



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

NOTE DE CADRAGE

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

Juillet 2013

Cette note de cadrage est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

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	4
Préambule	5
1. Saisine.....	6
1.1 Demandeur et intitulé de la saisine	6
1.2 Objectif du demandeur	6
1.3 Motivation de la saisine	6
2. Présentation du thème	7
2.1 Historique.....	7
2.2 Hépatite B.....	7
2.3 Méthodes de mesure de la fibrose hépatique : la ponction biopsie-hépatique et les méthodes non invasives.....	16
2.4 Prise en charge par l'Assurance maladie.....	24
2.5 Données de pratique	24
2.6 Identification dans les nomenclatures étrangères.....	24
2.7 Principales difficultés prévisibles dans l'évaluation des méthodes non invasives.....	25
3. Protocole d'évaluation	29
3.1 Questions d'évaluation et critères d'évaluation.....	29
3.2 Base documentaire disponible	31
4. Modalités de réalisation	33
4.1 Titre retenu pour l'évaluation.....	33
4.2 Méthode de travail	33
4.3 Organismes professionnels à consulter	33
4.4 Documents à produire	33
4.5 Calendrier prévisionnel.....	33
Annexe 1. Tableau récapitulatif des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique validées dans le rapport HAS 2008.	35
Annexe 2. Scores histologiques hépatiques de l'hépatite chronique virale B	36
Annexe 3. Méthodes non invasives de mesure de la fibrose actuellement prises en charge par l'Assurance maladie.....	38
Annexe 4. Recherche bibliographique.....	40
Annexe 5. Compte rendu de la réunion d'appui méthodologique du 27 mai 2013.....	50
Annexe 6. Listes des tableaux et figures	55
Références	56
Fiche descriptive	61

Abréviations et acronymes

ADN Acide désoxyribonucléique

Ag HBs. Antigène HBs

ANRS.... Agence national de recherche sur le sida et les hépatites virales

AUROC. *Area under the receiver operating characteristic curve*

CHC Carcinome hépato-cellulaire

CSHPF.. Conseil supérieur d'hygiène publique de France

HCSP ... Haut conseil de la santé publique

PBH. Ponction biopsie hépatique

VHB Virus de l'hépatite B

Préambule

Le cadrage est une étape systématique qui marque le début de la procédure d'évaluation. Il doit garantir la pertinence de cette évaluation et exige pour ce faire d'appréhender les principales dimensions de la technologie de santé à évaluer. Le cadrage s'intéresse ainsi à ses dimensions médicales (qualité et sécurité des soins), organisationnelles, professionnelles ou encore économiques. Sont ainsi examinés :

- les motivations, enjeux et finalités de la saisine adressée à la HAS ;
- le contexte médical de cette demande (maladie(s) impliquée(s), population cible, stratégie de prise en charge en vigueur, procédures de référence et alternatives proposées, organisation des soins) ;
- la technologie de santé à évaluer (déterminants techniques, bénéfices et risques attendus) ;
- les contextes réglementaire et économique (concertation systématique réalisée à cette étape avec le service évaluation économique et santé publique de la HAS).

Note de cadrage

La note de cadrage est le document qui synthétise l'ensemble de l'analyse menée durant cette phase initiale. Cette note précise le périmètre du sujet, formule les questions d'évaluation devant être traitées (et le cas échéant, celles exclues) et prévoit les moyens et les méthodes pour y répondre. Sont ainsi définis :

- les critères d'évaluation (critères d'efficacité, de sécurité, aspects organisationnels...) ;
- la stratégie de recherche bibliographique à mener en conséquence ;
- la méthode d'analyse des données (revue systématique descriptive, méta-analyse, enquête...) ;
- les éventuels collaborateurs conjointement investis de cette évaluation (autre service de la HAS, institution extérieure) ;
- le calendrier d'évaluation (dates de début d'évaluation et de publication de l'avis HAS).

Consultations réalisées

Une recherche documentaire initiale a permis d'identifier les principales données de synthèse publiées (revues systématiques, méta-analyse, recommandations de bonne pratique, rapports antérieurs d'évaluation technologique ou encore articles de synthèse). Une analyse préliminaire de ces publications en a dégagé et synthétisé les points clés utiles à cette phase de cadrage.

Afin de s'assurer que toutes les dimensions importantes de ce sujet ont été envisagées, une réunion d'appui méthodologique a été organisée à laquelle deux professionnels ayant de bonne connaissance des méthodes non invasives de la fibrose hépatique et des compétences en épidémiologie clinique (un médecin épidémiologiste et un hépatologue) ont participé (Cf. compte rendu en Annexe 5). Ces experts n'ont déclaré aucun intérêt majeur pouvant avoir un lien avec le sujet de l'évaluation. Les déclarations publiques d'intérêt sont consultables sur le site de la HAS.

Validation et diffusion

La note de cadrage est examinée par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) puis validée par le Collège de la HAS. Elle est alors diffusée sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr).

1. Saisine

1.1 Demandeur et intitulé de la saisine

La Direction générale de la santé a saisi la 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.

1.2 Objectif du demandeur

L'objectif principal des demandeurs est l'admission au remboursement de tests non invasifs de la fibrose hépatique liée au virus de l'hépatite B.

L'enjeu de cette saisine est de permettre une meilleure prise en charge des patients atteints de cette pathologie :

- en améliorant les pratiques professionnelles des médecins au niveau du diagnostic et de l'évaluation préthérapeutique ;
- en évitant les contraintes et les risques de la ponction biopsie hépatique (PBH) et donc en facilitant l'acceptabilité de la mesure de la fibrose hépatique par les patients ;
- en diminuant les coûts de prise en charge des patients, les tests non invasifs étant moins coûteux que la PBH.

1.3 Motivation de la saisine

En 2004, la prévalence de l'hépatite B chronique (présence Ag HBs) a été estimée à 0,65 %, soit 281 000 personnes dont seules 45 % connaissaient leur statut sérologique. L'incidence de l'hépatite B a été estimée à 2 578 nouvelles infections annuelles.

Selon le demandeur, au cours des hépatites virales chroniques B et C, l'évaluation de la fibrose hépatique est nécessaire pour apprécier si un traitement antiviral doit être débuté et si le rapport bénéfice/risque du traitement est favorable (existence de situations cliniques associées à une moindre réponse du traitement).

Les tests non invasifs de mesure de la fibrose hépatique, si leurs performances sont validées, pourraient éviter aux patients atteints d'une hépatopathie chronique de type B de subir des ponctions biopsies du foie (PBH - examen de référence de mesure de la fibrose hépatique), ce qui faciliterait le diagnostic précoce du stade de fibrose hépatique, la réalisation du bilan pré thérapeutique ainsi que le suivi de la fibrose après traitement (moins de complications, réduction des coûts liés à l'hospitalisation pour la réalisation des PBH).

2. Présentation du thème

2.1 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, un rapport de 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 (PBH) pour les patients atteints d'une hépatite chronique C 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 (publication 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 chronique C 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 chronique C non traitée avec coinfection VIH, chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose), la mesure de la cirrhose hépatique peut donc 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 chronique B, maladie alcoolique du foie, stéato-hépatite non alcoolique, cirrhose biliaire primitive, hémochromatose) ni dans la population pédiatrique, bien que certains d'entre eux soient considérés comme prometteurs (Cf. Annexe 1) ;**
- 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.

2.2 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 distribu-

tion géographique varie (génotypes B et C principalement en Asie, génotypes A et D en Europe) (4).

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 (4).

2.2.1 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 (5).

L'incidence annuelle de la cirrhose compliquant l'évolution d'une hépatite virale chronique B 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 (6).

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 (7).

2.2.2 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 (4).

2.2.3 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 cirrhose 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 (Cf. Figure 1) (5,6).

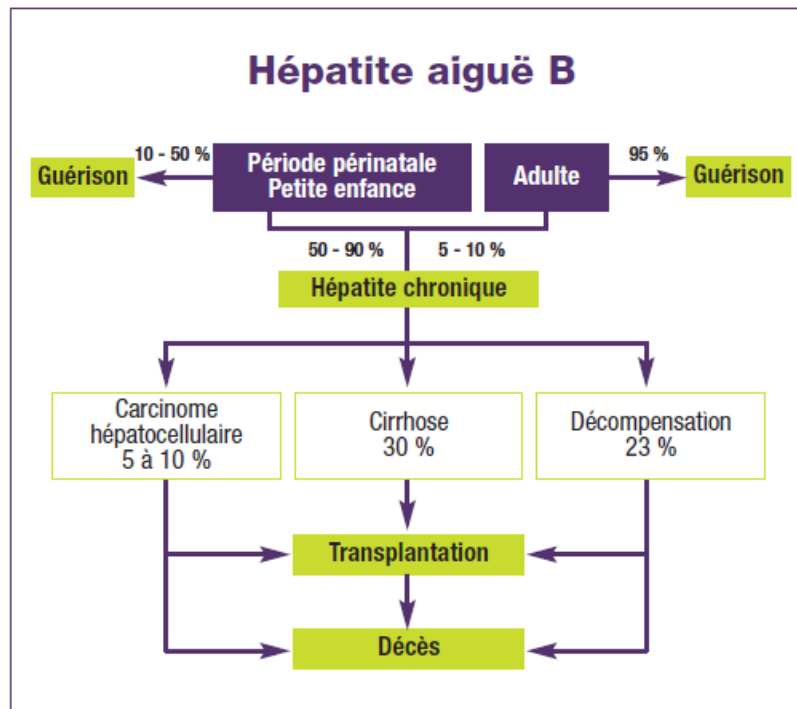


Figure 1. Évolution de l'infection par le virus de l'hépatite B d'après Zarski JP. Histoire naturelle des hépatites virales. Rev Prat 2011;61(1):33-8 (6).

