode (FIBROTEST, FIBROMETRE)

Auteur	Année	Méthodes non invasives étudiées	Motif(s) principal(aux) d'exclusion
Cao <i>et al.</i> (218)	2013	Profil protéique par méthode MALDI-TOF (<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight</i>)	- étude exploratoire - test de référence différent en fonction des groupes (parfois PBH) - patients présentant des signes cliniques de cirrhose - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, sur la taille des biopsies, sur le délai entre tests et biopsie, ni sur l'expérience du pathologiste - seuils diagnostiques pas clairement précisés - population asiatique
Hsu <i>et al.</i> (219)	2013	Score HB-F, AAR, FIB-4, <i>Fibrosis index</i> , APRI, FibroIndex	- étude exploratoire (score HB-F) - pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille des biopsies, ni sur l'expérience du pathologiste - seuils diagnostiques pas précisés - population asiatique
Shrivastava <i>et al.</i> (220)	2013	APRI, FIB-4, score de Forn	- pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur l'expérience du pathologiste - taille des biopsies < 20 mm - population asiatique

Annexe 7. Les différentes méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique identifiées dans la littérature analysée

Dans la littérature analysée, il a été identifié 85 méthodes ou groupes de méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique différentes, si l'on ne considère que celles pour lesquelles des valeurs de performance diagnostique étaient calculées. Il est à noter qu'une même étude pouvait traiter de plusieurs méthodes simultanément. Les méthodes non invasives les plus fréquemment étudiées sont le FIBROSCAN (46 études), l'APRI (44 études), le FIB-4 (20 études), le FIBROTEST (18 études) et l'élastographie en mode ARFI (14 études).

Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique	Composantes
AAR	ASAT, ALAT
AARP	AAR, taux de plaquettes
Acide hyaluronique	
Antigènes quantitatifs de surface de l'hépatite B (qHBsAg)	
API	Age, taux de plaquettes
Apolipoprotéine A1	
APRI	ASAT, taux de plaquettes
ASAT	
ASPRI	Age, taille de la rate, taux de plaquettes
CDS (<i>cirrhosis discriminant score</i>)	Taux de plaquettes, ALAT, ASAT, temps de prothrombine, présence d'ascite, présence d'angiomes stellaires
Clairance plasmatique du vert d'indocyanine	
Collagène de type IV	
Echographie de contraste (produits variés)	
Echographie conventionnelle	
Echographie Doppler	
Elastographie en mode ARFI (avec ou sans <i>virtual touch tissue quantification</i>)	
Elastographie par résonance magnétique	
Elastographie tissulaire en temps réel	
Facteurs de croissance du tissu conjonctif	
FIB-4	Age, ASAT, taux de plaquettes, ALAT
FibroIndex	Taux de plaquettes, ASAT, gammaglobulines
FIBROMETRE	Taux de plaquettes, taux de prothrombine, ASAT, alpha-2-macroglobuline, acide hyaluronique, urée, âge
FIBROSCAN	
<i>Fibrosis index</i>	Plaquettes, albumine
FIBROTEST	Alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubinémie totale, gamma-

Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique	Composantes
	glutamyl transpeptidase, sexe, âge
Gammaglobulines sériques	
GGT	
Gamma glutamyl transférase / antigènes quantitatifs de surface de l'hépatite B (GqHBsR)	
<i>Göteborg University Cirrhosis Index</i> (GUCI)	ASAT, taux de prothrombine, INR, taux de plaquettes
Haptoglobine	
Hepascore	Age, sexe, alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique, bilirubinémie totale, gamma-glutamyltransférase
Inhibiteur tissulaire de métalloprotéinases matricielles type-1	
IRM de contraste	
IRM de diffusion	
IRM double contraste	
IRM par tenseur de diffusion	
IRM pondérée en diffusion	
Laminine	
Métalloprotéinases matricielles II	
Microscopie multiphotonique avec génération de second harmonique	
Modèle de Ceylan	Albumine, temps de prothrombine, taux de plaquettes, volume plaquettaire moyen, indice de distribution des plaquettes
Modèle de Fung	Taux de plaquettes, gamma-glutamyltransférase, ASAT, alpha-foetoprotéine
Modèle de Hui	Indice de masse corporelle, taux de plaquettes, sérum-albumine, bilirubine totale
Modèle de Lok	Taux de plaquettes, ASAT, ALAT, INR
Modèle de Wang	Age, sexe, taux de plaquettes, cholestérol total, gamma-glutamyltransférase, temps de prothrombine
Modèle de Zeng	Alpha2-macroglobuline, âge, gamma-glutamyltransférase, acide hyaluronique
Modèle de Zheng	Echographie Doppler, acide hyaluronique, procollagène humain III, collagène de type IV
Modèles logit de Suk	Métalloprotéinases matricielles II et haptoglobine (prélèvement dans veine hépatique) ; acide hyaluronique et haptoglobine (prélèvement dans veine périphérique)
Modèle LSPI	Elasticité du foie, diamètre splénique, taux de plaquettes
OELF (<i>original european liver fibrosis</i>)	Age, acide hyaluronique, propeptide N-terminal du procollagène de type III, inhibiteur tissulaire de

Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique	Composantes
	métalloprotéinases matricielles type-1
PAHA	Taux de plaquettes, ASAT, haptoglobine, Apo-A1
P2/MS	Taux de plaquettes, pourcentage de monocytes, pourcentage de neutrophiles segmentés
Procollagène humain III	
Profil protéique par méthode MALDI-TOF	N-glycanes
Profil protéique par méthode SELDI-TOF	
Propeptide N-terminal du procollagène de type III	
Ratio neutrophiles/lymphocytes	Taux de neutrophiles, taux de lymphocytes
Réseau de neurones artificiels intégrant des dosages biologiques sanguins usuels et l'âge	ASAT, ALAT, plaquettes, gamma-glutamyltransférase, albumine, bilirubine totale, cholinestérase, taux de globules rouges, taux de globules blancs, temps de prothrombine, INR
Réseaux de neurones artificiels intégrant un profil protéique par méthode SELDI-TOF	Données protéomiques, seules ou associées à ALAT, protéine totale, bilirubine totale, hémoglobine
Réseau de neurones artificiels intégrant des données obtenues par échographie duplex	Changements pathologiques du parenchyme hépatique, épaisseur de la rate, tracé Doppler du flux veineux sus-hépatique, indice de pulsatilité de l'artère hépatique, <i>damping index</i> du tracé Doppler du flux veineux sus-hépatique
RPR	Indice de distribution des globules rouges, plaquettes
Scanner multidétecteur à acquisition spiralée	
Score de Forn	Plaquettes, gamma-glutamyltransférase, âge, cholestérol
Score de Mohamadnejad	ADN VHB, phosphatase alcaline, albumine, plaquettes
Score de Pohl	ASAT, ALAT, plaquettes
Score ELF	Age, acide hyaluronique, propeptide N-terminal du procollagène de type III, inhibiteur tissulaire de métalloprotéinases matricielles type-1
Score HALF	Haptoglobine, apolipoprotéine A1, alpha 2-macroglobuline, élasticité du foie
Score HB-F	Age, ASAT, ALAT, plaquettes, prolongation du temps de prothrombine
Score MELD	Bilirubine totale, INR, créatinine
Score PAPAS	Plaquettes, âge, phosphatase alcaline, alpha-foetoprotéine, ASAT
Score PHP	Plaquettes, acide hyaluronique, propeptide N-terminal du procollagène de type III
Score PP	Propeptide N-terminal du procollagène de type III, plaquettes
Score S	Gamma glutamyl transférase, plaquettes, albumine
Score SF	Gamma glutamyl transférase, haptoglobine, alpha-2

Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique	Composantes
	macroglobuline, métalloprotéinases matricielles II, inhibiteur tissulaire de métalloprotéinases matricielles type-1
<i>Shanghai Liver Fibrosis Group's index</i>	Alpha-2 macroglobuline, âge, gamma glutamyl tranférase, acide hyaluronique
SHASTA	Acide hyaluronique, albumine, ASAT
Spectroscopie de résonance magnétique du phosphore 31	
<i>Spleen size index</i>	Largeur, longueur, épaisseur de la rate
SPRI	Taille de la rate, plaquettes
Taux de plaquettes	
Taux de prothrombine	
Test respiratoire à l'aminopyrine	
Test respiratoire à la méthacétine	
Test respiratoire au galactose	
Vibrométrie ultrasonore à dispersion des ondes de cisaillement	

Annexe 8. Grille du QUADAS-2 appliquée aux études incluses

DOMAINE 1 : POPULATION D'ETUDE	
Risque de biais	L'inclusion des sujets était-elle consécutive ou aléatoire ? Un schéma d'étude cas-témoin a-t-il été évité ? Des exclusions inappropriées ont-elles été évitées ?
Applicabilité	Le type de patients inclus et le cadre de l'étude correspondent-ils à la question de l'évaluation ?
DOMAINE 2 : TEST A EVALUER	
Risque de biais	Le test à évaluer a-t-il été interprété en <i>insu</i> du test de référence ? Le seuil diagnostique a-t-il été prédéfini ?
Applicabilité	Le test à évaluer, sa réalisation ou son interprétation correspondent-ils à la question de l'évaluation ?
DOMAINE 3 : TEST DE REFERENCE	
Risque de biais	Le test de référence permet-il de classer correctement chaque sujet ? Le test de référence a-t-il été interprété en <i>insu</i> du test à évaluer ?
Applicabilité	L'état de santé, tel qu'il est défini par le test de référence, correspond-il à la question de l'évaluation ?
DOMAINE 4 : PROCEDURE DE VERIFICATION	
Risque de biais	Le délai écoulé entre l'application du test à évaluer et du test de référence est-il acceptable ? Le même test de référence a-t-il été réalisé chez tous les patients ? Tous les patients ont-ils été inclus dans l'analyse ?

Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36 (76).

Annexe 9. Réponses des parties prenantes à la consultation mise en œuvre par la HAS

Réponse de l'ANRS



Paris le 20 février 2014

Réponse de l'ANRS au Questionnaire de la HAS concernant les recommandations sur les tests non invasifs de fibrose dans l'hépatite chronique B

1) Méthodologie de réalisation des recommandations

a. Questions traitées

Un chapitre du « rapport de recommandations pour la prise en charge des hépatites B et C » qui est réalisé sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF et doit être remis à madame la Ministre de la santé le 19 mai 2014, est dédié au diagnostic non invasif de la fibrose dans les hépatites virales chroniques B et C. Les performances de ces tests (tests sanguins et élastométrie) pour le diagnostic et le suivi des patients atteints d'hépatite chronique B y sont détaillées, de même que les spécificités observées dans l'hépatite B par rapport à l'hépatite C. La valeur pronostique des tests non invasifs sur les événements hépatiques et la survie des patients atteints d'hépatite B, l'intérêt des tests pour la surveillance du traitement antiviral et la question de la co-infection VIH-VHB sont également abordés.

b. Modalités de sélection bibliographique

Les modalités de sélection bibliographique ont été habituelles et ont fait intervenir les moteurs de recherche (Medline) avec les principaux mots-clés « hepatitis B, HBV, fibrosis, cirrhosis, non-invasive tests, diagnostic tests, prognostic tests, transient elastography, liver stiffness, fibrotest, fibrometer, APRI, hepascor ». Les résumés présentés ces trois dernières années aux congrès de l'AASLD et de l'EASL ont été évalués. Les membres du groupe de travail ont été interrogés sur leur connaissance de publication en cours de publication dans le domaine. La sélection initiale des publications est très similaire à celle présentée dans le document de la HAS.

c. Groupes de travail

La liste des membres du groupe de travail du chapitre « tests non invasifs de fibrose » du rapport « Hépatites » est présentée dans l'Annexe 1 ci jointe. Tous sont fortement impliqués dans des programmes de recherche concernant la fibrose hépatique et possèdent des publications internationales sur le sujet. Cinq de ces membres (VL, VDL, JB, JG, FC) font

1

partie du groupe de travail « ARDENT » de l'AFEF chargé de proposer une nouvelle grille de qualité méthodologique pour les études diagnostiques sur les tests de fibrose. Les concepteurs des tests ont été exclus du groupe de travail. Le coordinateur du groupe de travail (VL) n'a aucun lien d'intérêt avec les firmes commercialisant les tests.

