

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

ACTUALISATION

**CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET BILAN INITIAL
DE LA CIRRHOSE NON COMPLIQUÉE**

Décembre 2008

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
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

1. Recommandations	2
1.1 Introduction : objectifs, définition	2
1.2 Démarche diagnostique	3
1.3 Bilan étiologique et bilan de sévérité.....	5
1.4 Avantages et limites des outils diagnostiques.....	8
1.5 Tests et scores non retenus ou non encore validés pour la confirmation du diagnostic de cirrhose	10
1.6 Particularités pédiatriques	11
1.7 Analyse comparée des coûts	12
Participants	13
Fiche descriptive	15

1. Recommandations

1.1 Introduction : objectifs, définition

L'actualisation de ces recommandations initialement publiées en janvier 2007 par la Haute Autorité de Santé a été envisagée en raison de l'évolutivité du sujet, en particulier sur la mise au point de nouveaux scores composites et sur les performances diagnostiques d'outils validés en 2006, en cours d'études dans d'autres étiologies (notamment hépatite chronique B, coinfection VIH, consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique), tant pour le diagnostic que pour la surveillance de ces hépatopathies chroniques.

Alors qu'il n'existait jusqu'à récemment qu'une seule méthode, la ponction biopsie hépatique (PBH), la mise à disposition de ces nouvelles méthodes diagnostiques de la cirrhose dites « non invasives » est essentielle à l'amélioration du dépistage et de la prévention chez ces patients.

La cirrhose est définie à l'aide de critères macro et microscopiques : elle résulte d'un processus diffus, qui se caractérise par une fibrose mutilante détruisant l'architecture normale du foie et isolant des nodules hépatocytaires de structure anormale (définition OMS¹). Traitée à temps et efficacement, la cirrhose non compliquée peut se stabiliser voire régresser.

Ce travail concerne exclusivement la cirrhose non compliquée, phase pendant laquelle les patients sont généralement asymptomatiques ou peu symptomatiques. La cirrhose compliquée, définie par la survenue d'une décompensation œdémato ascitique, d'un ictère, d'une encéphalopathie, d'une hémorragie digestive ou d'un carcinome hépatocellulaire, est donc exclue du champ de ces recommandations.

Ce document est destiné à l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le diagnostic de la cirrhose, essentiellement les médecins généralistes, hépato-gastro-entérologues, infectiologues, alcoologues, médecins internistes, pédiatres, biologistes, anatomopathologistes, radiologues.

Ces recommandations s'appuient sur les résultats des études identifiées suite à une revue systématique de la littérature, et sélectionnées en fonction de critères méthodologiques précis. Les recommandations sont classées en grade A, B ou C selon les modalités décrites dans l'encadré n° 1. Elles ont été établies majoritairement sur la base d'accords professionnels.

¹ Source : 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.

Encadré n°1. Gradation des recommandations²	
Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	C Faible niveau de preuve

1.2 Démarche diagnostique

Les objectifs du diagnostic de la cirrhose non compliquée sont :

1. d'effectuer le bilan étiologique de la cirrhose afin d'en traiter la cause et d'identifier les comorbidités ;
2. de mettre en place un suivi pour détecter précocement et/ou prévenir la survenue de complications responsables de la morbidité et de la mortalité liées à cette pathologie (cf. recommandations HAS³).

► 1^{re} étape : circonstances diagnostiques et population cible

Une cirrhose doit être suspectée chez les patients présentant une ou plusieurs des principales causes suivantes d'hépatopathie chronique :

- ▀ consommation excessive prolongée d'alcool ;
- ▀ infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) ;
- ▀ syndrome métabolique ;
- ▀ infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) ;
- ▀ hémochromatose génétique ;
- ▀ hépatopathies autoimmunes (notamment cirrhose biliaire primitive).

Les principales anomalies évocatrices de cirrhose, que l'on peut découvrir fortuitement ou dans un contexte d'hépatopathie chronique, sont :

- ▀ des anomalies cliniques (foie dur, angiomes stellaires, splénomégalie) ;
- ▀ des anomalies biologiques (thrombopénie, diminution du taux de prothrombine) ;
- ▀ des anomalies endoscopiques (varices œsophagiennes) ;

² Source : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Recommandations professionnelles. Paris: Anaes; 2000.