L'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB peut être schématisée en quatre phases (6) :

- 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.

2.2.4 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 (4).

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 résolutive.

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, compliqué 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 (4).

Il peut se constituer progressivement une cirrhose qui, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), résulte d'un processus diffus, se caractérisant par une fibrose mutilante détruisant l'architecture normale du foie et isolant des nodules hépatocytaires de structure anormale (8). Ce processus détermine la survenue de complications telles que l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique et le carcinome hépato-cellulaire, situations cliniques mettant en jeu le pronostic vital.

L'évaluation ponctuelle de la sévérité de la cirrhose est principalement réalisée à l'aide du score de *Child Pugh* (Cf. Tableau 1) (9).

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 ($\mu\text{mol/l}$)	< 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.

Chez l'enfant, la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire sont possibles mais rares (10).

2.2.5 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'HBc, 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 Brook *et al.*, 2010 (11).

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)	+	-	-	+	-	+	- / +

Situations cliniques	Marqueurs sérologiques						
	AgHBs	Ac Anti-HBs	AgHBe	Ac Anti-HBe	Ac Anti-HBc (IgM)	Ac Anti-HBc Total	ADN viral
Guérison (immunisé)	-	+/-	-	+/-	-	+	-
Vaccination réussie	-	+	-	-	-	-	-

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

2.2.6 Bilan initial de l'hépatite B chronique

Le bilan initial d'une hépatite B chronique comprend, en plus de ces paramètres mesurés pour poser le diagnostic (12) :

- la mesure de l'activité de l'hépatite chronique :
 - transaminases (ASAT, ALAT) ;
 - PBH avec établissement du score METAVIR¹

La confirmation des lésions histologiques d'hépatite chronique active sur la PBH est habituellement recommandée.
- le diagnostic des coinfections :
 - sérologies VIH, VHC (Ac anti-VHC), VHD (Ac anti-VHD) ;
 - sérologie VHA (Ac IgG anti-VHA)
- les autres examens biologiques et paracliniques :
 - gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine, taux de prothrombine (TP), hémogramme y compris plaquettes ;
 - alpha-fœtoprotéine ;
 - échographie abdominale
- la recherche de comorbidités :
 - dosage de la *thyroid stimulating hormone* (TSH ou thyroestimuline) et recherche d'auto-anticorps antithyroperoxydase, 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 (ECG) 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.

Les enfants doivent bénéficier d'un suivi spécialisé (si possible par une équipe spécialisée) coordonné par le médecin traitant.

¹ Plusieurs systèmes de score histologique des maladies chroniques du foie ont été développés (Cf. Annexe 2). 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).

2.2.7 Traitement

► Hépatite B aiguë

Il n'y a pas de traitement des hépatites virales aiguës communes.

► Hépatite B chronique

Objectifs thérapeutiques

Le but du traitement de l'infection chronique B, l'éradication complète du virus, n'est que très tardivement obtenu du fait de la présence de l'ADN super enroulé intra-nucléaire et des mécanismes d'intégration génomique (13). Les objectifs thérapeutiques principaux sont donc (12) :

- 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 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 (14-22) :

- 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) **histologique** (ces deux derniers paramètres sont classiquement obtenus par la PBH).

Depuis 2009, 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-) (15) :

- dont les taux d'ADN sont supérieurs à 2 000 UI/ml (soit environ 10 000 copies/ml) et/ou lorsque les taux d'ALAT sont supérieurs à la normale ;
- et dont 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 (\geq A2 selon le score Metavir) et/ou une fibrose au moins modérée (\geq F2 selon le score Metavir) (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 (15) :

- patients immuno tolérants : la plupart des patients 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 nécessite pas de biopsie hépatique ni de traitement. Un suivi est obligatoire (grade de la recommandation B1) ;
- patients avec une hépatite chronique B peu active : les patients présentant des taux sériques d'ALAT peu élevés (moins de deux fois la normale) et des lésions histologiques peu importantes (moins que A2F2 selon le score Metavir) peuvent ne pas nécessiter de traitement. Un suivi est obligatoire (grade de la recommandation B1) ;

- patients avec une cirrhose compensée et un taux d'ADN du VHB détectable : il est possible de mettre en place un traitement pour ces patients, même si le taux d'ALAT est normal et/ou le taux d'ADN du VHB en-dessous de 2 000 UI/ml (grade de la recommandation B1).

Chez l'enfant

Le traitement antiviral est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans. Au-dessus de cet âge, l'indication du traitement doit prendre en compte l'âge de l'enfant, l'ancienneté de l'infection, le taux d'ADN du VHB et le degré d'activité de l'infection, apprécié par les tests biochimiques et les résultats de la biopsie hépatique (10). La biopsie hépatique est recommandée pour documenter la sévérité des lésions hépatiques et exclure d'autres étiologies de maladie hépatique mais, chez l'enfant, elle n'est généralement pas considérée comme impérative pour l'initiation du traitement (10,23). Le degré d'activité de l'infection est probablement un des critères les plus importants pour l'indication du traitement et il est recommandé de ne pas traiter les enfants ayant des taux d'ALAT normaux (10,23,24).

Cependant, certaines situations nécessitent de considérer un traitement quels que soient le taux d'ALAT ou le taux d'ADN du VHB (24) : détérioration rapide de la fonction hépatique, cirrhose, glomérulonéphrite due au VHB, besoin d'une chimiothérapie ou d'une immuno-suppression, présence de coinfections virales (VIH, VHC ou VHD), etc.

Selon les recommandations actuelles, la mesure de la fibrose hépatique est un des éléments pouvant être pris en compte par le clinicien pour poser l'indication du traitement. Chez l'enfant, elle n'est généralement pas nécessaire pour l'initiation du traitement.

Types de traitement

Chez l'adulte

Du fait de la physiopathogénie principalement immuno-médiée de l'hépatite chronique B, 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 l'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 vaccinothérapie sont en cours d'étude. L'interféron alpha présente également des propriétés immuno-modulatrices (4,13) .

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.) (10). Deux options thérapeutiques sont possibles (13,15) :

- un traitement à durée « limitée » (souvent de 48 semaines) avec l'interféron alpha 2a 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 (15,19).

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), n'en font pas recommander son emploi chez le cirrhotique qui n'est pas bien compensé (13,15).

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 (13).

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 (10,25). En effet, la mesure de l'ADN-VHB dès la 12^{ème} 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^{ème} 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.

Chez l'enfant

Chez l'enfant, les traitements sont insuffisamment validés (hors AMM) et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles (9,12).

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, cet examen n'a pour l'instant aucun rôle reconnu dans le suivi de ces traitements.

2.2.8 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 (26).

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 (CSHPPF), confirmés par l'avis du 14 décembre 2007 du Haut conseil de la santé publique (HCSP), la vaccination est ac-

tuellement 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 (26).

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

L'examen historique de référence pour l'analyse de la fibrose hépatique que constitue l'analyse histologique de la ponction biopsie-hépatique (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.

2.3.1 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 (27,28).

Dans l'étude de Rousselet *et al.* (29), 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 (30). 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 (31).

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.* (32) 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 2 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.* (33), 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 (28). 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 (33,34) validé dans les hépatites virales chroniques et étendu aux hépatites auto-immunes. Le score de Knodell et le score d'Ishak sont souvent retrouvés dans la littérature (Cf. annexe 2). 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 (35-38) :

- 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 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*) (35,36) ou majeures (28,35,36) :

- 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, hémothorax 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 2 heures suivant le geste et pour 96 % d'entre elles dans les 24 heures (39).

Contraintes

Trois revues de la littérature soulignent les contraintes de la réalisation de la PBH (27,40,41) :

- 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 6 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.

2.3.2 Principes généraux des méthodes non invasives de mesure de la fibrose

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 (1,42) :

- 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 ayant également des limitations (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).

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 (43,44) .

2.3.3 Description des méthodes non invasives de mesure de la fibrose

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 scores² 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 (45) : 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]) (45) : 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 ;

² 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).

- ▶ l'élastographie *SHEARWAVE* (*real time shear wave elastography* [SWE], *supersonic shear wave imaging* [SSWI]) (45,46) : 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'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*) (47) : 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 (3,10) :

- le score APRI ou *aspartate aminotransferase to platelet ratio index* (ASAT, numération plaquettaire) ;
- le score de Forns (gamma-glutamyl transpeptidase, numération plaquettaire, cholestérol total) ;
- le score Hepascore (alpha 2-macroglobuline, acide hyaluronique, bilirubine totale et gamma-glutamyl transpeptidase, avec un ajustement sur l'âge et le sexe) ;
- le score FIBROTEST (alpha2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale et gamma-glutamyl transpeptidase, avec un ajustement sur l'âge et le sexe) ;
- le score FIBROMETRE V / INFLAMETRE (alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique, numération plaquettaire, taux de prothrombine, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, 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, par exemple (3,10) :

- le score de Mohamadjenad (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 sont 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 2).