2) Calendrier de mise à disposition des recommandations

Mars 2014 afin que les recommandations de la HAS puissent être incluses dans le rapport de recommandations pour la prise en charge des hépatites B et C.

3) Point de vue de l'ANRS sur les publications sélectionnées dans le rapport intermédiaire de la HAS

La principale remarque concerne non pas le nombre d'études initialement sélectionnées (qui paraît exhaustif), mais le très faible nombre d'études finalement incluses pour l'analyse (2 sur 129). Les critères d'exclusion des études paraissent pour le groupe de travail beaucoup trop stricts. Par exemple, l'exclusion des études ayant inclus des biopsies < 20 mm n'est pas appropriée. Le deuxième facteur d'exclusion concerne les seuils utilisés, différents de ceux proposés par le constructeur, alors que ces seuils ont bien été évalués et validés. En résumé, l'étude de la validation des tests non invasifs dans l'hépatite B, implique pour le groupe de travail, la prise en considération d'un plus grand nombre d'études, en attribuant une note méthodologique selon les grilles actuelles STARD et QUADAS. Les études pronostiques (par exemple de Ledinghen et al, Alimentary 2013) devraient être également prises en compte. Des études complémentaires sont toutefois nécessaires pour mieux définir les performances de la combinaison des tests entre eux (par exemple test sanguins et élastométrie), comme cela a été fait dans l'hépatite C.

Le groupe de travail estime en tout état de cause que le niveau de preuve est aujourd'hui suffisant pour recommander l'utilisation de ces tests.

4) Données de pratique française sur les méthodes non invasives dans l'hépatite B

Les tests sanguins et l'élastométrie sont aujourd'hui largement utilisés par les hépatologues et les infectiologues dans l'hépatite chronique B. Par exemple, dans l'étude de l'INVS sur la prise en charge de l'hépatite B entre 2009 et 2012 dans les centres de référence français portant sur une population de 1520 malades, une évaluation de la fibrose par élastométrie hépatique avait été effectuée dans 81% des cas.

Annexe 1 – Groupe de travail tests non invasifs de fibrose

Coordinateur

V Leroy, Grenoble

Comité de pilotage

V de Lédighen, Bordeaux

J Boursier, Angers

Membres

T Asselah, Clichy

C Aubé, Angers

I Bricault, Grenoble

F Carrat, Paris

L Castera, Clichy

J Guéchet, Paris

P Halfon, Marseille

K Lacombe, Paris

P Bedossa, Clichy

J Vergniol, Bordeaux

P Lebray, Paris

S Deuffic-Burban, Lille

Réponse du CMG

**Questionnaire adressé aux parties prenantes**

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les documents sources et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Si vous n'êtes pas concerné par une des questions posées, veuillez indiquer « non concerné » dans votre réponse.

1) Votre organisme a-t-il connaissance de données de pratique françaises concernant les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique sur les points suivants : • méthodes non invasives utilisées ; non • spécialités des médecins prescripteurs ; hépatologue/ gastroentérologue • lieu d'exercice des médecins y ayant recours (ville/hôpital) ; hôpital • moment(s) de l'utilisation de ces méthodes lors la prise en charge des patients ; non • place respective des différentes méthodes de mesure de la fibrose hépatique, qu'elles soient invasives ou non. non
2) Les modalités de recours aux méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique font-elles partie de l'enseignement de votre spécialité ? Non
3) Votre organisme a-t-il connaissance de publications satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le document p. 31-32 et qui ne seraient pas citées dans le document joint ? Non
4) Votre organisme a-t-il connaissance de recommandations françaises publiées ou en cours de publication sur le sujet des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique, qui ne seraient pas cités dans le document de la HAS joint ? Non
5) Quel est le point de vue argumenté de votre organisme sur les données analysées dans le document joint ? A ce stade de prise en charge des patients notre rôle se borne à expliciter la situation et accompagner les éléments délivrés par les « hyperspécialistes » en charge de ces méthodes.
6) Quel est le point de vue de votre organisme sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique ? Sur quels arguments, en particulier ceux fondés sur la pratique de vos membres, s'appuie ce point de vue ? non concerné
7) Avez-vous d'autres commentaires sur le sujet ? Non

Réponse du CNP-HGE

QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX PARTIES PRENANTES

Réponse du CNP-HGE

20 Janvier 2014

1/ Votre organisme a-t-il connaissance de données de pratique françaises concernant les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique sur les points suivants :

- méthodes non invasives utilisées ;
- spécialités des médecins prescripteurs ;
- lieu d'exercice des médecins y ayant recours (ville/Hôpital) ;
- moment(s) de l'utilisation de ces méthodes lors de la prise en charge des patients ;
- place respective des différentes méthodes de mesure de la fibrose hépatique, qu'elles soient invasives ou non

Réponse :

Connaissances de données de pratique françaises concernant les méthodes non-invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique.

Méthodes utilisées : Fibrotest, Fibromètre, Fibroscan, ARFI

Spécialités des médecins prescripteurs : hépato-gastroentérologues, infectiologues

Lieu d'exercice : privé et public

Moments de l'utilisation de ces méthodes : lors du diagnostic et pour le suivi

Place des différentes méthodes : dépendant de l'habitude des centres

2/ Les modalités de recours aux méthodes non-invasives de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique font-elles partie de l'enseignement de notre spécialité ?

Réponse :

Les modalités de recours aux méthodes non-invasives de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique font partie de l'enseignement de notre spécialité.

3/ Votre organisme a-t-il connaissance de publications satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le document p.31-32 et qui ne seraient pas citées dans le document joint ?

Réponse : le CNP s'interroge sur la validité des critères de sélection retenus. Il est tout à fait étonnant que l'HAS n'ait pas retenu (par exemple), certaines études pronostiques qui sont, par définition, les meilleures études pour valider la pertinence clinique d'un test (cf fin du document). L'exclusion d'études où la PBH <20mm n'est pas précisé est un facteur trop stringant, de même que l'exclusion d'études qui comportent une partie rétrospective ou celles qui n'appliquent pas les seuils du constructeur. De même, les études rétrospectives bien protocolisées auraient dû être conservées.

D'autre part, certaines études sont manquantes (liste non-exhaustive):

Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V, Ingiliz P, Munteanu M, Lebray P, Thabut D, Morra R, Messous D, Charlotte F, Imbert-Bismut F, Rousselot-Bonnefont D, Moussalli J, Ratzu V, Poynard T. An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combination of biomarkers (Fibrotest-Actitest) and viral load. *PLoS One*. 2008;3:e2573.

Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Ratzu V, Benhamou Y. Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-ActiTest) in patients infected by Hepatitis B Virus. *J Vir Hep*. 2009;16:203-13.

Mialhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, Trabaud MA, Boibieux A, Bottero J, Trepo C, Zoulim F. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat*. 2010;18:61-9.

Poynard T, Zoulim F, Ratzu V, Degos F, Imbert-Bismut F, Deny P, Landais P, El Hasnaoui A, Slama A, Blin P,

Thibault V, Parvaz P, Munteanu M, Trepo C. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (Fibrotest-Actitest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gast.* 2005;100:1970-80.

Poynard T, Ngo Y, Perazzo H, Munteanu M, Lebray P, Moussalli J, Thabut D, Benhamou Y, Ratzin V. Prognostic value of liver fibrosis biomarkers: a meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7:445-454.

de Ledinghen V, Vergniol J, Barthe C, Foucher J, Chermak F, Le Bail B, Merrouche W, Bernard PH. Non-invasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year survival of patients chronically infected with hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:979-88

4/ Votre organisme a-t-il connaissance de recommandations françaises publiées ou en cours de publication sur le sujet des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique, qui ne seraient pas citées dans le document de la HAS joint ?

Réponse :

. Autres recommandations françaises en cours de publication.

Le Rapport D Dhumeaux sur les hépatites virales, demandé par le ministère de la santé, émettra des recommandations quant à l'utilisation des tests non-invasifs au cours de l'hépatite chronique virale B.

De plus, l'AFEF va prochainement publier les résultats de l'étude ARDENT. Cette étude va proposer une nouvelle grille d'évaluation des tests diagnostiques non-invasifs de la fibrose hépatique pour toutes les maladies chroniques du foie.

5/ Quel est le point de vue argumenté de votre organisme sur les données analysées dans le document joint ?

Réponse :

Point de vue du CNP :

Dans l'état actuel, les critères de sélection des études des méthodes non-invasives fixées par l'HAS semblent inappropriés, au regard du nombre de publications scientifiques de qualité, et de l'urgence de la prise en charge d'une maladie responsable de 1500 décès par an.

Ce n'est pas méthodologiquement admissible, compte tenu de l'enjeu sanitaire, que l'HAS ne demande pas directement des réponses aux auteurs de ces études, en majorité françaises. Ils peuvent répondre rapidement aux remarques majeures car ils possèdent les bases de données des publications.

Il n'est pas non plus admissible que l'HAS ne laisse qu'un mois au CNP pour répondre à ce rapport (et en plus un mois qui comprend les fêtes de fin d'année). De ce fait, le CNP a concentré ses réponses sur le Fibrotest mais pourrait tout à faire le faire aussi pour le Fibromètre, le Fibroscan, l'ARFI, etc.....

Exemples pour le FibroTest pour les 29 publications incluant 5 méta-analyses

1. Myers 2003 (468):

Les 6 motifs d'exclusion ne sont pas acceptables

Etude rétrospective: pour les tests ayant de nombreuses validations prospectives dans les différentes maladies chroniques du foie il est méthodologiquement acceptable d'analyser l'ensemble des données prospectives et rétrospectives pour une maladie spécifique comme l'hépatite B. Dans le travail de Myers il existe une partie prospective et les performances étaient similaires à la partie rétrospective.

Pathologiste: Les biopsies ont été interprétées par un pathologiste de haute qualité. Il est très préoccupant que des articles puissent être exclus sur ce critère alors que le pathologiste est renommé, signataire de la publication (Frédéric Charlotte, travaillant à la Pitié depuis 20 ans sur les hépatites chroniques), et qu'il est clairement mentionné qu'un seul anatomopathologiste a lu les lames dans les méthodes..

Taille de la biopsie: Ne pas sélectionner les études prenant comme seuil 15 mm et prendre celles de 20 mm est aberrant pour 2 raisons simples: 1) la médiane des biopsies du foie non cirrhotique est dans toutes les grandes séries mondiales entre 15 et 20 mm. Les travaux sur l'influence de la taille de la biopsie sur la variabilité de stade METAVIR montre un continuum de 5 à 30 mm (Bedossa 2003, Poynard 2011). Se passer

de la moitié des prélèvements est une perte de puissance plus préjudiciable pour la pertinence de l'étude que de garder tout l'effectif et de vérifier la variabilité des AUROCs en fonction de la taille de la biopsie (Poynard 2005). On peut donner un plus aux articles détaillant l'influence de la taille de la biopsie mais les exclure n'est pas acceptable méthodologiquement.

Consécutivité: L'intérêt du caractère "consécutif" des patients est une illusion: ce sont les patients consécutifs ayant eu une biopsie et un FibroTest interprétable; l'important est que le FibroTest ne soit pas calculé en connaissant la biopsie.

Seuils utilisés: Pour 2 raisons ce motif est méthodologiquement contestable pour justifier l'exclusion d'un article:

1. Pour éviter les biais de choix de seuils, il est plus homogène de privilégier les AUROCs; cela éviterait un grand nombre d'exclusions abusives.

2. Il n'est pas correct quand on analyse l'ensemble des études de validation d'un test très évalué de ne pas vérifier les recommandations des "Concepteurs". Les seuils du FibroTest recommandés pour chaque score METAVIR n'ont pas changé d'un iota depuis le papier original du Lancet, quelque soit la cause ce qui permet de prévenir un risque majeur de biais. Ce point a été repris dans toutes les méta-analyses des performances du FibroTest, faites par le concepteur.

