



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION

Indications de l'échographie de contraste lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte sans cirrhose ni cancer

Validé par le Collège le 16 février 2023

Descriptif de la publication

Titre	Indications de l'échographie de contraste lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte sans cirrhose ni cancer
Méthode de travail	Revue systématique de la littérature avec méta-analyses et modélisation diagnostiques ; recueil de l'opinion argumentée des patients et professionnels de santé consultés comme experts ou comme parties prenantes.
Objectif(s)	Ce rapport vise à : – clarifier la place de l'échographie de contraste au sein des stratégies de caractérisation conduites en contexte de nodules hépatiques découverts de façon fortuite auprès d'adultes sans cirrhose ni cancer ; – définir les conditions de réalisation l'échographie de contraste dans ce contexte ; – et apprécier à cette issue le bien-fondé de son inscription à la CCAM.
Cibles concernées	Patients et professionnels de santé de spécialités diverses concernés par la caractérisation de tumeurs hépatiques (radiologues, hépato-gastroentérologues / oncologues, anatomo-pathologistes, chirurgiens viscéraux, médecins généralistes et manipulateurs en électroradiologie) ; industriels impliqués par la distribution du <i>SonoVue®</i> en France (<i>Bracco Imaging®</i>) ou par la distribution des modules contraste des échographes.
Demandeur	Conseil national professionnel de radiologie et d'imagerie médicale (G4).
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP).
Pilotage du projet	Dominique TESSIER (chef de projet, SEAP) sous la direction de Nadia SQUALLI (adjointe au chef de service, SEAP) et de Cédric CARBONNEIL (chef du service évaluation des actes professionnels (SEAP)) et avec la contribution de Suzie DALOUR (assistante au SEAP).
Recherche documentaire	Recherche conduite par Marina RENNESSON (documentaliste) et Maud LEFEVRE (aide documentaliste) sous la responsabilité de Frédérique PAGES (chef du service documentation – veille) et Marie GEORGET (adjointe au chef de service).
Auteurs	Dominique TESSIER (chef de projet, SEAP), Nadia SQUALLI (adjointe au chef de service, SEAP). Les méta-analyses de ce rapport ont été réalisées avec le soutien statistique du Pr Michel CUCHERAT (PU-PH de Pharmacologie, faculté de médecine Laennec, Lyon).
Conflits d'intérêts	Les experts consultés dans ce rapport ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Ces déclarations sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts ainsi déclarés ont été considérés comme compatibles avec la participation des experts à ce travail.
Validation	Version du 16 février 2023

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – février 2023 – ISBN : 978-2-11-167594-0

Sommaire

Abréviations	4
1. Contexte	5
2. Périmètre et méthode d'évaluation	8
3. Intérêt diagnostique	18
4. Sécurité	52
5. Enjeux organisationnels	59
6. Préférences et attentes des patients	65
7. Conditions de réalisation	69
8. Positions professionnelles concernant les indications évaluées	82
Conclusions et perspectives	89
Table des annexes	92
Références bibliographiques	218
Consultations mises en œuvre	236

Abréviations

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
AH	Adénome hépatocellulaire
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
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

1. Contexte

Le Conseil national professionnel de radiologie (G4) a demandé à la HAS d'évaluer le bénéfice/risque de l'échographie de contraste du foie (ECUS) mise en œuvre pour caractériser des nodules tumoraux détectés de façon fortuite chez des adultes sans cirrhose ni cancer (objet de ce rapport) ou détectés lors du suivi de cirrhose (objet d'un 2nd rapport) (1, 2). La HAS doit apprécier à cette issue le bienfondé de l'inscription de cet acte à la CCAM afin d'en assurer la prise en charge par la collectivité (art. L.161-37 et 162-1-7 du code de la sécurité sociale).

- **La détection fortuite de lésions focales hépatiques constitue une circonstance fréquente de la pratique** : jusqu'à 10 à 30 % des explorations abdominales par imagerie pourraient en effet conduire à de telles découvertes, cette fréquence élevée pouvant être due à un recours croissant à des examens de plus en plus sensibles (3-14).
- **La première étape du diagnostic de tumeurs hépatiques de découverte fortuite vise à s'assurer de l'absence de maladie chronique avancée du foie (cirrhose) ou de cancer associé** ; dans le cas contraire, il convient de suivre une autre démarche que celle prise en compte dans ce rapport (figure 1 ; CDU-HGE, 2021 (15) ; CERF, 2019 (16)).
- La nature histologique des tumeurs de découverte fortuite détermine le protocole de soins proposé aux patients (approche conservatrice, surveillance, arrêt des contraceptifs, résection ? annexes 1 et 2) : **la caractérisation de ces tumeurs complète ainsi leur détection.**
- **Les tumeurs hépatiques détectées de façon fortuite en l'absence de cirrhose ou de cancer sont très majoritairement bénignes** et tout particulièrement suspectées comme telles si elles sont solitaires, de petite taille (< 2 cm) sans marqueurs tumoraux anormaux associés et si elles surviennent chez un sujet jeune¹. Il peut ainsi principalement s'agir de **kystes hépatiques** (≈ 5 % de la population générale), **d'hémangiomes** (0,5-5 %) ou, plus rarement, de **tumeurs hépatocytaires bénignes** qui présentent une forte prédisposition féminine (ratio 8 à 10/1) et se subdivisent en hyperplasie nodulaire focale (< 0,2-1 %) et en adénome (< 0,01-0,1 %) ; certains sous-types d'adénomes ont pour particularité de présenter un risque évolutif qui les expose à une possibilité de complications (hémorragie) ou de transformation maligne² ; il convient par conséquent de bien les différencier des autres types bénins afin d'en assurer une prise en charge adéquate (AFEF, 2020 (17) ; CERF, 2019 ; CDU-HGE, 2018 (18) ; EASL, 2016 (19)) (20-37). Très minoritairement, les tumeurs détectées de façon fortuite peuvent se révéler **malignes**³, impliquant alors des **métastases**⁴ ou en moindre mesure un **carcinome hépatocellulaire** (CHC) ou plus rarement encore un **cholangiocarcinome intra-hépatique**, ces deux cancers primitifs ne survenant que minoritairement en l'absence de maladie chronique et avancée du foie (TNCD, 2019 (38, 39) ; EASL, 2018 (40) ; AASLD, 2018 (41) ; (42-57)). D'autres tumeurs rares, bénignes ou malignes, sont également possibles (annexe 1).
- **La caractérisation de tumeurs hépatiques de découverte fortuite survenant sans cirrhose ni cancer vise à identifier la minorité d'entre elles qui sont associées à un risque évolutif afin d'éviter qu'elles n'évoluent sans traitement ni surveillance⁵ tout en évitant d'exposer la**

¹ Moins de 40 ans selon certains auteurs (5).

² Facteurs de risque principaux : sexe masculin, lésion > 5 cm, croissance exophytique, mutation β-caténine.

³ L'un des experts consultés a indiqué que chez l'adulte sans cirrhose ni cancer, environ 1 % des tumeurs hépatiques détectées de façon fortuite par échographie pourraient être malignes, et jusqu'à 3 % si on prend en compte le scanner ou l'IRM (cf. p 165).

⁴ Dans près de 25 % des cas, les métastases hépatiques pourraient être révélatrices du cancer primitif (CDU-HGE, 2021).

⁵ Bénéfice = éviter toute perte de chance pour les nodules malins ou adénomateux à risque.

majorité d'entre elles qui sont sans risque évolutif à un excès d'examens tout particulièrement invasifs. Cette caractérisation s'appuie dans cette logique en priorité sur des examens d'imagerie. L'analyse histologique, qui exige un prélèvement invasif⁶, est en corollaire réservée en 1^{ère} intention aux lésions accessibles que l'imagerie ne permet pas de caractériser avec certitude (lésions atypiques, sous-type d'adénome⁷), aux suspicions de métastases sans primitif connu⁸ et aux suspicions de tumeurs malignes primitives sur foie sain pour lesquelles une preuve histologique est toujours exigée⁹. Les examens d'imagerie contribuent ainsi à trier les indications d'analyse histologique qui reste la référence des types malins et des lésions atypiques chez les sujets sans cirrhose ni cancer ; les consensus en vigueur précisent à ce sujet que les caractérisations complexes¹⁰ et tout particulièrement les décisions d'analyse histologique doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée¹¹ (AFEF, 2020 ; EASL, 2016).