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.

2.3.4 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 propose, sans argumentation explicite et parfois sans gradation, d'utiliser une ou plusieurs méthodes non invasives 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* (48) et la *Korean Association for the Study of the Liver* (49) ne recommandent pas ces méthodes par manque de preuves. Pour sa part, l'*European Association for the Study of the Liver* (15) recommande d'utiliser uniquement les méthodes non invasives validées dans 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 ne sont pas 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	Gradation des conclusions
<i>European AIDS Clinical Society</i> , 2008 (50)	Prise en charge de patients porteurs du VHB et du VIH, et qui n'ont pas d'indication immédiate pour un traitement du VIH (CD4 >350 cellules/ μ L) Les patients présentant une réplication 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 des conclusions

Organisme promoteur, année	Conclusions	Gradation des conclusions
<i>American Association for the Study of Liver Diseases, 2009 (48)</i>	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.	Class IIB, Level C
<i>European Association for the Study of the Liver, 2009 (15)</i>	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) et/ou les taux sériques d'ALAT sont au-dessus de la limite normale supérieure pour le laboratoire, et que la biopsie hépatique (ou un marqueur non invasif lorsqu'il est validé chez des patients infectés par le VHB) montre une activité nécro-inflammatoire modérée à sévère et/ou une fibrose selon un système de score standardisé.	A1
<i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2009 (51)</i>	<p>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.</p> <p>Les stades intermédiaires de fibrose hépatique ne peuvent pas être identifiés de façon satisfaisante par les tests actuellement disponibles.</p> <p>Un algorithme par étape incluant les marqueurs non invasifs de fibrose peut réduire le nombre de biopsie hépatique réalisée d'environ 30 %.</p> <p>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.</p> <p>L'indice de fibrose calculé à partir des paramètres du doppler est prometteur et nécessite d'être validé.</p> <p>L'utilité clinique du FIBROSCAN devrait être prouvée par des études complémentaires avec un large nombre de patients.</p>	<p>1a, A</p> <p>1a, A</p> <p>1a, A</p> <p>1b, A</p> <p>2b, B</p> <p>2b, B</p>
<i>International Union against Sexually Transmitted Infections / World Health Organization, 2010 (11)</i>	<p><u>Prise en charge des patients Ag HBs positif</u></p> <p>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.</p> <p>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 justifiés. 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 chronique B.</p>	<p>IV, C</p> <p>NR</p>
<i>British HIV Association, 2010 (52)</i>	<p><u>Hépatite B et C</u></p> <p>Tous les patients avec une hépatite chronique B ou C devraient se voir proposer une biopsie hépatique pour poser le diagnostic et évaluer la sévérité de la maladie.</p> <p>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.</p> <p>La méthode la plus fréquemment utilisée est l'élastographie hépatique (FIBROSCAN). Les résultats de FIBROSCAN montrent une bonne</p>	<p>I</p> <p>II</p>

Organisme promoteur, année	Conclusions	Gradation des conclusions
	<p>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.</p> <p><u>Hépatite B</u></p> <p>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.</p>	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 (16)	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 d'évaluation non invasive (incluant l'échographie et l'élastographie transitoire uni dimensionnelle). La biopsie hépatique devrait être envisagée lorsque la maladie est suspectée par une évaluation non invasive.	NR
Canadian Association for the Study of the Liver, 2012 (19)	<p>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.</p> <p>Les médecins devraient envisager de réaliser une biopsie hépatique s'il existe une possibilité pour qu'il y ait une 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 la fibrose hépatique.</p>	Class 2a, Level B Class 1, Level B
Danish Society of Infectious Diseases, 2012 (21)	Les tests non invasifs de mesure de la fibrose hépatique peuvent remplacer la biopsie hépatique dans certains cas.	Pas de gradation des conclusions
Korean Association for the Study of the Liver, 2012 (49).	<p><u>Dans le cadre de l'hépatite B chronique</u></p> <p>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.</p>	NR
Korean Association for the	<p><u>Dans le cadre de la cirrhose du foie</u></p> <p>Les marqueurs sériques de la fibrose hépatique reflètent directement ou</p>	NR

Organisme promoteur, année	Conclusions	Gradation des conclusions
<i>Study of the Liver</i> , 2012 (53)	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 diagnostique 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 pour le diagnostic de la cirrhose hépatique. Par conséquent, l'utilisation pratique du FIBROSCAN est limitée.	

2.4 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. Annexe 3). En effet, elles sont inscrites avec des limites d'indication (hépatite C chronique) conformément aux conclusions des précédents travaux de la HAS (Cf. chapitre 2.1).

2.5 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 (54).

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 ponction biopsie hépatique (PBH) chez 27 % et un test sérique seul chez 6 % des patients.

2.6 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 citées³.

³ Santé Canada a cependant approuvé l'utilisation de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (FIBROSCAN) pour mesurer la fibrose hépatique en 2009 (19).

La *Food and Drug administration* (FDA) a également approuvé la mise sur le marché de FIBROSCAN en avril 2013 (55).

2.7 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.

2.7.1 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 2.2.7). 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 (56). 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 (56) :

- 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* (57,58), 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 (56,59,60).

Il existe trois limites médicales principales à l'évaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique :

- la mesure de la fibrose n'est qu'un des critères pris en compte pour poser l'indication d'un traitement ;
- les méthodes de mesure non invasives 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.

2.7.2 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) (59,61) (Cf. 2.3.1 Ponction biopsie hépatique).

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 (61). 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 unidimensionnelle. 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 (59,62).

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 recommandent 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 (48,51). Selon l'étude de Bedossa *et al.*, 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 (33). 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 (63). 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 expérimenté⁴, idéalement avec l'aide du clinicien qui a réalisé la biopsie et/ou qui soigne le patient (48). Il est également recommandé de demander une deuxième opinion auprès de pathologistes spécialistes du foie.

⁴ Selon l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (48), un pathologiste expérimenté doit avoir interprété au moins 40 biopsies (*Class I, level C*) et, selon l'*Asian Pacific Association for the Study of the Liver*, 50 biopsies (1a, A) (51).

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) (29).

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.

2.7.3 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 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 (64).

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 (59).

2.7.4 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 (65).
- 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 la fibrose découle d'une surreprés-

sentation des stades extrêmes de la fibrose (F0 et F4) qui induit de plus grandes sensibilités et spécificités des méthodes pour ces stades (65,66). 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) (66).

- 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 (66,67).

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 (65).

3. Protocole d'évaluation

3.1 Questions d'évaluation et critères d'évaluation

3.1.1 Champ d'évaluation

Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique seront évaluées dans le cadre du bilan initial et du suivi de la fibrose hépatique chez des patients non traités (la mesure de la fibrose participe à l'indication du traitement et permet la mise en place du suivi des cirrhotiques afin de prévenir et de traiter les complications éventuelles).

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) ?

Une démonstration insuffisante de l'utilité clinique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique nécessitera de s'interroger sur :

- 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 chez l'adulte ;
 - en présence d'une coinfection par le VIH chez l'adulte ?

Les questions secondaires d'évaluation traiteront :

- des effets indésirables de ces méthodes ;
- des problèmes techniques rencontrés avec ces méthodes ;
- de la possibilité de hiérarchiser ces méthodes non invasives sur la base de plusieurs critères (performances diagnostiques, utilité clinique, succès technique, ...).

Les dimensions exclues du champ de l'évaluation sont :

- les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique non accessibles en France ;
- les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique ne répondant pas à des critères de reproductibilité et de transférabilité (variabilité interlaboratoire) établis (test Kappa interprété selon les seuils usuels définis par Landis et Koch) ;
- l'utilisation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique pour établir un pronostic ou mesurer l'efficacité d'un traitement, puisque les recommandations actuelles ne mentionnent pas la mesure de la fibrose hépatique dans ces indications et très peu d'études en traitent dans le cadre de l'hépatite B ;
- l'évaluation des méthodes non invasives dans la population pédiatrique : selon les recommandations, la mesure du degré de fibrose n'est le plus souvent pas nécessaire dans cette population à la mise en place du traitement ;
- les algorithmes de méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique ;
- la place des méthodes non invasives dans la stratégie diagnostique (alternative à la PBH, sélection des patients en vue d'une PBH, etc.) ;
- les méthodes non invasives ayant pour objectif de mesurer d'autres paramètres hépatiques comme la stéatose et le degré d'activité nécrotico inflammatoire.