Origine caucasienne: La critique sur la population en majorité non caucasienne est une erreur de débutant en hépatologie. L'hépatite B est massivement transmise de la mère à l'enfant par les réservoirs asiatiques et subsahariens. Les populations de patients consultants de la Pitié-Salpêtrière avec hépatite chronique B sont représentatifs depuis 20 ans des cas franciliens de citoyens français qui nécessitent une prise en charge de l'hépatite B. Pour les autorités de santé il me semble que la validation d'un biomarqueur doit être faite chez les sujets qui en ont besoin. En France le risque de mourir d'une hépatite B est effectivement plus élevé chez les citoyens ayant des ancêtres nés en Asie ou en Afrique...

2. Sebastiani 2007 (8165)

Mêmes remarques concernant les 4 motifs d'exclusion;
Rétrospective, Taille biopsie, Pathologiste, Seuil

3. Zhao 2007 (324)

Mêmes remarques concernant les 4 premiers motifs d'exclusion;

Rétrospective, Consécutif, Taille biopsie, Pathologiste, Seuil

Population asiatique: c'est effectivement une faiblesse mais reste utile compte tenu de la prévalence de l'hépatite chronique B chez les citoyens français d'origine asiatique. En aucun cas ce motif n'est recevable comme cause d'exclusion.

4. Bottero 2009 (4767)

Mêmes remarques concernant les 4 motifs d'exclusion suivants:

Taille biopsie, Pathologiste, Consécutifs, Seuil

Inclusion des patients traités: Pour une validation chez les sujets naïfs l'argument est recevable mais l'exclusion est excessive pour un dossier global d'un test avec de nombreuses validations. Il est important d'avoir des effectifs élevés pour les AUROCs de tests par ailleurs validés. Chez les sujets coinfectés VIH-VHB il faut valider des biomarqueurs dans les populations pragmatiques qui ont besoin d'une prise en charge du VHB et qui sont presque tous traités par des antiviraux pour le VIH qui ont fort heureusement souvent une activité anti VHB. C'est donc bien pour le service médical rendu que les performances diagnostiques du FibroTest soit validé chez ces patients traités. Il n'est pas éthique de demander des études chez des coinfectés "non traités".

5. Mallet 2009 (4768)

Non-Caucasien: argument non recevable pour les citoyens de Mayotte...

Rétrospective, Taille biopsie: Mêmes remarques

6. Friedrich-Rust 2009 (4855)

Mêmes remarques concernant les 4 motifs d'exclusion suivants:

Taille biopsie, Rétrospectif, Consécutif, Cirrhose clinique

Délai Biopsie-test: Si ce motif est vraiment la cause de l'exclusion de l'étude, ce serait responsable de la

part de l'HAS de demander le détail aux auteurs qui ont sûrement la réponse.

Absence d'analyse en sous groupe: c'est effectivement recevable si il n'y pas plusieurs études spécifique du VHB.

7. Friedrich-Rust 2009 (4856)

Mêmes remarques concernant les 4 motifs d'exclusion suivants:

Taille biopsie, Rétrospectif, Consécutif, Cirrhose clinique

Délai Biopsie-test: Si ce motif est vraiment la cause de l'exclusion de l'étude, ce serait responsable de la part de l'HAS de demander le détail aux auteurs qui ont sûrement la réponse.

Absence d'analyse en sous groupe: c'est effectivement recevable si il n'y pas plusieurs études spécifique du VHB.

8. Bonnard 2010 (4813)

Mêmes remarques concernant les 6 motifs d'exclusion suivants:

Taille biopsie, Déjà traités, Rétrospectif, Consécutif, Seuil, Non-Caucasien

9. Degos 2010 (4711)

Signes de cirrhose: Méthodologiquement il est intéressant d'inclure des patients avec "cirrhose cliniquement évidente" dans les validation des biomarqueurs de cirrhose pour les 3 raisons suivantes: 1) c'est un groupe qui teste la sensibilité du biomarqueur pour le diagnostic de cirrhose (inquiétant si pas 100%); 2) cela permet de tester la valeur pronostique des biomarqueurs;

Taille biopsie, Déjà traités: Mêmes remarques.

10. Castera 2011 (4780)

Délai test-biopsie: Si ce motif est vraiment la cause de l'exclusion de l'étude, ce serait responsable de la part de l'HAS de demander le détail aux auteurs qui ont sûrement la réponse.

Rétrospectif, Taille Biopsie: Mêmes remarques

11. Stibbe 2011 (4811)

Le motif d'exclusion de cet article est exemplaire de l'impression que donne ce dossier "à charge, et peu professionnel" contre les marqueurs non-invasifs:

Motif de l'HAS: "Pas de précision sur le caractère rétrospectif ou prospectif de l'étude, ni sur le caractère consécutif des patients inclus"

Dans les méthodes de l'article on relève le texte suivant qui montre clairement le caractère prospectif du travail: "Mono-infected CHB or CHC patients referred for liver biopsy to our out-patient clinic between February 2007 and November 2007 were invited to participate in this study. All subjects provided written informed consent prior to enrollment."

12. Sebastiani 2011 (4738)

Rétrospectif, Taille Biopsie, Pathologiste: Mêmes remarques

13. Kim 2012 (4774)

Seuil, Non-caucasien: Même remarques

Applicabilité: ne concerne pas le FibroTest

14. Kim 2012 (4775)

Seuil, Non-caucasien: Même remarques

Applicabilité: ne concerne pas le FibroTest

15. Raftopoulos 2012 (4890)

Rétrospectif, Consécutif, Taille Biopsie, Pathologiste, Seuil: Mêmes remarques

16. Chen 2013 (4898)

Rétrospectif, Consécutif, Taille Biopsie, Pathologiste, Non-caucasien: Mêmes remarques

17. Cassinotto 2013 (4867)

OK sur l'absence de sous groupe spécifique HBV; le groupe "viral hepatitis" est cependant détaillé (n=39 B, n=89 C). Comme le FibroTest est validé dans l'hépatite C, et que les AUROC globales sont très significatives, cette étude confirme (indirectement) la performance du Fibrotest pour l'hépatite B.
Taille des biopsies: Même remarques

18. Leroy 2013 (9989)

Taille des biopsies, Seuil, Signes cliniques de cirrhose: Même remarques

Pour les 5 méta-analyses,

Les mêmes remarques sont à faire car il s'agit de la synthèse des 18 précédentes. Pour les 19 et 21, le problème des seuils sont résolus avec une homogénéité.

19. Halfon 2008 (4759)

20. Poynard 2011 (4736)

21. National Clinical Guideline Centre 2013 (4823)

22. Myers 2003 (468)

23. Sebastiani 2007 (8165)

6/ Quel est le point de vue de votre organisme sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique ? sur quels arguments, en particulier ceux fondés sur la pratique de vos membres, s'appuie ce point de vue ?

Réponse :

Point de vue du CNP sur l'utilisation des tests non-invasifs de fibrose au cours de l'hépatite chronique B.

Le CNP recommande l'utilisation de ces tests dans certaines indications. Cette recommandation sera prochainement disponible dans le rapport D Dhumeaux demandé par la ministre de la santé Marisol Touraine (Mai 2014).

Enfin, le rapport NICE de Grande Bretagne (National Institute for health and Care Excellence) recommande l'utilisation du Fibroscan pour le bilan initial des hépatites chroniques virales B (point 1.3.3)

« Offer transient elastography as the initial test for liver disease in adults newly referred for assessment. ». De plus, ces recommandations proposent même une valeur seuil pour débiter un traitement (11 kPa) (point 1.3.4) « Offer antiviral treatment without a liver biopsy to adults with a transient elastography score greater than or equal to 11 kPa, in line with recommendation 1.5.6. »

Secrétaire de l'AFEF
Pr Victor de LEDINGHEN

Président de l'AFEF
Pr Olivier CHAZOILLERES

Secrétaire du CNP-HGE
Dr Jean-Paul JACQUES

Président du CNP-HGE
Dr Hervé HAGÈGE

Réponse du CNPath

Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique

Audition du CNPath
représenté par Mme Capron et MM. Bedossa et Charlotte
20 mars 2014

1) Votre organisme a-t-il connaissance de données de pratique françaises concernant les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique sur les points suivants :

- méthodes non invasives utilisées ;
- spécialités des médecins prescripteurs ;
- lieu d'exercice des médecins y ayant recours (ville/hôpital) ;
- moment(s) de l'utilisation de ces méthodes lors la prise en charge des patients ;
- place respective des différentes méthodes de mesure de la fibrose hépatique, qu'elles soient invasives ou non.

Réponse :

Les pathologistes sont confrontés aux méthodes non invasives lorsque sont réalisées des biopsies hépatiques en complément ou après évaluation par des tests non invasifs qui peuvent être discordants. Le type de méthodes non invasives utilisées en France dans le cadre de l'hépatite B chronique dépend des établissements de santé et des services mais, on retrouve principalement le Fibroscan, le Fibrotest et le Fibromètre. Les tests biologiques moins connus seraient peu diffusés dans cette pathologie car les malades sont peu nombreux et les enjeux importants (traitements lourds et longs).

Sur la base d'une analyse du nombre annuel de PBH réalisées à l'hôpital Beaujon (Clichy) depuis un peu plus de 10 ans, il est à noter que le développement des méthodes non invasives n'a pas diminué l'utilisation de la biopsie hépatique dans le cadre du diagnostic initial de l'hépatite B chronique, contrairement à ce qui a été observé pour l'hépatite C : en effet, le nombre de PBH réalisées dans l'hépatite B aujourd'hui est le même qu'il y a 10 ans, à savoir environ 200 par an, alors que le nombre de PBH réalisées dans l'hépatite C était de 1000 par an il y a 10 ans, contre 200 par an aujourd'hui. Cette évaluation ne prend pas en compte l'évolution quantitative de la file active des patients suivis à l'hôpital Beaujon.

Depuis les dernières recommandations de la HAS sur le sujet (2008) qui ont validé l'utilisation de certaines méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de la prise en charge initiale spécialisée de l'hépatite C, ces méthodes se sont diffusées et sont maintenant largement utilisées en dehors de ce cadre : elles sont employées aussi par des médecins généralistes de ville (surtout pour les tests biologiques), à des fréquences potentiellement non pertinentes cliniquement, dans des contextes de suivi, avec ou sans traitement, aussi bien pour l'hépatite C que pour l'hépatite B.

Les recommandations élaborées par les sociétés savantes européennes et américaines ne font pas apparaître les méthodes non invasives comme des outils de substitution à la PBH dans l'hépatite B.

2) Les modalités de recours aux méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique font-elles partie de l'enseignement de votre spécialité ?

Réponse :

Au cours du DES d'anatomie et cytologie pathologique, les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique sont présentées comme un nouvel outil utilisé par les hépatologues, avec leurs avantages et leurs limites, mais qui ne remplacent pas la PBH. La validation de ces méthodes en fonction des pathologies hépatiques n'est pas abordée.

L'examen de la PBH est enseigné au cours du DES ; il fait partie des examens que tout anatomocytopathologiste doit savoir interpréter. Certains se spécialisent ensuite dans le domaine de la pathologie hépatique et acquièrent une expertise, ils appartiennent majoritairement au monde académique et sont en connexion avec les services d'hépatologie des hôpitaux universitaires. Pour le CNPath, il ne semble pas y avoir de problème dans l'organisation de la filière de soins pour la prise en charge de cet examen.

3) Votre organisme a-t-il connaissance de publications satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le document p. 31-32 et qui ne seraient pas citées dans le document joint ?

Réponse :

Le CNPath n'a pas connaissance de telles publications. Il considère que la recherche bibliographique réalisée dans le rapport est exhaustive.

4) Votre organisme a-t-il connaissance de recommandations françaises publiées ou en cours de publication sur le sujet des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique, qui ne seraient pas cités dans le document de la HAS joint ?

Réponse :

Le CNPath n'a pas connaissance de recommandations françaises qui seraient actuellement en cours de rédaction ou de publication, en dehors du rapport en cours à l'ANRS pour lequel les anatomocytopathologistes ont participé en rédigeant un chapitre sur la PBH.

Par contre, des recommandations internationales portant sur la place des méthodes non invasives dans les pathologies hépatiques sont en cours d'élaboration par l'EASL, l'AASLD et l'APASL. Elles devraient être publiées à la fin de l'année 2014.

5) Quel est le point de vue argumenté de votre organisme sur les données analysées dans le document joint ?