³ Source : Haute Autorité de Santé. Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

- des anomalies visibles en imagerie (foie à contour bosselé, dysmorphie du foie, signes d'hypertension portale).

► **2^e étape : examens biologiques nécessaires au diagnostic de cirrhose**

En cas de suspicion de cirrhose, il est recommandé que le médecin de premier recours adresse le patient à un médecin spécialisé (hépato-gastro-entérologue), en fonction des résultats des examens complémentaires détaillés dans le tableau n° 1.

Tableau n° 1. Examens biologiques sanguins nécessaires à la consultation spécialisée en vue du diagnostic de cirrhose

Tests biologiques sanguins	Variations recherchées et seuils ^(a)
NFS-plaquettes	Thrombopénie, leuco-neutropénie, macrocytose
Bilirubine totale, activité des Alanine-aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT), γ glutamyl transférase (γ GT) et phosphatase alcaline (PA)	Augmentation
Électrophorèse des protéines	Bloc β - γ Hypo-albuminémie
Taux de prothrombine (TP)	Diminution
Glucose	Augmentation
Triglycérides, Cholestérol ^(b)	Valeurs anormales du bilan lipidique
Ferritine ^(c)	> 300 μ g/l chez un homme > 200 μ g/l chez une femme
Coefficient de saturation de la transferrine ^(c)	> 45 %
Antigène HBs Anticorps anti-HBs Anticorps anti-HBc	Positivité Négativité Positivité
Anticorps anti-VHC	Positivité

^(a) Bien qu'il existe des seuils d'anormalité décrits (se référer aux normes du laboratoire d'analyses), les données de la littérature, contradictoires et insuffisantes, ne permettent pas de définir précisément le nombre et la nature des critères nécessaires pour affirmer le diagnostic de cirrhose non compliquée. Ce bilan est donc à interpréter globalement ; ^(b) Source : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint-Denis: AFSSAPS; 2005 ; ^(c) Source : Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.

► **3^e étape : consultation spécialisée**

Dans un petit nombre de cas, à l'issue de cette consultation spécialisée, le diagnostic de cirrhose peut être posé avec certitude si les arguments épidémiologiques et les arguments cliniques, biologiques (voire les éléments obtenus fortuitement par imagerie ou par endoscopie) sont concordants. Dans cette minorité de cas, le diagnostic de cirrhose ne nécessite pas obligatoirement de confirmation par la réalisation d'une PBH ou par l'utilisation d'autres moyens non invasifs (accord professionnel).

En l'absence de certitude diagnostique, la réalisation d'autres examens (PBH et/ou tests non invasifs) est nécessaire. Cette situation concerne la majorité des patients. La conduite à tenir varie en fonction de la cause et s'établit en accord avec le patient.

► **4^e étape : confirmation du diagnostic**

Aucune inférence clinique n'ayant pu être tirée, les recommandations ci-dessous ont été élaborées en se fondant sur les données de performance des différents tests. Trois situations sont possibles :

Première situation : en cas d'hépatite chronique C isolée, non traitée et sans comorbidité

Il est recommandé d'utiliser :

- en 1^{ère} intention, un test non invasif : le Fibrotest[®] (cf. § 1.4), le FibroMètre[®] (cf. § 1.4), l'Hépascore (cf. § 1.4) ou l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan[®], cf. § 1.4) ; le choix du test doit être fondé sur ses avantages et ses limites ; les causes d'erreur sont rappelées pour chacun de ces tests ci-après ;
- en 2^e intention, un second test non invasif et/ou la PBH (cf. § 1.4).

Dans les indications validées et lorsque les caractéristiques du patient le permettent, à efficacité égale entre les techniques disponibles, la HAS recommande l'utilisation du test le moins coûteux (cf. § 1.7).

Deuxième situation : en cas de coinfection VIH-VHC

Il est recommandé d'utiliser :

- en 1^{ère} intention, le test non invasif Fibroscan[®] (cf. § 1.4, aucun autre test non invasif n'a été validé dans cette indication) ;
- en 2^e intention, la PBH (cf. § 1.4).

La répétition des tests non invasifs de fibrose validés peut être envisagée avec un intervalle de 1 an (avis professionnel). Ce délai peut être réduit si le patient présente des facteurs de risque d'évolution rapide vers la cirrhose. Cette répétition doit être motivée par la nécessité d'un nouveau diagnostic ayant un impact sur la prise en charge du patient. Cette répétition ne peut s'envisager que dans les indications validées.