3.1.2 Critère de sélection de la littérature

Les études seront sélectionnées selon les critères méthodologiques suivants, dont certains sont repris des précédents travaux de la HAS (3,68) :

- **critères concernant la population étudiée :**
 - effectif suffisant (n>30 malades) pour les études concernant les performances diagnostiques ou l'utilité clinique ;
 - population comparable à la population française ;
 - patients ne présentant pas de cirrhose décompensée, c'est-à-dire avec des signes cliniques évidents (ne justifiant pas de la réalisation d'une mesure de la fibrose)
- **critères concernant les méthodes non invasives analysées :**
 - description de la méthode ;
 - existence de seuils diagnostiques d'interprétation chiffrés et, le cas échéant, en accord avec ceux préconisés par le concepteur de la méthode
- **critères concernant le test de référence :**
 - ponction biopsie hépatique comme test de référence ;
 - taille de la biopsie ≥ 2 cm ;
 - intervalle de temps de moins de 6 mois entre la réalisation de la méthode analysée et le test de référence (PBH) ;
 - interprétation des PBH par au moins un pathologiste dont l'expérience est définie
- **critères concernant les études :**
 - la qualité méthodologique et la validité externe des études diagnostiques seront appréciées à l'aide de la grille QUADAS 2 (*quality assessment of diagnostic accuracy studies*) et motivera d'éventuelles exclusions ;
 - existence d'au moins une étude de validation faisant suite à des études de modélisation ou exploratoires ;
 - définition *a priori* de la méthode et des objectifs de l'étude pour la population étudiée ;
 - définition précise des critères d'inclusion et de non inclusion des patients ;
 - description des comorbidités des patients inclus ;
 - caractère consécutif ou protocolisé des patients inclus ;
 - présentation des résultats par étiologie ;
 - présentation du nombre de résultats ininterprétables et du nombre de perdus de vue ;
 - pour l'évaluation des performances diagnostiques, études prospectives et revues systématiques analysant ce type d'études ;
 - pour l'évaluation de l'utilité clinique, études comparatives randomisées, études prospectives présentant des résultats avec moins de 20 % de données manquantes et revues systématiques analysant ce type d'études.

3.1.3 Critères de jugement

Les critères de jugement retenus pour évaluer les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique sont :

- l'utilité clinique des méthodes non invasives : l'évaluation cherchera à identifier toute donnée publiée permettant de comparer l'impact des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique sur la prise en charge, l'évolution clinique (progression de la maladie, survenue de complications liées à la maladie hépatique, besoin d'une transplantation hépatique, mortalité) ou la qualité de vie des patients par rapport à une prise en charge ne les utilisant pas (PBH ou absence de mesure de la fibrose) ;
- l'AUROC, la Se et la Sp des méthodes non invasives ;
- le nombre d'études concordantes sur les performances diagnostiques : au moins 2 études de validation, dont 1 réalisée indépendamment des concepteurs de la méthode ;
- les effets indésirables des méthodes non invasives ;
- le succès technique des méthodes non invasives.

3.1.4 Synopsis du champ principal d'évaluation

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

P atient	Sujets adultes suspectés d'avoir une fibrose hépatique due au VHB, sans signe clinique évident de cirrhose
I ntervention	Examens biologiques sanguins (isolés ou sous forme de score) ou examens d'imagerie permettant d'évaluer le degré de fibrose hépatique
C omparateurs	Ponction biopsie hépatique (≥ 2 cm, délai entre tests < 6 mois, expérience du lecteur précisé)
C ritères de jugement	<p>Principaux</p> <p>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 AUROC, Se, Sp</p> <p>Nombre d'études concordantes sur les performances diagnostiques</p> <p>Secondaires</p> <p>Effets indésirables des méthodes non invasives Succès technique des méthodes non invasives</p>
S chéma d'étude	<p>Etudes sur les performances diagnostiques : études prospectives ou revues systématiques⁵ analysant ce type d'étude.</p> <p>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.</p>

3.2 Base documentaire disponible

La recherche bibliographique de cette évaluation actualise celle réalisée pour l'élaboration des recommandations professionnelles sur les méthodes non invasives de la fibrose hépatique de la HAS publiées en 2008 (3).

Elle a été effectuée sur la base de données *Medline* ainsi que sur les sites internet d'agences d'évaluation, d'organismes professionnels ou de structures gouvernementales sur la période novembre 2008 - juin 2013 (Cf. Annexe 4). Dans un premier temps, elle a permis d'identifier 1 637 articles chez l'adulte correspondant au schéma d'études retenues pour l'évaluation (revues systématiques, essais cliniques). Après lecture des titres et résumés, le nombre approximatif d'articles retenus pour une lecture *in extenso* est le suivant :

- moins d'une dizaine de rapports d'évaluation technologique ;
- une dizaine de revues systématiques ou de méta-analyses ;
- une centaine d'essais cliniques.

Certains travaux identifiés sont actuellement en cours d'élaboration. Ils sont mentionnés ici à titre informatif :

- suite à une saisine de Mme la Ministre de la santé fin janvier 2013, un rapport d'expertise sur les hépatites virales B et C est en cours d'élaboration sous l'égide de l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS). Les conclusions sont attendues pour fin

⁵ Au mieux sous forme d'une méta-analyse.

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

2013, avec publication début 2014. Ce document contiendra des recommandations de bonne pratique qui porteront, entre autres, sur les tests non invasifs de la fibrose hépatique ;

- un rapport d'évaluation technologique du *NIHR Health Technology Assessment Programme (National Health Services)* intitulé *Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis cirrhosis in patients with chronic liver disease* dont les objectifs sont (69) :
 - de comparer les performances diagnostiques des différents tests non invasifs dans le diagnostic et le suivi de la fibrose et de la cirrhose hépatique ;
 - d'estimer le coût incrémental de ces tests par « année de vie ajustée sur la qualité » (*quality-adjusted life year - QALY*) chez des patients présentant des étiologies variées de maladie chronique hépatique.

Les premiers résultats de ce rapport sont attendus en 2013 et leur publication officielle en 2014.

- une revue systématique de la *Cochrane* sur les tests non invasifs de la fibrose hépatique pour le diagnostic des varices œsophagiennes chez des patients avec une maladie hépatique chronique ou une thrombose de la veine porte (70).

4. Modalités de réalisation

4.1 Titre retenu pour l'évaluation

Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite B chronique.

4.2 Méthode de travail

Cette évaluation comportera :

- une recherche systématique de la littérature permettant de renseigner les critères d'évaluation définis ;
- une analyse médico-scientifique des publications sélectionnées ;
- la consultation des conseils nationaux professionnels ou, à défaut, des sociétés savantes concernées en tant que parties prenantes, des spécialités médicales intéressées par le sujet :
 - ▶ hépato-gastroentérologues,
 - ▶ médecins généralistes,
 - ▶ biologistes médicaux,
 - ▶ anatomo-cytopathologistes,
 - ▶ radiologues.

4.3 Organismes professionnels à consulter

Les conseils nationaux professionnels et les sociétés savantes qui seront sollicités figurent dans le Tableau 4.

Tableau 4. Liste des sociétés savantes à consulter

Nom
Collège de la médecine générale (Collège MG)
Conseil National Professionnel d'Hépatologie Gastro Entérologie (CNP-HGE)
Société française de biologie clinique (SFBC)
Conseil national des pathologistes (CNPath)
Conseil professionnel de la radiologie française (G4)

4.4 Documents à produire

L'évaluation aboutira à la production des documents suivants :

- rapport d'évaluation technologique ;
- texte court résumant cette évaluation ;
- résumé INAHTA en anglais.

4.5 Calendrier prévisionnel

Ce sujet d'évaluation a été inscrit au programme de travail de la HAS. Celui-ci prévoit :

- date début d'évaluation : juillet 2013 ;
- durée de réalisation : 7 mois ;

- date de la consultation des organismes professionnels : novembre 2013 ;
- date examen du rapport en Commission : janvier 2014 ;
- date de validation par le Collège de la HAS : février 2014 ;
- date de publication du rapport et de l'avis de la HAS sur le site de la HAS : mars 2014.

Annexe 1. Tableau récapitulatif des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique validées dans le rapport HAS 2008.

Méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique validées dans le rapport HAS 2008 (3)

Etiologie \ Test	Fibrotest®	Fibromètre®	Hepascore	Fibroscan®
Hépatite C chronique non traitée	Validé (F et C)	Validé (F et C)	Validé (F et C)	Validé (F et C)
Co-infection VIH-VHC	Non validé	Non validé	Non validé	Prometteur (F) Validé (C)
Hépatite chronique B	Non validé	Non validé	Non validé	Prometteur (F et C)
Maladie alcoolique du foie (MAF)	Prometteur (F et C)	Prometteur (F et C)	Prometteur (F et C)	Non validé
Stéatohépatite non alcoolique (NAFLD)	Non validé	Prometteur (F)	Non validé	Prometteur (F et C)
NAFLD chez l'enfant	Non validé	Non validé	Non validé	Prometteur (F)
Cirrhose biliaire primitive	Non validé	Non validé	Non validé	Non validé
Hémochromatose secondaire	Non validé	Non validé	Non validé	Non validé

F : fibrose ; C : cirrhose

Les tests non validés et non prometteurs ne sont pas cités.