Réponse :

Le CNPath estime que les critères de sélection utilisés dans le rapport afin d'éviter les études présentant trop de biais sont sévères mais légitimes.

Il précise qu'outre la variabilité d'échantillonnage, l'expérience du pathologiste est un paramètre important pour diminuer les erreurs d'évaluation de la fibrose par la PBH. Bien qu'elle soit difficile à définir, l'expérience du pathologiste est liée au lieu de pratique du pathologiste (établissements universitaires ou non universitaires), élément important à prendre en compte.

Concernant la taille optimale des biopsies, le CNPath considère que plus la taille de la biopsie est grande, plus on diminue le risque d'erreurs d'interprétation dans l'évaluation de la fibrose. Il est cependant difficile de donner une valeur seuil car il s'agit d'un continuum sans valeur de démarcation. En pratique clinique habituelle, il peut arriver que de petites biopsies puissent être interprétables et qu'à l'inverse des

biopsies plus grandes puissent ne pas l'être. Malgré ces limites, le principe général qu'il est préférable d'avoir des PBH de grande taille reste valable. Notamment, dans le cadre des protocoles cliniques actuels, le standard de qualité à respecter pour la taille de la biopsie est de recommander des biopsies de 20 mm.

6) Quel est le point de vue de votre organisme sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique ? Sur quels arguments, en particulier ceux fondés sur la pratique de vos membres, s'appuie ce point de vue ?

Réponse :

En raison de facteurs histologiques potentiellement confondants tels que l'activité nécrotico-inflammatoire, des comorbidités fréquentes, des lésions associées et du type de prise en charge thérapeutique au long cours, il n'est pas raisonnable de restreindre l'évaluation de la sévérité de l'hépatite B chronique lors du bilan initial à l'utilisation d'une méthode indirecte ne reflétant qu'une seule de ces lésions (degré de fibrose ou activité nécrotico-inflammatoire). Un outil permettant d'évaluer l'ensemble des lésions histologiques hépatiques dans leur contexte est nécessaire et, dans ce cas, les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique ne sont pas adaptées et peuvent faire courir un risque aux patients. Seule la PBH peut remplir ce rôle.

Cependant, des méthodes non invasives telles que le Fibroscan peuvent avoir une place en permettant d'aider au diagnostic de la cirrhose ainsi qu'au suivi du patient non traité mais, dans ce dernier cas, à la condition que leur utilisation soit bien encadrée, à savoir qu'il y ait eu une PBH initiale et que la mesure de la fibrose de façon non invasive soit réalisée à une fréquence modérée et de façon pertinente.

Les méthodes non invasives ne sont actuellement pas capables de discriminer les stades intermédiaires de la fibrose avec fiabilité et ne peuvent donc être utilisées comme seul élément pour poser l'indication de la mise en place du traitement.

7) Avez-vous d'autres commentaires sur le sujet ?

Réponse :

Le CNPath souligne la dérive fréquente qui assimile stade de fibrose et quantité de fibrose. Les stades histologiques de fibrose sont définis non seulement par la quantité de tissu fibreux mais aussi par son siège dans le lobule hépatique et la désorganisation architecturale qui est associée. Aucun de ces éléments n'est évaluable par les méthodes non invasives

Le CNPath regrette que le contexte du rapport ne comporte pas de chapitre sur les caractéristiques histologiques de l'hépatite B chronique, ce qui aurait permis de mettre en avant les différences existantes avec l'hépatite C chronique et ainsi de mieux comprendre pourquoi il n'est pas possible d'extrapoler les résultats des études sur les méthodes non invasives réalisées dans le cadre de l'hépatite C, à l'hépatite B. Une des différences majeures entre ces deux pathologies est que la sévérité de l'hépatite B chronique dépend du degré de fibrose hépatique mais aussi de l'activité nécrotico-inflammatoire alors que dans l'hépatite C, cette dernière est généralement discrète et de ce fait, le pronostic dépend principalement du degré de fibrose hépatique. Or, les méthodes non invasives actuellement utilisées ne mesurent que le degré de fibrose, ce qui signifie que dans l'hépatite B, elles ne reflètent que très imparfaitement la sévérité de la pathologie hépatique.

De même, le CNPath aurait également souhaité que soit précisé dans le contexte du rapport les différences entre la prise en charge thérapeutique de l'hépatite B et celle de l'hépatite C : en effet, il aurait été utile de rappeler que, dans le premier cas, le traitement n'est pour l'instant pas curatif et doit être souvent administré au long cours avec des effets secondaires parfois lourds ou encore mal connus, ce qui implique de bien évaluer la sévérité de la maladie avant de mettre en place un traitement (et donc éventuellement de réaliser une PBH qui permet d'estimer le degré de fibrose et l'activité nécrotico-inflammatoire) alors que, dans le deuxième cas, le traitement est très efficace et ne nécessiterait donc plus systématiquement d'évaluer précisément le degré de fibrose avant d'être débuté.

Réponse du conseil professionnel de la radiologie française

QUESTIONNAIRE ADRESSE AUX PARTIES PRENANTES

02 février 2014

Cet avis est centré sur les méthodes d'évaluation non invasives de la fibrose par élastométrie échographique couplées à un imageur (ARFI, SWE) qui sont du domaine d'expertise privilégiée de la Société française de radiologie (SFR) et de la SIAD (Société d'imagerie abdominale et digestive).

1/ Votre organisme a-t-il connaissance de données de pratique françaises concernant les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique sur les points suivants :

- méthodes non invasives utilisées ;
- spécialités des médecins prescripteurs ;
- lieu d'exercice des médecins y ayant recours (ville/Hôpital) ;
- moment(s) de l'utilisation de ces méthodes lors de la prise en charge des patients ;
- place respective des différentes méthodes de mesure de la fibrose hépatique, qu'elles soient invasives ou non

Réponse :

Méthodes utilisées :

- Tests sanguins : Fibrotest, Fibromètre
- Tests physiques (élastographie) : Fibroscan, ARFI, SWE

Spécialités des médecins prescripteurs : hépato-gastroentérologues, infectiologues, médecine interne.

Lieu d'exercice : privé et public

Moments de l'utilisation de ces méthodes : lors du diagnostic (bilan initial) et pour le suivi. Le développement des techniques couplées à un échographe (imageur) pourrait amener à un rôle plus en amont de découverte d'hépatopathie non clinique (0.5 à 2 % de la population générale)

Place des différentes méthodes : L'utilisation des différentes méthodes d'élastographie dépend de l'équipement disponible dans les centres. La disponibilité du Fibroscan demeure réservée à des centres spécialisés en hépatologie. Le développement des techniques ARFI et SWE qui sont des modules d'échographes (imageur) permettra la diffusion de la technique.

Le choix des tests sanguins dépend de l'habitude des centres

2/ Les modalités de recours aux méthodes non-invasives de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique font-elles partie de l'enseignement de notre spécialité ?

Réponse :

OUI

3/ Votre organisme a-t-il connaissance de publications satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le document p.31-32 et qui ne seraient pas citées dans le document joint ?

Réponse : le Conseil professionnel de la radiologie française (CNP de Radiologie) s'interroge sur les critères de sélection retenus.

Il s'associe pleinement aux remarques faites par le CNP – HGE, concernant le caractère trop stringent de certains critères (longueur biopsie, rétrospectif, sous-groupe...) et à l'absence de certaines études.

Plus particulièrement le CNP de Radiologie tient à souligner que l'évaluation des techniques récentes, de mesure de la dureté hépatique (ARFI, SWE), qui utilisent les principes validés de cette technique (Fibroscan) ne referont pas les mêmes études d'évaluation, puisqu'il s'agit de modifications technologiques.

Si le niveau de preuve peut être différent ces études ne peuvent être exclues car cela revient à nier les évaluations antérieures (Fibroscan) et remettre en cause toute évolution technologique.

Les techniques couplées aux échographes étant récentes peu d'études sont disponibles, notamment ciblées sur le virus B. Aussi pour ne pas exclure ces techniques émergentes il apparaît indispensable de citer les quelques études rapportant des groupes de pathologie virale B

Ye XP, Ran HT, Cheng J, Zhu YF, Zhang DZ, Zhang P, Zheng YY. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med.* 2012 Aug;31(8):1245-53.

Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2012 Feb;19(2):e212-9

De plus comme indiqué plus haut, la technologie de référence pour ces nouvelles techniques étant la technique élastographique validée (Fibroscan). Les études prenant ces techniques en références doivent au moins être citées.

Sporea I, Bota S, Jurchis A, Sirli R, Grădinaru-Tascău O, Popescu A, Ratiu I, Szilaski M. Acoustic radiation force impulse and supersonic shear imaging versus transient elastography for liver fibrosis assessment. *Ultrasound Med Biol.* 2013 Nov;39(11):1933-41.

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

4/ Votre organisme a-t-il connaissance de recommandations françaises publiées ou en cours de publication sur le sujet des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique, qui ne seraient pas cités dans le document de la HAS joint ?

Réponse :

- Le Rapport D Dhumeaux sur les hépatites virales, demandé par le ministère de la santé, émettra des recommandations quant à l'utilisation des tests non-invasifs au cours de l'hépatite chronique virale B.
- l'AFEF va proposer une nouvelle grille d'évaluation des tests diagnostiques non-invasifs de la fibrose hépatique pour toutes les maladies chroniques du foie.

5/ Quel est le point de vue argumenté de votre organisme sur les données analysées dans le document joint ?

Réponse :

Le CNP de Radiologie (tout comme la CNP – HGE) s'inquiète de la méthodologie employée (choix des experts, critères de sélection des études, discussion du rapport, délai de réponse) et de l'absence de distinction entre les méthodes de diagnostic éprouvées et les méthodes émergentes qui s'appuient sur les méthodes initiales.

1- Pour la méthode physique (élastographie) originale (Fibroscan) : Les critères de sélection des études des méthodes non-invasives fixées par l'HAS semblent inappropriés, au regard du nombre de publications scientifiques de qualité, et de l'urgence de la prise en charge d'une maladie responsable de 1500 décès par an.

2- Pour les méthodes physiques émergentes couplées à l'échographie (élastographie ARFI, SWE) qui sont du domaine d'expertise du CNP de Radiologie, L'exclusion de ces systèmes aurait pour conséquences :

- La restriction de disponibilité des techniques physiques de diagnostic non invasif des hépatopathies notamment virales B. Le fibroscan demeurant un appareil dédié, disponible dans les centres spécialisés et nécessitant donc que la maladie soit suspectée pour être utilisé.
- la possibilité offerte par les techniques couplées aux échographes (imageur) qui permet la découverte précoce des hépatopathies à l'occasion d'exams d'imagerie. Ainsi la HAS favoriserait le traitement de pathologies évoluées au dépens de la prise en charge précoce de ces pathologies.

L'ensemble des études publiées sur ces techniques montrant des résultats comparables à la technique de référence (Fibroscan), voir une meilleure différenciation des stades intermédiaires de fibrose, mais pour l'instant sur les hépatopathies virale C – pas d'étude sur le virus B).

Sporea I et al. Eur J Radiol 2012;81(12):4112–8.

Ferraioli G, et al. Hepatology 2012;56(6):2125–33.

Bavu E, et al. Ultrasound Med Biol 2011;37(9):1361–73.

6/ Quel est le point de vue de votre organisme sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique ? sur quels arguments, en particulier ceux fondés sur la pratique de vos membres, s'appuie ce point de vue ?

Réponse :

- Le CNP de Radiologie recommande l'utilisation de ces tests dans certaines

indications. Cette recommandation sera prochainement disponible dans le rapport D Dhumeaux demandé par la ministre de la santé Marisol Touraine (Mai 2014) auquel la SFR a participé.

- Le rapport NICE (National Institute for health and Care Excellence) recommande l'utilisation du Fibroscan pour le bilan initial des hépatites chroniques virales B.

- Le CNP de Radiologie insiste sur l'opportunité en termes de prise en charge précoce des hépatopathies (dont virales B) que rendrait possible le développement des modules d'élastographie sur les échographes (imageur).