Troisième situation : en dehors des deux situations précédentes

Dans cette troisième situation, les tests non invasifs ne sont pas validés à ce jour et la PBH est actuellement la seule méthode pour le diagnostic de cirrhose (cf. § 1.4).

► **5^e étape : confrontation des résultats aux autres éléments du diagnostic**

Quelle que soit l'étiologie, il est indispensable de confronter les résultats obtenus avec l'une des méthodes diagnostiques au contexte épidémiologique, clinique, biologique et morphologique (résultats éventuels d'imagerie ou d'endoscopie) du patient, afin de s'assurer de leur cohérence.

En cas d'incohérence, il est recommandé de réaliser au moins un deuxième test diagnostique.

Si, au vu des résultats obtenus, le diagnostic de cirrhose est impossible à affirmer, un avis d'expert en centre de référence d'hépatologie est nécessaire.

1.3 Bilan étiologique et bilan de sévérité

► **Bilan étiologique de première intention**

Ce bilan a pour but de déterminer l'étiologie de la cirrhose afin d'en traiter la cause et d'identifier les comorbidités. Du fait de l'association fréquente de plusieurs causes de

cirrhose et de comorbidités, le bilan doit reprendre les circonstances diagnostiques initiales et être complété afin de comprendre :

(1) un interrogatoire et un examen clinique centrés en particulier sur :

- ▶ la consommation d'alcool, de médicaments ou de substances potentiellement hépatotoxiques ;
- ▶ le calcul de l'indice de masse corporelle ;
- ▶ la mesure du tour de taille (syndrome métabolique)

(2) un bilan viral :

- ▶ la sérologie virale B (antigène et anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc et si l'antigène HBs est positif recherche de l'ADN viral) ;
- ▶ la sérologie virale C (anticorps anti-VHC avec recherche de l'ARN viral en cas de présence d'anticorps) ;
- ▶ la sérologie VIH si la sérologie virale B ou C est positive, ou en cas de facteur de risque de contamination ;
- ▶ la sérologie VHD si le patient est porteur chronique de l'antigène HBs

(3) une recherche des facteurs de risque métabolique (recherche d'une anomalie lipidique et glycémique)

(4) une recherche de surcharge en fer (ferritine, coefficient de saturation de la transferrine à distance d'un sevrage éventuel d'alcool).

Si ce bilan étiologique est négatif, une consultation spécialisée (centre de référence pour les causes les plus rares) est recommandée afin de rechercher des causes plus rares (par exemple hépatopathies autoimmunes, maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine, syndrome de Budd-Chiari).

Dans ce cadre, la réalisation d'une PBH contribue également au bilan étiologique et son résultat peut influencer la conduite thérapeutique (identification et traitement de la cause principale de la cirrhose, lutte contre les comorbidités).

▶ **Évaluation de la sévérité de la cirrhose et bilan initial de suivi**

Il est recommandé de réaliser systématiquement, chez les patients atteints de cirrhose, le bilan minimal détaillé dans le tableau n°2 (en complément de ce qui a été réalisé pour la consultation spécialisée) dans le but d'évaluer la sévérité de la cirrhose et de mettre en place la surveillance ultérieure.

La planification de la surveillance ultérieure est à la charge du spécialiste.

Outre les examens sanguins, ce bilan comprend de façon systématique :

- une endoscopie œso-gastro-duodénale à la recherche de signes d'hypertension portale (varices œsogastriques, gastropathie) dans le but de mettre en œuvre par exemple un traitement préventif des hémorragies digestives ;
- une échographie couplée au Doppler à la recherche d'anomalies hépatiques et portales et notamment d'un carcinome hépatocellulaire. Il convient d'insister tout particulièrement sur l'importance de la qualité de cet examen, élément fondamental de la surveillance ultérieure. Cet examen doit être réalisé par un opérateur expérimenté dans le domaine de l'imagerie hépatique et informé de l'objectif de l'examen. Celui-ci doit fournir l'ensemble des informations récapitulées dans le tableau n°3.

Examens biologiques	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Bilirubine totale et activité des ASAT, ALAT, γGT et PA ▸ TP, albumine ▸ NFS-plaquettes ▸ αfœto-protéine
Examens morphologiques	<ul style="list-style-type: none"> ▸ Échographie abdominale couplée au Doppler effectuée par un opérateur expérimenté (cf. tableau n°3) ▸ Endoscopie œso-gastro-duodénale

ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; γ GT : gamma-glutamyl transférase ; TP : taux de prothrombine ; NFS : numération formule sanguine.