Annexe 2. Scores histologiques hépatiques de l'hépatite chronique virale B

D'après Pawlostky et Dhumeaux (10), les scores histologiques les plus couramment utilisés dans le cadre de l'hépatite chronique virale B 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 5. Score de Knodell

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 6. Score Metavir

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 7. Score d'Ishak

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

Tableau 8. Extrait de la CCAM Version 30

HLQM002	<p>Mesure de l'élasticité du foie par élastographie impulsionnelle ultrasonore</p> <p><i>Indications :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p><i>Note de facturation :</i></p> <p>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.</p> <p><i>Pour l'hépatite chronique C :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p><i>Pour la co-infection hépatique chronique C – VIH :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - en 1ère intention, pour évaluer la présence de cirrhose <p><i>Environnement :</i> 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.</p>	1	0	31,29		2	ATM
---------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---	-------	--	---	-----

Tableau 9. 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 aminotransférase, 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 4. Recherche bibliographique

Stratégie de recherche dans MEDLINE

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
RECOMMANDATIONS			
HEPATITE B		Nov. 2008 – Juin 2013	170
Etape 1	hepatitis B/ti,ab OR HBV/ti,ab OR hepatitis B/de		
AND			
Etape 2	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR health planning guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/type		
CIRRHOSE/FIBROSE		Nov. 2008 – Juin 2013	55
Etape 3	(Liver cirrhosis/diagnosis/de AND (non invasive OR non-invasive OR noninvasive)/ti,ab) OR Liver cirrhosis/analysis, blood, enzymology, radiography, radionuclide imaging, ultrasonography/de		
OR			
Etape 4	((liver OR hepatic)/ti,ab OR (Liver OR Liver Diseases)/de) AND ((cirrho* OR fibrosis OR fibrotic)/ti,ab) OR Liver Cirrhosis/de		
AND			
Etape 5	((diagnos*/ti,ab OR (diagnostic techniques, digestive system OR liver function tests)/de) AND (non invasive OR non-invasive OR noninvasive)/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/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-fetoproteins OR alpha fetoprotein OR alpha fetoproteins OR alphafetoprotein OR alphafetoproteins OR alpha-foetoprotein OR alpha-foetoproteins OR alpha foetoprotein OR alpha foetoproteins OR alphafoetoprotein OR alphafoetoproteins)/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 OR extracellular matrix proteins)/ti,ab OR extracellular matrix proteins/de OR (apolipoprotein* OR apo lipo protein OR apo-lipo-protein OR apo-lipoprotein OR apo-lipoproteins OR apo lipo proteins OR apo-lipo-proteins)/ti,ab OR hyaluronic acid/ti,ab OR hyaluronic acid/de OR (glycomic* OR glycan*)/ti,ab OR (Polysaccharides/diagnostic use OR Polysaccharides/analysis OR Polysaccharides/blood OR Polysaccharides/isolation and purification)/de OR (alanine aminotransferase OR alanine aminotransferases OR aspartate aminotransferase OR aspartate aminotransferases 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 Fibrotest/ti,ab OR Actitest/ti,ab OR (Fibrometre OR Fibrometer)/ti,ab OR Fibrospect/ti,ab OR Hepascore/ti,ab OR ELF/ti,ab OR APRI/ti,ab OR Forns/ti,ab OR Guci/ti,ab OR Bonacini/ti,ab OR Lok/ti,ab OR Kaul/ti,ab OR Obrador/ti,ab OR Sud/ti,ab OR Fortunato/ti,ab OR (Fib-4 OR Fib 4)/ti,ab OR discriminant score/ti,ab OR PGA/ti,ab OR PGAA/ti,ab OR MDA/ti,ab OR (glyco-cirrhote OR glyco cirrhote OR glycocirrhote)/ti,ab OR elastograph*/ti,ab OR elastomet*/ti,ab OR fibroscan/ti,ab OR Elasticity/de OR (ultrasonography OR ultrasonograph OR ultrasonographic OR ultrasound OR ultra-sonography OR ultra-sonograph OR ultra-sonographic OR ultra-sound OR ultra sonography OR ultra sonograph OR ultra sonographic OR ultra sound)/ti,ab OR		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	ultrasonography/de OR (tomograph* OR tomodensitomet*)/ti,ab OR tomography, emission-computed/de 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 clinical examination OR physical exam OR physical examination OR palpation)/ti,ab OR palpation/de OR (angioma* OR hemangioma*)/ti,ab OR Hemangioma/de OR stiffness/ti,ab		
	NOT		
Etape 6	(hepatitis B OR HBV)/ti,ab OR (hepatitis B OR Hepatitis B virus)/de		
	AND		
Etape 2			
METAANALYSES / REVUES SYSTEMATIQUES			
HEPATITE B		Nov. 2008 – Juin 2013	37
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/de OR liver function tests/de) AND (non invasive OR non-invasive OR noninvasive)/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-fetoproteins OR alpha fetoprotein OR alpha fetoproteins OR alphafetoprotein OR alphafetoproteins OR alpha-foetoprotein OR alpha-foetoproteins OR alpha foetoprotein OR alpha foetoproteins OR alphafoetoprotein OR alphafoetoproteins)/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 OR extracellular matrix proteins)/ti,ab OR extracellular matrix proteins/de OR (apolipoprotein* OR apo lipo protein OR apo-lipo-protein OR apo-lipoprotein OR apo-lipoproteins OR apo lipo proteins OR apo-lipo-proteins)/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/de OR Polysaccharides/isolation and purification/de OR (alanine aminotransferase OR alanine aminotransferases OR aspartate aminotransferase OR aspartate aminotransferases 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 (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-cirrhotest OR glyco cirrhotest OR glycocirrhotest)/ti,ab OR (elastograph* OR elastomet* OR fibroscan)/ti,ab OR Elasticity/de OR (ultrasonography OR ultrasonograph OR ultrasonographic OR ultrasound OR ultra-sonography OR ultra-sonograph OR ultra-sonographic OR ultra-sound OR ultra sonography OR ultra sonograph OR ultra sonographic OR ultra sound)/ti,ab OR ultrasonography/de OR (tomograph* OR tomodensitomet*)/ti,ab OR tomography, emission-computed/de OR Tomography, X-Ray Computed/de OR (magnetic resonance imaging OR MRI)/ti,ab OR magnetic resonance imaging/de OR endoscop*/ti,ab OR		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	endoscopy/de OR (respiratory test OR respiratory tests OR breath test OR breath tests)/ti,ab OR breath tests/de OR proteomic*/ti,ab OR proteomics/de OR (hypertrophic liver OR atrophic liver OR clinical exam OR clinical examination OR physical exam OR physical examination 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 – Juin 2013	34
((Etape 3 OR (Etape 4 AND Etape 5)) NOT Etape 6) AND Etape 9			
ESSAIS CLINIQUES			
HÉPATITE B		Nov. 2008 – Juin 2013	205
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/de OR liver function tests/de) AND (non invasive OR non-invasive OR noninvasive)/ti,ab) OR (biologic marker* OR biological marker* OR serum marker* OR serologic marker* OR biomarker*)/ti OR biological markers/de OR platelet*/ti OR (blood platelets/diagnostic use OR blood platelets/analysis OR blood platelets/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 OR prothrombin/analysis OR prothrombin/blood OR prothrombin/isolation and purification)/de OR prothrombin time/de OR albumin/ti OR (serum albumin/diagnostic use OR serum albumin/analysis OR serum albumin/blood/de OR serum albumin/isolation and purification)/de OR (globulin* OR globin* OR macroglobulin*)/ti OR (alpha-macroglobulins/diagnostic use OR alpha-macroglobulins/analysis OR alpha-macroglobulins/blood OR alpha-macroglobulins/isolation and purification)/de OR haptoglobin*/ti,ab OR haptoglobins/de OR bilirubin/ti OR (bilirubin/diagnostic use OR bilirubin/analysis OR bilirubin/blood OR bilirubin/isolation and purification)/de OR ferritin/ti OR (ferritins/diagnostic use OR ferritins/analysis OR ferritins/blood OR ferritins/isolation and purification)/de OR transferrin/ti OR (transferrin/diagnostic use OR transferrin/analysis OR transferrin/isolation and purification)/de OR (alpha-fetoprotein OR alpha-fetoproteins OR alpha fetoprotein OR alpha fetoproteins OR alphafetoprotein OR alphafetoproteins OR alpha-foetoprotein OR alpha-foetoproteins OR alpha foetoprotein OR alpha foetoproteins OR alphafoetoprotein OR alphafoetoproteins)/ti OR (alpha-fetoproteins/diagnostic use OR alpha-fetoproteins/analysis OR alpha-fetoproteins/blood OR alpha-fetoproteins/isolation and purification)/de OR laminin/ti,ab OR laminin/de OR glycoprotein*/ti OR (glycoproteins/diagnostic use OR glycoproteins/analysis OR glycoproteins/blood OR glycoproteins/isolation and purification)/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 OR extracellular matrix proteins)/ti OR (extracellular matrix proteins/diagnostic use OR extracellular matrix proteins/analysis OR extracellular matrix proteins/blood OR extracellular matrix proteins/isolation and purification)/de OR (apolipoprotein* OR apo lipo protein OR apo-lipo-protein OR apo-lipoprotein OR apo-lipoproteins OR apo lipo proteins OR apo-lipoproteins)/ti OR (apolipoproteins/diagnostic use OR apolipoproteins/analysis OR apolipoproteins/blood OR apolipoproteins/isolation and purification)/de OR hyaluronic acid/ti OR (hyaluronic acid/diagnostic use OR hyaluronic acid/blood OR hyaluronic acid/analysis OR hyaluronic acid/isolation and purification)/de OR (glycomic* OR glycan*)/ti OR (Polysaccharides/diagnostic use OR Polysaccharides/analysis OR Polysaccharides/blood OR Polysaccharides/isolation and purification)/de OR (alanine aminotransferase OR alanine aminotransferases OR aspartate aminotransferase OR aspartate aminotransferases OR transaminase* OR ALT OR AST)/ti OR (alanine		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	transaminase/diagnostic use OR alanine transaminase/blood OR alanine transaminase/analysis OR alanine transaminase/isolation and purification)/de OR (aspartate aminotransferases/diagnostic use OR aspartate aminotransferases/analysis OR aspartate aminotransferases/blood OR aspartate aminotransferases/isolation and purification)/de OR (glutamyltransferase OR glutamyltranspeptidase OR glutamyl transferase OR glutamyl transpeptidase)/ti OR (gamma-glutamyltransferase/diagnostic use OR gamma-glutamyltransferase/blood OR gamma-glutamyltransferase/analysis OR gamma-glutamyltransferase/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-cirrhote OR glyco cirrhote OR glycocirrhote)/ti,ab OR (elastograph* OR elastomet* OR fibroscan)/ti,ab OR Elasticity/de OR (ultrasonography OR ultrasonograph OR ultrasonographic OR ultrasound OR ultra-sonography OR ultra-sonograph OR ultra-sonographic OR ultra-sound OR ultra sonography OR ultra sonograph OR ultra sonographic OR ultra sound)/ti OR ultrasonography/de OR (tomograph* OR tomodensitomet*)/ti OR tomography, emission-computed/de 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 respiratory tests OR breath test OR breath tests)/ti,ab OR breath tests/de OR proteomic*/ti OR proteomics/de OR (hypertrophic liver OR atrophic liver OR clinical exam OR clinical examination OR physical exam OR physical examination OR palpation)/ti OR palpation/de OR (angioma* OR hemangioma*)/ti,ab OR Hemangioma/de OR stiffness/ti,ab		
	AND		
Etape 12	(clinical trial* OR comparative stud* OR versus)/ti OR (random* OR double-blind OR single-blind OR cross-over study OR controlled clinical trial OR multicenter study)/ti,ab OR (random allocation OR double-blind method OR single-blind method OR cross-over studies)/de OR (randomized controlled trial OR Controlled Clinical Trial OR multicenter study OR Comparative Study)/type_publi		
	CIRRHOSE/FIBROSE	Nov. 2008 - Juin 2013	341
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/deMaj 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-fetoproteins OR alpha fetoprotein OR alpha fetoproteins OR alphafetoprotein OR alphafetoproteins OR alpha-foetoprotein OR alpha-foetoproteins OR alpha foetoprotein OR alpha foetoproteins OR		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	alphafoetoprotein OR alphafoetoproteins)/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 OR apo-lipoproteins OR apo lipo proteins OR apo-lipo-proteins)/ti OR hyaluronic acid/ti OR hyaluronic acid/deMaj OR (glycomic* OR glycan*)/ti OR (Polysaccharides/diagnostic use OR Polysaccharides/analysis OR Polysaccharides/blood OR Polysaccharides/isolation and purification)/de OR (alanine aminotransferase OR alanine aminotransferases OR aspartate aminotransferase OR aspartate aminotransferases 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 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/ti,ab OR Actitest/ti,ab OR Fibrometre/ti,ab OR Fibrometer/ti,ab OR Fibrospect/ti,ab OR Hepascore/ti OR ELF/ti OR APRI/ti OR Forns/ti OR Guci/ti OR Bonacini/ti OR Lok/ti OR Kaul/ti OR Obrador/ti OR Sud/ti OR Fortunato/ti OR (Fib-4 OR Fib 4)/ti OR discriminant score/ti OR PGA/ti OR PGAA/ti OR MDA/ti OR (glyco-cirrhorest OR glyco cirrhorest OR glycocirrhorest)/ti OR elastograph*/ti,ab OR elastomet*/ti,ab OR fibroscan/ti,ab OR Elasticity/de OR (ultrasonography OR ultrasonograph OR ultrasonographic OR ultrasound OR ultra-sonography OR ultra-sonograph OR ultra-sonographic OR ultra-sound OR ultra sonography OR ultra sonograph OR ultra sonographic OR ultra sound)/ti OR ultrasonography/deMaj OR tomograph*/ti OR tomodensitomet*/ti OR tomography, emission-computed/deMaj 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 clinical examination OR physical exam OR physical examination 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 – Juin 2013	207
	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/de OR liver function tests/de) 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 (blood platelets/diagnostic use OR blood platelets/analysis OR blood platelets/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 OR prothrombin/analysis OR prothrombin/blood OR prothrombin/isolation and purification)/de OR prothrombin time/de OR (serum albumin/diagnostic use OR serum albumin/analysis OR serum albumin/blood OR serum albumin/isolation and purification)/de OR (alpha-macroglobulins/diagnostic use OR alpha-macroglobulins/analysis OR alpha-macroglobulins/blood OR alpha-macroglobulins/isolation and purification)/de OR haptoglobin*/ti OR haptoglobins/de OR (bilirubin/diagnostic use OR bilirubin/analysis OR bilirubin/blood OR bilirubin/isolation and purification)/de OR (ferritins/diagnostic use OR ferritins/blood OR ferritins/analysis OR ferritins/isolation and purification)/de OR (transferrin/diagnostic use OR transferrin/analysis OR transferrin/isolation and purification)/de OR (alpha-fetoproteins/diagnostic use		

	Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
	OR alpha-fetoproteins/analysis OR alpha-fetoproteins/blood OR alpha-fetoproteins/isolation and purification)/de OR laminin/ti OR laminin/de OR (glycoproteins/diagnostic use OR glycoproteins/analysis OR glycoproteins/blood OR glycoproteins/isolation and purification)/de 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/de OR (extracellular matrix proteins/diagnostic use OR extracellular matrix proteins/analysis OR extracellular matrix proteins/blood OR extracellular matrix proteins/isolation and purification)/de OR (apolipoproteins/diagnostic use OR apolipoproteins/analysis OR apolipoproteins/blood OR apolipoproteins/isolation and purification)/de OR (hyaluronic acid/diagnostic use OR hyaluronic acid/blood OR hyaluronic acid/analysis OR hyaluronic acid/isolation and purification)/de OR (Polysaccharides/diagnostic use OR Polysaccharides/analysis OR Polysaccharides/blood OR Polysaccharides/isolation and purification)/de OR (alanine transaminase/diagnostic use OR alanine transaminase/blood OR alanine transaminase/analysis OR alanine transaminase/isolation and purification)/de OR (aspartate aminotransferases/diagnostic use OR aspartate aminotransferases/analysis OR aspartate aminotransferases/blood OR aspartate aminotransferases/isolation and purification)/de OR (gamma-glutamyltransferase/diagnostic use OR gamma-glutamyltransferase/blood OR gamma-glutamyltransferase/analysis OR gamma-glutamyltransferase/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 (ultrasonography OR ultrasonograph OR ultrasonographic OR ultrasound OR ultra-sonography OR ultra-sonograph OR ultra-sonographic OR ultra-sound OR ultra sonography OR ultra sonograph OR ultra sonographic OR ultra sound)/ti OR ultrasonography/de OR tomograph*/ti OR tomodensitomet*/ti OR tomography, emission-computed/de 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 respiratory tests OR breath test OR breath tests)/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 – Juin 2013	260
((Etape 13 OR (Etape 14 AND Etape 15)) NOT Etape 6) AND Etape 19			
PERFORMANCES DES TESTS			
HÉPATITE B		Nov. 2008 – Juin 2013	187
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)/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)/de		
CIRRHOSE/FIBROSE		Nov. 2008 – Juin 2013	366

Mots clés	Période de recherche	Nombre de références
((Etape 13 OR (Etape 14 AND Etape 15)) NOT Etape 6) AND Etape 20		
REVUES DE LA LITTERATURE		
HÉPATITE B	Nov. 2008 – Juin 2013	112
Etape 7 OR (Etape 10 AND Etape 11)		
AND		
Etape 21	Review/type	
CIRRHOSE/FIBROSE	Nov. 2008 – Juin 2013	107
((Etape 13 OR (Etape 14 AND Etape 15)) NOT Etape 6) AND Etape 21		

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. Compte rendu de la réunion d'appui méthodologique du 27 mai 2013

Participants

Experts :	Dr Isabelle Rosa (hépatologue) Pr Fabrice Carrat (épidémiologiste)
HAS (SEAP) :	Dr Candice Legris (chef de projet) Dr Denis-Jean David (adjoint au chef de service)

Une brève présentation des rôles de la HAS, de la méthode d'évaluation des technologies de santé et des objectifs de l'étape de cadrage est réalisée. Les résultats des précédentes évaluations réalisées par la HAS sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose sont également rappelés et le cadre de la nouvelle évaluation est présenté.

Principaux problèmes scientifiques et méthodologiques cités dans la littérature pouvant avoir un impact sur l'évaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose

Est tout d'abord évoqué le manque de démonstration formelle de l'utilité clinique des traitements dans l'hépatite B qui soulève indirectement le problème de l'utilité de la mesure de la fibrose pour poser l'indication du traitement. En effet, un certain nombre de revues générales et de recommandations sur le sujet ont souligné que peu d'études longitudinales de bonne qualité avec des critères d'évaluation cliniques pertinents (complications, mortalité, CHC) ont été réalisées sur l'impact des médicaments.

Il est indiqué que plusieurs études ont été publiées récemment, basées sur des événements cliniques comme la cirrhose et le CHC, et que les résultats seraient en faveur de l'utilité clinique des traitements, tout du moins, concernant la survenue d'une cirrhose. En ce qui concerne la survenue du CHC, les résultats seraient moins probants.

La qualité de ces études n'est cependant pas connue.