Réponse de la Société française de biologie clinique



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE BIOLOGIE CLINIQUE

Association reconnue d'utilité publique – Décret du 25.01.1985 – Arrêté du 19 mai 2006

Présidente

Professeur GOUDABLE Joëlle
joelle.goudable@univ-lyon1.fr

Vice-Président

Professeur DELPECH Marc
marc.delpech@inserm.fr

Past-Présidents

Professeur LEGRAND Alain
legrandalain44@gmail.com

Professeur GAMBERT Philippe
philippe.gambert@chu-dijon.fr

Secrétaire Général

Professeur SAPIN Vincent
vsapin@chu-clermontferrand.fr

Secrétaire Générale Adjointe

Docteur ANNAIX Véronique
veronique.annaix@univ-angers.fr

Trésorier

Docteur FELDEN Franck
feld.biola@wanadoo.fr

Co-Présidents du Comité Scientifique

Docteur DUCROS Véronique
VDucros@chu-grenoble.fr

Professeur LEHMANN Sylvain
s-lehmann@chu-montpellier.fr

Adjoint au Comité Scientifique

Professeur LAVIGNE Jean-Philippe
jplavigne@hotmail.com

Secrétariat Technique

Madame SAMTCHAR Séphora
SFBC – Secrétariat Technique
4 avenue de l'Observatoire
75006 PARIS
☎ 01 53 73 96 15
sfbc@orange.fr

Site internet : www.sfbc.asso.fr

Monsieur Jean-Patrick SALES
HAS – direction de l'Évaluation
Médicale

Paris, le 06/01/2014

Objet : consultation de la SFBC en tant que partie prenante pour recueillir son point de vue sur l'utilisation des méthodes non invasives de la fibrose hépatique au cours de l'Hépatite B chronique
Dossier suivi par : Candice LEGRIS

Madame, Monsieur,

Comme demandé, je vous prie de trouver ci-joint le point de vue de la SFBC sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique.

Globalement, nous regrettons que la HAS n'appuie son argumentaire que sur le seul avis de méthodologistes des essais cliniques et n'ait pas considéré les autres maladies chroniques du foie pour lesquelles les tests non invasifs sont utilisés. Nous espérons que cette facette du problème sera étudiée ultérieurement.

Nous vous remercions d'avoir pensé à nous consulter et nous espérons que nos réponses vous seront utiles.

Recevez nos sincères salutations

Joëlle Goudable
Présidente de la SFBC

Société Française de Biologie Clinique

Point de vue sur l'utilisation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite B Chronique

Janvier 2014

1/ Votre organisme a-t-il connaissance de données de pratiques françaises concernant les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique sur les points suivants ?

La richesse de la littérature (souvent française) montre que l'évaluation de la fibrose hépatique et le diagnostic de la cirrhose au moyen de méthodes non invasives sont un vrai besoin dans les maladies chroniques du foie, dont l'hépatite B chronique. De nombreux travaux ont été menés dans le but de valider ces méthodes qui sont de plus en plus souvent utilisées en substitution de la ponction biopsie hépatique dans les 4 maladies du foie les plus fréquentes : hépatite virale C, hépatite virale B, maladie alcoolique du foie et stéatose hépatique non alcoolique

Dans le cas de l'hépatite B, elles sont en outre très largement utilisées chez les bicontaminés VIH-VHB.

• méthodes non invasives utilisées :

Fibroscan, Fibromètre, Fibrotest, Hepascore, Fib-4, ELF test, ARFI sont les plus utilisées mais d'autres sont décrites.

Certaines combinaisons de deux méthodes (biologique et ultrasonore par exemple) présente un intérêt supplémentaire.

• spécialités des médecins prescripteurs :

Hépatogastroentérologues, Infectiologues, Internistes.

• lieu d'exercice des médecins y ayant recours :

Ville et hôpital

• moment(s) de l'utilisation de ces méthodes lors la prise en charge des patients :

Évaluation initiale d'une hépatite chronique.

Diagnostic de cirrhose.

Suivi de l'hépatite chronique.

Évaluation pronostique du risque de survenu d'une complication de la cirrhose.

• place respective des différentes méthodes de mesure de la fibrose hépatique, qu'elles soient invasives ou non.

Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique tendent à être les plus utilisées dans les hépatopathies chroniques au fur et à mesure de la démonstration de leur validité dans chacune des étiologies.

2/ Les modalités de recours aux méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique font-elles partie de l'enseignement de votre spécialité ?

Oui (DES biologie médicale)

3/ Votre organisme a-t-il connaissance de publications satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le document p. 31-32 et qui ne seraient pas citées dans le document joint ?

/

4/ Votre organisme a-t-il connaissance de recommandations françaises publiées ou en cours de publication sur le sujet des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique, qui ne seraient pas cités dans le document de la HAS joint ?

- Rapport publié

RAPPORT 2013 « Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH » sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.

Selon le groupe d'experts, chez les patients VIH co-infectés par le VHB, l'évaluation de l'atteinte hépatique repose sur l'étude histologique du foie par la PBH ou les tests non invasifs, de plus en plus utilisés : marqueurs sériques de fibrose (Fibrotest, Fibromètre, Hepascore et score de Zeng) et élastométrie. Leur place est superposable à celle proposée pour le VHC, mais il faut cependant utiliser des seuils adaptés à la co-infection VIH-VHB.

Le groupe d'experts recommande d'évaluer la fibrose hépatique, en première intention par une élastométrie impulsionnelle et un score biologique ; en cas de discordance significative entre les résultats des méthodes non invasives, ou en cas de comorbidités associées, une biopsie hépatique doit être envisagée.

- Rapport en cours

Madame la ministre de la santé a confié à l'ANRS la rédaction d'un rapport d'experts afin d'émettre des recommandations sur la prise en charge des hépatites virales B et C qui devrait être finalisé prochainement. Ce rapport comportera un chapitre concernant les tests non invasifs de fibrose hépatique.

5/ Quel est le point de vue argumenté de votre organisme sur les données analysées dans le document joint ?

- Étant donné que 8% des patients VHB dépistés et nouvellement pris en charge dans un pôle de référence présentent une cirrhose (BEHWeb n°1 • 17 mai 2010 • Hépatite B chronique prise en charge dans les pôles de référence depuis 2008 : premiers résultats), le diagnostic de cirrhose est un aspect majeur à prendre en compte pour l'analyse de l'utilité clinique des tests non invasifs. En effet, Le diagnostic de cirrhose ne peut être facilement écarté ni retenu lorsque le TP est compris entre 80 et 95%, ou le nombre des plaquettes compris entre 100000 et 200000/mm³.
- Le choix de ne retenir que les études pour lesquelles la référence est l'examen histologique d'une biopsie de taille >20 mm paraît pertinent au regard des données sur l'incertitude de cet examen en fonction de la taille de l'échantillon (diminution de la sensibilité quand la biopsie est inférieure à 30 mm). Toutefois, cette taille ne reflète pas la réalité clinique. En effet, la longueur médiane des biopsies est de 24 à 25 mm dans les centres spécialisés. Deux grandes études multi-centriques françaises montrent des longueurs de 25±8,3 mm avec 2,5% des biopsies <15 mm (étude FIBROSTAR : Zarski JP et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: The ANRS HCEP-23 study. J Hepatol 2012;56:55-62) et de 25,1±10,9 (étude FIBROSTIC : Degos F et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). J Hepatol 2010;53:1013-21). Pour mémoire, la taille minimale des biopsies dans l'étude princeps METAVIR était de 10 mm (Bedossa P et al. An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. Hepatology 1996;24:289-93.)
- Aucun critère de jugement de la validité des méthodes analytiques des tests biologiques n'est pris en compte alors que l'utilisation de méthodes différentes peut être à l'origine de mauvaises interprétations ou de l'utilisation de seuils diagnostiques différents.
- Les études considérées doivent utiliser les seuils des concepteurs, or ces seuils ont généralement été définis pour l'hépatite C. Des populations différentes peuvent nécessiter des seuils adaptés. En outre, la notion de seuils doit être utilisée avec certaines précautions étant donné que l'on compare une variable continue à une variable discontinue.

- Diverses études réalisées dans des populations asiatiques, turques, non caucasiennes etc... n'ont pas été retenues parce que non comparables à la population française. Ce point mérite d'être développé en tenant compte du fait que plus de 80% des patients naïfs de traitement antiviral nouvellement pris en charge pour une hépatite B chronique en France sont nés hors de France. Les patients nés en zone de forte endémicité (Afrique sub-saharienne ou en Asie) sont majoritaires et représentent respectivement 42% et 13% des patients).

6/ Quel est le point de vue de votre organisme sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique ? Sur quels arguments, en particulier ceux fondés sur la pratique de vos membres, s'appuie ce point de vue ?

L'évaluation de la fibrose hépatique au cours des maladies chroniques du foie intervient dans la prise en charge du patient. Elle conditionne les décisions thérapeutiques et le dépistage des complications. Elle est par ailleurs un marqueur pronostique d'évolutivité des hépatopathies.

Les méthodes non invasives sont aujourd'hui largement utilisées en substitution de l'examen histologique d'une PBH, examen invasif qui nécessite une hospitalisation de jour, de plus en plus souvent mal acceptée par les patients et dont le résultat est soumis à un biais d'échantillonnage, mais dont l'intérêt reste majeur en cas de comorbidité.

L'analyse de la répartition des techniques d'évaluation de la fibrose utilisées lors la prise des patients naïfs de traitement antiviral, nouvellement pris en charge pour une hépatite B chronique (N = 3 364 ; services experts en hépatologie et réseaux hépatites, France, 2008-2011) montre que la PBH n'est pas réalisée dans 73% des cas.

7/ Avez-vous d'autres commentaires sur le sujet ?

En décembre 2008, la HAS a rendu des avis sur les scores Fibrotest, FibroMètre, Hepascore qui ont conduit à leur inscription à la NABM pour l'évaluation d'une hépatite chronique C non traitée, sans comorbidité, chez l'adulte.

Depuis, de très nombreuses études ont contribué à démontrer leur intérêt dans les maladies chroniques du foie d'étiologie autres que l'hépatite C (hépatite B, bicontaminations VIH/VHC et VIH/VHB, maladie alcoolique, stéatose hépatique, cirrhose biliaire primitive ...) et dans les indications pédiatriques.

En outre, de nouveaux tests concurrents ont été étudiés dont l'un (commercialisé sous le nom de ELF test®) est totalement automatisé et dispose du marquage CE.

Enfin, l'intérêt pronostique de ces tests est démontré dans certaines situations.

Alors que des recommandations sur l'utilisation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite B chronique sont en cours, Il conviendrait d'associer les autres étiologies de la fibrose hépatique à ce travail (avec une mise à jour concernant l'hépatite C).

Annexe 10. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Calcul du score de Child Pugh	12
Tableau 2. Profils sérologiques des différentes situations cliniques de l'hépatite B, d'après <i>International Union against Sexually Transmitted Infections/World Health Organization (IUSTI/WHO)</i> , 2010 (15).	13
Tableau 3. Principales conclusions des recommandations étrangères et internationales concernant les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique	23
Tableau 4. Nombre d'études par critères principaux d'exclusion.....	38
Tableau 5. Nombre de critères principaux d'exclusion présents dans les études exclues	39
Tableau 6. Synthèse de l'évaluation de la qualité méthodologique des études diagnostiques inclus (QUADAS-2)	40
Tableau 7. Caractéristiques des études et des patients inclus dans les études retenues.....	43
Tableau 8. Performance diagnostique du FIBROSCAN dans les études retenues	44
Tableau 9. Score de Knodell (37)	55
Tableau 10. Score Metavir (36, 79)	55
Tableau 11. Score d'Ishak (38)	56
Tableau 12. Extrait de la CCAM Version 30.....	57
Tableau 13. Extrait de la NABM version 38.....	58
Figure 1. Évolution de l'infection par le virus de l'hépatite B d'après Zarski JP. Histoire naturelle des hépatites virales. Rev Prat 2011;61(1):33-8 (9).	10
Figure 2. <i>Flow chart</i> résumant le processus de sélection des références bibliographiques.	36

Références

1. Haute Autorité de Santé. Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_fibrose.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic_cirrhose_-_argumentaire.pdf
3. Haute Autorité de Santé. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique. Diagnostic de la cirrhose non compliquée. Actualisation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09-05/argumentaire_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf
4. Haute Autorité de Santé. Evaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite B chronique. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/cadrage_tests_fibrose_vhb_vmel.pdf
5. American Association for the Study of Liver Diseases, Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):661-2.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167-85.
7. Pol S, Mallet V, Dhalluin V, Fontaine H. Hépatites virales. *Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses* 2007;8-065-F-10.
8. Antona D, Couturier E, Larsen C. Épidémiologie des hépatites virales en France. *Rev Prat* 2011;61(1):25-32.
9. Zarski JP. Histoire naturelle des hépatites virales. *Rev Prat* 2011;61(1):33-8.
10. Institut de veille sanitaire, Péquignot F, Hillon P, Antona D, Ganne N, Zarski JP, et al. Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001. *BEH* 2008(27):237-40.
11. Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Hépatite B. Sèvres: Editions EDK; 2009.
12. Sturm N, Marlu A, Arvers P, Zarski JP, Leroy V. Comparative assessment of liver fibrosis by computerized morphometry in naïve patients with chronic hepatitis B and C. *Liver Int* 2013;33(3):428-38.
13. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/prise_en_charge_des_complications_des_cirrhoses_-_argumentaire.pdf
14. Haute Autorité de Santé. Cirrhoses. Guide médecin. Guide Affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/guide_medecin_cirrhoses_final_web_novembre_2008.pdf
15. International Union against Sexually Transmitted Infections, World Health Organization, Brook G, Soriano V, Bergin C. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, 2010. *Int J STD AIDS* 2010;21(10):669-78.