Foie			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contours bosselés 	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Échostructure 	<input type="checkbox"/> Homogène	<input type="checkbox"/> Hétérogène	<input type="checkbox"/> Macro-nodulaire
Existence d'une lésion focale	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	
	Description : _____		
Flux			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tronc porte 	<input type="checkbox"/> Hépatopète	<input type="checkbox"/> Hépatofuge	<input type="checkbox"/> Flux stagnant ou inversé
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Branches portales droites 	<input type="checkbox"/> Hépatopète	<input type="checkbox"/> Hépatofuge	<input type="checkbox"/> Flux stagnant ou inversé
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Branches portales gauches 	<input type="checkbox"/> Hépatopète	<input type="checkbox"/> Hépatofuge	<input type="checkbox"/> Flux stagnant ou inversé
Vitesse maximale dans le tronc porte (incidence du tir Doppler inférieur à 55 - 60°)	_____	cm/sec	
Rate : mesure du grand axe	_____	cm	
Existence de voies de dérivation porto-systémiques	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Veine para-ombilicale

Ascite	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
---------------	------------------------------	------------------------------

L'évaluation ponctuelle de la sévérité de la cirrhose est principalement réalisée à l'aide du score de Child Pugh (cf. tableau n°4).

Tableau n°4. Score de Child Pugh⁴			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (µmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

© 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. Ce score ne prend pas en compte certaines complications de la cirrhose, telles que l'hémorragie digestive ou le carcinome hépatocellulaire.

Dans le cadre de la même consultation spécialisée, il est recommandé :

- d'aider à la finalisation et à l'interprétation du bilan étiologique,
- de discuter du traitement spécifique (par exemple antiviral) et de la prise en charge des comorbidités éventuelles (alcool notamment) ;
- d'instaurer la surveillance (cf. recommandations HAS⁵).

Il est également recommandé qu'à ce stade les mesures d'accompagnement du patient et de son entourage (soutien médical, psychologique et social, informations concernant les complications, contact avec les associations de malades) soient mises en place.

1.4 Avantages et limites des outils diagnostiques

Pour l'ensemble des outils, il convient de rappeler les précautions figurant ci-après concernant l'utilisation et l'interprétation de leurs résultats, et notamment le fait que les niveaux de probabilité d'avoir ou non la cirrhose doivent être d'expliqués au patient.

► Ponction-biopsie hépatique

La définition de la cirrhose reposant sur des critères histologiques, la PBH est actuellement considérée comme l'examen de référence pour établir le diagnostic de cirrhose sous réserve de son interprétabilité (conditionnée principalement par la longueur du prélèvement). La PBH contribue également, parallèlement aux résultats d'examens sanguins (virologiques, immunologiques et biochimiques), à établir le diagnostic étiologique de la cirrhose et à rechercher des comorbidités.

Les avantages principaux de la PBH sont :

⁴ Source : Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhose : aspects cliniques. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J. Hépatologie clinique. 2^{ème} édition, dirigée par Jean-Pierre Benhamou. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 629-41.

⁵ Source : Haute Autorité de Santé. Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

- de rares faux positifs (fibrose surestimée par une biopsie sous-capsulaire) ;
- une réalisation presque toujours possible (par voie transpariétale ou transjugulaire).

Ses inconvénients majeurs sont :

- la possibilité de faux négatifs suite aux erreurs d'échantillonnage (biopsie fragmentée ou de taille insuffisante) ;
- les variabilités inter et intra-observateur(s).

L'examen anatomopathologique peut donc être mis en défaut. Sa réalisation génère aussi des contraintes (hospitalisation, précautions préalables à sa réalisation, coût) et présente un risque de complications (notamment hémorragiques), qui entraîne une acceptabilité limitée par les malades et les médecins non spécialistes.

► **Fibrotest®**

Le Fibrotest® combine 7 paramètres (α 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, GT, âge et sexe) dont certains ne font pas partie du bilan usuel de la prise en charge des maladies du foie.

Le Fibrotest® a été évalué dans plusieurs études indépendantes avec des performances diagnostiques comparables. La reproductibilité des résultats est satisfaisante à condition d'utiliser les méthodes standardisées recommandées par le fournisseur. Sur le site du fournisseur, une valeur du score probabiliste supérieure à 0,75 suggère fortement le diagnostic de cirrhose.