La question de la place de la mesure de la fibrose dans l'indication du traitement est abordée. Au niveau européen, l'EASL recommande que le traitement soit envisagé chez les patients dont les taux d'ADN sont supérieurs à 2 000 UI/ml et/ou lorsque les taux d'ALAT sont supérieurs à la normale, et dont la biopsie hépatique montre une activité nécrotico inflammatoire modérée à sévère (\geq A2 selon le score Metavir) et/ou une fibrose au moins modérée (\geq F2 selon le score Metavir). Il est rappelé que la mesure de la fibrose n'est pas obligatoirement nécessaire pour pouvoir prendre une décision. De plus, en pratique, beaucoup d'autres arguments sont pris en compte dont l'âge, l'ancienneté de l'infection, les comorbidités etc. *In fine*, la mesure de la fibrose est une donnée parmi d'autres pour décider de la mise en place du traitement, notamment pour les cas incertains.

Sont revus également les biais méthodologiques liés à l'utilisation de la PBH comme comparateur de référence. Il est confirmé que si la PBH est associée à des erreurs dans la classification de la fibrose, l'AUROC des méthodes non invasives ne peut pas être supérieure à un certain seuil, celui-ci dépendant du taux d'erreurs de la PBH. Cependant, théoriquement, ceci ne s'applique pas aux méthodes non invasives qui ont été développées en se basant sur la PBH, telles que les scores biologiques.

M. Carrat souligne que personne ne conteste aujourd'hui que la PBH est un *gold standard* imparfait. Des méthodes sont en cours de développement pour essayer de quantifier la performance diagnostique lorsqu'on ne dispose pas de *gold standard* satisfaisant ou pas de *gold standard* du tout. Cependant, actuellement, il n'y a pas de solution adéquate et la PBH reste le seul comparateur envisageable.

M. Carrat indique qu'un autre biais majeur des études sur les méthodes non invasives est le biais d'échantillonnage des patients (inclusion majoritaire de patients avec des signes cliniques/biologiques évidents de cirrhose ou, au contraire, de patients connus pour être stables depuis longtemps, entraînant une bonne performance des méthodes non invasives pour les stades extrêmes F0/F1 et F4). Pour que les études aient des résultats applicables, c'est-à-dire non biaisés, il faudrait prévoir *a priori* d'inclure principalement des patients pour lesquels l'utilisation des méthodes non invasives est pertinente, à savoir présentant des stades de fibrose intermédiaires. Des méthodes statistiques ont été développées pour standardiser les AUROC vis-à-vis des stades de fibrose, mais leur utilisation dans les études est encore peu courante et leur applicabilité discutée.

Une autre réelle difficulté méthodologique dans ce domaine est le manque d'études réalisées en intention de diagnostiquer (résultats ininterprétables non pris en compte dans l'analyse).

Les experts ajoutent que le vrai problème concerne l'intégration de ces méthodes dans la prise en charge actuelle et le bien-fondé de leur service médical rendu. Ce qui apparaît pour eux important à documenter, c'est en quoi une prise en charge avec ces méthodes est mieux qu'une prise en charge sans elles.

Il est rapporté qu'actuellement, des méthodes non invasives seraient prescrites en dehors de l'indication validée par la HAS (hors hépatite C chronique) sans réelle réflexion sur leur utilité et leurs limites. Le FIBROSCAN serait presque systématiquement réalisé chez les patients qui présentent des transaminases élevées. Il est probable que de nombreux examens soient injustifiés. Par exemple, une partie des professionnels de santé utilise ces outils pour mesurer la progression ou la régression de la maladie après traitement. Or, il n'y a pour l'instant aucune validation pour ces indications dans la littérature. En outre, des communications orales récentes concluraient que les résultats du FIBROSCAN ne seraient pas de bons marqueurs après traitement.

Champs possibles de la future évaluation

Les experts s'accordent pour dire que, pour l'instant, seule la mesure de la fibrose dans le cadre du bilan initial et du suivi de la fibrose hépatique chez des patients non traités (la mesure de la fibrose participe à l'indication du traitement et permet la mise en place du suivi des cirrhotiques afin de prévenir et traiter les complications éventuelles) est recommandée et suffisamment documentée dans la littérature. Seule cette indication devrait donc être évaluée. Il est préconisé de présenter clairement les raisons de ce choix dans la note de cadrage.

M^{me} Rosa indique que, chez les enfants, il y a majoritairement des porteurs inactifs ou des immuno-tolérants chez qui on ne fait pas de mesure de la fibrose et chez qui les indications de traitement sont exceptionnelles. En outre, si le traitement est nécessaire, il rejoint souvent celui de l'adulte. Par conséquent, les méthodes non invasives de mesure de la fibrose ne sont pour l'instant pas utiles dans la population pédiatrique. Cette population pourrait donc être exclue du champ de l'évaluation.

Selon les experts, concernant les comorbidités des patients atteints d'une hépatite B chronique, seule la coinfection par le VIH ferait l'objet d'études dans le cadre de l'estimation des performances diagnostiques des méthodes non invasives de mesure de la fibrose. De ce fait, il ne semble pas pertinent d'inclure les populations présentant d'autres comorbidités (maladie alcoolique du foie, stéatose) dans le champ de l'évaluation.

Par ailleurs, de façon à éviter des biais éventuels, il semble pertinent d'inclure dans les critères de sélection des études, la présence d'une description des comorbidités éventuelles des patients inclus, au moins concernant celles recherchées dans le bilan initial d'une hépatite chronique virale.

Il existe une multiplication des scores de dosages biologiques présentés dans la littérature, en particulier d'origine chinoise. Il semble peu opportun de prendre en compte l'ensemble de ces scores qui pour certains ne sont qu'au stade de la recherche. En plus des critères d'accessibilité, de transposabilité et de reproductibilité proposés par la HAS pour sélectionner les méthodes non invasives à évaluer, il est suggéré qu'un tri supplémentaire soit effectué en ne retenant que les méthodes ayant bénéficié d'études de validation et non pas seulement d'études de modélisation ou exploratoire.

Les méthodes non invasives les plus utilisées en France seraient FIBROSCAN et FIBROTEST et de façon moindre Hepascore, FIBROMETRE et l'ARFI. L'ARFI a pour avantage de pouvoir être réalisée lorsque le FIBROSCAN est contre-indiqué, par exemple en cas d'espace intercostal étroit ou de présence d'ascite.

Les questions d'évaluation à retenir sont abordées. M. Carrat suggère qu'il faudrait comparer d'un point de vue économique les différentes méthodes non invasives en évaluant, pour celles qui seraient les plus performantes, les coûts engendrés par point d'AUROC gagné. En effet, parfois les performances diagnostiques peuvent être meilleures mais à un coût qui ne le justifie pas vraiment. Il ne faudrait pas que la recherche s'oriente vers la mise au point d'une méthode avec les meilleures performances diagnostiques possibles à n'importe quel prix.

Il est rappelé que le *National Institute for Health Research* (NIHR) finance actuellement une évaluation coût-efficacité (coût incrémental par QALYs) des méthodes non invasives dans différentes étiologies de maladie hépatique, dont l'hépatite B chronique. Cependant, M. Carrat souligne qu'au niveau européen, l'utilisation des QALYs est remise en question, et qu'une évaluation coût-efficacité basée sur des modèles complexes n'est pas obligatoirement nécessaire ici. Une évaluation du coût par point de performance, comme expliqué plus haut, est un critère plus facile à manipuler et en rapport avec les objectifs des travaux publiés pour évaluer une méthode non invasive par rapport à une autre.

Critères de sélection des études retenues dans l'évaluation

Une discussion est menée sur les critères de sélection à déterminer pour mener à bien une évaluation sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose dans l'hépatite B. En effet, deux options sont possibles :

- soit adopter des critères de sélection larges qui permettront de retenir un plus grand nombre d'études pour l'analyse et ainsi d'obtenir une vue d'ensemble sur le sujet, mais qui garantiront moins bien la qualité méthodologique des études sélectionnées et donc les conclusions qui en sont issues ;
- soit adopter des critères de sélection plus stricts, limitant ainsi le nombre d'études retenues pour l'analyse (pas de vue d'ensemble), mais améliorant la qualité des études sélectionnées et des conclusions en découlant.

Après discussion, les experts indiquent qu'une sélection stricte, améliorant la qualité des études sélectionnées, serait plus pertinente dans ce contexte, même si peu d'études sont finalement retenues dans l'évaluation.

L'effectif minimum des études est fixé à 30 patients, mais il est souligné que ce seuil ne repose que sur une convention statistique (seuil minimal pour approcher une distribution normale).

Les experts confirment que la population des études retenues doit être comparable à celle de la France, en particulier concernant les origines ethniques. Au moins une des études de validation retenues devrait respecter ce critère.

Les scores histologiques utilisés dans les études sont assez hétérogènes. Il n'existe actuellement pas de recommandations ou d'études permettant de connaître ceux qui seraient éventuellement les plus appropriés pour évaluer les méthodes non invasives de mesure de la fibrose dans l'hépatite B chronique. De ce fait, il ne peut y avoir de sélection des études sur ce critère.

Lors de ses précédents travaux sur ce sujet en 2006 et 2008, la HAS avait sélectionné les études dans lesquelles des seuils d'interprétation chiffrés de la méthode non invasive étaient décrits. Les experts indiquent qu'une sélection sur ce critère pourrait être problématique pour le FIBROSCAN. En effet, dans l'hépatite B chronique, aucun seuil clair ne serait validé pour cette méthode.