16. Haute Autorité de Santé. Hépatite chronique B. Guide médecin. Guide Affection de longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-007_hepatite_b_internet_sans_liste.pdf
17. Haute Autorité de Santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. Actualisation. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diagnostic_cirrhose_-_recommandations.pdf
18. Vallet-Pichard A, Pol S. Traitement de l'hépatite chronique B. Encycl Méd Chir Hépatologie 2013;7-015-B-31.
19. Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, Cariti G, Colombo M, Craxi A, *et al.* Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. Dig Liver Dis 2011;43(4):259-65.
20. Netherlands Association of Gastroenterologists and Hepatologists, Buster EHCJ, van Erpecum KJ, Schalm SW, Zaaijer HL, Brouwer JT, *et al.* Treatment of chronic hepatitis B virus infection. Dutch national guidelines. Neth J Med 2008;66(7):292-306.
21. German Society for Digestive and Metabolic Diseases, German Society for Pathology, Society for Virology, Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Competence Network for Viral Hepatitis, Cornberg M, *et al.* The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version. J Viral Hepat 2008;15(Suppl 1):1-21.
22. Canadian Association for the Study of the Liver, Coffin CS, Fung SK, Ma MM. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. Can J Gastroenterol 2012;26(12):917-38.
23. Gastroenterological Society of Australia. Australian and New Zealand chronic hepatitis B (CHB) recommendations. 2nd edition. Victoria: Digestive Health Foundation; 2009.
http://www.gesa.org.au/files/editor_upload/File/Professional/CHB.pdf
24. Danish Society of Infectious Diseases, Danish Society of Gastroenterology and Hepatology, Christensen PB, Clausen MR, Krarup H, Laursen AL, *et al.* Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection. Danish national guidelines 2011. Dan Med J 2012;59(6):C4465.
25. Lindh M, Uhnöo I, Bläckberg J, Duberg AS, Friman S, Fischler B, *et al.* Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. Scand J Infect Dis 2008;40(6-7):436-50.
26. Asselah T, Lada O, Marcellin P. Traitement de l'hépatite chronique B. Rev Prat 2011;61(1):45-51.
27. Comité technique des vaccinations. Vaccination contre l'hépatite B. Dans: Comité technique des vaccinations, Direction générale de la santé, ed. Guide des vaccinations. Edition 2012. Saint-Denis: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé; 2012. p. 108-22.
28. Haut conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations de vaccination contre l'hépatite B en France, 14 décembre 2007. Paris: HCSP; 2007.
www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20071214_HePB.pdf
29. Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmoulière A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice. Hepatol Res 2005;32(1):1-8.
30. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. Am J Gastroenterol 2004;99(6):1160-74.
31. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André JP, *et al.* Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. Hepatology 2005;41(2):257-64.
32. Bass NM, Yao FYK. The role of the interventional radiologist. Transjugular

procedures. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11(1):131-61.

33. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97(10):2614-8.

34. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, *et al.* The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996;43(6):568-71.

35. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(6):1449-57.

36. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20(1 Pt 1):15-20.

37. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, *et al.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5):431-5.

38. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(6):696-9.

39. Association française pour l'étude du foie, Société nationale française de gastroentérologie. Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique. Paris: AFEF; 2001.

<http://www.afef.asso.fr/Data/upload/files/Recommandations/Ponction-Biopsie-Hepatique.pdf>

40. British Society of Gastroenterology, British Association for the Study of the Liver, Neuberger J, Grant A, Day C, Saxseena S. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. London: BSG; 2004.
http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/liver_biopsy.pdf

41. Canadian Association of Gastroenterology, Buckley A, Petrunia D. Practice guidelines for liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000;14(6):481-2.

42. American College of Radiology. Practice guideline for the performance of image-guided percutaneous needle biopsy (PNB) in adults. Reston: ACR; 2004.

43. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2(2):165-73.

44. Forns X, Bataller R. Can we identify liver fibrosis in HCV-infected patients without a liver biopsy? *Curr Hep Rep* 2003;2:145-51.

45. 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. *Gastroentérol Clin Biol* 2003;27(11):1021-5.

46. Bureau C. Evaluer la fibrose : Pourquoi ? Comment ? Pour qui ? *Post'U* 2010;245-57.

47. Lemoine S, Cadoret A, Bosselut N, Housset C, Wendum D, Thabut D. Fibrose hépatique. *Encycl Méd Chir Hépatologie* 2012;7-005-A-35.

48. Sebastiani G, Castera L, Halfon P, Pol S, Mangia A, di Marco V, *et al.* The impact of liver disease aetiology and the stages of hepatic fibrosis on the performance of non-invasive fibrosis biomarkers: an international study of 2411 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(10):1202-16.

49. Correias JM, Pol S. Nouveautés dans l'imagerie des hépatopathies : de l'imagerie anatomique à l'imagerie structurelle et fonctionnelle en ultrasons. *Presse Méd* 2012;41(2):153-68.

50. Bavu E, Gennisson JL, Osmanski BF, Couade M, Bercoff J, Mallet V, *et al.* CFA2010/243. Quantification non-invasive du degré de fibrose hépatique par élastographie dynamique (Supersonic Shear Imaging) [abstract] [En ligne] 2010.

<https://webistem.com/bin/pdfabstract?dir=cfa2010&ref=243>

51. Lewin M, Arrivé L, Lacombe C, Vignaud A, Azizi L, Raynal M, *et al.* Imagerie par résonance magnétique de diffusion (IRMD) en pathologie hépatique : principe et applications cliniques. *J Radiol* 2010;91(1 Pt 1):11-26.

52. American Association for the Study of Liver Diseases, Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44.

53. Korean Association for the Study of the Liver. KASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2012;18(2):109-62.

54. National Clinical Guideline Centre. Hepatitis B (chronic). Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. Methods, evidence and recommendations. Clinical guideline. London: NCGC; 2013.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14191/64248/64248.pdf>

55. Morlat P, Ministère des affaires sociales et de la santé, Conseil national du sida, Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. Paris: La Documentation française; 2013.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

56. European AIDS Clinical Society, Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, *et al.* European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9(2):82-8.

57. Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Shiha G, Sarin SK, Ibrahim AE, Omata M, Kumar A, *et al.* Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatology* 2009;3(2):323-33.

58. British HIV Association, Brook G, Main J, Nelson M, Bhagani S, Wilkins E, *et al.* British HIV Association guidelines for the management of coinfection with HIV-1 and hepatitis B or C virus 2010. *HIV Med* 2010;11(1):1-30.

59. Korean Association for the Study of the Liver, Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, Paik YH, *et al.* Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2012;18(1):1-21.

60. Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology* 2012;6(3):531-61.

61. Institut de veille sanitaire. Surveillance nationale de l'hépatite B chronique à partir des pôles de référence et réseaux hépatites volontaires. Données épidémiologiques 2008-2011 [Dossier] [En ligne] 2013.
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatitis-virales/Hepatitis-B/Surveillance-nationale-de-l-hepatite-B-chronique-a-partir-des-poles-de-reference-et-reseaux-hepatites-volontaires/Donnees-epidemiologiques-2008-2011>

62. U.S. Food and Drug Administration. Echosens' FibroScan® System. 510 (k) summary [En ligne] 2013.
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/12/K123806.pdf

63. Feld JJ, Wong DKH, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S96-S102.

64. National Institutes of Health, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, *et al.* NIH Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009;150(2):104-10.

65. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of chronic hepatitis B. Evidence report/technology assessment number 174. Rockville: AHRQ; 2008.
<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/hepb-evidence-report.pdf>

66. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard [commentary]. *J Hepatol* 2009;50(1):1-3.
67. Wong VWS, Sung JJY. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: are we doing any good to patients? *J Antimicrob Chemother* 2009;64(2):223-6.
68. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol* 2009;50(1):36-41.
69. Tsochatzis EA, Germani G, Hall A, Manousou P, Dhillon AP, Burroughs AK. Noninvasive assessment of liver fibrosis: the need for better validation [letter]. *Hepatology* 2011;53(5):1781-2.
70. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, Marelli L, Quaglia A, Patch D, *et al.* A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2006;125(5):710-21.
71. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42(Suppl 1):S22-S36.
72. Lambert J, Halfon P, Penaranda G, Bedossa P, Cacoub P, Carrat F. How to measure the diagnostic accuracy of noninvasive liver fibrosis indices: the area under the ROC curve revisited. *Clin Chem* 2008;54(8):1372-8.
73. Poynard T, Halfon P, Castera L, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, *et al.* Standardization of ROC curve areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages. *Clin Chem* 2007;53(9):1615-22.
74. Poynard T, Muntenau M, Morra R, Ngo Y, Imbert-Bismut F, Thabut D, *et al.* Methodological aspects of the interpretation of non-invasive biomarkers of liver fibrosis: a 2008 update. *Gastroentérol Clin Biol* 2008;32(6 Suppl 1):8-21.
75. Haute Autorité de Santé. Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose/cirrhose hépatique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/avis_has_tests_non_invasifs_mesure_fibrose_cirrhose.pdf
76. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
77. Viganò M, Paggi S, Lampertico P, Fraquelli M, Massironi S, Ronchi G, *et al.* Dual cut-off transient elastography to assess liver fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(3):353-62.
78. Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, *et al.* Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011;54(1):64-71.
79. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24(2):289-93.
80. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1214-20.
81. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134(4):960-74.
82. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest-ActiTest as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroentérol Clin Biol* 2008;32(6 Suppl 1):22-39.
83. Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, *et al.* A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(3):214-9.
84. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Ratziu V. Noninvasive markers of hepatic

fibrosis in chronic hepatitis B. *Curr Hepat Rep* 2011;10(2):87-97.

85. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* 2011;54(4):650-9.

86. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2012;7(9):e44930.

87. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, *et al.* Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19(2):e212-e9.

88. Jin W, Lin Z, Xin Y, Jiang X, Dong Q, Xuan S. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2012;12:14.

89. Wang QB, Zhu H, Liu HL, Zhang B. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: a meta-analysis. *Hepatology* 2012;56(1):239-47.

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

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

92. Abd El Rihim AY, Omar RF, Fathalah W, El Attar I, Hafez HA, Ibrahim W. Role of fibroscan and APRI in detection of liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol* 2013;14(2):44-50.

93. Ramadori G, Zöhrens G, Manns M, Rieder H, Dienes HP, Hess G, *et al.* Serum hyaluronate and type III procollagen aminoterminal propeptide concentration in chronic liver disease. Relationship to cirrhosis and disease activity. *Eur J Clin Invest* 1991;21(3):323-30.

94. Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C, Pilette C, Oberti F, Gallois Y, *et al.* Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(10):1133-41.

95. Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, Chen TM, Tung HD, *et al.* Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnoses of hepatitis B and C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol* 2003;38(2):153-7.

96. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, *et al.* Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39(2):222-30.