Actuellement l'utilisation de ce test pour confirmer le diagnostic de cirrhose est validée au cours de l'hépatite chronique C non traitée chez l'adulte (**grade B**). Il convient d'insister sur les 2 points suivants : 1) le laboratoire doit s'assurer des techniques appropriées de dosage et de la qualité de la réalisation et de la conservation des prélèvements ; 2) le médecin prescripteur doit respecter les précautions d'interprétation du test (absence de maladie intercurrente, en particulier d'un syndrome inflammatoire, d'une hémolyse, d'une maladie de Gilbert ou de prise de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperbilirubinémie).

► **Élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)**

Cette technique est basée sur la mesure par ultrasons de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde mécanique permettant d'estimer un coefficient d'élasticité.

Les études, réalisées par plusieurs équipes indépendantes chez des patients atteints d'hépatite chronique C, ont montré des résultats comparables entre eux pour le diagnostic de cirrhose. Son utilisation est validée chez des patients atteints d'hépatite chronique C non traitée et chez des patients coinfectés VIH-VHC, en respectant les précautions d'utilisation et d'interprétation des résultats (**grade B**). Dans les études publiées, une valeur supérieure à 13-15 kPa chez l'adulte suggère fortement le diagnostic de cirrhose dans ces 2 indications.

Ses principaux inconvénients résident dans l'accessibilité actuellement réduite de la méthode, l'appareil n'étant disponible que dans un petit nombre de centres en France ; dans l'impossibilité technique d'obtenir un résultat en cas d'épaisseur pariétale excessive (obésité) ou d'espace intercostal étroit (comme chez l'enfant) si ce n'est avec des sondes spécifiques ; enfin dans la surestimation des résultats observés au cours d'une hépatite en phase aiguë.

► FibroMètre®

Le FibroMètre® combine 9 paramètres biologiques qui sont l'alpha-2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, l'ASAT, l'ALAT, la bilirubine totale, la gamma GT, les plaquettes, le taux de prothrombine et l'urée sanguine. Le score obtenu exprime la probabilité (comprise entre 0 et 1) d'avoir une fibrose cliniquement significative (\geq F2). Ce test peut exprimer également le pourcentage de fibrose hépatique.

Le FibroMètre® a été évalué dans plusieurs études indépendantes avec des performances diagnostiques comparables. La reproductibilité des résultats est satisfaisante. Sur le site du fournisseur, une valeur du score probabiliste supérieure à 0,98 suggère fortement le diagnostic de cirrhose.

Actuellement l'utilisation de ce test pour confirmer le diagnostic de cirrhose est validée au cours de l'hépatite chronique C non traitée chez l'adulte (**grade B**). Il convient de rappeler les précautions suivantes concernant son utilisation et l'interprétation de ses résultats. Il est ainsi nécessaire d'expliquer au patient comment se fait l'interprétation des probabilités d'avoir ou non une fibrose significative/sévère ou une cirrhose. Les précautions d'utilisation de ce test concernent les situations pathologiques associées susceptibles de fausser ces résultats :

- syndrome inflammatoire pour l'alpha-2-macroglobuline ;
- traitements anti-vitamines K ou cholestase responsable d'un déficit en vitamines K pour le TP ;
- insuffisance rénale ou déshydratation pour l'urée.

► L'Hépascore

L'Hépascore combine 4 paramètres biologiques qui sont l'alpha-2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, la bilirubine totale et la gamma GT avec un ajustement en fonction du sexe et de l'âge.

L'Hépascore a été évalué dans plusieurs études indépendantes avec des performances diagnostiques comparables. Aucune étude concernant la reproductibilité spécifique de l'Hépascore n'a été identifiée dans la littérature mais les dosages biologiques qui le composent ne posent pas de problème particulier en termes de variabilité inter laboratoire. Selon ces études, une valeur du score supérieure à 0,84 suggère fortement le diagnostic de cirrhose.

Actuellement l'utilisation de ce test pour confirmer le diagnostic de cirrhose est validée au cours de l'hépatite chronique C non traitée chez l'adulte (**grade B**). Il convient de rappeler les précautions suivantes concernant son utilisation :

- syndrome inflammatoire pour l'alpha-2-macroglobuline ;
- maladie de Gilbert ou une hémolyse pour la bilirubine.

1.5 Tests et scores non retenus ou non encore validés pour la confirmation du diagnostic de cirrhose

► Paramètres sanguins usuels

Les paramètres sanguins usuels tels que le dosage des ASAT, ALAT, TP et la numération des plaquettes sont utilisés en routine dans le cadre de la prise en charge des maladies du foie et sont inclus dans le bilan initial de suivi recommandé (cf. tableau n°2). Ils ne peuvent constituer isolément des tests fiables pour faire le diagnostic de cirrhose, en raison de performances diagnostiques insuffisantes et de l'absence de définition précise des seuils à utiliser.

De plus, les combinaisons de ces paramètres, entre eux ou avec d'autres paramètres cliniques simples, ont été considérées comme possédant une trop faible performance diagnostique pour être recommandées.

► **Paramètres sanguins non usuels et scores composites**

D'autres tests font appel à des paramètres sanguins dont le dosage est réalisable par un laboratoire de routine mais ne font pas partie du bilan usuel de la prise en charge des maladies du foie.

Il s'agit principalement de l' α 2-macroglobuline, de l'apolipoprotéine A1, de l'haptoglobine et de l'acide hyaluronique. Ni l'acide hyaluronique isolément ni les scores composites incluant ces paramètres ne possèdent une performance diagnostique suffisante pour faire le diagnostic de cirrhose.

Plusieurs scores composites ont été construits à partir de ces paramètres, incluant éventuellement d'autres variables usuelles en hépatologie. Leurs inconvénients principaux résident dans la variabilité interlaboratoire des résultats et dans les erreurs d'interprétation des résultats, liées notamment à une perturbation indépendante de la maladie hépatique.

Parmi les méthodes diagnostiques « non invasives » validées à ce jour, certaines sont en cours d'évaluation dans d'autres indications. Leurs résultats en termes de performances diagnostiques peuvent être satisfaisants mais préliminaires car pour le diagnostic de cirrhose, ils ne se basent que sur une seule étude (cas du Fibroscan® chez des patients atteints d'hépatite chronique B ou de stéatohépatite non alcoolique ; cas du FibroMètre®, du Fibrotest® et de l'Hépascore chez des patients alcooliques). Ces scores ne peuvent donc pas être recommandés aujourd'hui pour le diagnostic de cirrhose dans l'utilisation courante. Des études complémentaires doivent être réalisées afin de confirmer et d'étayer ces résultats (précautions d'interprétation, conditions de réalisation, seuils).

Il est recommandé de poursuivre la standardisation des déterminations de ces paramètres sanguins, notamment de l'activité des transaminases, de la γ GT, du dosage des protéines (albumine, α 2-macroglobuline, apolipoprotéine A1, haptoglobine) et de l'acide hyaluronique, de manière à améliorer la cohérence interlaboratoire des résultats et à pouvoir utiliser des seuils communs de décision.

► **Autres paramètres sanguins et tests fonctionnels**

Le dosage des protéines de la matrice extracellulaire et les scores composites construits à partir de ces dosages (ELF, Fibrospect II®), ainsi que les tests fonctionnels, sont insuffisamment validés pour le diagnostic de cirrhose et doivent faire l'objet d'études complémentaires.

► **Techniques d'imagerie**

En dépit de leur performance potentielle, les techniques d'imagerie (principalement représentées par l'échographie Doppler) n'ont qu'une place réduite dans la démarche diagnostique du fait de leurs limites, notamment de la nécessité d'un opérateur expérimenté.

Il convient d'insister cependant sur la place essentielle de ces méthodes dans le bilan initial et le suivi des patients (cf. tableau n°2). Les éléments à rechercher systématiquement lors du bilan échographique initial de cirrhose chez l'adulte sont récapitulés dans le tableau n°3.

1.6 Particularités pédiatriques

En raison de la rareté de la cirrhose de l'enfant, la plupart des méthodes non invasives n'ont pas été étudiées ou validées dans cette population. La particularité des étiologies et la spécificité de l'évolution justifient que l'évaluation de la cirrhose non compliquée chez

l'enfant soit réalisée par un médecin spécialisé en hépatologie pédiatrique qui adaptera la démarche diagnostique, le bilan étiologique et le bilan de sévérité.

1.7 Analyse comparée des coûts

Les données sont insuffisantes pour réaliser une évaluation économique comparant dans un même temps l'efficacité et le coût des méthodes de diagnostic de la cirrhose.

L'analyse a eu pour objectif d'évaluer le coût des différentes méthodes de mesure de la fibrose hépatique et l'impact économique de leur utilisation. Cette analyse se fonde sur les données de la littérature et les tarifications applicables aux actes évalués.

Sur la base du GHM le plus pertinent dans les données du PMSI en 2007, le coût de la PBH peut être évalué à 437 € (établissements auparavant financés sous objectif quantifié national) et 676 € (établissements auparavant financés sous dotation globale) à partir de l'échelle nationale des coûts (données 2006), à 564 € selon la tarification PMSI des établissements publics en février 2008 et entre 459 € et 520 € selon la tarification applicable aux établissements privés en février 2008.

Selon les données disponibles en octobre 2008, le coût du Fibrotest® est d'environ 89 € dont 30 € à 39 € à la charge de l'Assurance maladie et 50 € à 53 € à la charge du patient.

Le coût du Fibromètre® est d'environ 109 € à 112 € dont 59 € à 62 € à la charge de l'Assurance maladie et 50 € à la charge du patient.

Le coût de l'Hépascore est d'environ 51 €, entièrement à la charge de l'Assurance maladie.

En octobre 2008, le coût de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore ne peut être mesuré avec précision mais peut être estimé selon un calcul normatif fondé en partie sur avis d'expert à environ 75 €.

Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'impact économique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique. Cette évaluation devrait notamment prendre en compte à la fois les coûts générés par ces techniques et les coûts évités par elles.

Dans les indications validées et lorsque les caractéristiques du patient le permettent, à efficacité égale entre les techniques disponibles, la HAS recommande l'utilisation du test le moins coûteux.

Une évaluation coût-efficacité permettrait d'affiner cette recommandation en comparant les techniques non invasives entre elles.

Cependant, bien que les coûts de ces tests ne soient à l'heure actuelle pas parfaitement connus (non tarifés), compte tenu du différentiel de coût entre la PBH et les tests non invasifs dans leur ensemble, il est possible d'établir sur un critère de jugement économique que les tests non invasifs sont, à efficacité comparable, préférables à une ponction biopsie hépatique.

Participants

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

Association française pour l'étude du foie ;
Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastro-entérologues ;
Collège national des généralistes enseignants ;
Groupe francophone d'hépatologie gastro-entérologie et nutrition pédiatriques ;
Société française de biologie clinique ;
Société française de radiologie ;
Société nationale française de gastro-entérologie.

Comité d'organisation

P^r Jean-Pierre Bronowicki, hépatogastro-entérologue, Nancy ;
P^r Emmanuel Jacquemin, pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre ;
D^r Emile-Alexandre Pariente, hépatogastro-entérologue, Pau ;
D^r Michel Vaubourdolle, biochimiste, Paris ;
P^r Valérie Vilgrain, médecin radiologue, Clichy.

Groupe de travail

P^r Jean-Claude Trinchet, hépatogastro-entérologue, Bondy - président du groupe de travail ;
D^r Hélène Fontaine, hépatologue, Paris - chargée de projet ;
D^r Françoise Roudot-Thoraval, médecin épidémiologiste, Créteil ;
M^{me} Karine Petitprez, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine ;
M^{me} Véronique Raimond, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine.

D^r Christophe Aubé, radiologue, Angers ;
P^r Michel Beaugrand, hépatogastro-entérologue, Bondy ;
D^r Sylvain Beorchia, hépatogastro-entérologue, Lyon ;
D^r Philippe Bonnard, infectiologue, Paris ;
D^r Pierre Broué, pédiatre hépatologue, Toulouse ;
D^r Jacques Denis, hépatogastro-entérologue, Évry ;

P^r Georges Féraud, biochimiste, Strasbourg, retraité ;
D^r Jérôme Guéchet, biologiste, Paris ;
P^r Brigitte Le Bail, pathologiste, Bordeaux ;
D^r Sandrine Loubière, économiste, Marseille ;
P^r Michel Moricheau Beauchant, hépatogastro-entérologue, Poitiers ;
P^r Lionel Piroth, infectiologue, Dijon ;
P^r Olivier Séror, médecin radiologue, Bondy.

Groupe de lecture

Pr Bergmann, Jean-François, médecin interniste, Paris ;

Dr Bouche Philippe, médecin généraliste, Bully Les Mines ;

Dr Bourlière Marc, hépato-gastro-entérologue, Marseille ;

Dr Cadranel Jean-François, hépatologue, Creil ;

M. Carrat Fabrice, médecin santé publique, Paris ;

M. Cash Roland, économiste de la santé, Ardenais ;

Dr De Lédinghen Victor, hépatologue, Pessac ;

Dr Delasalle Patrick, hépato-gastro-entérologue, Grasse ;

Pr Ernst Olivier, radiologue, Lille ;

Dr Fontanges Thierry, hépato-gastro-entérologue, Bourgoin-Jallieu ;

Dr Guerber Fabrice, biologiste, Vizille ;

Dr Lacaille Florence, pédiatre, Paris ;

Dr Lamireau Thierry, pédiatre, Bordeaux ;

Pr Mallat Ariane, hépatologue, Créteil ;

Pr Marcellin Patrick, hépatologue, Clichy ;

Dr Myara Anne, biologiste, Paris ;

Dr Nouel Olivier, hépato-gastro-entérologue, Saint-Brieuc ;

Dr Pauwels Arnaud, hépato-gastro-entérologue, Gonesse ;

Dr Poggi Bernard, biologiste, Lyon ;

Pr Pol Stanislas, hépatologue, Paris ;

Dr Rey David, infectiologue, Strasbourg ;

Dr Rosenthal-Allieri Alessandra, immunologiste, Nice ;

Pr Scoazec Jean-Yves, anatomopathologiste, Lyon ;

Dr Si Ahmed Si Nafa, hépato-gastro-entérologue, Orléans ;

Dr Tran Albert, hépatologue, Nice ;

Dr Wendum Dominique, anatomopathologiste, Paris ;

Dr Zafrani Elie Serge, anatomopathologiste, Créteil ;

Pr Zarski Jean-Pierre, hépato-gastro-entérologue, Grenoble ;

Dr Zioli Michel, anatomopathologiste, Bondy.

Des médecins généralistes et des associations de patients ont été contactés pour faire partie de ce groupe de lecture mais n'ont pas répondu. Comme toute personne n'ayant pas répondu, leur nom n'apparaît pas dans ce document.

Fiche descriptive

TITRE	Actualisation : critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique.
Date de mise en ligne	Janvier 2009
Date d'édition	Décembre 2008
Objectif(s)	L'élaboration de ces recommandations initialement publiées en janvier 2007 par la Haute Autorité de Santé a été envisagée en raison de l'évolutivité du sujet. Elles visent à améliorer le dépistage et la prévention.
Professionnel(s) concerné(s)	Professionnels de santé impliqués dans le diagnostic de la cirrhose, essentiellement les médecins généralistes, hépato-gastro-entérologues, infectiologues, alcoologues, médecins internistes, pédiatres, biologistes, anatomopathologistes, radiologues.
Demandeur	Initialement, autosaisine dans le contexte des ALD.
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS) – Unité productions et méthodes déléguées Coordination : Karine Petitprez, chef de projet de l'unité productions et méthodes déléguées (responsable de l'unité : M. Frédéric de Bels)
Pilotage du projet	Secrétariat : Laetitia Cavalière Recherche documentaire : Mireille Cecchin, avec l'aide de Sylvie Lascols, du service de documentation de la HAS (chef de service : M ^{me} Frédérique Pagès)
Participants	Sociétés savantes Comité d'organisation, Cf. liste des participants Groupe de travail (président : P ^r Jean-Claude Trinchet, hépato-gastro-entérologue, Bondy), Cf. liste des participants Groupe de lecture, Cf. liste des participants
Recherche documentaire	Recherche documentaire effectuée par le service de documentation de la HAS (période de recherche : septembre 2006 à octobre 2008)
Auteurs de l'argumentaire	Chargée de projet : Hélène Fontaine, hépato-gastro-entérologue, Paris Karine Petitprez, chef de projet de l'unité productions et méthodes déléguées de la HAS Véronique Raimond, chef de projet du service Évaluation économique et santé publique
Validation	Avis du Comité de validation de la HAS en novembre 2008 Validation par le Collège de la HAS en XX
Autres formats	Fiche de synthèse et argumentaire téléchargeables gratuitement sur www.has-sante.fr



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

CODE Etude (rempli par le service communication