M. Carrat explique que le pourcentage de PBH évitée n'est pas un bon critère de jugement pour les méthodes non invasives de mesure de la fibrose, car son utilisation reposerait souvent sur un raisonnement erroné. En effet, par exemple, on ne réalise pas la PBH uniquement pour avoir des informations sur le stade de fibrose mais aussi pour avoir des informations sur des aspects morphologiques ou d'autres processus physiopathologiques. On ne peut donc pas vraiment avancer qu'une méthode non invasive de mesure de la fibrose permet d'éviter une PBH.

Concernant les caractéristiques optimales de la PBH (selon recommandations récentes, taille de la PBH > 2 à 2,5 cm, diamètre de 16 gauges et au moins 11 espaces portes complets), les experts proposent de ne garder que la mention d'une taille de biopsie. En effet, le diamètre est très peu souvent documenté, ce qui pourrait donc réduire trop fortement le nombre d'études sélectionnées, mais, selon Mme Rosa, il serait la plupart du temps de 16 gauges. Selon elle également, la présence de 11 espaces portes complets serait moins importante pour mesurer correctement le stade de fibrose que pour déterminer les autres paramètres renseignés par une PBH.

Mr Carrat propose de ne pas sélectionner seulement les études qui ont inclus les patients de façon prospective mais aussi celles où l'inclusion est rétrospective et protocolisée. En effet, les biais d'échantillonnage sont ainsi également évités.

Il est également proposé de sélectionner uniquement les études qui auront documenté le nombre de résultats ininterprétables et, le cas échéant, de perdus de vue, ces informations étant très importantes pour évaluer correctement les méthodes non invasives les unes par rapport aux autres.

Le calcul des performances diagnostiques des méthodes en « intention de diagnostiquer » ne semble pas pouvoir être retenu comme critère de sélection des études, trop peu d'études respectant cette règle. Cependant, ce critère est intégré indirectement dans l'évaluation de la qualité des études *via* des outils de type QUADAS-2.

Critères de jugement des études retenues dans l'évaluation

M. Carrat propose de ne pas retenir la sensibilité/spécificité comme critère de jugement mais de ne garder que l'AUROC, qui est synthétique. Cependant, il juge peu pertinent de garder un seuil à 0,8, (l'AUROC \geq 0,8 a été préalablement utilisée comme critère de jugement dans les études de la HAS de 2006 et de 2008) car celui-ci ne semble reposer sur aucun argument particulier.

Enfin, il semble pertinent de réaliser une évaluation de la qualité des études retenues *via* une grille type QUADAS-2.

Annexe 6. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Calcul du score de <i>Child Pugh</i>	11
Tableau 2. Profils sérologiques des différentes situations cliniques de l'hépatite B, d'après Brook <i>et al.</i> , 2010 (11).	11
Tableau 3. Principales conclusions des recommandations étrangères et internationales concernant les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique.	21
Tableau 4. Liste des sociétés savantes à consulter	33
Tableau 5. Score de Knodell	36
Tableau 6. Score Metavir.....	36
Tableau 7. Score d'Ishak	37
Tableau 8. Extrait de la CCAM Version 30.....	38
Tableau 9. Extrait de la NABM version 38.....	39
Figure 1. Évolution de l'infection par le virus de l'hépatite B.....	9

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/2009-05/argumentaire_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf
4. Pol S, Mallet V, Dhalluin V, Fontaine H. Hépatites virales. Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses 2007;8-065-F-10.
5. Antona D, Couturier E, Larsen C. Épidémiologie des hépatites virales en France. Rev Prat 2011;61(1):25-32.
6. Zarski JP. Histoire naturelle des hépatites virales. Rev Prat 2011;61(1):33-8.
7. 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.
8. World Health Organization, Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, *et al.* The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol 1978;31(5):395-414.
9. 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
10. Pawlostky JM, Dhumeaux D. Hépatite B. Sèvres: EDK; 2009.
11. 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.
12. 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
13. Vallet-Pichard A, Pol S. Traitement de l'hépatite chronique B. Encycl Méd Chir Hépatologie 2013;7-015-B-31.
14. American Association for Study of Liver Diseases, Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50(3):661-2.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50(2):227-42.
16. Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, Cariti G, Colombo M, Craxí 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.
17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. Gastroenterological Society of Australia. Australian and New Zealand chronic hepatitis B (CHB) recommendations. 2nd edition. Victoria: GESA; 2009. http://www.gesa.org.au/files/editor_upload/File/Professional/CHB.pdf

21. 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.

22. Lindh M, Uhnoo 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.

23. Murray KF, Shah U, Mohan N, Heller S, González-Peralta RP, Kelly D, *et al.* Chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(2):225-33.

24. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, *et al.* Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options. *Hepatology* 2010;52(6):2192-205.

25. Asselah T, Lada O, Marcellin P. Traitement de l'hépatite chronique B. *Rev Prat* 2011;61(1):45-51.

26. Comité technique des vaccinations. Vaccination contre l'hépatite B. In: Comité technique des vaccinations, Direction générale de la santé, ed. Guide des vaccinations. Edition 2012. Saint-Denis: INPES; 2012. p. 108-122.

27. Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmoulière A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice. *Hepatol Res* 2005;32(1):1-8.

28. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99(6):1160-74.

29. 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.

30. Bass NM, Yao FYK. The role of the interventional radiologist. Transjugular procedures. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11(1):131-61.

31. 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.

32. 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.

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

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

35. 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>
36. 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
37. Canadian Association of Gastroenterology, Buckley A, Petrunia D. Practice guidelines for liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000;14(6):481-2.
38. American College of Radiology. Practice guideline for the performance of image-guided percutaneous needle biopsy (PNB) in adults. Reston: ACR; 2004.
39. 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.
40. Fornis X, Bataller R. Can we identify liver fibrosis in HCV-infected patients without a liver biopsy? *Curr Hep Rep* 2003;2:145-51.
41. 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.
42. Bureau C. Evaluer la fibrose : Pourquoi ? Comment ? Pour qui ? *Post'U* 2010;245-58.
43. Lemoine S, Cadoret A, Bosselut N, Housset C, Wendum D, Thabut D. Fibrose hépatique. *Encycl Méd Chir Hépatologie* 2012;7-005-A-35.
44. 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.
45. Correas 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.
46. Bavu E, Gennisson JL, Osmanski BF, Couadec M, Bercoff J, Mallet V, *et al.* CFA2010/243. Quantification non-invasive du degré de fibrose hépatique par élastographie dynamique (Super-sonic Shear Imaging) [abstract]. 2010.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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 Int* 2009;3(2):323-33.
52. 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.

53. 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.
54. 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 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>> [consulté en 06/2013].
55. U.S. Food and Drug Administration. Echosens' FibroScan® System. 510 (k) summary 2013. <http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/K123806.pdf> [consulté en 07/2013].
56. Feld JJ, Wong DKH, Heathcote EJ. Endpoints of therapy in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S96-S102.
57. National Institutes of Health, Belongia EA, Costa J, Garen IF, Grem JL, Inadomi JM, *et al.* NIH Consensus Development Conference Statement on management of hepatitis B: october 20–22, 2008. *Ann Intern Med* 2009;150(2):104-10.
58. 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>
59. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard [commentary]. *J Hepatol* 2009;50(1):1-3.
60. Wong VW, Sung JJ. Antiviral therapy for chronic hepatitis B: are we doing any good to patients? *J Antimicrob Chemother* 2009;64(2):223-6.
61. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol* 2009;50(1):36-41.
62. Tsochatzis E, 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.
63. 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.
64. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol* 2005;42 Suppl(1):S22-S36.
65. 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.
66. 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.
67. Poynard T, Munteanu 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.
68. 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
69. NIHR Health Technology Assessment Programme. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease. London: National Institute for Health Research; 2011.

<http://www.hta.ac.uk/protocols/200901140002.pdf>

70. Gana JC, Turner D, Yap J, Adams-Webber T, Rashkovan N, Ling SC. Non-invasive test of liver

fibrosis for the diagnosis of oesophageal varices in patients with chronic liver disease or portal vein thrombosis [protocol]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; Issue 10:CD008764.

Fiche descriptive

Intitulé	DESRIPTIF
Méthode de travail	Cadrage d'une évaluation technologique
Date de mise en ligne	Août 2013
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	<p>La principale question d'évaluation est :</p> <p>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) ?</p> <p>A défaut d'une démonstration suffisante sur l'utilité clinique, la principale question d'évaluation sera :</p> <p>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 coinfection par le VIH, chez l'adulte ?</p>
Professionnel(s) concerné(s)	Hépto-gastroentérologues, médecins généralistes, biologistes médicaux, anatomo-cytopathologistes, radiologues.
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	<p>Coordination : Candice LEGRIS, chef de projet, SEAP (Chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID).</p> <p>Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP</p>
Participants	<p>Expertise externe à la HAS (réunion de cadrage) :</p> <p>Fabrice CARRAT, Isabelle ROSA</p> <p>Cf. Annexe 5</p>
Recherche documentaire	<p>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</p> <p>Cf. chapitre 3.2 et Annexe 4</p>
Auteurs de l'argumentaire	Candice LEGRIS, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	<p>Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMETS) : 9 juillet 2013</p> <p>Collège de la HAS : 25 juillet 2013</p>
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Sans objet

~



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

n° ISBN : 978-2-11-139073-7