97. Zheng RQ, Wang QH, Lu MD, Xie SB, Ren J, Su ZZ, *et al.* Liver fibrosis in chronic viral hepatitis: an ultrasonographic study. *World J Gastroenterol* 2003;9(11):2484-9.

98. Zhu XD, Zhang WH, Li CL, Xu Y, Liang WJ, Tien P. New serum biomarkers for detection of HBV-induced liver cirrhosis using SELDI protein chip technology. *World J Gastroenterol* 2004;10(16):2327-9.

99. Poon TCW, Hui AY, Chan HLY, Ang IL, Chow SM, Wong N, *et al.* Prediction of liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B infection by serum proteomic fingerprinting: a pilot study. *Clin Chem* 2005;51(2):328-35.

100. Wai CT, Cheng CL, Wee A, Dan YY, Chan E, Chua W, *et al.* Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2006;26(6):666-72.

101. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, *et al.* Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44(6):1511-7.

102. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, le Bail B, Adhoute X, *et al.* Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55(3):403-8.
103. Schmilovitz-Weiss H, Tovar A, Halpern M, Sulkes J, Braun M, Rotman Y, *et al.* Predictive value of serum globulin levels for the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2006;13(10):671-7.
104. Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H, *et al.* Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-virus related liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(11):2537-45.
105. Chrysanthos NV, Papatheodoridis GV, Savvas S, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK, *et al.* Aspartate aminotransferase to platelet ratio index for fibrosis evaluation in chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(4):389-96.
106. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY, *et al.* Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007;27(7):969-76.
107. Pan JJ, Yang CF, Chu CJ, Chang FY, Lee SD. Prediction of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B by serum markers. *Hepatogastroenterology* 2007;54(77):1503-6.
108. Khan JA, Khan FA, Dilawar M, Ijaz A, Khan NA, Mehmood T. Serum hyaluronic acid as a marker of hepatic fibrosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17(6):323-6.
109. Hongbo L, Xiaohui L, Hong K, Wei W, Yong Z. Assessing routine and serum markers of liver fibrosis in CHB patients using parallel and serial interpretation. *Clin Biochem* 2007;40(8):562-6.
110. Kam RKT, Poon TCW, Chan HLY, Wong N, Hui AY, Sung JJY. High-throughput quantitative profiling of serum N-glycome by MALDI-TOF mass spectrometry and N-glycomic fingerprint of liver fibrosis. *Clin Chem* 2007;53(7):1254-63.
111. Cui J, Kang X, Dai Z, Huang C, Zhou H, Guo K, *et al.* Prediction of chronic hepatitis B, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma by SELDI-based serum decision tree classification. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133(11):825-34.
112. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13(4):525-31.
113. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Otaguro S, Hamada M, *et al.* Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis. *Hepatol Res* 2007;37(12):1002-10.
114. Zhao LR, Xu DJ, Lu ZH, Zhao H, Lang ZW, Wang GQ. Validation of FibroTest to diagnose liver fibrosis to patients with chronic hepatitis B. *Chin J Pract Int Med* 2007;27(16):1274-7.
115. Fung J, Lai CL, Fong DYT, Yuen JCH, Wong DKH, Yuen MF. Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis. *Liver Int* 2008;28(10):1408-16.
116. Taouli B, Chouli M, Martin AJ, Qayyum A, Coakley FV, Vilgrain V. Chronic hepatitis: role of diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging for the diagnosis of liver fibrosis and inflammation. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(1):89-95.
117. Shin WG, Park SH, Jang MK, Hahn TH, Kim JB, Lee MS, *et al.* Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2008;40(4):267-74.
118. Kim DY, Kim SU, Ahn SH, Park JY, Lee JM, Park YN, *et al.* Usefulness of FibroScan for detection of early compensated liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2009;54(8):1758-63.
119. Abbattista T, Ridolfi F, Ciabattini E, Marini F, Bendia E, Brunelli E, *et al.*

Diagnosis of liver cirrhosis by transit-time analysis at contrast-enhanced ultrasonography. *Radiol Med* 2008;113(6):860-74.

120. Huwart L, Sempoux C, Vicaud 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.

121. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chum RHL, Chan HKW, *et al.* Assessment of fibrosis by transient elastography compared with liver biopsy and morphometry in chronic liver diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(9):1027-35.

122. Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, *et al.* Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography. *Intervirology* 2008;51(Suppl 1):27-33.

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

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

125. Lee JH, Yoon JH, Lee CH, Myung SJ, Keam B, Kim BH, *et al.* Complete blood count reflects the degree of oesophageal varices and liver fibrosis in virus-related chronic liver disease patients. *J Viral Hepat* 2009;16(6):444-52.

126. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry C, *et al.* The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(4):409-15.

127. Kim SU, Ahn SH, Park JY, Kang W, Kim DY, Park YN, *et al.* Liver stiffness measurement in combination with

noninvasive markers for the improved diagnosis of B-viral liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(3):267-71.

128. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, *et al.* Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16(1):36-44.

129. Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Eng HL, Tung WC, Kee KM, *et al.* FibroScan and ultrasonography in the prediction of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44(5):439-46.

130. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, *et al.* Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009;252(2):595-604.

131. Friedrich-Rust M, Schwarz A, Ong M, Dries V, Schirmacher P, Herrmann E, *et al.* Real-time tissue elastography versus FibroScan for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease. *Ultraschall Med* 2009;30(5):478-84.

132. Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, Tahir B, Rajan J, Saxena R, *et al.* Value of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis and cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(6):1556-60.

133. Poon TCW, Kam RKT, Sung JJY, Wong N, Hui AY, Chan HLY. Serum total glycosylation profiling for non-invasive diagnosis of liver cirrhosis in people with chronic hepatitis B. *Hong Kong Med J* 2009;15(6 Suppl 8):42-4.

134. Staub F, Tournoux-Facon C, Roumy J, Chaigneau C, Morichaut-Beauchant M, Levillain P, *et al.* Liver fibrosis staging with contrast-enhanced ultrasonography: prospective multicenter study compared with METAVIR scoring. *Eur Radiol* 2009;19(8):1991-7.

135. Gailhouste L, le Grand Y, Odin C, Guyader D, Turlin B, Ezan F, *et al.* Fibrillar collagen scoring by second harmonic microscopy: a new tool in the assessment of liver fibrosis. *J Hepatol* 2010;52(3):398-406.
136. Parsian H, Rahimipour A, Nouri M, Somi MH, Qujeq D, Fard MK, *et al.* Serum hyaluronic acid and laminin as biomarkers in liver fibrosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19(2):169-74.
137. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, *et al.* External validation of P2/MS and comparison with other simple non-invasive indices for predicting liver fibrosis in HBV-infected patients. *Dig Dis Sci* 2010;55(9):2636-43.
138. Li N, Ding H, Fan P, Lin X, Xu C, Wang W, *et al.* Intrahepatic transit time predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: quantitative assessment with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultrasound Med Biol* 2010;36(7):1066-75.
139. Bonnard P, Sombié R, Lescure FX, Bougouma A, Guiard-Schmid JB, Poynard T, *et al.* Comparison of elastography, serum marker scores, and histology for the assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus (HBV)-infected patients in Burkina Faso. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82(3):454-8.
140. Zhou K, Gao CF, Zhao YP, Liu HL, Zheng RD, Xian JC, *et al.* Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(9):1569-77.
141. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, *et al.* Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int* 2010;30(4):546-53.
142. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, *et al.* A novel liver stiffness measurement-based prediction model for cirrhosis in hepatitis B patients. *Liver Int* 2010;30(7):1073-81.
143. Kim SU, Kim DY, Park JY, Lee JH, Ahn SH, Kim JK, *et al.* How can we enhance the performance of liver stiffness measurement using FibroScan in diagnosing liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B? *J Clin Gastroenterol* 2010;44(1):66-71.
144. Wang D, Wang Q, Shan F, Liu B, Lu C. Identification of the risk for liver fibrosis on CHB patients using an artificial neural network based on routine and serum markers. *BMC Infect Dis* 2010;10:251.
145. Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan AWH, Chan HLY. Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(10):1095-103.
146. Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Eguchi T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, *et al.* Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int* 2010;30(4):538-45.
147. Zhang D, Wang NY, Yang CB, Fang GX, Liu W, Wen J, *et al.* The clinical value of serum connective tissue growth factor in the assessment of liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2010;55(3):767-74.
148. Ishibashi H, Maruyama H, Takahashi M, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Assessment of hepatic fibrosis by analysis of the dynamic behaviour of microbubbles during contrast ultrasonography. *Liver Int* 2010;30(9):1355-63.
149. Forestier J, Dumortier J, Guillaud O, Ecochard M, Roman S, Boillot O, *et al.* Noninvasive diagnosis and prognosis of liver cirrhosis: a comparison of biological scores, elastometry, and metabolic liver function tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(5):532-40.
150. Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, Lebigot J, *et al.* Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(9):1074-84.

151. Boozari B, Potthoff A, Mederacke I, Hahn A, Reising A, Rifai K, *et al.* Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis. Prospective comparison with transient dynamic elastography and histology. *J Ultrasound Med* 2010;29(11):1581-8.
152. Sugimoto K, Shiraishi J, Moriyasu F, Ichimura S, Metoki R, Doi K. Analysis of intrahepatic vascular morphological changes of chronic liver disease for assessment of liver fibrosis stages by micro-flow imaging with contrast-enhanced ultrasound: preliminary experience. *Eur Radiol* 2010;20(11):2749-57.
153. Fung J, Lai CL, Chan SC, But D, Seto WK, Cheng C, *et al.* Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105(5):1116-22.
154. Myers RP, Elkashab M, Ma M, Crotty P, Pomier-Layrargues G. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study. *Can J Gastroenterol* 2010;24(11):661-70.
155. Wu SD, Wang JY, Li L. Staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with a composite predictive model: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2010;16(4):501-7.
156. Sporea I, Şirli R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, *et al.* Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2010;16(38):4832-7.
157. Goertz RS, Zopf Y, Jugl V, Heide R, Janson C, Strobel D, *et al.* Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med* 2010;31(2):151-5.
158. Li WX, Zhao XT, Chai WM, Zhu NY, Du LJ, Huang W, *et al.* Hepatitis B virus-induced liver fibrosis and cirrhosis: the value of liver and spleen volumetry with multi-detector spiral computed tomography. *J Dig Dis* 2010;11(4):215-23.
159. Lee KG, Seo YS, An H, Um SH, Jung ES, Keum B, *et al.* Usefulness of non-invasive markers for predicting liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(1):94-100.
160. Lee MH, Cheong JY, Um SH, Seo YS, Kim DJ, Hwang SG, *et al.* Comparison of surrogate serum markers and transient elastography (Fibroscan) for assessing cirrhosis in patients with chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2010;55(12):3552-60.
161. 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). *J Hepatol* 2010;53(6):1013-21.
162. Cheong JY, Um SH, Seo YS, Kim DJ, Hwang SG, Lee YJ, *et al.* Non-invasive index for predicting significant liver fibrosis: comparison of diagnostic performances in patients with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci* 2011;56(2):555-63.
163. Castéra L, Bernard PH, le Bail B, Foucher J, Trimoulet P, Merrouche W, *et al.* Transient elastography and biomarkers for liver fibrosis assessment and follow-up of inactive hepatitis B carriers. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(4):455-65.
164. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, *et al.* Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. *Dig Dis Sci* 2011;56(9):2742-9.
165. Tang A, Kim TK, Heathcote J, Guindi M, Jang HJ, Karshafian R, *et al.* Does hepatic vein transit time performed with contrast-enhanced ultrasound predict the severity of hepatic fibrosis? *Ultrasound Med Biol* 2011;37(12):1963-9.
166. Seto WK, Lee CF, Lai CL, Ip PPC, Fong DYT, Fung J, *et al.* A new model using

routinely available clinical parameters to predict significant liver fibrosis in chronic hepatitis B. *PLoS ONE* 2011;6(8):e23077.

167. Stibbe KJM, Verveer C, Francke J, Hansen BE, Zondervan PE, Kuipers EJ, *et al.* Comparison of non-invasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Erasmus J Med* 2011;1(2):7-13.

168. Ebinuma H, Saito H, Komuta M, Ojio K, Wakabayashi K, Usui S, *et al.* Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan®. *J Gastroenterol* 2011;46(10):1238-48.

169. Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, Sternick LA, McCarthy RJ, Chen ZE, *et al.* Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3):553-61.

170. Macías-Rodríguez MA, Rendón-Unceta P, Ramos-Clemente-Romero MT, Troiteiro-Carrasco LM, Serrano-León MD. Prospective validation of two models for ultrasonographic diagnosis of cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103(5):232-6.

171. Motosugi U, Ichikawa T, Oguri M, Sano K, Sou H, Muhi A, *et al.* Staging liver fibrosis by using liver-enhancement ratio of gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Magn Reson Imaging* 2011;29(8):1047-52.

172. Lee HJ, Seo YS, Kim DJ, Kang HS, An H, Kim JH, *et al.* Application of the HALF index obviates the need for liver biopsy in half of all patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(6):987-95.

173. Lee IC, Chan CC, Huang YH, Huo TI, Chu CJ, Lai CR, *et al.* Comparative analysis of noninvasive models to predict early liver fibrosis in hepatitis B e Antigen-negative Chronic Hepatitis B. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(3):278-85.

174. Raoufy MR, Vahdani P, Alavian SM, Fekri S, Eftekhari P, Gharibzadeh S. A novel

method for diagnosing cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: artificial neural network approach. *J Med Syst* 2011;35(1):121-6.

175. Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, *et al.* New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol* 2011;46(5):705-11.

176. Lesmana CRA, Salim S, Hasan I, Sulaiman AS, Gani RA, Pakasi LS, *et al.* Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) versus the aspartate transaminase to platelet ratio index in assessing liver fibrosis in chronic hepatitis B: the role in primary care setting. *J Clin Pathol* 2011;64(10):916-20.

177. Piscaglia F, Salvatore V, di Donato R, d'Onofrio M, Gualandi S, Gallotti A, *et al.* Accuracy of VirtualTouch Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging for the diagnosis of cirrhosis during liver ultrasonography. *Ultraschall Med* 2011;32(2):167-75.

178. Cho HJ, Seo YS, Lee KG, Hyun JJ, An H, Keum B, *et al.* Serum aminotransferase levels instead of etiology affects the accuracy of transient elastography in chronic viral hepatitis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(3):492-500.

179. Sporea I, Badea R, Sirli R, Lupsor M, Popescu A, Danila M, *et al.* How efficient is acoustic radiation force impulse elastography for the evaluation of liver stiffness? *Hepat Mon* 2011;11(7):532-8.

180. Kim BK, Kim HS, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Chon CY, *et al.* Prospective validation of ELF test in comparison with Fibroscan and FibroTest to predict liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS ONE* 2012;7(7):e41964.

181. Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, *et al.* Prospective validation of FibroTest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PLoS ONE* 2012;7(4):e35825.

182. Verveer C, Zondervan PE, ten Kate FJW, Hansen BE, Janssen HLA, de Kneegt RJ. Evaluation of transient elastography for fibrosis assessment compared with large biopsies in chronic hepatitis B and C. *Liver Int* 2012;32(4):622-8.
183. Chen YP, Liang XE, Zhang Q, Peng J, Zhu YF, Wen WQ, *et al.* Larger biopsies evaluation of transient elastography for detecting advanced fibrosis in patients with compensated chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(7):1219-26.
184. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM, *et al.* ARFI, FibroScan®, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol* 2012;57(2):281-7.
185. Bahl G, Cruite I, Wolfson T, Gamst AC, Collins JM, Chavez AD, *et al.* Noninvasive classification of hepatic fibrosis based on texture parameters from double contrast-enhanced magnetic resonance images. *J Magn Reson Imaging* 2012;36(5):1154-61.
186. Chen BB, Hsu CY, Yu CW, Wei SY, Kao JH, Lee HS, *et al.* Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. *Eur Radiol* 2012;22(1):171-80.
187. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Schwabl P, Stift J, *et al.* Noninvasive screening for liver fibrosis and portal hypertension by transient elastography: a large single center experience. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124(11-12):395-402.
188. Lutz HH, Gassler N, Tischendorf FW, Trautwein C, Tischendorf JJW. Doppler ultrasound of hepatic blood flow for noninvasive evaluation of liver fibrosis compared with liver biopsy and transient elastography. *Dig Dis Sci* 2012;57(8):2222-30.
189. Colombo S, Buonocore M, del Poggio A, Jomoletti C, Elia S, Mattiello M, *et al.* Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol* 2012;47(4):461-9.
190. Zhang L, Li QY, Duan YY, Yan GZ, Yang YL, Yang RJ. Artificial neural network aided non-invasive grading evaluation of hepatic fibrosis by duplex ultrasonography. *BMC Med Inform Decis Mak* 2012;12:55.
191. Godfrey EM, Patterson AJ, Priest AN, Davies SE, Joubert I, Krishnan AS, *et al.* A comparison of MR elastography and ³¹P MR spectroscopy with histological staging of liver fibrosis. *Eur Radiol* 2012;22(12):2790-7.
192. Cheong JY, Um SH, Seo YS, Shin SS, Park RW, Kim DJ, *et al.* A practical scoring system for predicting cirrhosis in patients with chronic viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 2012;59(120):2592-7.
193. Chen SH, Li YF, Lai HC, Kao JT, Peng CY, Chuang PH, *et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis via spleen stiffness measurement using acoustic radiation force impulse sonoelastography in patients with chronic hepatitis B or C. *J Viral Hepat* 2012;19(9):654-63.
194. Wahl K, Rosenberg W, Vaske B, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bahr MJ, *et al.* Biopsy-controlled liver fibrosis staging using the enhanced liver fibrosis (ELF) score compared to transient elastography. *PLoS ONE* 2012;7(12):e51906.
195. Piao RL, Brigstock DR, Zhu J, Zhang ML, Gao RP. Clinical significance of connective tissue growth factor in hepatitis B virus-induced hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2012;18(18):2280-6.
196. Yoon KT, Lim SM, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, *et al.* Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography and effect of necroinflammation. *Dig Dis Sci* 2012;57(6):1682-91.
197. Wang J, Guo L, Shi X, Pan W, Bai Y, Ai H. Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of

- liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur J Radiol* 2012;81(1):e31-e6.
198. Rustogi R, Horowitz J, Harmath C, Wang Y, Chalian H, Ganger DR, *et al.* Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis. *J Magn Reson Imaging* 2012;35(6):1356-64.
199. Li F, Zhu CL, Zhang H, Huang H, Wei Q, Zhu X, *et al.* Role of hyaluronic acid and laminin as serum markers for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Braz J Infect Dis* 2012;16(1):9-14.
200. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Cheong JY, Cho SW, *et al.* Diagnostic accuracy of biomarkers measured in the hepatic vein and peripheral vein in the prediction of advanced fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Clin Biochem* 2012;45(13-14):1075-80.
201. Ye XP, Ran HT, Cheng J, Zhu YF, Zhang DZ, Zhang P, *et al.* Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012;31(8):1245-53.
202. Xie L, Chen X, Guo Q, Dong Y, Guang Y, Zhang X. Real-time elastography for diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012;31(7):1053-60.
203. Raftopoulos SC, George J, Bourliere M, Rossi E, de Boer WB, Jeffrey GP, *et al.* Comparison of noninvasive models of fibrosis in chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2012;6(2):457-67.
204. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, Dipumpo A, Giuily N, Ripault MP, *et al.* Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012;32(4):612-21.
205. Chen YP, Liang XE, Dai L, Zhang Q, Peng J, Zhu YF, *et al.* Improving transient elastography performance for detecting hepatitis B cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2012;44(1):61-6.
206. Chen S, Sanchez W, Callstrom MR, Gorman B, Lewis JT, Sanderson SO, *et al.* Assessment of liver viscoelasticity by using shear waves induced by ultrasound radiation force. *Radiology* 2013;266(3):964-70.
207. Tosun M, Inan N, Sarisoy HT, Akansel G, Gumustas S, Gürbüz Y, *et al.* Diagnostic performance of conventional diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging for the liver fibrosis and inflammation. *Eur J Radiol* 2013;82(2):203-7.
208. Chen B, Ye B, Zhang J, Ying L, Chen Y. RDW to platelet ratio: a novel noninvasive index for predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B. *PLoS ONE* 2013;8(7):e68780.
209. Wang Y, Xu MY, Zheng RD, Xian JC, Xu HT, Shi JP, *et al.* Prediction of significant fibrosis and cirrhosis in hepatitis B e-antigen negative patients with chronic hepatitis B using routine parameters. *Hepatol Res* 2013;43(5):441-51.
210. Gümüşay Ö, Özenirler S, Atak A, Sönmez C, Özkan S, Tuncel AF, *et al.* Diagnostic potential of serum direct markers and non-invasive fibrosis models in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2013;43(3):228-37.
211. Xun YH, Zang GQ, Guo JC, Yu XL, Liu H, Xiang J, *et al.* Serum HBsAg Quantification as a useful assessment for significant fibrosis in HBeAg positive hepatitis B virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(11):1746-55.
212. Chen J, Liu C, Chen H, Liu Q, Yang B, Ou Q. Study on noninvasive laboratory tests for fibrosis in chronic HBV infection and their evaluation. *J Clin Lab Anal* 2013;27(1):5-11.
213. Goyal R, Mallick SR, Mahanta M, Kedia S, Shalimar, Dhingra R, *et al.* Fibroscan can avoid liver biopsy in Indian patients with Chronic Hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(11):1738-45.
214. Ceylan B, Mete B, Fincanci M, Aslan T, Akkoyunlu Y, Ozgüneş N, *et al.* A new model using platelet indices to predict liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection.

Wien Klin Wochenschr 2013;125(15-16):453-60.

215. Cassinotto C, Lapuyade B, Aït-Ali A, Vergniol J, Gaye D, Foucher J, *et al.* Liver fibrosis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse elastography. Comparison with FibroScan M and XL probes and FibroTest in patients with chronic liver disease. *Radiology* 2013;269(1):283-92.

216. Celikbilek M, Dogan S, Gursoy S, Zararsiz G, Yurci A, Ozbakir O, *et al.* Noninvasive assessment of liver damage in chronic hepatitis B. *World J Hepatol* 2013;5(8):439-44.

217. Leroy V, Sturm N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret MN, *et al.* Prospective evaluation of FibroTest®, FibroMeter®, and HepaScore® for staging liver fibrosis in

chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C [prépublication en ligne]. *J Hepatol* 2014.

218. Cao Y, He K, Cheng M, Si HY, Zhang HL, Song W, *et al.* Two classifiers based on serum peptide pattern for prediction of HBV-induced liver cirrhosis using MALDI-TOF MS. *Biomed Res Int* 2013;2013:814876.

219. Hsu CW, Liang KH, Huang SF, Tsao KC, Yeh CT. Development of a non-invasive fibrosis test for chronic hepatitis B patients and comparison with other unpatented scores. *BMC Res Notes* 2013;6:212.

220. Shrivastava R, Sen S, Banerji D, Praharaj AK, Chopra GS, Gill SS. Assessment of non-invasive models for liver fibrosis in chronic hepatitis B virus related liver disease patients in resource limited settings. *Indian J Pathol Microbiol* 2013;56(3):196-9.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Rapport d'évaluation technologique
Date de mise en ligne	Juin 2014
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	La principale question d'évaluation est : Au cours de l'hépatite chronique B, quelles sont les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique ayant démontré une utilité clinique dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite chronique B non traitée, par rapport à une prise en charge ne les utilisant pas (à savoir degré de fibrose mesurée par PBH ou absence de mesure de la fibrose) ? A défaut d'une démonstration suffisante sur l'utilité clinique, la principale question d'évaluation sera : Quelles sont les performances diagnostiques des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique par comparaison à la ponction biopsie hépatique dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite chronique B non traitée sans comorbidité, ou en présence d'une co-infection par le VIH, chez l'adulte ?
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Candice LEGRIS, chef de projet, SEAP (Chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, Assistante, SEAP
Recherche documentaire	De novembre 2008 à novembre 2013 Réalisée par Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Candice LEGRIS, Chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : mai 2014 Collège de la HAS : juin 2014
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Note de cadrage, texte court du rapport d'évaluation technologique, décision HAS disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr