

**NOTE DE
CADRAGE**

Indications de l'échographie de contraste du foie pour caractériser les nodules tumoraux détectés lors du suivi de cirrhose chez l'adulte

Validée par le Collège le 4 novembre 2020

Date de la saisine : 27 juin 2018 **Demandeur :** Conseil national professionnel de radiologie (G4)
Service(s) : Service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Personne(s) chargée(s) du projet : Dominique Tessier (chef de projet), Cédric Carbonneil (chef de service), Nadia Zeghari-Squalli (adjoindue au chef de service), Suzie Dalour (assistante).

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

Le Conseil national professionnel de radiologie (G4) a demandé à la HAS d'évaluer le **bénéfice/risque de l'échographie de contraste (ECUS) pour caractériser les nodules tumoraux détectés chez l'adulte en présence de cirrhose**¹ (objet de ce cadrage) et pour caractériser ceux détectés de façon fortuite en son absence (cf. autre cadrage publié en parallèle). Cette demande s'inscrit dans une dynamique internationale qui est marquée par une augmentation de la prévalence des maladies chroniques du foie (2, 3) et par une reconnaissance croissante de l'intérêt de l'ECUS².

1.2. Contexte

Le détection et la caractérisation de nodules tumoraux s'appuient, lors de cirrhose comme en contexte de nodule fortuit, sur des modalités d'imagerie variées qui doivent être parfois combinées ou complétées par une ponction-biopsie pour aboutir à un diagnostic fiable (CERF³, 2019 (7) ; CDU-HGE, 2018 (8)). La présence d'une hépatopathie chronique avancée⁴, à plus forte raison au stade de cirrhose, oriente fortement ces démarches puisqu'elle influence la nature, la fréquence et le pronostic des nodules tumoraux rencontrés ; ce cadrage détaille ces spécificités.

¹ « En France, l'alcool est la première cause de maladie chronique du foie associée au cancer primitif du foie (> 50 %) suivi par les infections par les virus des hépatites C et B, et la stéatopathie métabolique » (AFEF, 2020 (1)).

² Approbation en 2017 par la FDA de l'agent de contraste autorisé en France (Sonovue®) (4) ; standardisation internationale récente des critères de malignité à prendre en compte à l'ECUS (EASL, 2018 (5) ; ACR, 2017, CEUS LI-RADS (6)).

³ Cf. liste des acronymes utilisés dans ce document en p. 13.

⁴ Le terme « hépatopathies chroniques avancées » est un terme générique utilisé par l'AFEF pour désigner l'ensemble des indications recommandées du dépistage du carcinome hépatocellulaire (Annexe 1 ; AFEF, 2020).

1.2.1. Particularités des démarches de détection lors de cirrhose

• Les types lésionnels le plus souvent associés à la cirrhose diffèrent de ceux observés lors de détection fortuite (AFEF, 2020 (1) ; TNCD, 2019 (9) ; EASL, 2018 (5)) (10, 11) :

- les **nodules de régénération**, de **dysplasie** et les **cancers primitifs** sont ainsi tout particulièrement représentés lors de cirrhose ; le risque de cancer primitif du foie augmente en effet avec la présence d'une maladie chronique et avancée du foie (CERF, 2019 ; CDU-HGE, 2018) :
 - dans plus de 70 % des cas, ce cancer primitif implique un **carcinome hépatocellulaire** (CHC) ; celui-ci se développe le plus souvent à partir d'une cirrhose (> 75 % des cas) et plus rarement à partir d'une hépatopathie chronique avancée non cirrhotique ou exceptionnellement sur foie sain ; impliquant en France près de 10 500 nouveaux cas et 8 700 décès en 2018, le CHC est un cancer fréquent et de pronostic sombre⁵ ; avec un risque annuel de survenue de 2 à 6 %, il constitue désormais la 1^{ère} cause de mortalité lors de cirrhose (> 200 000 sujets présentant une cirrhose en France) (AFEF, 2020 (1) ; TNCD, 2019 (9) ; EASL, 2018 (5) ; AASLD, 2018 (13) ; APASL, 2017 (14)) (11, 15-26) ;
 - le **cholangiocarcinome**, au second rang des cancers primitifs du foie, est bien moins fréquent que le CHC ; il peut survenir sous forme intra- ou extra-hépatiques (20 %/80 %) ; une hépatopathie chronique avancée accompagne la moitié de ses formes intra-hépatiques qui sont celles ciblées par ce cadrage (< 3 % des cancers primitifs du foie ; AFEF, 2020 ; TNCD, 2019 (27)) (11, 28-30) ;
- les hyperplasies nodulaires focales et les adénomes seraient au contraire moins représentés lors de cirrhose qu'en contexte de nodule fortuit, en particulier parce que les tumeurs hépatocytaires bénignes concernent le plus souvent des femmes de moins de 50 ans alors que la cirrhose est en majorité observée auprès d'hommes de plus de 50 ans.

• Compte tenu de ce risque accru de cancer lors d'hépatopathie chronique avancée, un **dépistage semestriel par échographie abdominale** est recommandé en France comme à l'international afin de détecter les CHC à un stade précoce (Annexe 1 ; AFEF, 2020 ; TNCD, 2019 ; EASL, 2018 ; HAS, 2007 (31)) (12) ; certaines sociétés savantes recommandent d'y adjoindre un dosage sérique d'alpha-fœtoprotéine (AFEF, 2020). Un essai randomisé français a montré que jusqu'à 80 % des CHC dépistés par échographie mesuraient moins de deux centimètres, ce profil de lésions constituant la cible privilégiée des traitements à visée curative⁶ (Annexe 2 ; Trinchet et al., 2011 (32)). Le dépistage du CHC demeure toutefois encore minoritairement mis en œuvre en France⁷ comme à l'étranger où le CHC est encore le plus souvent détecté tardivement, notamment lorsqu'il devient symptomatique.

• La détection d'un nodule tumoral sur cirrhose nécessite d'adresser le patient en « milieu spécialisé » pour que ce nodule soit caractérisé et que l'hépatopathie chronique sous-jacente soit évaluée (CDU-HGE, 2018) ; les diagnostics de cancer primitif du foie et les prises en charge associées y sont alors décidés dans des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui regroupent des compétences en hépato-gastroentérologie, imagerie médicale, chirurgie hépatique/transplantation, oncologie et anatomo-pathologie (AFEF, 2020 ; TNCD, 2019 ; EASL, 2018 ; CDU-HGE, 2018 ; HAS, 2007).

⁵ CHC : 3^{ème} rang des cancers digestifs ; survie médiane ≈ 9 mois ; survie à 5 ans ≈ 10 à 15 % (12).

⁶ Lors de CHC, la prévalence des lésions satellites et des envahissements vasculaires augmentent de façon « exponentielle » au-delà d'une taille de 2 cm (EASL, 2018 (5)).

⁷ Le dépistage du CHC ne serait mis en œuvre en France qu'auprès de 20 à 25 % des sujets éligibles (observatoire CHANGH). Obstacles évoqués, notamment par le plan cancer 2014-2019 (33) : cirrhose compensée méconnue ; dépistage méconnu ; obésité mettant en échec jusqu'à 10 % des examens échographiques ; observance inconstante des patients concernés (12, 34, 35).

1.2.2. Particularités des démarches de caractérisation lors de cirrhose

Les démarches de caractérisation visent, lors de cirrhose comme en contexte de nodule fortuit, à ne pas omettre le caractère malin ou à risque évolutif (dysplasie de haut grade) des nodules tumoraux détectés afin de ne pas les laisser évoluer sans traitement ou surveillance (risque de perte de chance) sans pour autant exposer les types bénins sans potentiel évolutif à un excès d'examens ou de surveillance (risque iatrogène).

- L'imagerie tient un rôle prééminent pour augmenter la détection précoce du CHC lors de cirrhose. Cet objectif reste toutefois difficile à satisfaire, les CHC ne constituant pas une entité homogène du fait de leur différenciation variable qui complexifie leur distinction⁸ avec les nodules de régénération et avec ceux de dysplasie de bas et haut grade. Ces autres types lésionnels sont le plus souvent de petite taille (< 2 cm) et ils constituent, pour les nodules de dysplasie, des précurseurs potentiels du CHC qu'il convient de différencier et surveiller (20). La caractérisation de nodules de petite taille lors de cirrhose fait ainsi face aux difficultés et enjeux diagnostiques les plus importants⁹ : **les CHC de petite taille (1-2 et 2-3 cm) constituent dès lors une cible principale des performances d'ECUS à évaluer.**

- **Tout nodule tumoral supra-centimétrique¹⁰ détecté lors de cirrhose par l'échographie de surveillance est en 1^{er} lieu suspect de CHC**, et plus rarement de cholangiocarcinome ou d'autres types malins¹¹. Pour caractériser ce type de nodule, les recommandations actuelles préconisent de recourir en 1^{ère} intention à une **modalité d'imagerie multiphasique** avec injection intraveineuse d'un produit de contraste puis acquisition/analyse d'au moins trois phases vasculaires hépatiques (phases artérielle, portale et veineuse tardive ; cf. analyse détaillée des recommandations en Annexe 3 ; AFEF, 2020 ; TNCD, 2019 ; ESMO, 2019 (36) ; EASL, 2018 ; AASLD, 2018 ; HAS, 2018, 2010 & 2007 (37-40) ; APASL, 2017 ; ACR, 2017 & 2014 (41, 42) ; SFR, 2013 (43)) (CERF, 2019 ; CDU-HGE, 2018) (11) :

- l'IRM avec agent de contraste gadoliné et le scanner avec agent de contraste iodé sont recommandés à cette place, en raison notamment de leur capacité d'exploration hépatique globale qui permet de renforcer la sensibilité de détection imparfaite de l'échographie initiale¹² ; **en France, la priorité est plus précisément donnée à l'IRM** (AFEF, 2020 ; TNCD, 2019 ; SFR, 2013), du fait de son caractère non irradiant et de la supériorité de ses performances de caractérisation ; la place des agents de contraste gadolinés extra-cellulaires ou hépato-spécifiques n'est au-delà et le plus souvent pas précisée, à l'exception des recommandations récentes de l'AFEF qui donnent priorité aux agents extra-cellulaires (AFEF, 07/2020) ;
- **depuis 2002, des recommandations ont été émises pour considérer que l'objectivation d'un profil typique par une modalité d'imagerie multiphasique suffit au diagnostic de CHC supra-centimétrique lors de cirrhose** (le CHC est le seul cancer digestif pour lequel ce raisonnement probabiliste s'applique) ; ce profil typique du CHC tient aux particularités de son développement, au cours duquel l'apport artériel augmente au détriment de l'apport portal ;

⁸ Ces similitudes existent plus exactement entre les nodules de régénération et de dysplasie de bas grade et entre les nodules de dysplasie de haut grade et les CHC bien différenciés de petite taille.

⁹ Les modifications vasculaires typiques à l'imagerie sont souvent absentes des CHC de petite taille, bien différenciés.

¹⁰ Les nodules infracentimétriques lors de cirrhose, minoritairement malins, doivent faire l'objet d'une surveillance trimestrielle par imagerie (échographie ou IRM ou scanner). S'il n'y a pas d'augmentation du diamètre ou d'aspect sur deux ans, il convient de revenir à un dépistage semestriel par échographie (AFEF, 2020 ; TNCD, 2019).

¹¹ Hémangio-endothéliome épithélioïde (lésions souvent multiples, fibreuses et périphériques/sous-capsulaires) ; angiosarcome (masse infiltrante ou atteinte multinodulaire) ; cystadénocarcinome biliaire (lésion kystique multi loculée de grande taille) ; lymphome primitif du foie (masse unique ou multiple, très hypoéchogène ou lésion secondairement infiltrante ; AFEF, 2020).

¹² L'échographie pourrait omettre la moitié des CHC de moins de 2 cm et 15 % de ceux toutes tailles confondues (AFEF, 2020).

le CHC¹³ typique apparaît ainsi rehaussé à la phase artérielle (nodule plus visible que le parenchyme adjacent (« wash-in ») = hypervascularisation artérielle) puis moins intense (IRM) ou dense (scanner) que le foie adjacent au temps portal et/ou tardif (lavage ou « wash-out » ; « nodule déportalisé ») ; des critères secondaires de CHC sont également pris en compte dans la classification nord-américaine récente *LI-RADS* (ACR, 2018 (44)) ; ces critères secondaires ne permettent isolément aucun diagnostic mais leur présence augmenterait la probabilité de CHC¹⁴ ; cette classification *LI-RADS* permet au-delà de standardiser les descriptions d'examen ce qui contribue à améliorer la fiabilité du suivi et la convergence d'interprétation des comptes-rendus entre radiologues et non radiologues (45) (TNCD, 2019) ;

- lors de cirrhose comme en contexte de nodule fortuit, d'autres profils de rehaussement sont plus largement recherchés afin de caractériser tout autre type bénin ou malin rencontré.

• Si le **nodule exploré apparaît atypique** à l'imagerie multiphasique de 1^{ère} ligne, il convient de recourir en priorité à une **autre modalité d'imagerie multiphasique en 2^{ème} ligne** (Annexe 3) ou de recourir dès ce stade à une ponction-biopsie¹⁵ (AFEF, 2020 ; TNCD, 2019).

• En cas d'atypie persistante à l'imagerie multiphasique de 2^{ème} ligne, une **ponction-biopsie** doit être alors discutée¹⁶ ; si la lésion ciblée n'est pas accessible à cette biopsie, une surveillance rapprochée par imagerie peut être à défaut mise en œuvre ; si la biopsie réalisée se révèle non concluante, une seconde biopsie sous quelques mois peut être alors envisagée (<3-4 mois ; EASL, 2018).

• Il apparaît ainsi que les diagnostics de CHC à l'imagerie ne font pas l'objet de vérification histologique systématique ; il est alors dans cette logique essentiel de limiter les faux positifs d'imagerie qui pourraient être source de traitements inappropriés, de perte de chance voire d'effets indésirables¹⁷ ; les critères recommandés ont à ce titre évolué au cours de la dernière décennie afin de **maximiser la spécificité de l'imagerie** (AFEF, 2020 ; TNCD, 2019 ; EASL, 2018 ; ACR, 2018) (11, 34). Deux voies de rattrapage existent en parallèle pour compenser la potentielle perte de sensibilité d'imagerie (faux négatif de CHC) qui pourrait résulter de cette optimisation de spécificité :

- les **CHC** qui viendraient ainsi à être **jugés atypiques** à l'imagerie doivent être orientés vers une **ponction-biopsie** ou vers une **surveillance rapprochée trimestrielle**¹⁸ (recall policy, Annexe 3) ;
- les **CHC** qui auraient été **caractérisés à tort de bénins** à l'imagerie¹⁹ doivent quant à eux être rattrapés par le **dépistage individuel par échographie semestrielle** qui est recommandé de façon générale lors de cirrhose (cf. p. 2).

¹³ La croissance d'un CHC s'accompagne également d'une perte progressive de différenciation et de cellules de Küpffer ; certains produits de contraste, associés à un passage interstitiel et à une captation par les cellules de Küpffer exploitent cette modification en rendant le CHC moins visible que le tissu hépatique adjacent en phase post-vasculaire (agents concernés dits hépato-spécifiques utilisés lors d'IRM ou d'ECUS (*i.e.*, *Sonazoid*® qui n'est pas autorisé en France) ; *EFSUMB*, 2013).

¹⁴ Les critères *LI-RADS* majeurs et secondaires associent le nodule détecté à une catégorie parmi six afin de préciser sa probabilité d'être un CHC ou une lésion maligne (catégories LR-1 (0 % de CHC) à LR-5 (95 % CHC ; 98 % malin), avec une catégorie LR-M (37 % CHC ; 94 % malin)) ; *ACR, AASLD, NCCN*, 2018).

¹⁵ La ponction-biopsie constitue une référence parfaite en cas de positivité et imparfaite lors de négativité. Au-delà de ses risques usuels, elle présente un risque d'essaimage en cas de CHC, ce qui limite les possibilités de sa systématisation (TNCD, 2019).

¹⁶ La biopsie est plus directement nécessaire lorsqu'un autre cancer primitif que le CHC est suspecté (AFEF, 2020).

¹⁷ Perte de chance : autre cancer traité à tort comme un CHC ; effets indésirables : nodule bénin traité à tort pour CHC.

¹⁸ La surveillance trimestrielle (échographie, IRM, scanner) vise à identifier précocement toute évolution du nodule atypique (taille, aspect) et vise à détecter par la même tout nouveau nodule : elle associe donc un objectif de détection et de caractérisation.

¹⁹ Faux négatif d'imagerie pouvant entraîner un retard au diagnostic et au traitement.

1.2.3. Echographie de contraste (ECUS) : un complément potentiel à l'IRM et au scanner non concluant lors de cirrhose ?

- L'ECUS²⁰ est une **variante multiphasique de l'échographie du foie** qui dure une trentaine de minutes²¹ et qui nécessite l'injection intraveineuse d'un agent de contraste vasculaire formé de micro-bulles d'un gaz fluoré (22, 46-52).
- Le **SonoVue®** (Bracco Imaging®) **est le seul agent de contraste d'ECUS autorisé en France** en population adulte, en l'absence de contre-indications notamment cardiopulmonaires²² et pour caractériser au plus deux nodules au cours d'un même examen²³ (53-55). Le *SonoVue®* est pris en charge par l'Assurance maladie depuis 2003 alors que l'acte d'ECUS en lui-même ne fait l'objet d'aucun libellé à la CCAM, ce qui pourrait, selon le G4, en restreindre la diffusion. L'accessibilité à l'ECUS serait en effet limitée en France, notamment du fait de la diffusion du module « produit de contraste » qui n'équiperait, selon le G4, que 6 à 10 % des échographes installés.
- Le rehaussement produit lors d'ECUS est analysé en phases artérielle, portale et tardive²⁴ ; le profil observé est alors confronté à des **profils lésionnels types qui ont été établis en contexte de cirrhose** par l'**EASL** (2018 (5)), l'**ACR**²⁵ (critères CEUS LI-RADS, 2017 (6)) et par l'**EFSUMB** (2013 (56, 57)). Les critères majeurs de CHC à l'ECUS impliquent ainsi l'observation d'un rehaussement artériel associé à un lavage non annulaire modéré et tardif (> 60 secondes ; AFEF, 2020).
- **L'ECUS n'est pas recommandée en 1^{ère} ligne pour caractériser les nodules détectés lors de cirrhose** (Annexe 3). La modalité d'imagerie multiphasique utilisée à cette place doit être en effet autant capable d'améliorer la sensibilité de détection de l'échographie initiale que de caractériser les nodules qui y ont été identifiés ; l'ECUS ne répond pas à cette double exigence du fait de la nécessité, avec cet examen, de maintenir le faisceau d'ultrasons sur le nodule à caractériser ; l'ECUS, contrairement à l'IRM et au scanner, n'associe ainsi pas des capacités simultanées de caractérisation et d'exploration hépatique globale ; elle n'est à ce titre également pas recommandée pour le bilan pré-thérapeutique²⁶ du CHC (« staging tumoral » ; AFEF, 2020 ; EASL, 2018 ; ESMO, 2019).
- **L'ECUS est au-delà inconstamment recommandée en 2^{ème} ligne lors de cirrhose pour caractériser les nodules jugés atypiques à l'IRM ou au scanner** (Annexe 3) :
 - **en France**, cette indication a été initialement jugée possible en 2007, hors recommandations gradées, dans le consensus que la HAS a consacré à la cirrhose (31) ; le guide ALD émis ultérieurement au sujet du CHC a à l'inverse estimé que cette indication n'était pas encore validée (HAS, 2010 (38)) ; cette indication d'ECUS a ensuite été à nouveau recommandée en 2013 dans le guide de bon usage des examens d'imagerie de la SFR²⁷ (SFR, 2013, grade B (présomption scientifique) (43)) avant d'être explicitement récartée en 2019 par le thésaurus national de cancérologie digestive²⁸ (TNCD) émis sous l'égide de l'AFEF²⁹, de la SFR et de la SIAD³⁰ (TNCD,

²⁰ Cf. description détaillée de l'ECUS dans le cadrage que la HAS a consacré à la caractérisation de nodules hépatiques fortuits.

²¹ Durée de réalisation estimée par le G4, de la pose d'une voie veineuse à la finalisation du compte-rendu.

²² Principales contre-indications du *SonoVue®* : hypersensibilité à l'un des composants, shunt cardiaque droit-gauche, HTAP sévère (>90 mmHg), HTA non contrôlée, SDRA, instabilité cardiovasculaire associée à une contre-indication de dobutamine, ... (cf. RCP).

²³ L'AMM du *SonoVue®* autorise au plus la réalisation d'une 2^{nde} injection au cours du même examen.

²⁴ Phase artérielle/portale/tardive : 10 à 45 s / 30-120 s / 2-6 mn après injection du *SonoVue®*.

²⁵ Les critères *CEUS LI-RADS* ne s'appliquant que lors de cirrhose et pour les agents de contraste sans phase post-vasculaire.

²⁶ Localisation, nombre et taille des lésions, présence d'une capsule et/ou de tumeurs « filles », thrombose portale, métastases ?

²⁷ Société française de radiologie (SFR).

²⁸ Motifs d'exclusion de l'ECUS invoqués : examen peu accessible, non adapté au bilan d'extension et n'offrant qu'une distinction imparfaite du CHC et du cholangiocarcinome.

²⁹ Association française pour l'étude du foie (AFEF).

³⁰ Société d'imagerie abdominale et digestive (SIAD).

affirmation non gradée (9)) ; pour finir, les dernières recommandations françaises, émises mi-2020 par l'AFEF, ont de leur côté revalidé avec prudence cette indication de l'ECUS (AFEF, 07/2020, grade B2 (présomption scientifique, recommandation prudente pour l'ECUS contre forte pour l'IRM/scanner) (1)) ;

- **à l'international**, le recours à l'ECUS en 2^{ème} intention lors de cirrhose n'est pas retenu par les recommandations nord-américaines en vigueur (AASLD, 2018 (13)) alors qu'il fait actuellement l'objet de recommandations favorables mais le plus souvent faibles en Europe (recommandations fortes émises pour IRM/scanner ; EASL, 2018, (5) ; ESMO, 2018 (36) ; EFSUMB, 2013 (56)) ainsi qu'en Asie-Pacifique, sous la réserve pour ce dernier d'un raisonnement non transposable au contexte européen (APASL, 2017 (14)).

L'évaluation à mener devra ainsi éclairer et, si possible, lever ces divergences.

1.3. Enjeux

- Renforcer l'accessibilité de l'ECUS en France dans ses indications validées ; dans sa demande, le G4 a estimé, de façon préliminaire, qu'en cas d'inscription à la CCAM le volume d'ECUS pourrait augmenter de 12 000 à près de 21 000 actes par an, toutes indications confondues.

1.4. Cibles

- **Patients** concernés par la caractérisation de nodules hépatiques lors de cirrhose.
- **Professionnels de santé** de spécialités diverses à savoir radiologues, hépato-gastroentérologues/oncologues, anatomo-pathologistes, chirurgiens viscéraux et manipulateurs en électroradiologie médicale (la caractérisation de nodules lors de cirrhose fait appel à des RCP, cf. p. 2).
- **Industriels** impliqués par la distribution du *SonoVue®* en France (*Bracco Imaging®*) ou par celle de modules « produit de contraste » des échographes.

1.5. Objectifs

- **Objectif médical** : clarifier les indications de l'ECUS au sein des stratégies de caractérisation de nodules hépatiques détectés par échographie abdominale lors de cirrhose chez l'adulte.
- **Objectif organisationnel** : définir les conditions de réalisation de l'ECUS (Qualification et formation de l'opérateur ? Lieu de réalisation (« centre expert ») ? Modalités techniques de mise en œuvre ? Critères d'interprétation par type lésionnel ? Contenu minimal du compte-rendu ? Modalités et support de transmission des séquences enregistrées ?).
- **Objectif assurantiel** : apprécier le bien-fondé de l'inscription de l'ECUS à la classification commune des actes médicaux (CCAM ; articles L161-37 et L162-1-7 du code de la sécurité sociale).

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

• **Indications à évaluer** : la demande du G4, l'analyse du contexte de soins et les consultations d'experts et de parties prenantes professionnelles mises en œuvre durant ce cadrage (Annexe 8 et Annexe 9) ont conduit à identifier **deux indications d'échographie de contraste du foie³¹ (ECUS) à évaluer lors de cirrhose³² chez l'adulte** pour caractériser **des nodules supra-centimétriques isolés³³** (Annexe 5) :

1. ayant été jugés **atypiques³⁴** à l'IRM multiphasique³⁵ (question A, QA) ;
2. ou ayant été jugés **atypiques** au **scanner** multiphasique (QB).

L'évaluation à mener devra préciser le bénéfice/risque comparatif de l'ECUS en évaluant ses nombreuses interactions attendues avec l'IRM, le scanner et la ponction-biopsie (Figure 1 et Figure 2, Annexe 5).

QA : ECUS mise en œuvre après une IRM multiphasique non concluante (indication principale ³⁶)	
Fonction attendue de l'ECUS	ECUS = examen de caractérisation de 3^{ème} ligne³⁷ des nodules supra-centimétriques jugés atypiques à l'IRM, devant orienter : – les CHC typiques vers une prise en charge spécialisée (ECUS positive, cf. Figure 1, p. 10) ; – les nodules atypiques vers une ponction-biopsie ou une surveillance et les nodules bénins sans risque évolutif vers un arrêt de prise en charge spécifique (ECUS négative, Figure 1).
Comparateurs & références attendus	– IRM hépato-spécifique si agent extra-cellulaire utilisé à l'IRM initiale non concluante : comparateur principal d'imagerie (cf. p. 3) ; modalité non invasive de référence des CHC typiques (> 1 cm). – Scanner multiphasique avec agent de contraste iodé : comparateur secondaire d'imagerie, à défaut d'IRM hépato-spécifique. – Analyse histologique (ponction-biopsie³⁸, résection/explant) : modalité de caractérisation de référence notamment des suspicions de nodule malin si lésion non typique à l'imagerie et éligible³⁹ à un prélèvement.
Bénéfices attendus de l'ECUS	Amélioration de la sensibilité globale de caractérisation des CHC par imagerie, sans diminution préjudiciable de spécificité⁴⁰ et en disposant à cet effet : – d'une alternative non irradiante (vs scanner), non invasive (vs ponction-biopsie) et reposant sur un agent de contraste sans risque d'accumulation tissulaire (vs IRM hépato-spécifique⁴¹) ; – d'une alternative aux contre-indications⁴² aux agents de contraste iodé (vs scanner) et aux lésions non éligibles à un prélèvement tissulaire (vs ponction-biopsie).

³¹ ECUS impliquant un agent de contraste fluoré de 2^{nde} génération ; examen interprété sans phase post-vasculaire à partir des critères validés en contexte de cirrhose (AFE, 2020 ; EASL, 2018 ; CEUS LI-RADS, 2017 ; EFSUMB, 2013 ; Annexe 3).

³² Hépatopathie associée à une fibrose sévère (F3) ou à une cirrhose (F4).

³³ L'ECUS ne permet pas de caractériser plus de deux nodules au cours d'un même examen (cf. p. 5).

³⁴ Nodule suspecté être un CHC mais n'en présentant pas tous les critères typiques (ou « majeurs » ; cf. p. 4).

³⁵ Examen techniquement adéquat mais ne permettant pas de caractériser le nodule examiné.

³⁶ L'IRM est la modalité à privilégier en pratique (cf. p. 3), cette 1^{ère} indication devrait donc être la plus fréquente en pratique.

³⁷ Examen de 1^{ère} ligne : échographie abdominale ; examen de 2^{ème} ligne : IRM multiphasique non concluante (cf. Figure 1 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, p. 10).

³⁸ Référence présentant une spécificité optimale de caractérisation mais une sensibilité imparfaite.

³⁹ Lésion accessible à un prélèvement tissulaire & bénéfice/risque de prélèvement jugé favorable en RCP (cf. p. 2 et 4).

⁴⁰ Il s'agit ici de démontrer que le recours à une 2^{nde} ligne de caractérisation par imagerie présente une meilleure balance bénéfices/risques qu'un recours direct à une ponction-biopsie après une IRM non concluante. L'ECUS ne venant à être proposée ici qu'après des nodules atypiques « négatifs » à l'IRM initiale, elle ne peut qu'en améliorer ou laisser inchangée la sensibilité ; son influence sur la spécificité globale de caractérisation peut, en revanche, être positive, négative ou neutre selon la part prise par les nodules atypiques à l'IRM initiale et selon le reclassement que l'ECUS induira (influence non prévisible).

⁴¹ Les agents de contraste gadolinés hépato-spécifiques présentent un risque théorique imputable à leur accumulation dans les tissus cérébraux (aucun effet indésirable spécifique n'aurait été objectivé à ce jour) ; ce risque théorique a conduit l'EMA et l'ANSM à réviser leur champ d'autorisation (37, 58, 59).

⁴² Les sujets ciblés ici ont fait l'objet d'une IRM, ils ne présentent donc par essence pas de contre-indication aux agents gadolinés.

Risques et limites potentiels de l'ECUS	– Effets indésirables imputables à l'injection de <i>Sonovue</i>® accompagnant l'ECUS. – Accessibilité actuelle incertaine à l'ECUS en pratique française.
Questionnements à évaluer	Cette 1^{ère} indication sera évaluée au travers des quatre questions suivantes (cf. critères en Annexe 5 et justifications en Annexe 7) : – QA-1, intérêt diagnostique : Lors de cirrhose chez l'adulte et de nodules jugés atypiques à l'IRM initiale, l'association⁴³ (IRM puis ECUS) présente-t-elle des sensibilité/spécificité de CHC supérieures à celles des associations (IRM extracellulaire-IRM hépato-spécifique), (IRM-scanner) ou (IRM-biopsie) ? – QA-2, sécurité : Le <i>Sonovue</i>® (ECUS) induit-il, lors de cirrhose chez l'adulte, de moindres effets indésirables⁴⁴ que la ponction-biopsie et que les agents de contraste iodés (scanner) ou gadolinés hépato-spécifiques (IRM) ? – QA-3, contexte organisationnel : L'ECUS, l'IRM hépato-spécifique, le scanner et la ponction-biopsie sont-ils associés, en France et lors de cirrhose, à des délais d'attente différents ? – QA-4, conditions de réalisation spécifiques : En cas d'intérêt comparatif d'ECUS jugé favorable (QA-1/2/3), quels caractères lésionnels⁴⁵ permettent un recours à l'ECUS ?

QB : ECUS mise en œuvre en cas d'IRM contre-indiquée ⁴⁶ après un scanner multiphasique non concluant	
Fonction attendue de l'ECUS	ECUS = examen de caractérisation de 3^{ème} ligne⁴⁷ de nodules supra-centimétriques jugés atypiques au scanner, devant orienter, en cas d'IRM contre-indiquée : – les CHC typiques vers une prise en charge spécialisée (ECUS positive, cf. Figure 2 Erreur ! Source du renvoi introuvable. p. 20) ; – les nodules atypiques vers une ponction-biopsie ou une surveillance et les nodules bénins sans risque évolutif vers un arrêt de prise en charge spécifique (ECUS négative, Figure 2).
Comparateurs & références attendus	Analyse histologique (ponction-biopsie, résection/explant) : modalité de caractérisation de référence des suspicions de nodule malin si lésion éligible⁴⁸ à un prélèvement.
Bénéfices attendus de l'ECUS	Amélioration de la sensibilité globale de caractérisation des CHC par imagerie, sans diminution préjudiciable de spécificité et en disposant à cet effet : – d'une alternative non invasive (vs ponction-biopsie) ; – d'une alternative aux lésions non éligibles à un prélèvement tissulaire (vs ponction-biopsie).
Risques et limites potentiels de l'ECUS	– Effets indésirables imputables à l'injection de <i>Sonovue</i>® accompagnant l'ECUS. – Accessibilité limitée à l'ECUS en pratique française.
Questionnements à évaluer	Cette 2^{nde} indication sera évaluée à l'aide des quatre questions suivantes (cf. Annexe 5) : – QB-1, intérêt diagnostique : Lors de cirrhose chez l'adulte et de nodules jugés atypiques au scanner initial, l'association (scanner puis ECUS) présente-t-elle des sensibilité/spécificité de CHC supérieures à celles de l'association (scanner-biopsie) ? – QB-2, sécurité : Le <i>Sonovue</i>® (ECUS) induit-il, lors de cirrhose chez l'adulte, de moindres effets indésirables que la ponction-biopsie ? – QB-3, contexte organisationnel : L'ECUS et la ponction-biopsie sont-elles associées, en France et en contexte de cirrhose, à des délais d'attente différents ? – QB-4, conditions de réalisation spécifiques : En cas d'intérêt comparatif d'ECUS jugé favorable (QB-1/2/3), quels caractères lésionnels⁴⁹ permettent un recours à l'ECUS ?

⁴³ L'apport diagnostique de l'examen de caractérisation de 2^{nde} ligne n'est pris en compte que pour les nodules atypiques à l'IRM initiale ; les sensibilités/spécificités attendues sont celles de couples d'examen (Annexe 5).

⁴⁴ Nature, fréquence et conséquences médicales des effets indésirables ? (Cf. critères détaillés en Annexe 5).

⁴⁵ Nombre, taille, localisation des nodules et échogénicité à l'échographie initiale de surveillance ? Type lésionnel suspecté à l'IRM ?

⁴⁶ Compte tenu de la priorité accordée à l'IRM dans les recommandations en vigueur (cf. p. 3), il sera considéré, dans l'évaluation à mener, que le scanner n'est en théorie mis en œuvre en 1^{ère} ligne de caractérisation que lorsque l'IRM est contre-indiquée.

⁴⁷ Examen de 1^{ère} ligne : échographie abdominale ; examen de 2^{ème} ligne : scanner multiphasique non concluant (cf. Figure 2).

⁴⁸ Lésion accessible à un prélèvement tissulaire & bénéfice/risque de prélèvement jugé favorable en RCP (cf. p. 2).

⁴⁹ Nombre, taille, localisation des nodules et échogénicité à l'échographie initiale de surveillance ? Type lésionnel suspecté à l'IRM ?

- L'estimation des performances diagnostiques de caractérisation d'une modalité d'imagerie en contexte de cirrhose fait l'objet de complexités méthodologiques et médicales toutes particulières⁵⁰ ; ces aspects ont été détaillés en Annexe 7, en même temps que les choix d'évaluation qui ont été émis en conséquence et pour refléter au plus près les pratiques françaises attendues.
- L'évaluation à mener définira en outre les **conditions générales de réalisation de l'ECUS**⁵¹ en contexte de cirrhose et elle analysera les éventuelles **préférences et attentes des patients** exprimées dans ce contexte (Annexe 5).

⁵⁰ Utilisation de références imparfaites ; types lésionnels multiples réduits à des indices binaires de sensibilité/spécificité ; nodules non visibles à l'échographie ; unité expérimentale variable (*per* lésion ou *per* patient ? toute taille ou par catégories spécifiques ?).

⁵¹ Pour rappel (*cf.* p. 6) : qualification et formation de l'opérateur ? Lieu de réalisation (« centre expert ») ? Modalités techniques de mise en œuvre ? Critères d'interprétation par type lésionnel ? Contenu minimal du compte-rendu ? Modalités et support de transmission des séquences enregistrées ?)

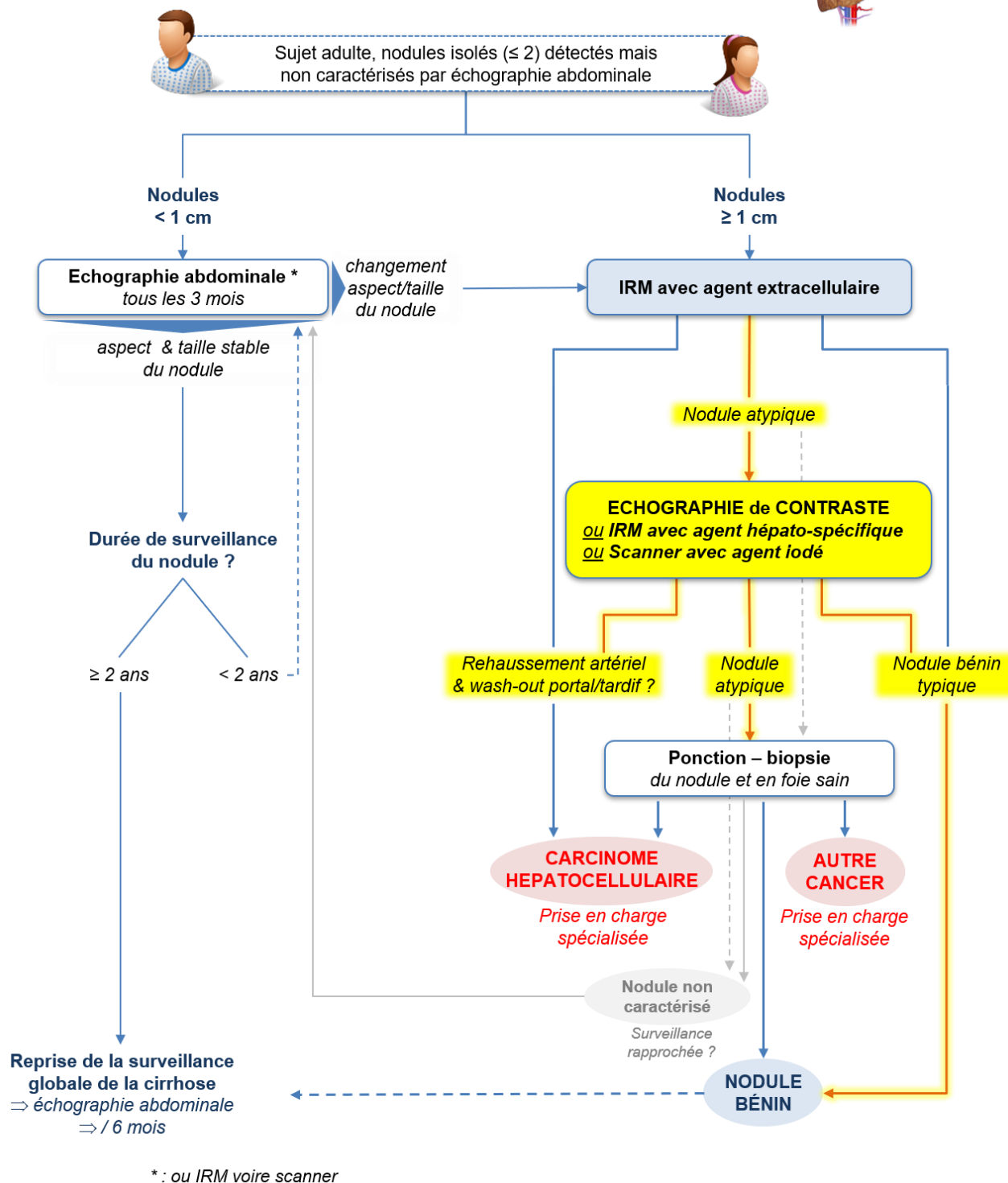
QA**NODULE SUR CIRRHOSE : IRM NON CONCLUANTE**

Figure 1. Première stratégie de caractérisation par ECUS à évaluer en contexte de cirrhose pour un nodule isolé non caractérisé par une IRM multiphasique initiale (question A, QA).

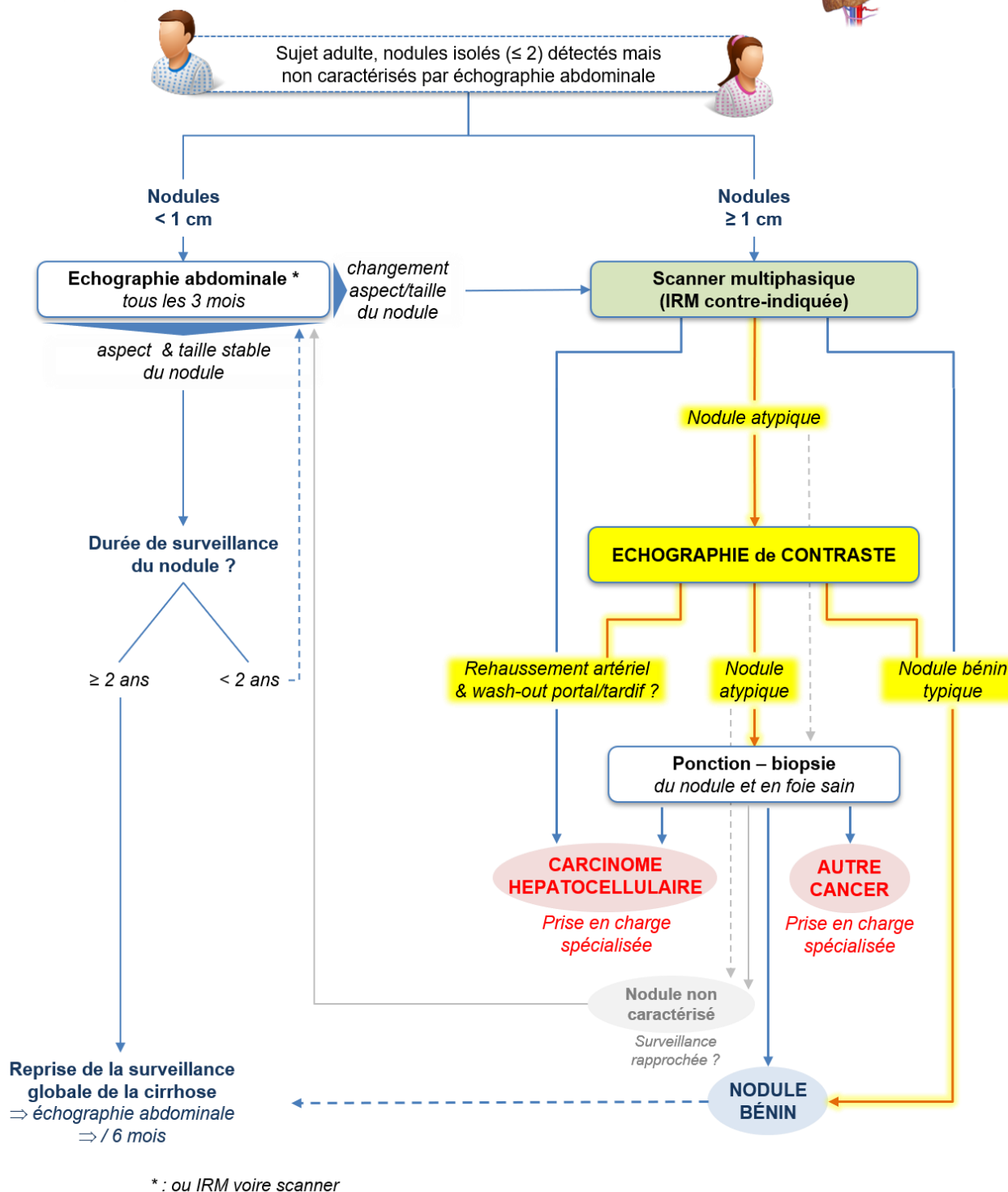
QB**NODULE SUR CIRRHOSE : SCANNER NON CONCLUANT**

Figure 2. Seconde stratégie de caractérisation par ECUS à évaluer en contexte de cirrhose pour un nodule isolé non caractérisé par un scanner multiphasique initial (question B, QB).

2. Modalités de réalisation

☒ HAS ☐ Label ☐ Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

- L'évaluation à mener appliquera la **méthode générale d'évaluation des actes professionnels de la HAS** (60), et les **standards internationaux propres à l'évaluation d'examens diagnostiques** (Cochrane, Eunetha, PRISMA-DTA, QUADAS 2 ; (61-68)). Cette évaluation associera par conséquent une analyse des données objectives publiées à un recueil de l'opinion argumentée de professionnels de santé et d'associations de patients. Une recherche bibliographique systématique et étendue sera pour ce faire conduite par la HAS (2000-2020, Annexe 4) ; les critères de sélection et d'évaluation et les méthodes à appliquer sont détaillés en Annexe 5, Annexe 6 et Annexe 7.
- Le rapport d'évaluation ainsi produit sera examiné par la **Commission recommandations, pertinence, parcours et indicateurs** (CRPPI) puis par le **Collège** qui définira alors l'avis de la HAS.

2.2. Composition qualitative des groupes

- En complément des recommandations analysées dans ce cadrage (Annexe 3) et pour éclairer les faits publiés qui seront analysés et les replacer dans le contexte français, l'évaluation à mener s'accompagnera de **consultations de professionnels de santé** qui seront sollicités soit comme **experts**, soit comme **parties prenantes**, en respect de la réglementation sanitaire en vigueur (Tableau 1).
- Les associations de patients⁵² concernées par la prise en charge de nodules hépatiques seront sollicitées pour être, si possible, consultées par audition ou questionnaire.

Tableau 1. Consultations professionnelles à mener.

Experts consultés en groupe de travail	Parties prenantes consultées à distance par questionnaire
Radiologue	CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4)
Hépto-gastroentérologue, oncologue digestif	CNP d'hépto-gastroentérologie (CNPHEG)
Anatomo-pathologiste	CNP des pathologistes (CNPPath)
Chirurgien viscéral	CNP de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD)
Manipulateur en électroradiologie	CNP des manipulateurs d'électroradiologie médicale (CNPMEM)

2.3. Productions prévues

Note de cadrage ; rapport d'évaluation technologique ; avis et décision de la HAS ; résumé *INAHTA*.

3. Calendrier prévisionnel des productions

- Date de passage en commission : troisième trimestre 2021 (T3 2021)
- Date de validation du collège : troisième trimestre 2021 (T3 2021)

Ces prévisions pourront être modifiées par les contraintes exercées par l'épidémie de COVID-19.

⁵² Deux associations de patients n'ont pas répondu à leur sollicitation durant ce cadrage.

Acronymes

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
ACR	<i>American College of Radiology</i>
AFEF	Association française pour l'étude du foie
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CDU-HGE	Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie
CERF	Collège des enseignants de radiologie de France
CHC	Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECUS	Échographie avec utilisation de produits de contraste ultrasonore
EFSUMB	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
G4	Conseil national professionnel de radiologie et d'imagerie médicale
HNF	Hyperplasie nodulaire focale
PRISMA DTA	<i>Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies</i>
QUADAS 2	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SIAD	Société d'imagerie abdominale et digestive
SFR	Société française de radiologie
SNFGE	Société nationale française de gastro-entérologie
TNCD	Thésaurus national de cancérologie digestive

Annexes

Annexe 1.	Indications du dépistage du carcinome hépatocellulaire	15
Annexe 2.	Finalité thérapeutique des démarches de caractérisation	16
Annexe 3.	Recommandations de bonne pratique en vigueur	17
Annexe 4.	Recherches bibliographiques à mener	20
Annexe 5.	Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	23
Annexe 6.	Méthodes d'évaluation diagnostique à appliquer	27
Annexe 7.	Justifications des critères diagnostiques retenus	28
Annexe 8.	Opinions émises par les experts consultés	31
Annexe 9.	Opinions émises par les parties prenantes consultées	44
Annexe 10.	Références bibliographiques	48

Annexe 1. Indications du dépistage du carcinome hépatocellulaire

► Recommandations de l'AFE⁵³ (juillet 2020 (1))

1. Il est recommandé de dépister périodiquement un CHC chez les patients atteints de cirrhose : Child-Pugh A ou B (B1) ; Child-Pugh C susceptibles d'être en attente de transplantation hépatique (B1).
2. En l'absence d'hépatopathie chronique avancée, il est recommandé de dépister périodiquement un carcinome hépatocellulaire chez un patient infecté par le virus de l'hépatite B à risque intermédiaire ou élevé, soit :
 - avec antécédent familial de carcinome hépatocellulaire de premier degré (B1) ;
 - en l'absence d'antécédent familial de carcinome hépatocellulaire, si le score Page-B est supérieur ou égal à 10, que le patient soit traité (B1) ou non traité (C1), soit en pratique :
 - hommes à partir de 40 ans (à partir de 30 ans si le taux de plaquettes est inférieur à 100 G/l),
 - femmes à partir de 70 ans (à partir de 60 ans si le taux de plaquettes est inférieur à 100 G/l).
3. Au cours de l'hépatite C, le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être poursuivi chez les patients avec une mesure de l'élasticité hépatique par *FibroScan*[®] ≥ 10 kPa ou *Fibrotest*[®] $> 0,58$ ou *Fibromètre*[®] $> 0,78$ avant initiation du traitement (A1).
4. Pour le dépistage périodique du carcinome hépatocellulaire, il est recommandé une échographie abdominale avec Doppler (B1) et un dosage sérique d'alpha-fœtoprotéine (B2).
5. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être réalisé tous les six mois chez les sujets à risque (A1).

► Recommandations européennes de l'EASL (2018 (5))

L'EASL recommande de recourir à une échographie abdominale semestrielle pour dépister le CHC :

- en cas de cirrhose documentée (Child-Pugh A/B ou [C en attente de transplantation hépatique], recommandation forte) ;
- en cas d'hépatite virale B à risque intermédiaire ou élevé de CHC (recommandation faible) ;
- en cas de fibrose sévère (F3) selon une appréciation individuelle du risque (recommandation faible).

⁵³ Chaque recommandation de l'AFE⁵³ a été gradée par une lettre et un chiffre ; la lettre représente le niveau de preuve de la recommandation, selon la classification de la HAS (grade C : faible niveau de preuve scientifique ; grade D : avis d'experts) ; le chiffre indique la force de la recommandation (1, recommandation forte ; 2, recommandation prudente).

Annexe 2. Finalité thérapeutique des démarches de caractérisation

La caractérisation d'un nodule hépatique est un déterminant majeur du protocole de soins proposé aux patients. A l'issue de cette caractérisation, trois cas de figure principaux peuvent se présenter :

- **le nodule détecté est jugé bénin, sans risque évolutif** (kyste biliaire, hémangiome, hyperplasie nodulaire focale) ; étant établi que ce type de nodule ne se complique qu'exceptionnellement, l'absence de surveillance et de traitement est le plus souvent la règle (7, 8, 69) ;
- **le nodule détecté est un adénome hépatocellulaire** ; ce type bénin fait pour partie exception à la règle présentée ci-dessus ; monoclonal, lié à une hormono-dépendance conduisant à conseiller l'arrêt de la contraception, l'adénome présente certains sous-type pouvant se compliquer par hémorragie ou par transformation maligne, notamment chez l'homme ou lors de lésion de plus de cinq centimètres, de croissance exophytique ou associée à une mutation β -caténine ; une résection préventive ou une surveillance sont discutées pour ces sous-types (8, 17, 20, 26, 69-71) ;
- **le nodule détecté est jugé malin :**
 - le protocole de soins du cancer primitif ou secondaire du foie ainsi identifié doit être établi en **réunion de concertation pluridisciplinaire** (RCP) à partir de nombreux paramètres qui impliquent notamment une évaluation approfondie de l'état et de la fonction du foie sous-jacent ainsi qu'une évaluation de l'extension tumorale et de l'état général du patient,
 - un score alpha-fœtoprotéine⁵⁴ est notamment utilisé pour structurer le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) (9, 72, 73) ; le CHC constitue depuis 2014 en France la 1^{ère} indication de transplantation hépatique⁵⁵ (75) mais ce traitement n'est pour autant discuté que pour 10 % des CHC détectés (9) ; les traitements à visée curative ne peuvent en effet être envisagés⁵⁶ que pour des CHC de petite taille⁵⁷ (<2-5 cm), idéalement solitaires (résection, destruction percutanée) ou ne dépassant pas trois nodules (transplantation) (9, 34, 35, 74).

⁵⁴ Score alpha-fœtoprotéine : taille et nombre de nodules, dosage alpha-fœtoprotéine.

⁵⁵ En 2018, 32 % des inscrits sur la liste d'attente de transplantation l'ont été pour CHC (1 325 greffes réalisées en 2018) ; au final, 25 % des transplantations réalisées l'auraient été pour CHC (21, 74).

⁵⁶ D'autres critères sont également discutés et pris en compte pour le protocole de soins, notamment au travers des scores alpha-fœtoprotéine, de MELD, Child-Pugh et des critères de la *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) ou « de Milan ».

⁵⁷ Le CHC ne doit pas avoir d'extension vasculaire ou extra-hépatique et il est établi que la prévalence des lésions satellites et des envahissements vasculaires augmentent de façon exponentielle au-delà d'une taille de 2 cm (EASL, 2018).

Annexe 3. Recommandations de bonne pratique en vigueur

Caractérisation de nodules détectés lors de cirrhose (carcinome hépatocellulaire (CHC) ?)	
Statut	L'intérêt de la caractérisation par ECUS d'un nodule détecté à l'échographie abdominale lors de cirrhose fait l'objet de divergences. – En France, cette indication a été recommandée par la SFR (2013, grade B (présomption scientifique) (43)) avant d'être récemment écartée par le thésaurus national de cancérologie digestive⁵⁸ émis par l'AFEF⁵⁹, la SFR et la SIAD (TNCD, 2019, affirmation non gradée (9)). Les recommandations de la HAS consacrées à la cirrhose ont quant à elles évoqué, hors recommandations gradées, l'ECUS parmi les modalités de caractérisation possibles du CHC suspecté mais pas parmi les modalités d'imagerie à prendre en compte pour en définir le traitement (HAS, 2007 (31, 40)) ; le guide ALD, émis ultérieurement, a, à l'inverse, jugé que la caractérisation du CHC par ECUS n'était pas validée⁶⁰ (HAS, 2010 (38)) ; les dernières recommandations émises en France l'ont été par l'AFEF en juillet 2020 (1) ; celles-ci se sont prononcées en faveur d'un recours à l'ECUS en 2^{ème} ligne en cas d'atypie à l'imagerie de 1^{ère} intention, celle-ci devant impliquer en priorité une IRM. – A l'international et toujours dans ce contexte de cirrhose, l'ECUS n'a pas été hiérarchisée parmi les modalités de caractérisation du CHC par les recommandations nord-américaines⁶¹ (AASLD, 2018 (13)) alors qu'elle a fait l'objet, en même temps, de recommandations favorables, le plus souvent faibles en Europe (recommandations fortes émises pour IRM/scanner ; EASL, 2018, (5) ; ESMO, 2018 (36) ; EFSUMB, 2013 (56)) mais aussi en Asie-Pacifique, sous la réserve pour cette dernière d'un raisonnement non transposable au contexte européen⁶² (APASL, 2017 (14)).
Place dans la stratégie	Dans ce contexte de cirrhose, la priorité est le plus souvent donnée à l'IRM multiphasique, en particulier en France et notamment en raison de son caractère non irradiant et de sa potentielle meilleure différenciation des nodules de régénération et des nodules malins (IRM=1^{ère} ligne-1^{ère} intention ; AFEF, 2020 ; SFR, 2013 ; TNCD, 2019 ; HAS, 2007) ; dans l'éventualité où cette IRM serait contre-indiquée ou non réalisable⁶³, les recommandations les plus récentes privilégient le scanner multiphasique (scanner = examen de 1^{ère} ligne-2^{ème} intention ; AFEF, 2020 ; TNCD, 2019 ; EASL, 2018 ; AASLD, 2018 ; APASL, 2017) ; la modalité d'imagerie multiphasique de 1^{ère} ligne doit en effet non seulement caractériser le/les nodule(s) détecté(s) par échographie abdominale mais elle doit aussi renforcer la sensibilité de détection de cette échographie initiale en permettant pour ce faire une exploration hépatique globale (nécessité en d'autres termes d'un examen « panoramique », ce que n'est pas l'ECUS). Dans cette logique et dans les recommandations favorables, l'ECUS n'est unanimement proposée qu'en 2^{ème} ligne pour caractériser un nodule après une IRM ou un scanner multiphasique non concluant (AFEF, 2020 ; EASL, 2018 ; ESMO, 2018 ; APASL, 2017 ; SFR, 2013 ; EFSUMB, 2013) ; l'ECUS est alors proposée à cette place au même titre que le scanner multiphasique (ou l'IRM) non réalisé en 1^{ère} ligne ; l'ECUS n'est en revanche pas recommandée pour la surveillance rapprochée (trois-quatre mois) par imagerie de nodules non caractérisés lors de leur

⁵⁸ Motifs d'exclusion invoqués pour l'échographie de contraste : examen peu accessible ; examen non adapté au bilan d'extension ; examen offrant une distinction imparfaite du CHC et du cholangiocarcinome.

⁵⁹ Association française pour l'étude du foie (AFEF) ; cette exclusion a été également énoncée par la Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE, 2018), hors cadre formel de recommandation (« *L'échographie de contraste ne doit pas être utilisée pour faire le diagnostic non invasif de carcinome hépatocellulaire* ») (8).

⁶⁰ « *La place de l'échographie avec utilisation de produits de contraste reste à évaluer* » ; « *Il est recommandé de recourir plutôt à l'IRM qu'au scanner pour limiter le risque iatrogène (irradiation et utilisation d'iode)* ».

⁶¹ L'AASLD a en premier lieu souligné les limites de validité et de transposabilité des essais consacrés à l'ECUS et a alors conclu que des essais prospectifs et indépendants devaient être menés aux Etats-Unis (13).

⁶² Ces recommandations de l'APASL ne sont pas transposables en France car elles dépendent d'un contexte épidémiologique distinct et elles tiennent compte de l'intérêt du *Sonazoid*[®], qui est un produit de contraste de l'ECUS non autorisé en France et qui présente une phase post-vasculaire dont ne dispose pas le *SonoVue*[®].

⁶³ Claustrophobie, délai d'attente jugé excessif, ...

	détection initiale ⁶⁴ , en raison une fois de plus d'un besoin d'exploration hépatique globale à cette phase (« <i>recall policy</i> », notamment EASL, 2018 ; ACR, 2019 (76)).
Cibles lésionnelles	Dans ce contexte de cirrhose, les recommandations favorables réservent l'ECUS à la caractérisation de nodules supra-centimétriques, suspects de CHC ⁶⁵ , notamment s'ils ne sont pas accessibles à la ponction-biopsie (EFSUMB, 2013) ; l'EASL conditionne cette indication de l'ECUS à l'application des critères de caractérisation de CHC récemment modifiés et qui impliquent la recherche d'une hypervascularisation artérielle suivie d'un lavage modéré, tardif ⁶⁶ (> 60 s) ni en cible, ni périphérique discontinu (5) ; ces critères ont été également validés par l' <i>American College of Radiology</i> (« <i>CEUS LI-RADS LR-5</i> » (6)) ; l'évaluation de la HAS s'appuiera en priorité sur ces critères (Annexe 5).
Aspects non précisés	Les argumentaires publiés ne suffisent pas à expliquer les divergences professionnelles françaises objectivées au sujet de la place de l'ECUS en contexte de cirrhose. Plus largement, les recommandations analysées ne précisent pas les critères contextuels, lésionnels ou diagnostiques pouvant conduire en pratique à privilégier l'ECUS ou le scanner multiphasique en 2^{ème} ligne, après IRM non concluante. Ces recommandations n'ont en outre pas fait état ni conduit de méta-analyse pour quantifier, de manière synthétique, les performances diagnostiques de l'ECUS selon les critères récemment modifiés (<i>cf. supra</i>) et dans la place qui lui est précisément destinée (en 2^{ème} ligne après IRM non concluante, en balance avec le scanner multiphasique et avec la ponction-biopsie hépatique). Les seules méta-analyses évoquées ont soit été jugées non valides et non transposables à une pratique occidentale (AASLD, 2018), soit ont elles-mêmes conclu à la nécessité d'autres études valides avant de pouvoir hiérarchiser l'ECUS parmi les modalités d'imagerie disponibles⁶⁷ (APASL, 2017). Ces constats ont été repris par la collaboration <i>Cochrane</i> qui a publié fin 2019 un protocole de méta-analyse ciblant la caractérisation du CHC par ECUS, considérant que les méta-analyses publiées présentaient de nombreuses limites⁶⁸ ne permettant pas d'éclairer les divergences entre recommandations (78).

⁶⁴ Cette surveillance intensifiée, menée tous les trois-quatre mois et non tous les six mois comme pour le dépistage, a pour but d'identifier précocement toute évolution du nodule non caractérisé et de détecter par la même tout nouveau nodule ; les recommandations consacrées au CHC souligne l'importance majeure de pouvoir caractériser un CHC avant que sa taille n'excède 2 cm, la prévalence de lésions satellites et d'envahissement vasculaire augmentant de façon exponentielle au-delà de ce seuil ; l'EASL justifie en définitive l'exclusion de l'ECUS de cette surveillance intensifiée en invoquant son incapacité d'exploration hépatique globale (technique non panoramique du fait d'une phase artérielle fugace) et en jugeant sa sensibilité de caractérisation comme inférieure à celle de l'IRM et du scanner injectés.

⁶⁵ L'EASL préconise de recourir une ponction-biopsie si un autre type de cancer primitif malin est suspecté.

⁶⁶ Ce délai doit limiter la confusion entre CHC et cholangiocarcinome intra-hépatique, une minorité (*i.e.*, 15-50 %) de cholangiocarcinomes présentant un lavage aussi tardif selon l'EASL ; celle-ci a également stipulé que l'ECUS aurait un taux moindre de détection de lavage de CHC que l'IRM ou le scanner.

⁶⁷ "Unfortunately, no CEUS study had an "explant-only" reference standard, limiting comparisons and potentially leading to overestimation of CEUS performance"; "We thus conclude that while the performance of CEUS is promising, additional data are needed prior to recommending the modality as a diagnostic and staging method" (77).

⁶⁸ Limites évoquées des méta-analyses publiées : limites méthodologiques majeures ; amalgames cliniques non adaptés mettant chaque examen au même niveau contrairement aux pratiques attendues qui cherchent à les hiérarchiser.

► Recommandations⁶⁹ de l'AFEf pour le diagnostic de nodule chez un patient avec « hépatopathie chronique avancée/cirrhose » (juillet 2020, accords forts (1))

- Les critères diagnostiques non-invasifs de carcinome hépatocellulaire applicables aux nodules hépatiques supérieurs ou égal à 1 cm développés sur cirrhose sont basés sur un examen d'imagerie en coupes fines avec injection de produit de contraste (scanner ou IRM multiphasiques avec agents de contraste extracellulaire ou hépato-spécifique) ou par échographie de contraste (A1).
- En première intention, il est recommandé la réalisation d'une IRM multiphasique avec injection de produit de contraste extracellulaire (A1).
- En deuxième intention, il est recommandé la réalisation d'une IRM multiphasique avec agent de contraste hépato-spécifique (B1) ou à défaut d'une TDM hépatique (B1) ou d'une échographie de contraste (B2).
- Alternative⁷⁰ : biopsie si l'imagerie de 1^{ère} ligne ne permet pas de retenir avec certitude le diagnostic de CHC.
- Les critères diagnostiques majeurs et indispensables de carcinome hépatocellulaire, variables selon les techniques d'imagerie ou les produits de contraste utilisés, sont (A1) :
 - rehaussement artériel et lavage sur les phases portales ou tardives (TDM, IRM avec produit de contraste extracellulaire, IRM avec gadobénate de diméthylumine Gd-BOPTA (MultihanceTM)) ;
 - rehaussement artériel et lavage sur la phase portale seule (IRM avec acide gadoxétique (PrimovistTM)) ;
 - rehaussement artériel avec lavage tardif (supérieur à 60 secondes) **modéré** (échographie de contraste).

⁶⁹ Chaque recommandation a été gradée par une lettre et un chiffre ; la lettre représente le niveau de preuve de la recommandation, selon la classification de la HAS (grade C : faible niveau de preuve scientifique ; grade D : avis d'experts) ; le chiffre indique la force de la recommandation (1, recommandation forte, 2, recommandation prudente).

⁷⁰ Alternative mentionnée dans l'algorithme et le tableau associés dans l'argumentaire des recommandations de l'AFEf.

Annexe 4. Recherches bibliographiques à mener

Sources documentaires à consulter

Bases bibliographiques	– Medline (via PubMed). – The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) ; Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)). – Center for reviews and dissemination databases (CRD databases).
Autres sources	– Etudes françaises réalisées dans le cadre de programmes financés par le ministère et/ou l'INCa (rapports éventuels non publiés ; PHRC/PRME (STIC)). – Références citées par les essais, les revues systématiques et les méta-analyses identifiées. – Publications des sites internet d'organismes professionnels, d'institutions de santé ou d'agences d'évaluation (cf. liste ci-dessous, n=36). – Experts consultés durant l'évaluation.

Stratégie d'interrogation de Medline

Période de recherche : depuis le 01/01/2000

Langues : anglais, français, allemand

Equation : (((("contrast enhanced ultraso*" [Text Word] OR "contrast enhanced sonography" [Text Word]) OR "contrast enhanced US" [Text Word]) OR "CEUS" [Text Word]) OR "sonovue" [Text Word]) AND (("liver diseases" [MeSH Terms] OR "hepat*" [Text Word] OR "liver" [Text Word]))

	Equation de recherche	Nombre de publications ⁷¹
#1	"contrast enhanced ultrasound" [Text Word] "contrast-enhanced ultrasound" [Text Word] "contrast enhanced ultrasound" [Title/Abstract]	3 924
#2	"contrast enhanced ultrasonography" [Text Word]	1 334
#3	"contrast enhanced ultrasonographic" [Text Word]	67
#4	"contrast enhanced ultrasonic" [Text Word]	12
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4 997
#6	"contrast enhanced ultraso*" [Text Word]	5 000
#7	#6 NOT #5	3
#8	"contrast enhanced sonography" [Text Word]	421
#9	#8 NOT #6	333
#10	"contrast enhanced US" [Text Word]	539
#11	#10 NOT (#6 OR #8)	291
#12	"CEUS" [Text Word]	3 036
#13	#12 NOT (#6 OR #8 OR #10)	194
#14	"sonovue" [Text Word]	1 063

⁷¹ Résultats au 17/07/2020.

	Equation de recherche	Nombre de publications ⁷¹
#15	#14 NOT (#6 OR #8 OR #10 OR #12)	499
#16	#6 OR #7 OR #9 OR #11 OR #13 "contrast enhanced ultraso*" [Text Word] OR "contrast enhanced sonography" [Text Word] OR "contrast enhanced US" [Text Word] OR "CEUS" [Text Word] OR "sonovue" [Text Word]	6 317
#17	# 16 AND 2000/1/1:2020/6/9 [Date - Publication]	6 252
#18	#17 AND "liver diseases" [MeSH Terms]	1 408
#19	#17 AND ("liver diseases" [MeSH Terms] OR "hepatocellular" [Text Word])	1 609
#20	#17 AND ("liver diseases" [MeSH Terms] OR "hepat*" [Text Word])	1 858
#21	#17 AND (("liver diseases" [MeSH Terms] OR "hepat*" [Text Word]) OR "focal liver lesion*" [Text Word])	1 861
#22	#17 AND (("liver diseases" [MeSH Terms] OR "hepat*" [Text Word]) OR ("focal" [Text Word] AND "liver" [Text Word]))	1 910
#23	#17 AND (("liver diseases" [MeSH Terms] OR "hepat*" [Text Word]) OR "liver" [Text Word])	2 138
#24	#23 AND (("english" [Language] OR "french" [Language]) OR "german" [Language])	2 063

Sites internet à consulter (n=36)

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
ACR	<i>American College of Radiology</i>
AFEF	Association française pour l'étude du foie
AGA	<i>American Gastroenterological Association</i>
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APASL	<i>Asian Pacific Association for the Study of the Liver</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
BMJ CE	<i>BMJ Clinical Evidence</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CERF	Collège des enseignants de radiologie de France
CISMeF	CISMeF
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
EFSUMB	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESGAR	<i>European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology</i>

ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
ESR	<i>European Society of Radiology</i>
FFCD	Fédération francophone de cancérologie digestive
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP-i	Haut conseil de la santé publique
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INCa	Institut national du cancer
INESS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
SFMG	Société française de médecine générale
SFR	Société française de radiologie
SIAD	Société d'imagerie abdominale et digestive
SNFGE	Société nationale française de gastroentérologie
	Ministère des affaires sociales et de la santé
	Santé publique France

Annexe 5. Critères de sélection et d'évaluation à appliquer

► Evaluation comparative de l'intérêt diagnostique de l'échographie de contraste (ECUS) en contexte d'hépatopathie chronique avancée/cirrhose (QA, QB)

- La méthode d'évaluation diagnostique à appliquer est décrite en Annexe 6 ; les justifications médicales et méthodologiques des critères présentés ci-dessous sont décrites en Annexe 7.

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Population cible	• Sujets adultes présentant une hépatopathie chronique avancée/cirrhose⁷² et un ou plusieurs nodules tumoraux supra-centimétriques ayant été jugés atypiques à une IRM (QA) ou à un scanner multiphasique (QB).
Test à évaluer	• Echographie de contraste du foie (ECUS) de 2^{ème} ligne interprétée : – à partir de produits de contraste fluoré (<i>SonoVue®</i> en priorité) ; – en insu du test de référence ; – à partir de l'analyse des trois phases artérielle, portale et tardive⁷³ sans prise en compte de la phase post-vasculaire ; – en appliquant les critères typiques de caractérisation du carcinome hépato-cellulaire (CHC) définis par l'EASL ou par l'ACR en contexte de cirrhose (en particulier : hypervascularisation artérielle suivie d'un lavage modéré, tardif (> 60 s) ni en cible, ni périphérique discontinu (<i>CEUS LI-RADS</i>)).
Comparateurs	• IRM avec agent gadoliné extra-cellulaire (1^{ère} ligne, QA) ou hépato-spécifique (1^{ère} ou 2^{ème} ligne, QA). • Scanner avec agent de contraste iodé de 1^{ère} (QB) ou 2^{ème} ligne (QA). • Ponction-biopsie de 2^{ème} ligne (QA, QB).
Références de caractérisation du CHC	• Analyse histologique ou, à défaut, IRM/scanner multiphasique⁷⁴ éventuellement associé à une surveillance sur 3 à 24 mois⁷⁵ de la taille et de l'aspect des nodules atypiques non éligibles à une biopsie.
Délai toléré entre examens	• Examens séparés par au plus trois mois (examens séparés à défaut par au plus six mois, les estimations diagnostiques ainsi produites étant alors soumises à réserve).
Critères principaux à évaluer	• Sensibilité/spécificité, CHC vs non CHC, estimées en priorité : – en <i>per</i> lésion, en stratifiant les nodules selon leur taille⁷⁶ (1-2 cm, 2-3 cm, > 3 cm) sans tenir compte des nodules infracentimétriques et de ceux non visibles à l'échographie ; – en amalgamant les essais s'ils ont appliqué les mêmes critères de caractérisation ; – QA, en comparant les performances de l'IRM initiale à celles des couples (IRM puis ECUS), (IRM extra-cellulaire puis IRM hépato-spécifique), (IRM puis scanner) et (IRM puis ponction-biopsie), l'intérêt du 2nd examen n'étant pris en compte que pour les nodules supra-centimétriques jugés atypiques à l'IRM initiale ; – QB, en comparant les performances du scanner initial seul à celles des couples (scanner puis ECUS) et (scanner puis ponction-biopsie), l'intérêt du 2nd examen n'étant pris en compte que pour les nodules supra-centimétriques jugés atypiques au scanner initial.

⁷² Hépatopathie avec fibrose sévère (F3) ou cirrhose (F4) : statut vérifié par au moins 90 % des sujets inclus.

⁷³ Sans tenir compte d'une éventuelle phase post-vasculaire si *Sonazoid®* injecté (agent non autorisé en France).

⁷⁴ CHC : profil vasculaire typique & nodule > 1 cm (cf. p. 4).

⁷⁵ Délais minimal & maximal de surveillance préconisés dans les recommandations en vigueur (Annexe 3).

⁷⁶ EFSUMB, 2013: "Nodules < 1 cm are rarely malignant... The rate of HCC is 66 % in nodules 1 – 2 cm, increasing to about 80 % in nodules of 2 – 3 cm in size and is above 92 – 95 % for nodules larger than 3 cm. The most challenging situation for imaging techniques is, therefore, the diagnosis of nodules of 1 – 3 cm in diameter" (56).

Critères secondaires à évaluer	• Proportion de nodules jugés atypiques à l'IRM ou au scanner initial et non caractérisables, dans une période de trois mois, par une modalité d'imagerie de 2^{nde} ligne ou par une ponction-biopsie. • Faux positifs CHC (fréquence et types lésionnels sous-jacents). • Nodules jugés atypiques (fréquence et types lésionnels sous-jacents). • Autres sensibilités (dysplasies de haut grade ; nodules malins non CHC). • Nodules détectés à l'IRM ou au scanner de caractérisation de 1^{ère} ligne mais non visibles à l'échographie (% de l'ensemble des nodules détectés ; sensibilité/spécificité de caractérisation du scanner, CHC vs non CHC pour ce sous-groupe de nodules (QA)).
Types de publication à rechercher	• Essai diagnostique prospectif (en priorité⁷⁷ : multicentrique, n>30) ou méta-analyse⁷⁸ actualisée⁷⁹ ayant sélectionné ce type d'essai.

► Evaluation comparative de la sécurité de l'échographie de contraste en contexte d'hépatopathie chronique avancée/cirrhose (QA, QB)

- Dans l'évaluation à mener, la sécurité de l'échographie de contraste sera assimilée à celle du SonoVue® qui est le seul agent de contraste autorisé en France.

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Population cible	• Sujets adultes présentant une hépatopathie chronique avancée/cirrhose et des nodules tumoraux supra-centimétriques à caractériser.
Intervention à évaluer	• Echographie de contraste du foie réalisée après injection de SonoVue® en respect des conditions prévues par son AMM⁸⁰ en Europe.
Comparateurs	• IRM multiphasique avec agent de contraste gadoliné hépato-spécifique (QA). • Scanner multiphasique avec agent de contraste iodé (QA, QB). • Ponction-biopsie hépatique (QA, QB).
Critères à évaluer	• Nature, fréquence et conséquences médicales des événements indésirables graves⁸¹ (critère principal) et/ou fréquents observés (≥ 1 %).
Types de publication à rechercher	• Registre de sécurité ciblant le SonoVue®. • Résumé des caractéristiques des produits (EMA, ANSM). • Evaluations antérieures de la HAS. • Essai sélectionné pour évaluer l'intérêt diagnostique de l'ECUS et ayant par la même comparé le profil de sécurité du SonoVue® à celui d'autres modalités de caractérisation mises en œuvre auprès des mêmes sujets. • Recommandations de sécurité émises par un organisme professionnel français ou européen.

⁷⁷ Tout critère recherché « en priorité » sera le seul à être appliqué durant évaluation s'il est possible d'identifier au moins trois essais répondant à chacun des critères prioritaires mentionnés (but : renforcer la validité et pertinence d'analyse).

⁷⁸ Méta-analyse diagnostique ayant publié, conformément aux recommandations PRISMA-DTA (67) : i) son processus de recherche bibliographique (sources, période, équation) ; ii) ses critères de sélection d'essais ; iii) ses modalités d'analyse statistique (modèle utilisé, type de résultats amalgamés) ; iv) et les estimations 2 x 2 de chaque essai.

⁷⁹ En priorité, méta-analyse dont la fin de recherche documentaire date de moins d'un an.

⁸⁰ AMM : autorisation de mise sur le marché.

⁸¹ En 1^{er} lieu, décès, hospitalisation, séquelles, événements cardio-vasculaires à risque.

► Contexte organisationnel de l'échographie de contraste (QA, QB)

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer

Population cible	• Sujets adultes présentant une hépatopathie chronique avancée/cirrhose et des nodules tumoraux supra-centimétriques à caractériser.
Intervention à évaluer	• Echographie de contraste du foie avec injection de <i>SonoVue</i>® en respect des conditions prévues par son AMM⁸² en Europe.
Comparateurs	• IRM multiphasique avec agent de contraste gadoliné hépato-spécifique (QA). • Scanner multiphasique avec agent de contraste iodé (QA). • Ponction-biopsie hépatique (QA, QB).
Critères à évaluer	• Délai d'attente en pratique française.
Types de publication ciblés	• Etude observationnelle ou enquête de pratique française.

► Définition des conditions de réalisation de l'échographie de contraste du foie en contexte de maladie chronique avancée du foie voire cirrhose (QA, QB)

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer

Population cible	• Sujets adultes présentant une hépatopathie chronique avancée/cirrhose et devant faire l'objet d'une exploration par imagerie pour caractériser des nodules hépatiques supra-centimétriques.
Intervention à évaluer	• Echographie de contraste du foie avec injection intraveineuse de <i>SonoVue</i>®.
Conditions de réalisation à définir	• Indications d'examen⁸³. • Contre-indications et précautions d'emploi du <i>SonoVue</i>®. • Posologie et modalités d'injection du <i>SonoVue</i>® ; qualification de l'opérateur l'injectant. • Qualification et formation de l'opérateur réalisant et interprétant l'ECUS. • Environnement et équipement de réalisation requis (lieu (centre expert) ? ; équipement échographique (sonde, module) ? ; équipement de surveillance ?). • Chronologie d'examen précisant : – la préparation, le positionnement et les modalités de surveillance du patient ; – les conditions techniques optimales d'acquisition d'images et de boucles vidéo ; – les critères d'interprétation à privilégier en contexte de cirrhose (profils vasculaires par type lésionnel principal). • Durée moyenne d'examen. • Contenu minimal préconisé du compte-rendu d'ECUS. • Modalités et support de transmission des séquences enregistrées.
Type de publication	• Consensus techniques issus d'organismes professionnels français ou européens. • Conditions d'utilisation définies par l'AMM du <i>SonoVue</i>® en Europe. • Informations spécifiques de sécurité diffusées par l'EMA ou l'ANSM. • Réglementation sanitaire en vigueur en France.

⁸² AMM : autorisation de mise sur le marché.

⁸³ Indications exprimées notamment en fonction de critères liés au patient, aux nodules détectés (nombre, taille, localisation, type suspecté), aux comorbidités hépatiques associées ou aux éventuels résultats préalables d'examens (notamment qualité de l'échographie abdominale initiale).

► Préférences et attentes des patients (QA, QB)

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Population cible	• Sujets adultes présentant une hépatopathie chronique avancée/cirrhose et des nodules tumoraux supra-centimétriques à caractériser.
Alternatives diagnostiques prises en compte	• Echographie de contraste du foie avec injection de SonoVue®. • IRM multiphasique avec agent de contraste gadoliné. • Scanner multiphasique avec agent de contraste iodé. • Ponction-biopsie hépatique.
Critères à évaluer	• Préférences des patients émises <i>a priori</i> ou après examens. • Motifs et fréquence de refus d'examens. • Types d'information recherchée (modalités d'examen, maladies hépatiques).
Données sources	• Enquêtes françaises de pratique publiées. • Enquêtes de « préférences patients » publiées. • Sollicitations de patients émises auprès d'associations de patients ou d'organismes professionnels consultées durant évaluation.

Annexe 6. Méthodes d'évaluation diagnostique à appliquer

Par soucis de réactivité, l'intérêt diagnostique de l'échographie de contraste du foie sera évalué en priorité et à partir de méta-analyses publiées, sous réserve que ces publications : i) répondent aux critères de sélection et d'évaluation définis ; ii) soient jugées valides ; iii) et soient à jour des essais réalisés (67).

A défaut et si au moins trois essais répondent aux critères d'évaluation formulés (Annexe 5), la HAS conduira elle-même ces méta-analyses selon les principes suivants :

- les **risques de biais** associés aux essais sélectionnés seront analysés en adaptant la grille du « QUADAS 2 » à l'évaluation de l'ECUS⁸⁴ (68) ; les données jugées à haut risque de biais seront si possible exclues⁸⁵, l'incertitude associée à ce type de résultats ne permettant pas d'en tirer d'inférence valide pour la pratique ;
- les résultats diagnostiques jugés valides feront l'objet d'une **double extraction** à l'aide de formulaires standardisés créés à cet effet ; ces extractions permettront de reconstituer les tableaux de contingence (2 x 2) à l'origine des estimations de performances diagnostiques à formuler ; ces extractions seront comparées aux résultats publiés dans les éventuelles évaluations antérieures identifiées⁸⁶ ; toute divergence motivera une 3^{ème} extraction afin d'identifier la source d'erreur ; une fois ces extractions réalisées, les sensibilités/spécificités liées à chaque étude seront associées à leurs intervalles de confiance à 95 % ; ces données seront illustrées sous formes de « *forest plot* » (logiciel Review Manager, Cochrane Collaboration (v5.3.5)) ; la part de **données manquantes** associées à chacune de ces estimations sera recherchée et leur impact sera estimé en 1^{er} lieu à partir du traitement mis en place par les auteurs des essais concernés, sous réserve que ces démarches soient explicites et justifiées ; à défaut, cet impact sera estimé à partir d'hypothèses du biais maximum argumentées et adaptées au contexte clinique rencontré ;
- les estimations diagnostiques ainsi produites feront l'objet d'une **synthèse quantitative par régression bivariée**⁸⁷ (logiciel R (v3.4.1 ou ultérieure), module mada) sous réserve de disposer de données en nombre suffisant⁸⁸ ; l'hétérogénéité associée sera appréciée de façon graphique et descriptive, en examinant l'étendue (variabilité intra-étude) et la dispersion (variabilité inter-études) des sensibilités/spécificités associées à chacun des essais retenus ; ces estimations globales seront éventuellement complétées d'analyses secondaires de sensibilité⁸⁹ ou en sous-groupes⁹⁰ ;
- le **niveau d'évidence des estimations** ainsi produites sera décrit globalement en tenant compte de leurs risques de biais, de leur transposabilité escomptée à la pratique française, de leur précision et de l'hétérogénéité inter-études objectivée.

⁸⁴ «QUADAS» : *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* ; les jugements de risque de biais seront portés par critère et non par essai.

⁸⁵ Sous réserve de pouvoir disposer au final d'au moins trois essais non associés à un risque élevé de biais.

⁸⁶ Revues systématiques non retenues en raison de leur antériorité excessive.

⁸⁷ Ce modèle à effet aléatoire prend en compte la corrélation négative pouvant exister entre la sensibilité et la spécificité du test évalué.

⁸⁸ i.e., ≥ 3 essais diagnostiques publiés pour le critère considéré.

⁸⁹ Prise en compte complémentaire des résultats publiés associés à un haut risque de biais.

⁹⁰ Influence du type d'agent de contraste utilisé à l'ECUS ; prise en compte uniquement des estimations pour lesquelles le diagnostic de CHC a été affirmé par analyse histologique.

Annexe 7. Justifications des critères diagnostiques retenus

► Un « gold-standard » de carcinome hépatocellulaire minoritairement applicable

- Les examens utilisés pour caractériser les nodules supra-centimétriques comme carcinomes hépatocellulaires (CHC) peuvent impliquer des modalités variées d'analyse histologique (ponction-biopsie⁹¹ ou résection) ou d'imagerie multiphasique⁹². L'analyse histologique après résection est la seule à pouvoir être considérée comme parfaite (gold standard) ; sa morbidité ne permet toutefois de ne l'appliquer que minoritairement. Le caractère imparfait des autres références le plus souvent mises en œuvre à défaut expose alors les essais réalisés à un risque d'erreur dont il est difficile de prédire le sens ; toutes les estimations diagnostiques colligées dans ce contexte présenteront par conséquent une part d'incertitude ; il s'agit là d'une limite contrainte de l'évaluation à mener.
- En l'absence de résection systématique possible, la pratique se trouve fréquemment confrontée à l'impossibilité de caractériser le nodule détecté à un instant donné. Un essai randomisé français a estimé que cette impossibilité pourrait concerner jusqu'à 45 % des nodules dépistés⁹³ lors de cirrhose (32). La pratique pallie ce problème en appliquant une surveillance trimestrielle par imagerie, dans l'attente d'une éventuelle évolution de taille ou d'aspect en faveur d'un caractère malin. Ce problème reste à l'inverse entier lors d'un essai évaluant les performances diagnostiques d'une modalité d'imagerie : le nodule non initialement caractérisé ne peut en effet pas être jugé comme vrai/faux positif/négatif de CHC à l'aune de son évolution après plusieurs mois ; passé ce délai, il ne s'agira en effet éventuellement plus de la même lésion (mais d'une lésion évoluée) ; et la modalité d'imagerie évaluée pourrait, après ce délai, potentiellement caractériser ce nodule évolué.
- La prise en compte de ces éléments a motivé deux orientations d'évaluation, à savoir :
 - privilégier les essais ayant séparé d'au plus trois mois l'ECUS et la référence prise en compte pour affirmer la présence d'un CHC, afin de rester ainsi au plus près de la logique de la pratique ;
 - préciser, parmi les nodules jugés atypiques après IRM-ECUS ou scanner-ECUS, la part de ceux n'ayant également pas pu être caractérisés par ponction-biopsie dans un délai de trois mois⁹⁴ (i.e., nodules non caractérisables lors de leur détection, quelle que soit la méthode utilisée ; il s'agit là d'une difficulté de la pratique qu'il convient de renseigner et que les essais ne doivent pas occulter par un « artifice » de reclassement réalisé après plusieurs mois d'attente d'évolution).

► Un classement diagnostique contraint, simplifiant la complexité des pratiques

- Lors de cirrhose, les modalités d'imagerie doivent distinguer de nombreux types lésionnels⁹⁵. Pour utiliser des indices diagnostiques usuels (sensibilité/spécificité), ces multiples issues sont rendues binaires en différenciant uniquement les « CHC » des « non CHC ». Cette simplification a pour limite d'amalgamer des nodules malins et bénins dans le groupe « non CHC » ; cet amalgame peut alors présenter un sens limité voire insatisfaisant :

⁹¹ Analyse histologique après ponction-biopsie : parfait si positif, imparfait si négatif, non réalisable systématiquement.

⁹² IRM/scanner multiphasiques : imparfaits qu'ils soient positifs ou négatifs, l'amplitude d'erreur pouvant excéder 10 % selon certaines méta-analyses (79) ; imperfection d'autant plus grande que le nodule est de petite taille.

⁹³ Une majorité de ces nodules mesuraient moins de 2 cm.

⁹⁴ Ces nodules sont dans ce cas orientés en pratique vers une surveillance rapprochée trimestrielle par imagerie.

⁹⁵ Nodules de régénération, de dysplasie de bas ou haut grade, CHC, autres nodules malins (cholangiocarcinome notamment), adénomes, autres types bénins, nodules atypiques (pour ceux non caractérisés).

- il convient en effet de caractériser en pratique la vraie nature des nodules non CHC en vue éventuellement de les traiter (nodule malin non CHC) ou de les surveiller (dysplasie de haut grade) ; le classement « CHC vs non CHC » ne précise pas cette aptitude de l'imagerie évaluée ;
 - si un nodule de dysplasie de haut grade venait à être caractérisé et traité comme un CHC, dans quelle mesure ce « faux positif de CHC » devra-t-il être jugé médicalement problématique sachant que les dysplasies de haut grade constituent des précurseurs du CHC⁹⁶ ?
- Compte tenu de ces éléments, l'évaluation à mener cherchera à compléter les sensibilités/spécificités « CHC vs non CHC » de l'ECUS (Annexe 5) en précisant : sa sensibilité de caractérisation des nodules malins non CHC⁹⁷ ; sa sensibilité de caractérisation des dysplasies de haut grade ; la fréquence et la nature des nodules qu'elle a jugés atypiques⁹⁸ ; et les types histologiques qu'elle a classés à tort parmi les faux positifs de CHC (% de dysplasies de haut grade notamment).

► Une nécessaire exclusion des nodules non visibles à l'échographie

- IRM et scanner peuvent détecter une part significative de nodules qui ne l'ont pas été à l'échographie abdominale soit par omission, soit parce qu'ils n'y étaient pas visibles (nodules iso-échogènes). En pratique, un nodule non visible à l'échographie et non caractérisé à l'IRM est adressé au scanner et non à l'ECUS (QA) ; après scanner non concluant et en cas d'IRM non réalisable (QB), l'intérêt d'un recours à une ponction-biopsie est discuté pour les nodules non visibles à l'échographie.
- Il n'y a dès lors pas lieu d'estimer les performances de l'ECUS en considérant arbitrairement tous les nodules non visibles par cette technique comme des résultats « CHC négatifs » : au-delà de ne pas refléter la pratique, ce choix pourrait en effet conduire à sous-estimer la sensibilité⁹⁹ et surestimer la spécificité¹⁰⁰ d'ECUS ; les performances d'ECUS devront donc être exprimées en priorité sans tenir compte des nodules non visibles à l'échographie. Par souci de comparabilité (QA), il conviendra alors d'estimer par la même les performances du scanner sans tenir compte de ces nodules¹⁰¹.

► Une priorité à donner aux estimations per lésion, par catégorie de taille et sans exclusion a posteriori des types bénins

- Lors de la caractérisation de nodules (et contrairement à leur détection¹⁰²), il est possible d'exprimer les sensibilité/spécificité CHC *per lésion* comme *per patient*¹⁰³. Par essence, les performances *per lésion*

⁹⁶ « Les nodules dysplasiques de haut grade peuvent avoir un aspect proche de celui du CHC en imagerie » ; « les conséquences pratiques sont probablement réduites, dans la mesure où ces nodules paraissent évoluer le plus souvent vers un authentique CHC » ; « Les conséquences potentielles sont beaucoup plus importantes si une lésion bénigne hypervasculaire (par exemple hémangiome ou trouble de perfusion) est considérée comme un CHC et traitée comme tel » ; « Il faut à nouveau souligner l'importance de respecter strictement les critères radiologiques probabilistes validés (hypervascularisation artérielle et washout portal), mais aussi de vérifier la concordance entre le nodule échographique et les anomalies vasculaires en TDM ou IRM (pour éliminer les troubles de perfusion de la cirrhose) » (11).

⁹⁷ Cholangiocarcinome en premier lieu.

⁹⁸ Classement devant conduire en pratique à discuter de l'intérêt d'une éventuelle ponction-biopsie ou d'une surveillance.

⁹⁹ Sous-estimation dans une proportion dépendant de la part prise par les CHC non visibles à l'ECUS sur l'ensemble des CHC de l'essai.

¹⁰⁰ Surestimation dans une proportion dépendant de la part prise par les « nodules non CHC non visibles à l'ECUS » sur l'ensemble des « nodules non CHC » de l'essai.

¹⁰¹ Pour éclairer la pratique, il conviendra de préciser les performances du scanner multiphasique pour caractériser ce sous-groupe de nodules (les performances de caractérisation du CHC par scanner multiphasique devront en d'autres termes être exprimés avec et sans ces nodules non visibles à l'échographie (double expression)).

¹⁰² On ne peut pas « dénombrer » les lésions absentes ; la spécificité *per lésion* de détection ne peut donc pas être exprimée.

¹⁰³ Performances *per patient* : un examen est défini comme « positif » s'il caractérise au moins un des nodules de CHC présent comme tel ; performances *per lésion* : un examen est défini comme « positif » s'il caractérise chaque nodule de CHC comme tel.

expriment, avec plus d'exactitude, la capacité intrinsèque de caractérisation de la modalité d'imagerie étudiée puisqu'ils la jugent pour chaque nodule détecté. Par ailleurs, les décisions thérapeutiques (notamment de transplantation) tiennent également compte du nombre exact de nodules de CHC présents ; il est donc essentiel de caractériser chacun d'eux comme tel. **Pour ces raisons, l'évaluation à mener¹⁰⁴ privilégiera les performances per lésion des modalités d'imagerie prises en compte.**

- La **taille des nodules** à caractériser constitue une variable majeure du niveau de performance diagnostique d'imagerie :

- quelle que soit la modalité considérée, ces performances ne sont pas jugées suffisantes pour les nodules infracentimétriques pour lesquels un suivi rapproché trimestriel est recommandé (Annexe 3) ;
- il est par ailleurs établi que la prévalence et la perte de différenciation des CHC augmentent avec la taille de la lésion ce qui améliore progressivement le niveau de performances diagnostiques des modalités d'imagerie.

Pour ces raisons, **il conviendra d'exprimer les performances diagnostiques d'ECUS pour les nodules supra-centimétriques¹⁰⁵**, et au mieux par catégories de taille en distinguant les nodules de 1 à 2 cm, ceux de 2 à 3 cm et ceux de plus de 3 cm (ACR, 2017).

- Comme pour toute modalité d'imagerie, les performances d'ECUS doivent être exprimées **sans exclusion a posteriori notamment des lésions bénignes** ; au-delà de ne pas refléter la réalité des pratiques attendues, une telle exclusion pourrait en effet conduire à sous-estimer la spécificité¹⁰⁶ d'ECUS et à en réduire artificiellement la précision d'estimation.

¹⁰⁴ Contrairement au protocole publié par la collaboration *Cochrane* (78).

¹⁰⁵ Dans la logique des recommandations actuelles (Annexe 3), l'ECUS ne pourra être décisionnelle que pour les nodules supra-centimétriques ; toute estimation globale intégrant dès lors les nodules infracentimétriques pourrait conduire à sous-estimer son niveau effectif de performances diagnostiques.

¹⁰⁶ Hypothèse sous-jacente : une majorité des lésions bénignes devraient être classées « non CHC » par l'ECUS.

Annexe 8. Opinions émises par les experts consultés

Ont été consultés comme experts durant ce cadrage et après analyse de leur déclaration d'intérêts :

- **Louise Barbier**, chirurgie digestive hépatobiliaire et transplantation hépatique, MCU-PH, hôpital Trousseau (CHU Tours), secteur public ;
- **Julien Calderaro**, anatomie pathologique, MCU-PH, hôpital Henri Mondor (Assistance publique Hôpitaux de Paris), secteur public ;
- **Hélène Fontaine**, hépatologie, PH, hôpital Cochin (Assistance publique Hôpitaux de Paris), secteur public ;
- **Aymeric Guibal**, radiologie, centre hospitalier de Perpignan, secteur libéral ;
- **Maxime Ronot**, radiologie, PU-PH, Hôpital Beaujon (Assistance publique Hôpitaux de Paris), secteur public.

Chacun de ces experts a relu une version provisoire de cadrage et a répondu au questionnaire reproduit ci-dessous.

► Contexte de l'évaluation à mener

Questions générales ouvertes sur le contexte d'évaluation

Souhaitez-vous compléter ou amender la synthèse présentée des démarches de détection-caractérisation de nodules hépatiques ?	
Expert 1	<i>Exposé très clair et complet.</i> <i>D'une manière générale le futur de narration doit être évité car il s'agit d'un emploi particulier du futur qui présente une action à venir à partir d'un moment du passé. Ici, pas de moment passé mais des hypothèses.</i> <i>Préférer la terminologie 'kyste hépatique' à 'kyste biliaire' (selon la terminologie internationale).</i> <i>Il existe plus que quatre sous types d'adénomes hépatocellulaires. Je propose de noter 'plusieurs sous-types'.</i> <i>La phrase « pour être ensuite moins visible au temps portal et/ou tardif » est incorrecte. Les lésions ne sont pas moins visibles, elles sont hypo-intenses (IRM) ou hypodenses (scanner) par rapport au foie. Mais elles peuvent (et sont souvent) très bien visibles.</i> <i>Sur le caractère 'opérateur dépendant' de CEUS. Ce terme est impropre. Tout examen d'imagerie, toute action humaine est opérateur dépendant, c'est-à-dire que les compétences de l'agent influencent ladite action. Ce qui différencie l'échographie – et partant la CEUS – du scanner et de l'IRM est le fait que l'ensemble de l'examen n'est pas enregistré sur un support pour être relu par la suite. Le contenu de ce qui est enregistré dépend de ce que l'opérateur a vu, et de ce qu'il a choisi de conserver. C'est la non-exhaustivité de l'enregistrement permettant une 'relecture' intégrale qui est la caractéristique des échographies, pas son caractère opérateur dépendant.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>Je propose de préciser au niveau de la page 4, paragraphe 1.2.2. à la fin de la 2^e ligne, « bénin ou malin » après « nodule tumoral » et de rajouter dans les notes de fin de page, au niveau de la 1^{re} « explorations rénales » après « exploration d'une douleur abdominale » en raison de la fréquence de ce type d'entrée dans le circuit de soins pour nodule hépatique.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>En ce qui concerne la sensibilité imparfaite de la biopsie, le problème se pose essentiellement pour les lésions < 2cm.</i>

Y-a-t-il des aspects organisationnels ou médico-légaux que vous jugeriez utile d'ajouter à la note de cadrage ?	
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Les délais d'obtention des IRM dans les centres experts sont souvent de plusieurs semaines (facilement de 3 mois), ce qui ne permet pas un diagnostic étiologique de nodule hépatique dans des délais satisfaisants, en raison d'un risque évolutif des tumeurs cancéreuses ou pré-cancéreuses et en raison de l'angoisse générée par ce type de diagnostic chez les patients. L'échographie de contraste, si elle permet d'éviter la réalisation d'IRM ou de TDM chez certains patients, pourrait aussi représenter un bénéfice, si elle permet de diminuer le délai d'obtention de ces examens en particulier dans les centres experts où la demande est forte.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non concerné.

Description des pratiques françaises

Dispose-t-on d'enquêtes de pratique française consacrées au diagnostic de nodules hépatiques ?	
Exemples d'informations recherchées : volume annuel d'actes spécifiques d'échographie, d'IRM ou de scanner ; délai médian de caractérisation selon le contexte (nodule fortuit, sur cirrhose ou en contexte oncologique) ; % de patients refusant l'IRM (claustrophobie ?) ; % de patients présentant une contre-indication à l'IRM ou au scanner injecté ...	
Expert 1	Il existe une étude multicentrique française prospective de pratique (étude CHIC, étendue en CHIC+) dans le contexte du nodule du cirrhose. Ceci a donné lieu à plusieurs publications : Aubé et al. Liver Int 2017, Paisant et al. J Hepatol 2020, Cartier et al Diag Interv Imaging 2018, etc). Ce sont des études académiques, non pas des études de pratique.
Expert 2	Non rien de récent.
Expert 3	Il n'existe pas à ma connaissance d'enquêtes de pratique française consacrées au diagnostic de nodules hépatiques. La plus proche concerne l'étude CIRVIR mais elle concerne le diagnostic de carcinome hépatocellulaire chez des patients ayant une cirrhose histologiquement prouvée, ce qui ne répond pas à la question posée.
Expert 4	Pas à ma connaissance.
Expert 5	Non concerné.

En cas d'enquête(s) de pratique disponible(s), un contexte de diagnostic domine-t-il en pratique (nodule fortuit sur foie non cirrhotique, sur cirrhose ou en contexte oncologique) ?	
Expert 1	Ces données ne sont pas disponibles publiquement à ma connaissance. Les obtenir nécessiterait de solliciter des centres dits experts identifiés.
Expert 2	Dans la pratique il s'agit de la découverte d'un nodule sur foie non cirrhotique. Également beaucoup utilisé dans d'autres indications non mentionnées dans la note de cadrage : dépister des micro-métastases ; contrôle d'une zone de radiofréquences immédiatement après le geste, au bloc opératoire pour vérifier les marges d'ablation ; caractérisation d'un kyste rénal grâce à la grande sensibilité de la technique pour dépister une micro-vascularisation des cloisons (>irm et >scanner).
Expert 3	Non.
Expert 4	Plutôt nodule fortuit sur foie non cirrhotique.
Expert 5	Non concerné.

Rôle des « centres experts »

La caractérisation de nodules hépatiques implique-t-elle en France des « centres spécialisés », appelés parfois « centres experts » ?	
Expert 1	<i>Oui, sans que cette catégorisation ne soit ni officielle ni validée pas des critères objectifs. La plupart du temps, leur sollicitation est non formalisée, et passe par les filières classiques d'adressage de patients. De rares exemples de consultations dédiées au diagnostic de nodules existent. A titre d'exemple l'hôpital Beaujon à Clichy propose une consultation multidisciplinaire dédiée au diagnostic des nodules hépatiques (consultation HOPE, http://hupnvs.aphp.fr/hope/ Une autre initiative existe à L'hôpital Paul Brousse pour les tumeurs du foie. http://hopital-paul-brousse.aphp.fr/tumeurs-du-foie-diagnostic-rapide-propose-a-lhopital-paul-brousse/ Ces expériences sont assez isolées.</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>En cas de doute sur la nature du nodule et en particulier si une lésion cancéreuse de type carcinome hépatocellulaire ou métastase, ou un adénome ne peuvent être éliminés avec certitude par les examens radiologiques, les images de TDM et/ou IRM sont souvent discutées dans les centres spécialisés en hépatologie ou centres experts. C'est une circonstance très fréquente de consultation et de discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de ces dossiers et des images des examens du patient. Ces RCP incluent des hépatologues, des radiologues experts en hépatologie (qui relisent les images), des oncologues et des chirurgiens. Un compte-rendu est systématiquement fait après la discussion afin de préciser le ou les diagnostics possibles, les examens radiologiques à réaliser soit pour préciser le diagnostic, soit pour le suivi, la nécessité éventuelle d'une biopsie hépatique et le traitement si besoin.</i>
Expert 4	<i>Oui, la plupart du temps.</i>
Expert 5	<i>Oui.</i>

Dispose-t-on d'un recensement des « centres experts » (nombre, spécificités d'expertise, moyens matériels spécifiques, répartition sur le territoire, ...) ?	
Expert 1	<i>Non, malheureusement. Chaque région / territoire propose plus ou moins une telle expertise, et il existe des centres plus connus à l'échelle nationale.</i>
Expert 2	<i>La plupart des CHU disposent d'organisation par spécialité d'appareil ou d'organe, et donc d'un ou plusieurs praticiens spécialisés en digestif aptes à réaliser les caractérisation de nodules hépatiques par IRM et parfois par écho de contraste. Certains CHG et cliniques disposent de médecins de service de radiologie avec ce type de compétences. L'identification de ces centres peut être faite en disposant du nb d'irm hépatiques, des US de contraste réalisées/an, de l'adhésion à une société savante d'imagerie digestive (ex : siad), par les publications Scientifiques du centre.</i>
Expert 3	<i>Je ne connais pas le nombre exact de centres mais cela regroupe au minimum les centres experts en hépatologie et en oncologie. Les expertises nécessaires aux RCP dans lesquelles sont discutées la nature de nodule hépatique comprennent les hépato-gastroentérologues, voire des praticiens particulièrement spécialisés en hépatologie, des radiologues qui disposent de compétences en radiologie interventionnelle en hépatologie, des praticiens expérimentés en oncologie (qui peuvent être des hépato-gastro-entérologues et/ou des oncologues) et des chirurgiens viscéraux (ayant une expérience en chirurgie hépatique). Il n'y a pas de moyens spécifiques définis en dehors de la composition de la RCP et de la nécessité d'un compte-rendu informatisé. Cependant, ces centres disposent habituellement d'hépatologues, de radiologues avec des compétences spécifiques en radiologie interventionnelle (radiofréquence, chimio-embolisation voire radio-embolisation en plus de la biopsie hépatique guidée par échographie ou TDM) et d'un service de chirurgie viscérale et un accès aux chimiothérapies. Ces centres sont répartis sur tout le territoire français ; les demandes émanant de centres non experts, incluant les établissements hospitaliers et les praticiens installés en ville, peuvent avoir accès à ces centres de référence en adressant le patient en consultation ou par l'envoi du dossier et des CD d'imagerie si le déplacement du patient</i>

	<i>n'est pas nécessaire ou difficile. Cette activité fait partie intégrante de l'activité de télémedecine habituelle des centres experts.</i>
Expert 4	<i>Je ne sais pas.</i>
Expert 5	<i>Non.</i>

Quels sont les motifs de recours aux « centres experts » (diagnostics de cancers primitifs, d'adénome voire diagnostics complexes (nodule atypique), ...) ?

Expert 1	<i>Recours surtout pour nodules atypiques, ou situations rares et complexes. Le recours pour les cancers primitifs est surtout post-diagnostic, pour la prise en charge thérapeutique une fois un diagnostic posé. Bien entendu celui-ci eut être amené à être révisé dans les centres experts.</i>
Expert 2	<i>Le diagnostic d'angiome, kystes atypiques ne nécessite pas le recours à ces centres. HNF typiques et métastases peuvent être diagnostiquées dans les centres non experts. Adénomes, HNF atypiques, CHC, cholangiocarcinome, angiomes atypiques (scléreux), seront mieux pris en charge dans des centres experts.</i>
Expert 3	<i>Les motifs de recours à ces centres concernent au moins toutes les circonstances dans lesquelles un diagnostic de nodule hépatique est porté en dehors des diagnostics de certitude de tumeurs bénignes sans potentiel évolutif (kyste hépatique simple, angiome, hyperplasie nodulaire régénérative). De plus, dans un certain nombre de cas, les patients, avec un de ces 3 diagnostics établi de façon certaine, sont adressés dans les centres de référence afin d'avoir un deuxième avis sur le diagnostic ou afin de préciser le suivi nécessaire, à la demande du médecin ou à la demande du patient (le diagnostic de nodule hépatique peut générer une inquiétude notable chez certains patients ou leur famille). Les diagnostics possibles sont les suivants : cancer primitif (carcinome hépatocellulaire, cholangiocarcinome, hépato-cholangiocarcinome) ou secondaire hépatique, adénomes, hyperplasie nodulaire focale, images pseudo-tumorales au cours des hyperplasies nodulaires régénératives, stéatoses hétérogènes pseudo-tumorales très fréquentes, angiomes, kystes biliaires atypiques ou typiques, lésions plus rares (hémangio-endothéliome, angiomyolipome...).</i>
Expert 4	<i>Adénomes, tumeurs bénignes type HNF ou angiomes, cancers primitifs du foie.</i>
Expert 5	<i>Diagnostic et prise en charge des tumeurs hépatiques primitives.</i>

Peut-on estimer la part de l'activité globale de caractérisation de nodules hépatiques qui est réalisée en « centres experts » ? (Enquête de pratique disponible ?)

Expert 1	<i>Non. Ces données ne sont pas connues.</i>
Expert 2	<i>Pas de chiffre précis.</i>
Expert 3	<i>Je n'ai pas la réponse à cette question. A ma connaissance, il n'y a pas de donnée disponible.</i>
Expert 4	<i>Je ne sais pas.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Certaines modalités d'imagerie sont-elles majoritairement réalisées en « centres experts » (IRM avec agent hépato-spécifique, échographie de contraste du foie, ...) ?

Expert 1	<i>Oui, IRM avec agents hépatobiliaires et échographie de contraste.</i>
Expert 2	<i>IRM > écho de contraste > IRM avec agent hépato-spécifiques.</i>
Expert 3	<i>Les IRM et TDM avec techniques particulières (utilisation de produit hépato-spécifique au cours des IRM et de produit de contraste au cours des échographies) mais aussi des IRM et TDM plus</i>

	<i>classiques (en respectant bien l'enregistrement des images avant injection, au temps précoce et au temps tardif après injection) sont le plus souvent réalisés dans les centres experts en particulier quand il s'agit de caractériser des nodules atypiques hépatiques.</i>
Expert 4	<i>Oui. A noter que tous les centres mêmes experts n'utilisent pas l'agent hépato-spécifique pour l'IRM.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Présentation générale de l'acte d'échographie de contraste du foie

Souhaitez-vous compléter la description réalisée de l'acte d'échographie de contraste ?	
Expert 1	<i>Non.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>Il me semble utile de rajouter les contre-indications et les précautions d'emploi à l'utilisation du produit de contraste utilisé au cours de l'échographie hépatique avec produit de contraste.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Pourriez-vous définir quel module spécifique d'échographe est indispensable à la caractérisation de nodules hépatiques par examen de contraste ?	
Expert 1	<i>Il s'agit de module dédié à la réalisation de CEUS, qui permettent une insonation à bas index mécanique. Le plus souvent, les modules offrent une visualisation sur le même écran du mode B (échographie classique) et du mode CEUS (visualisation dite 'dual screen'). Ce module permet aussi de lancer un chronomètre et de réaliser des pulses échographiques (flashes) qui détruisent les bulles dans le champ d'exploration, permettant un 'reset' de l'image, les nouvelles bulles entrant dans le champ produisant de nouveau un rehaussement. Cela permet de simuler plusieurs injections successives.</i>
Expert 2	<i>Module écho de contraste à bas index mécanique avec double image (contraste + mode B sur la même image). Possibilité de placer un curseur sur le mode b qui se projette sur le mode contraste.</i>
Expert 3	<i>Un module appelé « module de contraste » est nécessaire à la réalisation de l'ECUS. Le coût de ce module est d'environ 1 000 euros.</i>
Expert 4	<i>Module adapté pour IECUS à chaque appareil en fonction de la marque. Peut normalement être rajouté à l'appareil déjà existant.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Lors de sa demande, le G4 a estimé que 6 à 10 % des échographes en France disposaient des « modules » nécessaires à la réalisation d'examen de contraste du foie. Disposez-vous d'informations actualisées à ce sujet ?	
Expert 1	<i>Non. Mais ce chiffre me semble faible.</i>
Expert 2	<i>Tous les appareils moderne moyenne et haut de gamme disposent d'une option activable écho de contraste. Après discussion avec le directeur commercial de la société Supersonic Imaging (Yves Tenaglia) société basée à Aix qui développe et commercialise un échographe de technologie française très performant (rachetée en 2019 par l'américain Hologic), 60 % des appareils vendus ont l'option contraste activée lors des ventes. Ceci est activable rétrospectivement sur les machines.</i>

Expert 3	<i>Je n'ai pas de donnée précise à ce sujet. Le pourcentage est effectivement faible (à X, environ 6 sur 180 appareils d'échographie sur le CHU) et à ma connaissance, pour les raisons suivantes :</i> <i>-l'ECUS n'ayant pas de nomenclature particulière (cotation identique à celle d'une échographie simple) et nécessitant environ 2 fois plus de temps que l'échographie normale, cet examen est peu utilisé dans les structures privées ;</i> <i>-le module est payant sur les appareils d'échographie anciens ou semi-récents ; c'est seulement sur certains appareils récents perfectionnés qu'il est systématiquement mis à disposition ;</i> <i>-il n'est pas disponible sur les appareils d'échographie portables nombreux dans les services en dehors de ceux de radiologie, comme les USI et services de réanimation, USIC, réanimation...excepté dans les services de cardiologie où cet examen a des indications spécifiques.</i>
Expert 4	<i>Non je l'ignore.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Disposez-vous d'autres données précisant l'accessibilité et le volume d'actes d'échographie de contraste du foie réalisés annuellement en France ?

Expert 1	<i>Non.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>Je n'ai pas de chiffres précis. A ma connaissance, cet examen est accessible dans certains centres de référence hospitaliers.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

La procédure d'échographie de contraste du foie n'a pas été décrite dans le « Guide pratique d'imagerie diagnostique à l'usage des médecins radiologues¹⁰⁷ » de la SFR. Un consensus technique de réalisation de cet examen a-t-il été publié autrement et sous l'égide d'un organisme professionnel français ?

Expert 1	-
Expert 2	<i>Plusieurs articles déjà anciens (Pr Christophe Aube, 2006, journal de radiologie) et cours thématiques aux journées de radiologie (JFR 2012, Pr Lucidarme). Une mise à jour officielle paraît nécessaire notamment concernant le Li-Rads et écho de contraste. Le Pr Lucidarme présente un poster électronique aux JFR 2020 sur ce thème, très didactique.</i>
Expert 3	<i>Il existe des recommandations internationales réalisées avec la participation de radiologues français : Claudon m et al, 2012.</i>
Expert 4	<i>Je l'ignore.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

¹⁰⁷ http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2013/20130222-140219-813/src/htm_fullText/fr/131_166_Abdomen.pdf ; cf. fiches 22, 24 et 25.

Un organisme professionnel français a-t-il établi une liste consensuelle du faisceau de critères à prendre en compte à l'échographie de contraste du foie pour caractériser chaque type lésionnel rencontré ?	
Expert 1	-
Expert 2	Plusieurs articles en français sont disponibles mais déjà anciens : l'échographie de contraste : quelles indications en pathologie hépatique. Journal de radiologie octobre 2006. C.Aube ; Echographie de contraste des tumeurs hépatiques. K.Kinstlinger. 2011. Pas de guideline française mais guidelines de EFSUMB, fédération européenne des sociétés d'ultrasons en médecine et biologie.
Expert 3	Il n'existe rien en dehors des recommandations citées à la question précédente.
Expert 4	Je l'ignore.
Expert 5	Non concerné.

Les critères « CEUS LI-RADS » sont-ils appliqués en France, et le cas échéant, le sont-ils par une majorité de centres ? (Enquête de pratique disponible ?)	
Expert 1	Pour le diagnostic de CHC, les critères du CEUS LI-RADS sont utilisés, mais la plupart des centres ne s'y réfèrent pas explicitement. En d'autres termes les signes élémentaires de ces critères sont suffisamment consensuels pour être utilisés même sans référence explicite au LI-RADS.
Expert 2	CEUS LI-RADS encore très peu utilisés. Pr Lucidarme à la pitié salpêtrière œuvre pour les démocratiser.
Expert 3	Il n'existe pas d'enquête de pratique en France permettant de répondre à cette question. Ces critères sont surtout utilisés par les centres experts actuellement (qui sont aussi les centres qui réalisent cet examen).
Expert 4	Je l'ignore.
Expert 5	Non concerné.

Les critères « TDM/IRM LI-RADS » sont-ils appliqués en France, et le cas échéant, le sont-ils par une majorité de centres ? (Enquête de pratique disponible ?)	
Expert 1	Ils sont encore peu utilisés, mais leur adoption croît lentement dans les centres français.
Expert 2	-
Expert 3	Il n'existe pas d'enquête de pratique en France permettant de répondre à cette question. Cependant, le nombre de centres appliquant ces critères est plus important qu'au cours des échographies hépatiques avec produit de contraste et est en augmentation rapidement progressive. Ces critères sont utilisés de façon relativement récente et sont enseignés au cours des études et en enseignement post-universitaire. Je pense que, si le nombre de centres et de médecins effectuant l'échographie de contraste augmente en France, l'utilisation de ces critères sera de plus en plus utilisée, avec une diffusion rapide.
Expert 4	Oui
Expert 5	Non concerné.

Dans ses recommandations de 2018¹⁰⁸, l'EASL a indiqué : « CEUS also suffers from the difficulty of reviewing images acquired in another center, unlike CT or MRI ». Confirmez-vous cette limite et, le cas échéant, pouvez-vous en expliciter les causes et en détailler les conséquences pratiques ?

Expert 1	<i>Réponse : Je confirme (j'ai détaillé cela plus haut). Ceci est commun à tous les examens d'échographie. Pour CEUS cela devrait être moins le cas car normalement, les images sont enregistrées et – surtout – des boucles vidéo sont stockées qui permettent une relecture au décours. En pratique, ces boucles vidéo manquent souvent, ou sont de qualité sous optimale, ou sont incomplètes, rendant l'analyse rétrospective difficile. Les conséquences possibles sont : la réalisation d'un autre examen, d'une nouvelle échographie de contraste, ou d'une biopsie.</i>
Expert 2	<i>En effet, c'est un examen comportant plusieurs séquences de 20-30 secondes avec 20-30 images/secondes, et donc des boucles vidéo pesant lourd (plusieurs MO). Solution : boucles dispos sur cd ? Sur DMP dématérialisé et sécurisé ? Ou seulement qq images clés à fournir obligatoirement sur papier ?</i>
Expert 3	<i>Il est admis que l'échographie hépatique est un examen dont l'efficacité et la fiabilité dépend de l'opérateur au contraire des scanners et IRM dont les images sont acquises théoriquement selon des directives précises en temps d'acquisition par rapport à l'injection de produit de contraste ; de plus, les images peuvent être partagées soit par des logiciels informatiques, soit en enregistrant les images sur des CD qui peuvent être relues par plusieurs équipes de médecins (en RCP par exemple) afin d'avoir un avis consensuel sur le diagnostic et la conduite à tenir. Cependant, certains TDM ou IRM ne sont pas réalisés de façon assez complète pour permettre une bonne caractérisation de nodule hépatique et doivent être à nouveau réalisés ; et d'autre part, les images de l'échographie de contraste sous forme de film peuvent également être relues comme les IRM et les TDM. Cet obstacle est donc théorique et possible à surmonter actuellement.</i>
Expert 4	<i>Oui. L'échographie de contraste est un examen qui dépend de l'opérateur, tout comme l'écho « simple » sans contraste. Les boucles enregistrées peuvent éventuellement être visionnées à nouveau mais ne sont pas toujours faciles à interpréter lorsqu'on ne sait pas par exemple comment et positionnée la sonde ou quel nodule est dans le champ.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

¹⁰⁸ "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma" (2018).

► Périmètre de l'évaluation à mener

Indications à évaluer : nodule détecté par échographie abdominale chez un sujet adulte présentant une cirrhose documentée ; échographie de contraste mise en œuvre en 2^{ème} ligne après une IRM multiphasique non concluante (QA) ou après un scanner multiphasique non concluant (QB).

Est-il justifié d'évaluer ces deux indications ? (Enjeux importants, situation fréquente, ...)	
Expert 1	Oui, enjeu évident, situation fréquente.
Expert 2	Oui.
Expert 3	Oui, en raison de la fréquence de cette situation, de l'existence de contre-indication à l'IRM ou TDM prescrit habituellement en 2 ^o intention après un 1 ^o examen par TDM ou IRM, respectivement, du délai d'obtention de ces 2 examens et en particulier de l'IRM. Cette situation est fréquente : il faut rappeler que dans l'étude de Trinchet JC et al (CIRVIR), environ la moitié des nodules détectés chez les patients cirrhotiques n'étaient pas des carcinomes hépatocellulaires. Cette situation est donc fréquente ; de plus, la sensibilité des examens par échographie étant en amélioration avec l'amélioration des techniques, il est probable que la fréquence de cette situation augmente dans l'avenir.
Expert 4	Oui, situation fréquente, et place de l'ECUS plus floue que pour la question du nodule sur foie sain.
Expert 5	Non concerné.

Les bénéfices/risques à attendre de l'échographie de contraste à ces deux places sont-ils correctement décrits ?	
Expert 1	Oui.
Expert 2	Oui.
Expert 3	Oui, mais il serait peut-être possible de séparer les questions concernant d'une part l'efficacité des examens et d'autre part, leur tolérance.
Expert 4	Oui.
Expert 5	Non concerné.

Les questions d'évaluation formulées sont-elles explicites et pertinentes ?	
Expert 1	Oui.
Expert 2	Oui.
Expert 3	Même remarque qu'à la question ci-dessus.
Expert 4	Oui.
Expert 5	Non concerné.

Avez-vous des commentaires à apporter aux algorithmes présentés ?	
Expert 1	Les critères ECUS de diagnostic du CHC les plus utilisés sont les suivants : rehaussement non annulaire à la phase artérielle ; lavage modéré et tardif (survenant > 60 secondes).
Expert 2	Non.
Expert 3	Non, ces algorithmes sont clairs, précis et faciles d'utilisation.

Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Les comparateurs et critères d'évaluation diagnostique prévus sont-ils ceux qu'il convient d'envisager ?

Expert 1	<i>Il me semble important de mentionner l'IRM avec agent de contraste hépato-spécifique,</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>Oui. Il serait cependant utile de préciser dans les références la durée de la surveillance qui est de « plusieurs mois », même de façon approximative (par exemple, 6 à 12 mois ou 12 à 18 mois).</i>
Expert 4	<i>Oui.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Avez-vous des commentaires à apporter aux orientations méthodologiques présentées en Annexe 6 ?

Expert 1	<i>Non.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>Non, la situation complexe dans le contexte de la cirrhose y est bien détaillée.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Les comparateurs et critères d'évaluation de sécurité prévus sont-ils ceux qu'il convient d'envisager ?

Expert 1	<i>Oui.</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>Une comparaison par rapport à la biopsie hépatique qui est le 3^e examen permettant de porter le diagnostic et le plus fiable, même si à juste titre, peu souvent réalisé serait à discuter à ce niveau.</i>
Expert 4	<i>Oui. Remarque dans références : analyse histologique de l'explant ou d'une pièce de résection (pas que de l'explant), ou plus généralement analyse d'une pièce anatomique.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Avez-vous d'autres remarques à formuler au sujet de cette indication ?

Expert 1	<i>Je pense que le terme 'sensibilité de caractérisation' est confus. Sensibilité de détection me semble plus clair.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>Il est important de prendre en compte les patients ayant une contre-indication à la fois à l'IRM et au TDM, d'autant plus chez les patients cirrhotiques chez lesquels une insuffisance rénale est plus fréquente, et chez ceux ayant une cirrhose métabolique, un diabète plus fréquent.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Question générale ouverte

Avez-vous d'autres remarques à formuler au sujet des indications d'échographie de contraste à évaluer ?	
Expert 1	<i>Autre indication à évaluer (même si cela apparaît difficile) : caractérisation des lésions kystiques complexes, pour différencier les kystes remaniés (sans rehaussement interne) des tumeurs kystiques (rehaussement interne).</i>
Expert 2	<i>Une évaluation peut être envisagée concernant une situation clinique fréquente : bilan d'un kyste atypique au niveau hépatiques mais surtout au niveau rénal++.</i>
Expert 3	<i>Comme cité plus haut, il faut discuter de l'indication de l'ECUS chez les patients ayant des contre-indications absolues ou relatives à la fois à l'IRM et au TDM.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Conditions de réalisation à évaluer

Avez-vous des commentaires ou compléments à apporter aux conditions de réalisation à évaluer ?	
Expert 1	<i>Non.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>Il faudrait tenir compte de la durée nécessaire de l'examen par ECUS qui n'est pas détaillé dans le rapport. La réalisation de l'ECUS dans de bonnes conditions nécessite de réserver un temps de réalisation suffisant d'examen.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

► Enjeux & cibles de l'évaluation à mener

Avez-vous d'autres remarques à formuler au sujet des enjeux présentés ?	
Expert 1	<i>-</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>- Si les indications de l'ECUS sont plus précises, il faudra diffuser son enseignement et sa disponibilité dans le futur afin que le maximum des patients ayant une indication d'ECUS puisse en bénéficier.</i> <i>- Dans les enjeux organisationnels, il faudra évaluer en bénéfice indirect, si l'utilisation plus large de l'ECUS permet de diminuer le nombre d'examens par TDM et surtout par IRM pour les autres patients et le délai d'attente de ces examens.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Avez-vous d'autres remarques à formuler au sujet des « cibles » de l'évaluation ?	
Expert 1	<i>Non.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>

Expert 3	<i>En pratique clinique courante, il faut noter que les nodules atypiques et lésions suspectes d'adénomes sont déjà couramment discutées en RCP.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

► Modalités de réalisation prévues

Avez-vous des remarques à formuler au sujet des méthodes prévues pour analyser les données publiées ?

Expert 1	<i>Non.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>Je n'ai pas les compétences pour pouvoir répondre à cette question.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Concernant les consultations professionnelles prévues, estimez-vous que toutes les spécialités concernées ont été dûment identifiées ?

Expert 1	<i>Oui.</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>La liste des professionnels cités dans le Tableau 1 de la page 23 me semble complète.</i>
Expert 4	<i>Oui. En chirurgie digestive, l'ACHBT association pour la chirurgie hépato-bilio-pancréatique et transplantation hépatique peut également être contactée en dehors du CNPCVD</i>
Expert 5	<i>Oui.</i>

Souhaitez-vous suggérer d'autres associations de patients à consulter durant l'évaluation à mener ?

Expert 1	<i>Non.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>SOS Hépatites et le TRT5 sont deux associations de patients très investies dans les axes de recherche et d'investigation. Ces associations s'adressent plus particulièrement aux patients ayant des hépatites virales au stade de cirrhose ou non, mais également aux patients ayant une hépatopathie au sens plus large du terme. Ils sont d'un apport indéniable pour ce genre de question. Leur consultation permettra aussi d'obtenir un avis ciblant probablement plus les patients non cirrhotiques que dans l'association citée concernant plus les patients avec cirrhose.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

► Observations générales

Estimez-vous que le support bibliographique de la note de cadrage est adapté et suffisant ?	
Expert 1	<i>Oui.</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>Il est adapté mais il faut absolument rajouter les dernières recommandations émises par l'AFEF et disponibles sur son site depuis juillet 2020 pour le diagnostic et le suivi non invasif des maladies chroniques du foie (chapitres 10 et 11 portant sur les tumeurs malignes et bénignes hépatiques) ainsi que la bibliographie de ces chapitres bien documentée.</i>
Expert 4	<i>Oui.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Auriez-vous d'autres remarques à formuler ?	
Expert 1	<i>Aucune.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>Je pense que cette note de cadrage est très bien construite et complète en dehors des quelques remarques que j'ai formulées. Les enjeux de l'ECUS sont importants en pratique clinique courante, et les différentes questions concernant cet examen ont été bien posées et détaillées dans cette note de cadrage.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non.</i>

Annexe 9. Opinions émises par les parties prenantes consultées

Ont été consultés comme parties prenantes professionnelles durant ce cadrage :

- Le **Conseil national professionnel de radiologie et d'imagerie médicale** (G4) ;
- Le **Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie** (CNPHGE) qui a sollicité en son sein les représentants de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) ;
- Le **Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive** (CNPCVD) qui a sollicité en son sein les représentants de l'Association de chirurgie hépato-bilio-pancréatique et transplantation (ACHBT) ;
- Le **Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques** (CNPath).

En pratique, une note de cadrage provisoire et le questionnaire reproduit ci-dessous ont été adressés au président de chacun de ces conseils nationaux professionnels. Le G4 a préféré commenter en marge la note de cadrage provisoire qui lui a été transmise ; ces commentaires ont été reproduits dans les champs correspondants du questionnaire présenté ci-dessous.

Le Collège de la médecine générale (CMG) a été sollicité mais n'a pas souhaité participer à cette évaluation.

► Contexte de l'évaluation à mener

Souhaitez-vous apporter un commentaire ou complément au contexte associé à l'évaluation à mener ?	
G4	Formulation initiale de la note de cadrage provisoire adressée au G4 lors de sa consultation : « L'échographie abdominale est la modalité d'imagerie la plus souvent impliquée par la détection de nodules hépatiques. Cette prépondérance s'explique par ses nombreuses indications, par son accessibilité élevée, son innocuité et par son coût modéré ; il est toutefois reconnu que cet examen est moins sensible que l'IRM ou le scanner injecté pour détecter les nodules notamment ceux iso-échogènes, de petite taille ou de localisation profonde. Le scanner abdominal est quant à lui le plus souvent impliqué par la recherche de métastases hépatiques, cette modalité étant en effet privilégiée lors de bilans d'extension de cancers connus (SFR, 2013 ; ACR, 2017 ; TNCD, 2019) ». <i>Reformulation proposée par le G4 : L'échographie abdominale est souvent concernée par la détection fortuite de nodules hépatiques. Cette prépondérance s'explique par ses nombreuses indications, par son accessibilité élevée et son innocuité ; l'échographie est par ailleurs recommandée pour le dépistage des carcinomes hépato cellulaires chez les patients à haut risque. Il est toutefois reconnu que cet examen est moins sensible que l'IRM ou le scanner injecté pour détecter les nodules notamment ceux iso-échogènes, de petite taille ou de localisation profonde. L'IRM est actuellement l'examen le plus sensible pour la détection des nodules hépatiques et est systématiquement réalisée dans un grand nombre d'indications oncologiques, notamment avant résection hépatique. Le scanner abdominal est quant à lui systématiquement recommandé en première intention pour la recherche de métastases hépatiques, cette modalité étant en effet privilégiée lors de bilans d'extension de cancers connus.</i> <i>Commentaires associés : l'échographie abdominale est la modalité d'imagerie la plus souvent impliquée par la détection de nodules hépatiques en contexte de dépistage (cirrhose), pour le reste manque de data pour le dire ; en situation oncologique connue on ne devrait plus faire d'échographie en première intention.</i>
CNPHGE	1. Rajouter les recos sur les diagnostics non invasifs de l'AFEF mises en ligne le 13/07 (chapitres 10 et 11 correspondant aux tumeurs respectivement malignes et bénignes, joints). 2. Préciser parmi les limites de l'ECUS la contre-indication du Sonovue en cas de grossesse et d'allaitement, les femmes jeunes étant un terrain privilégié de tumeurs bénignes hépatocytaires.

CNPCVD	<i>Il faut préciser qu'en France les IRM multiphasiques sont réalisés avec du contraste à base de gadolinium simple, alors que dans certains pays c'est le gadoxétate disodique (PRIMOVIIST) qui est utilisé (non accessible en France) et qui semble améliorer les performances de l'IRM hépatobiliaire. C'est peut-être un sujet à discuter avant le remboursement de l'ECUS.</i> <i>Les kystes biliaires ne doivent pas être inclus dans cette évaluation.</i>
CNPath	Non.

Disposez-vous d'enquêtes de pratique française consacrées au diagnostic de nodules hépatiques ?	
G4	-
CNPHGE	Non.
CNPCVD	Non.
CNPath	Non.

Dans sa demande, le G4 a estimé que 6 à 10 % des échographes en France disposaient des modules nécessaires à la réalisation d'examens de contraste du foie et que près de 12000 examens de ce type étaient réalisés chaque année en France. Disposez-vous d'informations actualisées à ce sujet ?	
G4	-
CNPHGE	Non.
CNPCVD	<i>Plus important que l'équipement des échographes avec le module nécessaire à l'ECUS, c'est la formation des radiologues à la réalisation de cet examen complexe à interpréter qui est un point capital. En effet dans notre pratique courante avec des radiologues experts en la matière, l'ECUS est rarement décisive et c'est un faisceau d'arguments basés sur IRM, TDM et ECUS qui permet de décider en réunion de concertation multidisciplinaire de l'attitude à proposer. Il serait présomptueux de penser qu'un seul radiologue à l'aide de l'ECUS pourra décider de la prise en charge, a fortiori si sa formation à l'ECUS n'a pas été optimale.</i> <i>L'ECUS ne devrait-elle pas rester l'apanage de centres experts ?</i> <i>A aucun moment il n'est question de la formation dans la note de cadrage.</i>
CNPath	Non.

Y-a-t-il des aspects organisationnels ou médico-légaux qui devront être appréhendés lors de l'évaluation et que vous jugeriez utile d'évoquer dès cette note de cadrage ?	
G4	-
CNPHGE	Non.
CNPCVD	<i>Lors de la réalisation de l'ECUS, les boucles vidéo réalisées lors d'une injection doivent être gravées sur CDRom, remis à la patiente, pour relecture par un centre spécialisé si besoin.</i>
CNPath	<i>Le parcours de prise en charge, et notamment les conditions de réalisation et d'interprétation des ponctions biopsies hépatiques éventuelles, devront être clairement définis.</i>

► Périmètre de l'évaluation à mener

Indications à évaluer : nodule détecté par échographie abdominale chez un sujet adulte présentant une cirrhose documentée ; échographie de contraste mise en œuvre en 2^{ème} ligne après une IRM multiphasique non concluante **(QA)** ou après un scanner multiphasique non concluant **(QB)**.

Avez-vous des précisions à apporter à cette indication ?	
G4	-
CNPHGE	Rajouter recos AFEF 2020 (chapitre10).
CNPCVD	Selon nos collègues radiologues, « le problème avec le CHC en écho de contraste est que le lavage tardif manque souvent pour les lésions bien différenciées, et qu'en présence d'un lavage marqué, on a toujours des difficultés à trancher avec un cholangiocarcinome ».
CNPath	Non.

Avez-vous des remarques à formuler au sujet des modalités d'évaluation prévues pour cette indication ?	
G4	La terminologie LiRADS ECUS pourrait être utilement ajoutée pour standardiser acquisition et compte rendu des ECUS.
CNPHGE	Non.
CNPCVD	Non.
CNPath	Non.

Avez-vous d'autres remarques à formuler au sujet des indications à évaluer ?	
G4	-
CNPHGE	Non.
CNPCVD	Comme évoqué dans la note, c'est probablement le binôme IRM-ECUS vs. IRM-TDM qui sont à évaluer, plus que l'ECUS par rapport aux imageries en coupe.
CNPath	Non.

► Enjeux et modalités d'évaluation

Avez-vous des remarques à formuler au sujet des enjeux et cibles de l'évaluation à mener ?	
G4	-
CNPHGE	Non.
CNPCVD	Il faudra être vigilant à ne pas répandre un examen complexe à interpréter sans une formation adéquate des radiologues, ce qui pourrait contribuer à un effet inverse à celui espérer.
CNPath	Non, clairement posés dans le document.

Concernant les consultations professionnelles prévues, estimez-vous que toutes les spécialités concernées ont été identifiées ?

G4	-
CNPHGE	<i>Oui.</i>
CNPCVD	<i>Oui.</i>
CNPath	<i>Oui.</i>

Souhaiteriez-vous suggérer d'autres associations de patients à consulter ?

G4	-
CNPHGE	<i>Non.</i>
CNPCVD	<i>Non.</i>
CNPath	<i>Non.</i>

Auriez-vous d'autres remarques à formuler ?

G4	-
CNPHGE	<i>Non.</i>
CNPCVD	<i>Non.</i>
CNPath	<i>Non.</i>

Annexe 10. Références bibliographiques

1. Association française de l'étude du foie, De Lédighen V. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. Paris: AFEF; 2020.
<https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, *et al.* Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69(3):718-35.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.011>
3. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol* 2020;72(2):250-61.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.025>
4. Seitz K, Strobel D. A Milestone: Approval of CEUS for diagnostic liver imaging in adults and children in the USA. *Ultraschall Med* 2016;37(3):229-32.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-107411>
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
6. American College of Radiology. CEUS LI-RADS® v2017 CORE (For CEUS with Pure Blood Pool Agents) [En ligne] 2017.
<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/CEUS-LI-RADS-2017-Core.pdf?la=en>
7. Collège des enseignants de Radiologie de France, Collège national des enseignants de Biophysique et de Médecine nucléaire. Tumeurs du foie, primitives et secondaires. Dans: Imagerie médicale. Radiologie et médecine nucléaire. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. p. 80-7.
8. Collégiale des universitaires en Hépatogastro-entérologie. Item 301 - UE9 - Tumeurs du foie, primitives et secondaires. Dans: Hépatogastro-entérologie. Chirurgie digestive. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. p. 353-68.
9. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), *et al.* Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). Dans: Thésaurus national de cancérologie digestive 2019.
<https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>
10. Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(12):737-49.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.151>
11. Trinchet JC, Zioli M. Diagnostic des nodules sur cirrhose. Quel est la place de la biopsie ? *Post'U* 2012;191-200.
12. Ganne-Carié N. Comment améliorer le dépistage de l'hépatocarcinome ? *Post'U* 2017;191.
13. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, *et al.* Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the american association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2018;68(2):723-50.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.29913>
14. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, *et al.* Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017;11(4):317-70.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>
15. Santé publique France, Réseau français des registres des cancers (Francim), Service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Institut national du cancer (INCa), Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2019.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
16. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(15):1450-62.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1713263>
17. Pariente A. Cirrhose et complications. *Rev Prat* 2018;68:e-135- e-47.
18. Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, Garcia-Criado A, *et al.* Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol* 2018;101:72-81.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.01.025>
19. Ganne-Carié N. Cirrhose [dossier]. *Rev Prat* 2017;67:725-30.
20. Ronot M, Dioguardi Burgio M, Purcell Y, Pommier R, Brancatelli G, Vilgrain V. Focal lesions in cirrhosis: Not always HCC. *Eur J Radiol* 2017;93:157-68.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.05.040>
21. Fron C, Blanc JF. Carcinome hépatocellulaire. *Encyclop Méd Chir Traité de Médecine Akos* 2017;4-0400.
22. Cassinotto C. Diagnostic du carcinome hépatocellulaire : apport de l'imagerie. *Encyclop Méd Chir Hépatologie* 2017;7-038-A-18.
23. Fares N, Peron JM. Epidémiologie, histoire naturelle, et facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire. *Rev Prat* 2013;63(2):216-7, 20-2.
24. Cartier V, Aubé C. Imagerie digestive : pièges et astuces - diagnostic du petit CHC. *J Radiol Diagn Intervent* 2013;94:708-23.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.03.007>
25. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, *et al.* Clinical decision making and research in hepatocellular

carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology* 2011;54(6):2238-44.

<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24670>

26. Scoazec JY, Labadie M, Dumortier J, Valette PJ. Diagnostic des nodules hépatiques: techniques, démarche et principaux problèmes pratiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24(11):1095-103.

27. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (Unicancer), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), et al. Cancer des voies biliaires. Dans: *Thésaurus national de gastroentérologie digestive* 2019.

<https://www.snfge.org/tncd>

28. Lee DH, Lee JM. Primary malignant tumours in the non-cirrhotic liver. *Eur J Radiol* 2017;95:349-61.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.030>

29. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014;383(9935):2168-79.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61903-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61903-0)

30. Luciani A, Alice O, Zegai B, Djabbari M, Anglade MC, Rahmouni A, et al. Nodules sur foie de cirrhose: quelle imagerie? Pourquoi? Comment? *J Radiol* 2007;88(7-8 Pt 2):1073-90.

[http://dx.doi.org/10.1016/S0221-0363\(07\)89920-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0221-0363(07)89920-3)

31. Haute Autorité de Santé. Surveillance des malades atteints de cirrose non compliquée et prévention primaire des complications [argumentaire]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/surveillance_cirrhose_-_argumentaire.pdf

32. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2011;54(6):1987-97.

<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24545>

33. Institut national du Cancer, Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche et de l'innovation. Plan Cancer 2014-2019. 5^{me} rapport au président de la République. Boulogne Billancourt: INCA; 2019.

<https://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Plan-cancer-2014-2019-priorites-et-objectifs/Plan-cancer-2014-2019-ou-en-est-on/Cinquieme-rapport-au-president-de-la-Republique>

34. Luciani A, Herin E, Pigneur F, Calderaro J, Kharrat R, Zegai B, et al. Diagnostic précoce des carcinomes hépatocellulaires. *Encyclop Méd Chir Radiologie et imagerie médicale - abdominale - digestive* 2017;33-520-A-15.

35. Trinchet JC. Carcinome hépatocellulaire en 2014 : situation actuelle et perspectives. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(7-8):705-8.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.04.005>

36. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(5):871-3.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy510>

37. Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence. Rapport d'évaluation du SMR, de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique des produits de contraste à base de gadolinium administrés par voie intraveineuse du 25 juillet 2018. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-09/gadolinium_pic_ri_reeval_rapport_annexe.pdf

38. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer primitif du foie. ALD 30. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.

https://www.e-cancer.fr/content/download/95938/1021348/file/GUIALDF_OIE10.pdf

39. Haute Autorité de Santé. Surveillance des malades atteints de cirrose non compliquée et prévention primaire des complications [recommandations]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/surveillance_cirrhose_-_recommandations_2008_02_13_17_41_31_104.pdf

40. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prise_en_charge_de_s_complications_des_cirrhoses_-_recommandations_2007_12_21_16_27_7_579.pdf

41. Gore RM, Pickhardt PJ, Mortele KJ, Fishman EK, Horowitz JM, Fimmel CJ, et al. Management of incidental liver lesions on CT: a white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14(11):1429-37.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.07.018>

42. Radiology; ACo. Liver lesion—initial characterization. ACR Appropriateness Criteria® [En ligne] 2014.

<https://acsearch.acr.org/docs/69472/Narrative/>

43. Société Française de Radiologie, Société française de médecine nucléaire, Haute Autorité de Santé, Haute Autorité de sûreté nucléaire. Cirrhose - diagnostic d'un nodule. Dans: *Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. Référentiel de bonnes pratiques à l'usage des médecins qui sont amenés à demander ou à réaliser des examens d'imagerie médicale* 2013.

44. American College of Radiology. TDM/IRM LI RADS ® v2018 CORE [En ligne] 2018.

<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/Translations/LI-RADS-2018-CT-MRI-Core-French.pdf?la=en>

45. Corwin MT, Lee AY, Fananapazir G, Loehfelm TW, Sarkar S, Sirlin CB. Nonstandardized terminology to describe focal liver lesions in patients at risk for hepatocellular carcinoma: implications regarding clinical communication. *Am J Roentgenol* 2018;210(1):85-90.

<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.17.18416>

46. Yang HK, Burns PN, Jang HJ, Kono Y, Khalili K, Wilson SR, et al. Contrast-enhanced ultrasound approach to the diagnosis of focal liver lesions: the importance of washout. *Ultrasonography* 2019;38(4):289-301.

<http://dx.doi.org/10.14366/usg.19006>

47. Ferraioli G, Meloni MF. Contrast-enhanced ultrasonography of the liver using SonoVue. *Ultrasonography* 2018;37(1):25-35.
<http://dx.doi.org/10.14366/usg.17037>
48. Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB, Barr RG, Burns PN, Calliada F, *et al.* How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int Open* 2018;4(1):E2-E15.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-123931>
49. Trocard D. Échographie de contraste. *Rev Prat Méd Gen* 2011;25(721-722).
50. Précetti S, Vullierme MP, Vilgrain V. Échographie de contraste et pathologie hépatique [En ligne] 2007.
<http://hepatoweb.com/congres/beaujon2007/Vilgrain.pdf>
51. Aubé C, Lebigot J. Echographie de contraste. Place dans le diagnostic et la caractérisation des tumeurs du foie. 27 2003:B63-B70.
52. Correas JM, Claudon M, Lefèvre F, Hélénon O, Cattin F, Vilgrain V. Les produits de contraste en échographie. *J Radiol* 2000;81:423-32.
53. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit. Sonovue. London: EMA; 2018.
54. Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence. SONOVUE 8 µl/ml, poudre et solvant pour dispersion injectable Boîte de 1 flacon. Avis du 11 mai 2005. Saint Denis La Plaine: HAS; 2005.
https://has-sante.fr/jcms/c_400248/en/sonovue-8-l/ml-poudre-et-solvant-pour-dispersion-injectable-boite-de-1-flacon
55. Société française de Radiologie. Utilisation des produits de contraste en imagerie médicale. Fiche information patient. Paris: SFR; 2010.
<http://www.sfrnet.org/Data/upload/documents/Fiches%20infos%20patients/2010%20fiche%20info%20patient%20PDC.pdf>
56. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, *et al.* Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med* 2013;34(1):11-29.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325499>
57. Chiorean L, Tana C, Braden B, Caraiani C, Sparchez Z, Cui XW, *et al.* Advantages and limitations of focal liver lesion assessment with ultrasound contrast agents: Comments on the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) Guidelines. *Medical Principles and Practice* 2016;25(5):399-407.
<http://dx.doi.org/10.1159/000447670>
58. European Medicines Agency. PRAC concludes assessment of gadolinium agents used in body scans and recommends regulatory actions, including suspension for some marketing authorisations. London: EMA; 2017.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-assessment-gadolinium-agents-used-body-scans-recommends-regulatory-actions-including>
59. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Produits de contraste contenant du gadolinium, valproate, docétaxel : retour d'information sur le PRAC de mars 2017 - Point d'information [En ligne] 2017.
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Produits-de-contraste-contenant-du-gadolinium-valproate-docetaxel-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mars-2017-Point-d-information>
60. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels
61. Bossuyt PM, Leflang MM. Developing criteria for including studies Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration*; 2008.
<https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/Chapter06-Including-Studies%20%28September-2008%29.pdf>
62. de Vet HCW, Eisinga A, Riphagen II, Aertgeerts B, Pewsner D. Searching for studies. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration*; 2008.
<https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/Chapter07-Searching-%28September-2008%29.pdf>
63. Reitsma JB, Rutjes AWS, Whiting P, Vlassov VV, Leflang MMG, Deeks JJ. Assessing methodological quality. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration*; 2009.
https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/ch09_Oct09.pdf
64. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoingi Y. Analysing and presenting results. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration*; 2010.
<https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/Chapter%2010%20-%20Version%201.0.pdf>
65. Bossuyt PM, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leflang M, Scholten R. Interpreting results and drawing conclusions. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration*; 2013.
<https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/DTA%20Handbook%20Chapter%2011%20201312.pdf>
66. European Network for Health Technology Assessment. Meta-analysis of diagnostic Test accuracy studies : Eunetha; 2014.
https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Meta-analysis-of-Diagnostic-Test-Accuracy-Studies_Guideline_Final-Nov-2014.pdf
67. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, *et al.* Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: The PRISMA-DTA Statement. *JAMA* 2018;319(4):388-96.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.19163>

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

<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>

69. European Association for the Study of the Liver, Colombo M, Forner A. Recommandations de pratique clinique de l'EASL sur la prise en charge des tumeurs bénignes du foie. *J Hepathol* 2016;65:386-98.

70. Blanc JF. Les adénomes hépatocellulaires : une entité multiple, une prise en charge personnalisée. *Hépatogastro* 2015;22:718-27.

71. Arrivé L. Nodule hépatique : les nodules de découverte fortuite étant majoritairement bénins, il est crucial de rassurer le patient. *Rev Prat Med Gen* 2009;23(815):97-8.

72. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), *et al.* Cancer du côlon non métastatique. Dans: *Thésaurus national de cancérologie digestive* 2019. <https://www.snfge.org/content/3-cancer-du-colon-non-metastatique>

73. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), Société Française de

Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), *et al.* Cancer colorectal métastatique. Dans: *Thésaurus national de cancérologie digestive* 2019.

<https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>

74. Duvoux C. Transplantation et carcinome hépatocellulaire. *PostU* 2016:215.

75. Agence de la Biomédecine. Greffe hépatique. Saint-Denis La Plaine: ABM; 2018.

<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>

76. American College of Radiology. Chronic liver disease. ACR appropriateness criteria®. 2019.

77. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, *et al.* Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41(1):71-90.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00261-015-0592-8>

78. Fraquelli M, Nadarevic T, Giljaca V, Colli A, Miletic D, Stimac D, *et al.* Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in advanced chronic liver disease [Protocol]. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;11:CD013483.

79. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, *et al.* Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67(1):401-21.

<http://dx.doi.org/10.1002/hep.29487>