• **Diverses modalités d'imagerie permettent de caractériser les tumeurs hépatiques fortuites ; la mise en œuvre de tout ou partie de ces modalités suit une hiérarchie bien codifiée qui est guidée par une recherche de performances et de sécurité optimales** (figure 1) :

- **imagerie de 1^{ère} ligne** : la détection fortuite de tumeurs hépatiques qui sont le plus souvent asymptomatiques s'effectue par imagerie¹² et principalement par échographie ou scanner abdominal ; les kystes et hémangiomes typiques (< 3 cm), qui constituent les deux types lésionnels les plus fréquents, peuvent être caractérisés dès cette étape et sur foie sain (*i.e.*, en l'absence de cirrhose ou stéatose) par échographie sans produit de contraste ;
- **imagerie de 2^{ème} ligne** : lorsque l'examen d'imagerie initial ne permet pas de caractérisation certaine, un large consensus professionnel recommande de recourir en 2^{ème} ligne à un **examen qualifié de multiphasique car réalisé sans puis avec injection intraveineuse d'un produit de contraste et analyse d'au moins trois phases vasculaires hépatiques**¹³ (phases artérielle, portale et tardive ; AFEF (2020), ACR (2017, 2014) (5, 58), EASL (2016), ACG (2014) (59), SFR (2013) (60)) ; l'analyse morphologique complémentaire ainsi obtenue et surtout l'analyse multiphasique de la dynamique de prise de contraste doivent permettre de caractériser la tumeur examinée en comparant les modifications observées à des profils vasculaires de référence qui ont été définis par type lésionnel¹⁴ ; l'IRM avec produit de contraste à base de gadolinium extracellulaire¹⁵ et le scanner avec produit de contraste iodé, tous deux pris en charge par l'Assurance maladie, constituent les deux modalités les plus utilisées à cet effet¹⁶ ; toutes deux sont en effet en mesure d'explorer le foie dans son

⁶ Analyse histologique après ponction-biopsie ou après résection.

⁷ Suspicion d'adénome hépatocellulaire muté β -caténine ou non classé (« l'identification d'un AH avec activation de la β -caténine et sa distinction avec un AH inclassé ou un carcinome hépatocellulaire ne sont possibles par aucune technique d'imagerie », EASL, 2016 (19)) ; l'IRM est la seule modalité d'imagerie à permettre de caractériser les autres sous-types qui représentent près de 80 % des adénomes rencontrés (annexe 2).

⁸ Lors de suspicion de métastase, la CDU-HGE conditionne l'absence de biopsie à trois conditions : « la tumeur primitive est connue et récente (< 5 ans) ; les nodules hépatiques se sont clairement développés après le diagnostic de tumeur primitive ; leur aspect est hautement compatible avec le diagnostic ».

⁹ Contrairement au contexte de cirrhose, une tumeur primitive sur foie sain nécessite toujours une preuve histologique.

¹⁰ Nodules atypiques à l'imagerie injectée ou suspectés malins ou adénomateux à l'imagerie ou suspicion de type lésionnel rare.

¹¹ Spécialistes évoqués : hépato-gastroentérologue, oncologue, radiologue, chirurgien viscéral, anatomo-pathologiste.

¹² Cette détection fortuite s'effectue plus précisément par une modalité d'imagerie non multiphasique.

¹³ Examens avec acquisitions multiples réalisées aux temps sans injection, artériel, portal et tardif.

¹⁴ La séméiologie d'interprétation multiphasique est propre à chaque modalité d'imagerie. « La règle doit être qu'un seul de ces examens [multiphasiques] est suffisant sauf conclusion contraire argumentée » (CDU-HGE, 2018).

¹⁵ Extracellulaire exprimé ici par comparaison aux produits de contraste à base de gadolinium hépato-spécifique (*cf.* p 56).

¹⁶ Les volumes annuels précis d'IRM et de scanner multiphasiques du foie sont inconnus (absence de libellé spécifique).

ensemble ce qui leur permet de répondre à de larges indications¹⁷ ; elles améliorent également la capacité de détection de l'examen non injecté de 1^{ère} ligne et offrent la possibilité de caractériser simultanément plusieurs lésions hépatiques ; parmi ces deux modalités, **l'IRM avec gadolinium extracellulaire constitue**, du fait de son caractère non irradiant et de ses performances jugées supérieures, **la modalité d'imagerie multiphasique de référence pour caractériser les tumeurs bénignes typiques sans risque évolutif**¹⁸ ; ces types lésionnels étant majoritaires lors de lésion de découverte fortuite, l'IRM avec gadolinium extracellulaire constitue par conséquent la modalité multiphasique de 1^{ère} intention.

• **L'IRM et le scanner multiphasiques présentent plusieurs limites¹⁹ qui peuvent motiver le besoin d'une autre alternative d'imagerie comme intermédiaire avant toute éventuelle analyse histologique. L'échographie de contraste du foie (ECUS) a notamment été développée dans ce but au cours des deux dernières décennies.** Cette modalité multiphasique d'échographie nécessite une trentaine de minutes et s'appuie sur un produit de contraste vasculaire formé de microbulles d'un gaz fluoré. Le SonoVue® est le seul produit de ce type à être autorisé en France, et uniquement chez l'adulte pour ce qui concerne la caractérisation de lésions hépatiques (61-66). Ce produit est pris en charge par l'Assurance maladie depuis 2003 alors que l'acte d'ECUS ne fait l'objet d'aucun libellé à la CCAM et donc d'aucune valorisation, ce qui aurait pu en limiter la diffusion en France selon le G4 :

- **L'ECUS a pour atout** d'être associée à une résolution temporelle élevée qui pourrait lui permettre de compléter l'IRM de référence pour identifier notamment certains rehaussements artériels fugaces (*EFSUMB*, 2020 (67)) ; l'agent de contraste ultrasonore utilisé en France est en outre strictement vasculaire ce qui prévient toute diffusion interstitielle pouvant masquer, comme il est parfois le cas à l'IRM ou au scanner, l'objectivation d'un lavage tardif (68) ; l'ECUS a également pour atout d'être non irradiante ce qui pourrait en faire une alternative de choix au scanner lorsque l'IRM de référence ne peut pas être mise en œuvre ;
- **L'ECUS a en revanche pour limites** ses contre-indications au produit de contraste chez les patients présentant un état cardiopulmonaire instable, son accessibilité décrite comme possiblement limitée en date de ce rapport, son contenu non exhaustif dépendant des choix de l'opérateur, sa capacité à ne caractériser qu'au plus un à deux nodules au cours d'un même examen, son caractère potentiellement sous-optimal lors de lésions profondes ou de stéatose²⁰ ou encore son incapacité à préciser le sous-type d'adénomes (65, 69-71).

¹⁷ Détection et caractérisation de nodules sur l'ensemble du foie, sans limite de nombre ; analyse complète de la morphologie tumorale (localisation, nombre, taille, aspect) ; volumétrie hépatique (scanner) ; étude de la vascularisation portale et sus-hépatique ou du retentissement sur les voies biliaires ± bilan d'extension extra-hépatique.

¹⁸ Tumeurs bénignes concernées : kystes hépatiques, hémangiomes, hyperplasies nodulaires focales (HNF) et adénome inactivé HNF-1 α (après discussion en RCP pour ce dernier type) ; l'analyse histologique reste ici la référence de caractérisation des lésions atypiques à l'imagerie, des lésions malignes primitives et autres sous-types d'adénomes (AFE, 2020).

¹⁹ Examens contre-indiqués, non concluants ou difficile d'accès (délai d'attente) (1).

²⁰ Selon le G4, absence de rehaussement significatif pour près de 5 % des sujets explorés.

2. Périmètre et méthode d'évaluation

2.1	Périmètre général	p 8
2.2	Méthode générale	p 10
2.3	Problématique médicale liée à chaque indication	p 11
2.4	Synthèse	p 17

2.1. Périmètre général

2.1.1. Indications à évaluer

• La demande du Conseil professionnel de radiologie (G4), l'analyse du contexte de soins et les consultations professionnelles mises en œuvre lors de la phase de cadrage (1) ont permis d'identifier **trois indications d'ECUS à évaluer**, toutes fonction de contraintes ou limites variées portant sur l'IRM de référence avec produit de contraste gadoliné (figure 1). Ce rapport évalue ainsi la **balance bénéfice/risque d'une ECUS** prescrite pour caractériser des nodules hépatiques détectés de façon fortuite par un examen d'imagerie²¹ auprès d'adultes sans cirrhose ni cancer²² afin de :

1. **remplacer une IRM contre-indiquée** (question 1, Q1) ;
2. **se substituer à une IRM dont le délai d'attente serait jugé excessif** (Q2) ;
3. **compléter une IRM non concluante** (Q3).

2.1.2. Objectifs et enjeu d'évaluation

- Les trois principaux objectifs de ce rapport sont : **i)** préciser la balance bénéfices/risques comparative de l'ECUS afin de clarifier sa place au sein des stratégies de caractérisation en contexte de nodule de découverte fortuite ; **ii)** définir les conditions de réalisation de cet acte ; et **iii)** apprécier à partir de ces éléments le bien-fondé de son inscription à la CCAM.
- Selon le G4, cette inscription pourrait renforcer l'accessibilité à l'ECUS en France en augmentant le volume d'ECUS de 12 000 à près de 21 000 actes par an, toutes indications confondues²³.

2.1.3. Cibles

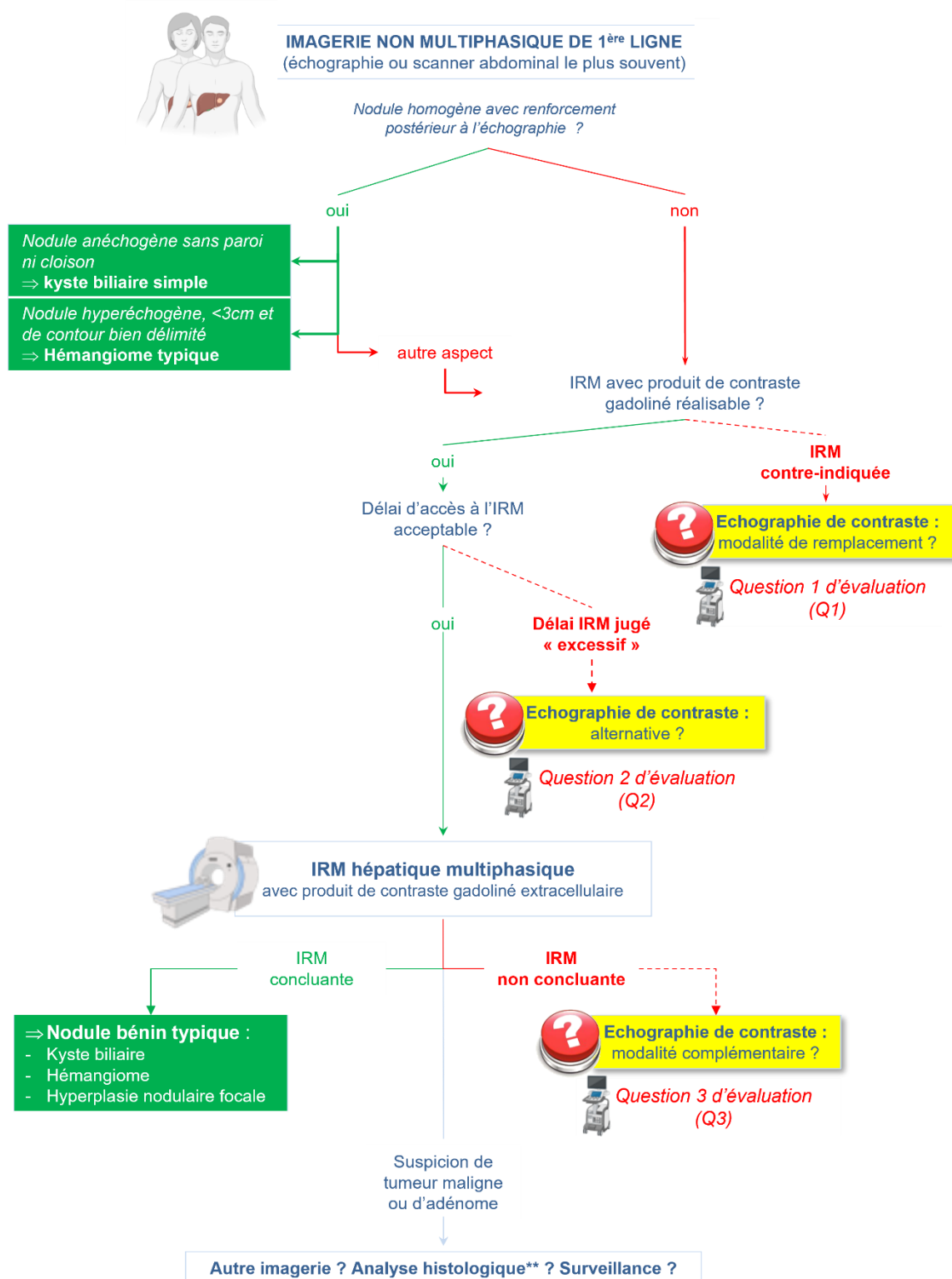
- **Patients** concernés par la caractérisation de nodules hépatiques de découverte fortuite.
- **Professionnels de santé** de spécialités diverses impliqués par cette démarche, à savoir radiologues, hépato-gastroentérologues/oncologues, anatomo-pathologistes, chirurgiens viscéraux, médecins généralistes et manipulateurs en électroradiologie médicale.
- **Industriels** impliqués par la distribution du SonoVue® en France (*Bracco Imaging*®) ou impliqués par la distribution de modules « produit de contraste » des échographes.

²¹ Examen d'imagerie non multiphasique impliquant le plus souvent l'échographie voire le scanner abdominal.

²² Sujet adulte présentant notamment d'éventuels marqueurs tumoraux normaux.

²³ Actes impliquant en France une centaine de centres selon le G4 (précision issue de sa demande d'évaluation).

Suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte*



*: nodule hépatique détecté de façon fortuite, absence d'hépatopathie chronique, absence d'antécédent de cancer, marqueurs tumoraux éventuels normaux.

** : décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (AFEF, 2020).

Figure 1. Indications de l'ECUS à évaluer au sein de la stratégie diagnostique en vigueur.

2.2. Méthode générale

• Ce rapport applique la méthode d'évaluation des actes professionnels de la HAS : il associe ainsi une analyse des essais publiés au recueil de l'opinion d'experts et de parties prenantes impliquant professionnels et patients concernés (72).

2.2.1. Recherche systématique et analyse des faits publiés

- Une large recherche bibliographique systématique a été mise en œuvre en ciblant toute la période de développement de l'ECUS (01/2000-12/2022) ; les modalités de cette recherche et de la sélection associée sont détaillées par indication dans la suite de ce rapport (annexes 3 à 11).
- L'intérêt diagnostique de l'ECUS a été estimé dès que possible²⁴ par méta-analyse, en respect des standards internationaux en vigueur (*Cochrane*, *Eunetha*, *PRISMA-DTA*, *QUADAS 2*) ; les méthodes utilisées sont détaillées par indication dans la suite de ce rapport (annexe 4).
- L'impact organisationnel de l'ECUS a été évalué en appliquant la méthode dédiée de la HAS (73).

2.2.2. Recueil de l'opinion d'experts et de parties prenantes

• Durant cette évaluation, des **professionnels de santé**²⁵ ont été sollicités comme experts ou parties prenantes²⁶ du diagnostic de nodules hépatiques afin de recueillir leurs opinions argumentées. Ces consultations ont contribué à préciser les recommandations publiées ainsi qu'à interpréter les essais analysés (exhaustivité, validité/représentativité, taille d'effet) en les replaçant notamment dans le contexte de pratique français. Plusieurs **associations de patients** ont également apporté leur contribution mais aucun patient n'a répondu aux appels à candidature publiés (tableau 1 ; cf. p 236).

Tableau 1. Consultations de professionnels et d'associations de patients mises en œuvre.

Experts consultés	Parties prenantes consultées
Radiologue	CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4)
Hépto-gastroentérologue, oncologue digestif	CNP d'hépto-gastroentérologie (CNP HGE)
Anatomo-pathologiste	CNP des pathologistes (CNP Path)
Chirurgien viscéral	CNP de chirurgie viscérale et digestive (CNP-CVD)
Manipulateur en électroradiologie	CNP des manipulateurs d'électroradiologie médicale (CNP MEM)
	Transhépate (fédération des malades et transplantés hépatiques)
	SOS hépatites (fédération hépatites et maladies du foie)
	Le Lien (en réponse à la sollicitation de France Assos Santé)

2.2.3. Processus de validation

• Les faits analysés et opinions recueillies durant cette évaluation ont été réunis et structurés dans ce rapport. Celui-ci a alors été examiné par la Comité préfigurateur d'évaluation des technologies à visée diagnostique avant d'être validé par le Collège qui a formulé l'avis de la HAS.

²⁴ Identification de plus de trois essais répondant aux critères de sélection formulés.

²⁵ Le Collège de la médecine générale (CMG) n'a pas souhaité participer à l'évaluation de ce sujet.

²⁶ Conformément au décret n°2013-413 (JORF n°0116 du 22 mai 2013).

2.3. Problématique médicale liée à chaque indication

2.3.1. ECUS mise en œuvre en 2^{ème} ligne de caractérisation

2.3.1.1. ECUS remplaçant une IRM contre-indiquée (Q1)

<i>Indication à évaluer</i>	➔ ECUS mise en œuvre lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez un adulte sans cirrhose ni cancer²⁷ à la place d'une IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire contre-indiquée. • Cette évaluation doit préciser la place de l'ECUS et plus largement la stratégie de caractérisation à privilégier lors de contre-indication à l'IRM, cette circonstance n'étant pas explicitement abordée dans les recommandations en vigueur (AFEF, 2020) ; les contre-indications à l'IRM légitimant ce questionnement doivent être par la même rappelées²⁸ (Q1d).
<i>Fonction diagnostique attendue</i>	• Dans cette indication (Q1), un recours en 2^{ème} ligne à l'ECUS pourrait permettre (figure 2) : – de mettre fin aux démarches de caractérisation des nodules jugés bénins et associés à un type lésionnel sans risque évolutif, étant attendu que ces types soient ici majoritaires ; – d'orienter les autres nodules notamment vers une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de décider d'éventuels compléments de caractérisation immédiats ou différés²⁹.
<i>Comparateur</i>	• Scanner avec agent de contraste iodé, s'agissant là de la seule autre modalité d'imagerie multiphasique envisageable pour remplacer l'IRM de référence contre-indiquée.
<i>Bénéfices attendus de l'ECUS</i>	• A cette place, l'ECUS pourrait permettre de limiter la perte de chance diagnostique induite par la contre-indication à l'IRM (Q1a) et ce de manière non irradiante et non invasive (Q1b) : – elle doit caractériser pour ce faire une proportion significative des lésions indéterminées à l'imagerie initiale en identifiant correctement leur caractère bénin ou malin et en précisant autant que possible leur type lésionnel (ECUS : examen multiphasique valide ?) ; – elle doit présenter au-delà des performances de caractérisation supérieures à celles du scanner (ECUS : meilleure alternative multiphasique à l'IRM contre-indiquée ?). • La priorité pourrait être donnée ici à la sensibilité de caractérisation par ECUS de la malignité des lésions (Se) sous réserve de ne pas induire en contrepartie un excès de faux positifs (valeur prédictive positive (VPP) acceptable³⁰) : – le risque de malignité des nodules de découverte fortuite chez l'adulte sans cirrhose ni cancer serait faible à très faible³¹ mais pour autant jugé suffisamment élevé pour justifier d'un processus de caractérisation ; la finalité et donc priorité de cette démarche consiste par conséquent à ne pas omettre la malignité des lésions examinées ; – dans ce même sens, l'omission de lésions malignes (faux négatifs) pourrait exercer des conséquences médicalement plus graves (perte de chance par défaut ou retard de traitement) que celles associées aux lésions bénignes qualifiées à tort de malignes (faux positifs source d'examen non pertinents et possiblement invasifs (analyse histologique)).

²⁷ Sujet adulte sans cirrhose ni cancer présentant une lésion tumorale hépatique découverte de façon fortuite mais non caractérisée par une modalité d'imagerie non multiphasique de 1^{ère} ligne (le plus souvent échographie ou scanner abdominal).

²⁸ Nature, fréquence des contre-indications à l'IRM à prendre en compte à clarifier (cf. p 85).

²⁹ Compléments possibles de caractérisation : scanner en cas d'exploration hépatique globale requise lors de suspicion de nodule malin et avant toute analyse histologique ? Analyse histologique pour lever une incertitude de caractérisation ou comme référence de caractérisation des tumeurs malignes primitives du foie en l'absence de cirrhose ? Surveillance ?

³⁰ La valeur prédictive positive quantifie la part de lésions malignes parmi les lésions qualifiées comme telles par l'ECUS ; cet indice estime en d'autres termes le niveau de risque de malignité des lésions qui pourraient être adressées en RCP après « ECUS positive » ; il contribue ainsi à apprécier la balance bénéfice/risque notamment d'une éventuelle analyse histologique (figure 2).

³¹ L'un des experts consultés a indiqué que chez l'adulte sans cirrhose ni cancer, et à l'examen de 1^{ère} ligne, environ 1 % des tumeurs hépatiques détectées de façon fortuite par échographie pourraient être malignes, et jusqu'à 3 % si on prend en compte le scanner ou l'IRM (cf. p 165).

<i>Risques et limites potentiels de l'ECUS</i>	• Le produit de contraste injecté lors d'ECUS peut être source d'effets indésirables dont la fréquence et gravité doivent être comparées à ceux du produit iodé associé au scanner (Q1b). • Dans certains territoires sanitaires, l'accessibilité à l'ECUS pourrait être limitée et potentiellement moindre que celle du scanner (Q1c).
<i>Questionnements à évaluer</i>	• Lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne de découverte fortuite chez l'adulte et pour remplacer une IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire contre-indiquée (Q1) : – Intérêt diagnostique de l'ECUS (Q1a) : • Une ECUS prescrite en 2^{ème} ligne pourrait-elle permettre de réduire la part de lésions indéterminées en caractérisant correctement leur nature (maligne/bénigne, critère principal) voire leur type lésionnel³² (critère secondaire) ? • Ces capacités de caractérisation de l'ECUS sont-elles supérieures à celles du scanner multiphasique avec produit de contraste iodé ? – Sécurité (Q1b) : au-delà de son caractère non irradiant, l'ECUS pourrait-elle induire de moindres effets indésirables que le scanner avec produit de contraste iodé³³ ? – Contexte organisationnel (Q1c) : l'ECUS et le scanner multiphasique sont-ils associés dans cette indication à des délais d'attente différents ? La mise en œuvre d'une ECUS implique-t-elle par ailleurs de moindres contraintes organisationnelles³⁴ ? – Conditions de réalisation spécifiques³⁵ (Q1d) : en cas d'intérêt comparatif favorable (Q1a-b-c), quelles contre-indications à l'IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire (nature, fréquence) et quels caractères de nodules de découverte fortuite³⁶ pourraient justifier de recourir à une ECUS dans cette indication ?

³² Deux classements attendus : classement binaire (malin vs bénin) puis multiclasse établi par type lésionnel.

³³ Nature, fréquence et conséquences médicales des effets indésirables à évaluer.

³⁴ Durée de réalisation, environnement requis, accessibilité, effectifs et qualification des opérateurs requis, ...

³⁵ Les conditions de réalisation spécifiques de cette 1^{ère} indication sont à évaluer en complément des conditions de réalisation générale de l'ECUS (*i.e.*, conditions communes aux trois indications évaluées). Il convient pour ce faire d'évaluer les questions suivantes en contexte général de suspicion de tumeur hépatique bénigne (Q1, Q2, Q3) : quelles conditions d'administration du SonoVue[®] doivent être respectées ? Quelles doivent être la qualification et la formation des opérateurs ? Quelles exigences techniques échographiques doivent être satisfaites ? Quels principes clés d'interprétation doivent être pris en compte ? Quel contenu minimal convient-il d'associer au compte-rendu d'examen ? Ces conditions de réalisation générale font l'objet d'une partie spécifique de ce rapport (partie 7, *cf.* p 69).

³⁶ Nombre, taille, échogénicité, localisation ? Types lésionnels suspectés à l'imagerie non injectée initiale ?

2.3.1.1. ECUS mise en œuvre en alternative à une IRM difficile d'accès (Q2)

Indication à évaluer	➔ ECUS mise en œuvre lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez un adulte sans cirrhose ni cancer³⁷ en alternative à une IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire difficile d'accès. • Cette indication concerne les territoires sanitaires où l'offre IRM est en tension ; le délai d'accès à l'IRM à partir duquel ce raisonnement pourrait s'appliquer doit être clarifié (Q2d).
Fonction diagnostique attendue	• Dans cette indication (Q2), l'ECUS de 2^{ème} ligne pourrait permettre (figure 2) : – de mettre fin aux démarches de caractérisation des nodules jugés bénins et associés à un type lésionnel sans risque évolutif, étant attendu que ces types soient ici majoritaires ; – d'orienter les autres nodules notamment vers une réunion de concertation pluridisciplinaire afin de décider d'éventuels compléments de caractérisation immédiats ou différés.
Comparateurs	• Principal : IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire, référence multiphasique recommandée en 1^{ère} intention après imagerie de détection non concluante. • Secondaire : scanner avec produit de contraste iodé comme autre alternative multiphasique.
Bénéfices attendus de l'ECUS	• Pour les territoires où l'offre IRM est en tension, un recours alternatif à l'ECUS pourrait : – réduire sans perte de chance diagnostique³⁸ (Q2a) le délai de caractérisation (Q2c) pour limiter l'anxiété des patients et prévenir tout retard de traitement de la minorité de nodules malins attendus auprès d'adultes sans cirrhose ni cancer ; – réduire le volume de prescriptions d'IRM multiphasiques afin d'en diminuer, secondairement et plus hypothétiquement³⁹, le délai global d'attente.
Risques et limites potentiels de l'ECUS	• Le SonoVue® injecté lors d'ECUS peut être source d'effets indésirables qu'il convient de comparer à ceux associés au gadolinium (IRM) ou aux produits iodés (scanner ; Q2b). • Dans certains territoires, l'accessibilité à l'ECUS pourrait être limitée comme pour l'IRM (Q2c) ; ce recours à l'ECUS pourrait en outre complexifier la stratégie de caractérisation et augmenter la part de sujets soumis à plus d'une modalité d'imagerie multiphasique⁴⁰ (Q2c).
Questionnements à évaluer	• Lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne de découverte fortuite chez l'adulte et en alternative à une IRM avec gadolinium extracellulaire d'accès difficile (Q2) : – Intérêt diagnostique d'ECUS (Q2a) : • Une ECUS prescrite en 2^{ème} ligne pourrait-elle permettre de réduire la part de lésions indéterminées en caractérisant correctement leur nature (maligne/bénigne, critère principal) voire leur type lésionnel (critère secondaire) ? • Ces capacités de caractérisation de l'ECUS sont-elles comparables à celles de l'IRM multiphasique avec gadolinium et supérieures à celles du scanner avec produit iodé ? – Sécurité (Q2b) : l'ECUS pourrait-elle induire de moindres effets indésirables que l'IRM avec gadolinium extracellulaire et que le scanner avec produit de contraste iodé ? – Contexte organisationnel (Q2c) : l'ECUS a-t-elle démontré, par rapport à l'IRM et idéalement en France, sa capacité à réduire le délai de caractérisation de nodules de découverte fortuite ? – Conditions de réalisation spécifiques³⁵ (Q2d) : en cas d'intérêt comparatif favorable (Q2a-b-c), quelles contraintes et notamment quel délai d'attente d'IRM et quels caractères de nodules de découverte fortuite pourraient justifier de recourir à une ECUS dans cette indication ?

³⁷ Sujet présentant une lésion tumorale hépatique découverte de façon fortuite mais non caractérisée par une modalité d'imagerie non multiphasique de première ligne.

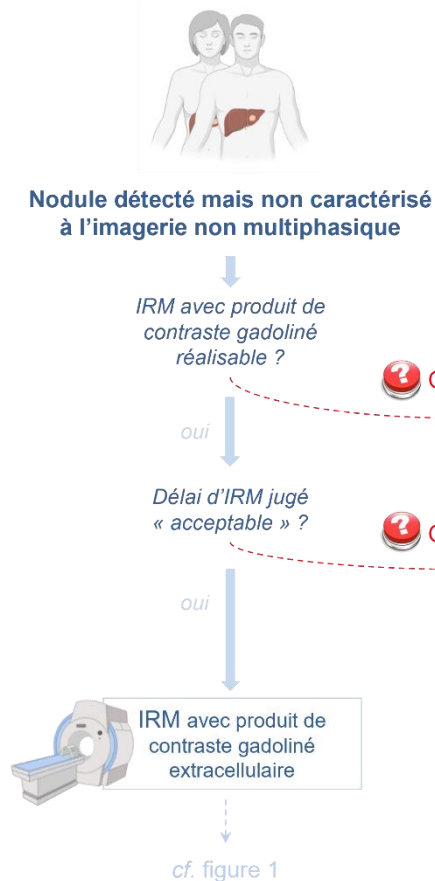
³⁸ Défaut de sensibilité de l'ECUS (vs IRM) pour caractériser la malignité des lésions.

³⁹ La réduction des indications d'IRM hépatique peut-elle suffire à réduire le délai global d'attente d'IRM ?

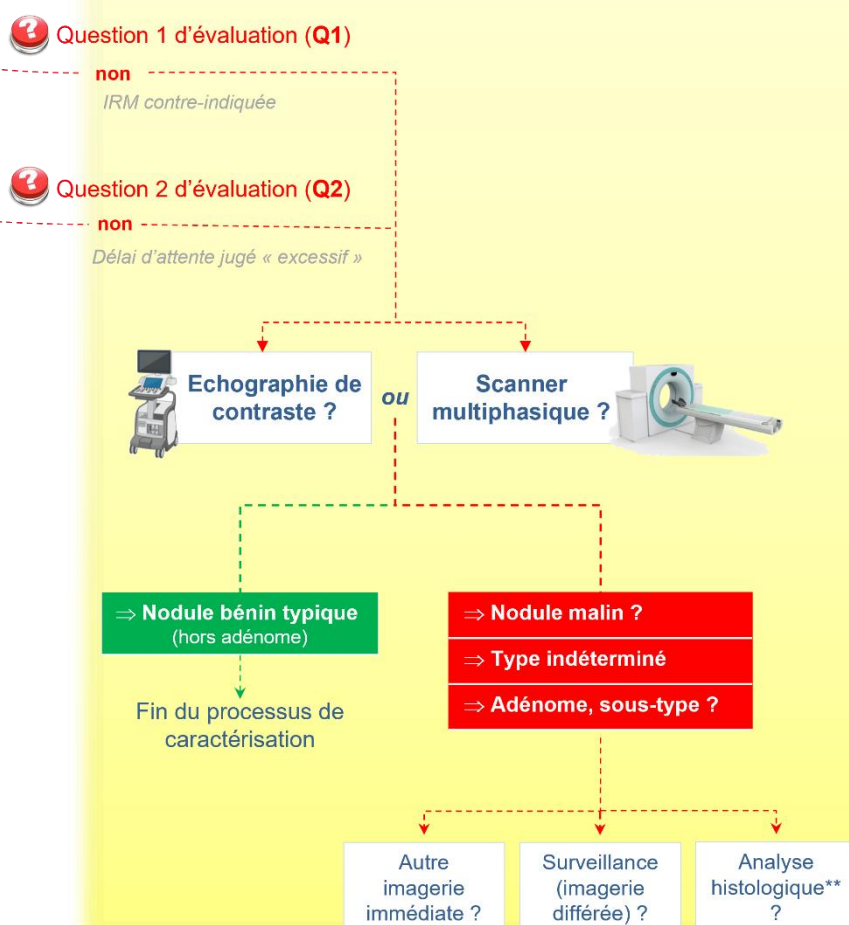
⁴⁰ « La règle doit être qu'un seul de ces examens [multiphasiques] est suffisant sauf conclusion contraire argumentée », (CDU-HGE, 2019) (16).

Suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte*

STRATEGIE ACTUELLE



STRATEGIE A EVALUER



*: nodule hépatique détecté de façon fortuite, absence d'hépatopathie chronique, absence d'antécédent de cancer, marqueurs tumoraux éventuels normaux.

** : décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (AFEF, 2020).

Figure 2. Stratégie de caractérisation par ECUS à évaluer lors d'IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire contre-indiquée (Q1) ou difficile d'accès (Q2).

2.3.2. ECUS comme complément de caractérisation⁴¹ de 3^{ème} ligne

Indication à évaluer	➔ ECUS mise en œuvre lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez un adulte sans cirrhose ni cancer⁴² en complément d'une IRM avec gadolinium extracellulaire non concluante. • Cette indication cible tout particulièrement les tumeurs hépatocytaires d'allure bénigne qui n'ont pas pu être différenciées à l'IRM, et notamment les hyperplasies nodulaires focales (HNF) de moins de 3 cm pour lesquelles certains signes typiques pourraient manquer à l'IRM et être davantage retrouvés à l'ECUS grâce à sa résolution temporelle élevée (cf. p 7).
Fonction diagnostique attendue	• Dans cette indication (Q3), un recours en 3^{ème} ligne à l'ECUS pourrait permettre (figure 3) : – de mettre fin aux démarches de caractérisation des nodules jugés bénins et associés à un type lésionnel sans risque évolutif, étant attendu que ces types soient ici majoritaires ; – d'orienter les autres nodules notamment vers une réunion de concertation pluridisciplinaire afin de décider d'éventuels compléments de caractérisation immédiats ou différés.
Comparateurs ⁴³	• IRM avec gadolinium hépato-spécifique (IRM-HS), alternative tout particulièrement discutée lors de suspicion de tumeur hépatocellulaire d'allure bénigne (HNF vs adénome ?). • Analyse histologique (ponction-biopsie ou résection).
Bénéfices attendus de l'ECUS	• Dans cette indication, une ECUS de 3^{ème} ligne pourrait permettre de limiter, sans perte de chance par rapport à ses comparateurs (Q3a) et de manière non invasive (vs analyse histologique, Q3b) et potentiellement plus rapide (vs IRM -HS, Q3c) la part de nodules bénins sans risque évolutif n'ayant pas été caractérisés comme tels afin d'éviter de les soumettre à des procédures de biopsie ou de surveillance.
Risques et limites potentiels de l'ECUS	• Le SonoVue® injecté lors d'ECUS peut induire des effets indésirables devant être comparés à ceux du produit de contraste injecté lors d'IRM-HS (Q3b). • Dans certains territoires sanitaires, l'accessibilité à l'ECUS pourrait être limitée (Q3c).
Questionnements à évaluer	• Lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne de découverte fortuite chez l'adulte et en complément d'une IRM avec gadolinium extracellulaire non concluante (Q3) : – Q3a, intérêt diagnostique : • La mise en œuvre d'une ECUS en 3^{ème} ligne pourrait-elle permettre de réduire la part de nodules bénins non caractérisés comme tels ? • Ces capacités de caractérisation de l'ECUS sont-elles comparables à celles de l'IRM avec gadolinium hépato-spécifique ainsi qu'à celles de l'analyse histologique ? – Sécurité (Q3b) : l'ECUS pourrait-elle induire de moindres effets indésirables que l'IRM avec gadolinium hépato-spécifique ou que les procédures de prélèvement nécessaires aux analyses histologiques ? – Contexte organisationnel (Q3c) : l'ECUS et l'IRM avec produit hépato-spécifique sont-elles associées dans cette indication à des délais d'attente différents ? La mise en œuvre d'une ECUS implique-t-elle par ailleurs de moindres contraintes organisationnelles⁴⁴ ? – Conditions de réalisation spécifiques⁴⁵ (Q3d) : en cas d'intérêt comparatif favorable (Q3a-c), quels aspects atypiques de nodules à l'IRM avec gadolinium extracellulaire⁴⁵ pourraient justifier de recourir à une ECUS dans cette indication ?

⁴¹ 1^{ère} ligne : imagerie non injectée ayant détecté un nodule de façon fortuite ; 2^{ème} ligne : IRM avec gadolinium non concluante.

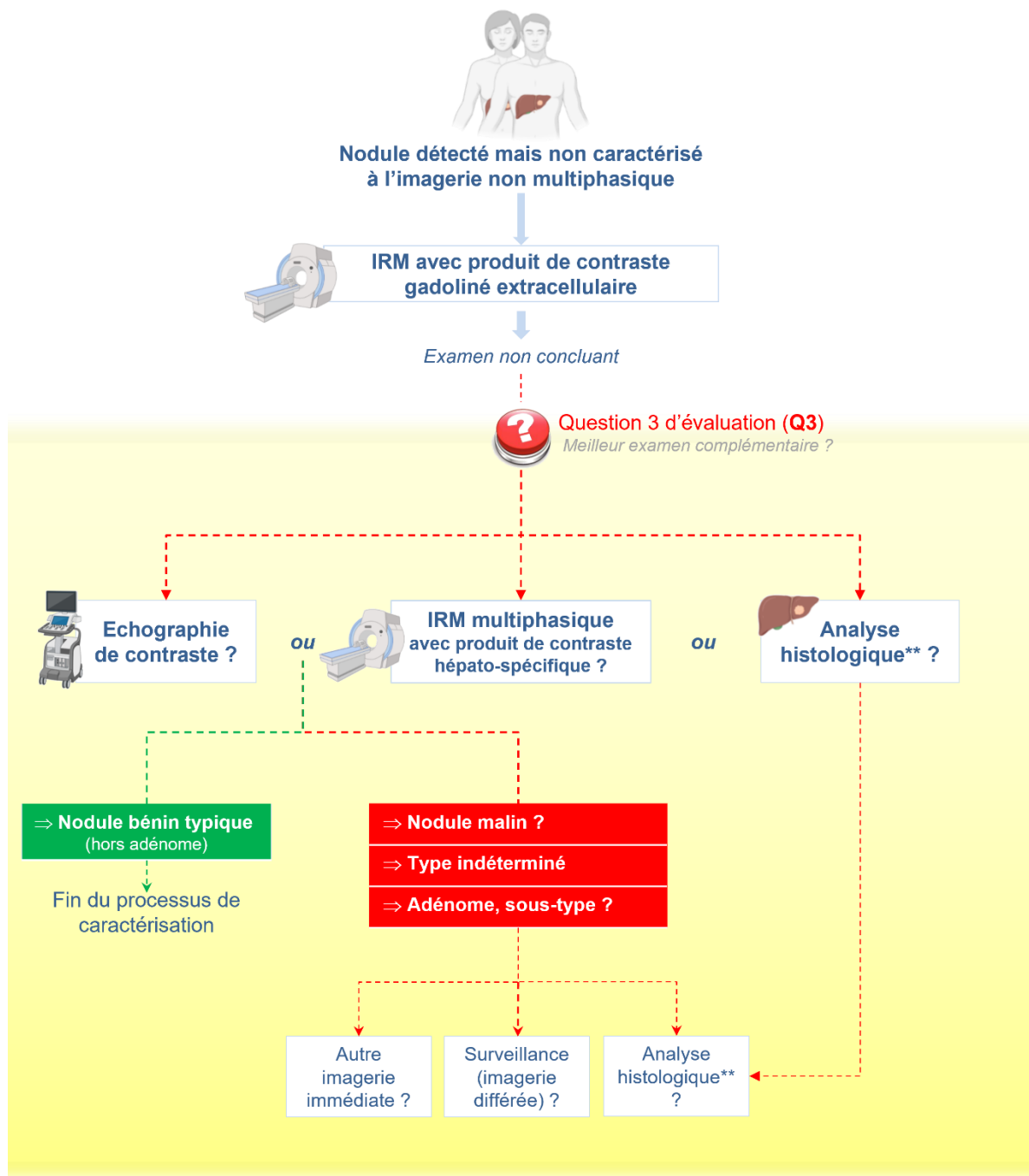
⁴² Sujet présentant une lésion tumorale hépatique découverte de façon fortuite mais non caractérisée par une modalité d'imagerie non multiphasique de première ligne.

⁴³ Les consultations professionnelles réalisées lors du cadrage ont écarté le scanner des comparateurs de cette indication.

⁴⁴ Durée de réalisation, environnement requis, accessibilité, effectifs et qualification des opérateurs requis, ...

⁴⁵ Nombre, taille, échogénicité, localisation ? Type lésionnel suspecté à l'imagerie non injectée initiale ?

Suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte*



*: nodule hépatique détecté de façon fortuite, absence d'hépatopathie chronique, absence d'antécédent de cancer, marqueurs tumoraux éventuels normaux.

** : la décision d'analyse histologique est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (AFEF, 2020).

Figure 3. Stratégie de caractérisation par ECUS à évaluer lors d'IRM non concluante (Q3).

2.4. Périmètre et méthode d'évaluation : synthèse

- Ce rapport vise à **préciser la place de l'ECUS au sein de la stratégie de caractérisation**⁴⁶ **mise en œuvre lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte**⁴⁷ (figure 4) :
 - cette place doit être identifiée : *i)* par comparaison aux examens actuellement mis en œuvre (IRM/scanner multiphasiques, analyse histologique) ; *ii)* en couplant l'analyse des essais publiés au recueil de l'opinion des professionnels et patients concernés ; *iii)* dans **trois indications** où l'IRM avec gadolinium extracellulaire de référence est contre-indiquée (Q1), difficile d'accès (Q2) ou non concluante (Q3) ;
 - la balance bénéfice/risque de l'ECUS dans ces indications doit être appréciée à partir de **cinq champs d'évaluation** ciblant *i)* son intérêt diagnostique (partie 3 de ce rapport), *ii)* sa sécurité (partie 4), *iii)* ses enjeux organisationnels (partie 5), *iv)* ses autres enjeux pour le patient (partie 6) et *v)* ses conditions de réalisation (formation opérateur, exigences techniques, ... ; partie 7).

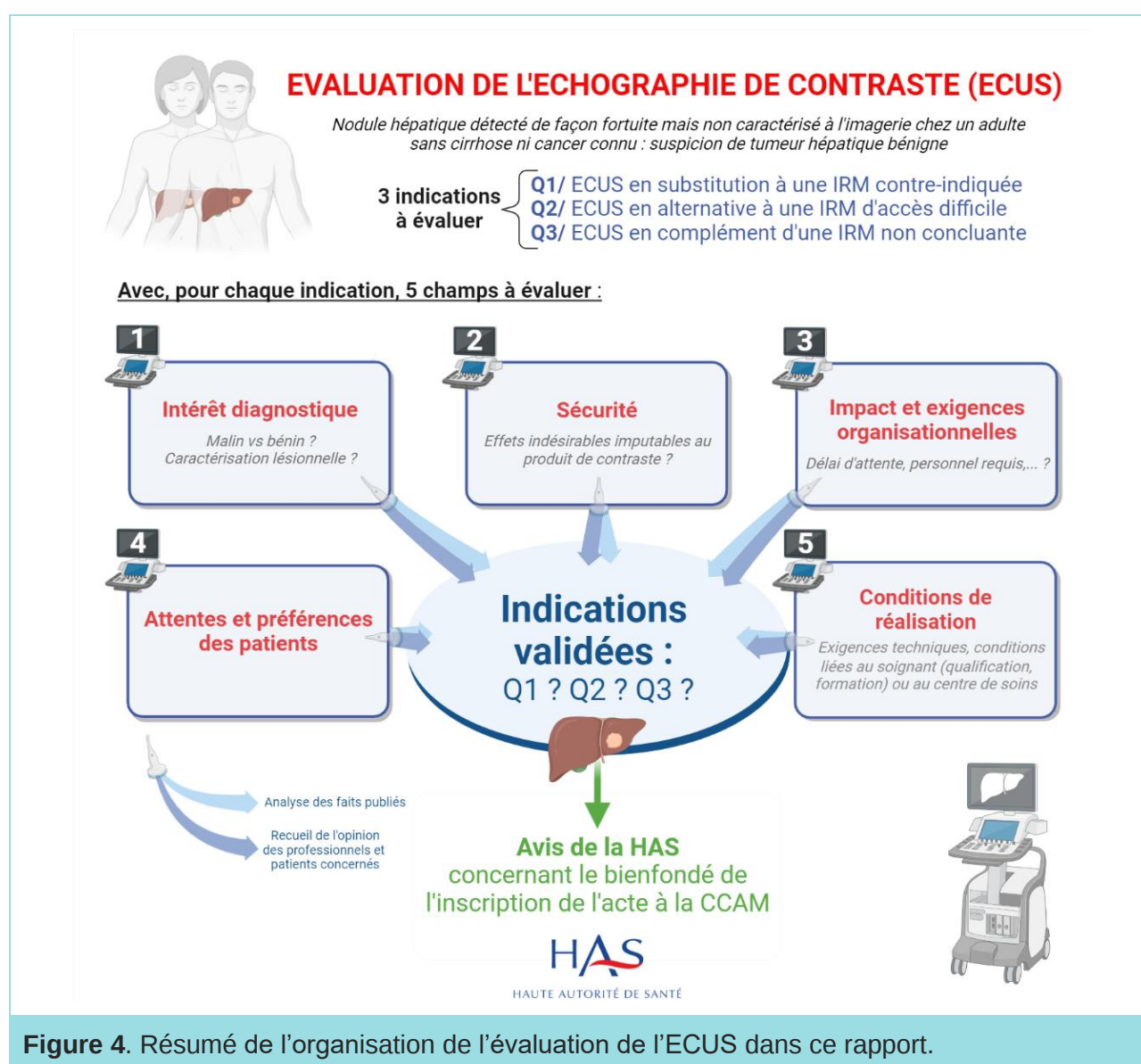


Figure 4. Résumé de l'organisation de l'évaluation de l'ECUS dans ce rapport.

⁴⁶ Deux questionnements de caractérisation soulevés : malin vs bénin ? type lésionnel ?

⁴⁷ Nodule découvert de façon fortuite mais non caractérisé par imagerie non multiphasique en l'absence de cirrhose ou cancer.

3. Intérêt diagnostique

3.1	ECUS mise en œuvre en 2^{ème} ligne (Q1a, Q2a)	p 19
	3.1.1/ Questionnement à évaluer : rappel	p 19
	3.1.2/ Méta-analyse des essais publiés	p 19
	Méthode	p 19
	Essais sélectionnés	p 22
	Critère principal : caractérisation de la malignité des lésions	p 26
	<i>Sensibilité/spécificité d'ECUS</i>	p 26
	<i>Gain diagnostique vis-à-vis de l'examen de 1^{ère} ligne</i>	p 30
	<i>Comparaisons directes à l'IRM et au scanner</i>	p 31
	Critères secondaires : caractérisation du type lésionnel	p 32
	3.1.3/ Modélisation de l'orientation diagnostique attendue après une ECUS	p 37
3.2	ECUS mise en œuvre en 3^{ème} ligne (Q3a)	p 40
	3.2.1/ Questionnement à évaluer : rappel	p 40
	3.2.2/ Evaluation des essais publiés	p 40
	Méthode	p 40
	Résultats : ECUS vs IRM avec produit de contraste hépato-spécifique	p 41
	Résultats : ECUS vs analyse histologique	p 45
3.3	Opinions externes	p 48
	3.3.1/ Opinions publiées	p 48
	3.3.2/ Opinions recueillies (experts, parties prenantes)	p 50

3.1. ECUS prescrite en 2^{ème} ligne (Q1a, Q2a)

3.1.1. Questionnement à évaluer : rappel⁴⁸

Si une ECUS venait à être mise en œuvre lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte sans cirrhose ni cancer⁴⁹ à la place d'une IRM avec gadolinium extracellulaire contre-indiquée (Q1) ou difficile d'accès (Q2) :

1) Pourrait-elle permettre de réduire la part de lésions indéterminées en caractérisant correctement leur nature (sensibilité/spécificité maligne/bénigne, critère principal) voire leur type lésionnel⁵⁰ (sensibilité par type lésionnel, critère secondaire) ?

2) Ces capacités de caractérisation de l'ECUS sont-elles comparables à celles de l'IRM avec gadolinium extracellulaire qu'elle pourrait remplacer et supérieures à celles du scanner avec produit de contraste iodé qui pourrait être l'autre alternative envisageable ?

3.1.2. Méta-analyse des essais publiés

3.1.2.1. Méthode

► Recherche et sélection bibliographique

- **Sources.** La sensibilité de recherche bibliographique a été optimisée en ciblant (annexe 3) :
 - toute la période de développement de l'ECUS (01/01/2000-06/12/2022) ;
 - les bases *Medline*, *Cochrane Library*, *CRD databases* et *Prospero* ;
 - les publications émises en anglais, français ou allemand ;
 - les références citées par les revues systématiques identifiées, par les essais inclus ainsi que celles mentionnées par les professionnels consultés ; les présentations en congrès⁵¹ et les publications de 32 sites internet professionnels et institutionnels (littérature grise).

• **Amendement apporté au protocole.** Les critères définis lors du cadrage en accord avec les professionnels prévoyaient de ne sélectionner que les essais dont les sujets présentaient des nodules hépatiques détectés de façon fortuite en l'absence de cirrhose ou de cancer (contexte cible de ce rapport). Seuls deux essais de ce type ont pu être identifiés, observant à cette occasion que de nombreux autres essais avaient privilégié le recrutement de populations mixtes (nodules détectés de façon fortuite ou lors du suivi de cirrhose et/ou de cancer). Il a dès lors été décidé d'élargir la sélection à ces essais ; cet amendement permet de s'adapter aux pratiques prédominantes de recherche clinique mais il expose en contrepartie cette évaluation à un risque accru d'incertitude (risque accru d'hétérogénéité source d'imprécision ; applicabilité incertaine des estimations réunies) (74).

⁴⁸ Ne figure ici qu'un rappel de la problématique d'évaluation qui a été préalablement détaillée et justifiée (cf. p 11-14).

⁴⁹ Sujet adulte sans cirrhose ni cancer présentant une lésion tumorale hépatique découverte de façon fortuite mais non caractérisée par une modalité d'imagerie non multiphasique de 1^{ère} ligne (le plus souvent échographie ou scanner).

⁵⁰ Deux classements attendus : classement binaire (maligne vs bénin) et multiclasse établi par type lésionnel.

⁵¹ *European Congress of Radiology, 2020 (European Society of Radiology, ESR).*

• Critères de sélection bibliographique

<i>Publications cible</i>	• Essai diagnostique transversal ⁵² ou méta-analyse actualisée ⁵³ ayant inclus ce type d'essai.
<i>Populations cible</i>	• Sujets adultes non exclusivement suivis pour cirrhose ou cancer présentant des lésions focales hépatiques non traitées, préalablement détectées par une modalité d'imagerie non multiphasique et n'ayant pas été présélectionnées selon leur type histologique ou échogénicité.
<i>Examen évalué</i>	• Echographie de contraste du foie (ECUS) réalisée à l'aide d'un agent de contraste de 2 ^{de} génération ⁵⁴ et interprétée sans assistance informatique à partir d'une analyse morphologique bidimensionnelle des trois phases vasculaires ⁵⁵ .
<i>Référence</i>	• Vérification systématique ⁵⁶ par analyse histologique, IRM et/ou scanner multiphasique.
<i>Comparateurs</i>	• Scanner multiphasique avec produit de contraste iodé (Q1, Q2) et/ou IRM multiphasique avec produit de contraste gadoliné extracellulaire (Q2).
<i>Critères minimaux</i>	• Sensibilité, spécificité <i>per</i> lésion de malignité (malin (sensibilité) vs bénin ; données nécessaires au calcul de ces indices diagnostiques devant être précisées dans l'essai publié).

► Protocole de méta-analyse diagnostique

• En l'absence de méta-analyse publiée actualisée et pertinente⁵⁷, la HAS a réalisé elle-même une méta-analyse répondant aux questionnements soulevés par cette évaluation (1) en appliquant les standards méthodologiques internationaux recommandés par la collaboration *Cochrane* (82-91), par le consortium *PRISMA-DTA* (92, 93) et par le réseau européen d'agences d'évaluation *EUnetHTA* (94) (annexe 4).

Traitement des données publiées

• **Extraction.** Les méthodes, données épidémiolo-cliniques, descriptions lésionnelles et estimations diagnostiques des essais sélectionnés ont fait l'objet d'une double extraction à partir de formulaires standardisés. Les auteurs des essais qui n'ont pas publié les tableaux de contingence d'intérêt ont été contactés afin de préciser ces résultats (annexe 4).

• **Validité.** La validité méthodologique (validité interne, 'risque de biais'), clinique et technique (validité externe, 'applicabilité') de chaque essai inclus a été appréciée en adaptant le *QUADAS-2* à l'évaluation de l'ECUS (95) (annexe 4). La validité de chaque essai a ainsi été associée à des réserves « faibles », « incertaines » ou « fortes ».

Critères diagnostiques principaux

• **Critères.** La capacité de l'ECUS et de ses comparateurs à caractériser la nature maligne (sensibilité) ou bénigne (spécificité) des lésions hépatiques détectées a été estimée comme critère

⁵² Essai transversal ('cross-sectional study', 'one-gate study', 'one-group test accuracy study') : essai procédant à une sélection de sujets idéalement consécutifs de statut malade/non malade inconnu en fonction de critères d'éligibilité communs à tous les sujets et avant mise en œuvre d'une double caractérisation lésionnelle par le test à évaluer et par le(s) test(s) de référence.

⁵³ Méta-analyse dont la fin de recherche documentaire date d'un an au plus.

⁵⁴ Non-inclusion notamment des publications liées à l'injection de *Levovist*® (agent de 1^{ère} génération) (75).

⁵⁵ Non-inclusion des essais tenant compte de la phase post-vasculaire après *Sonazoid*® (agent non autorisé en France).

⁵⁶ Tolérance appliquée : vérification d'au moins 90 % des lésions prises en compte dans les estimations diagnostiques.

⁵⁷ Six méta-analyses ont été identifiées (76-81). Toutes présentent une recherche bibliographique caduque (≥ 5 ans) et en partie divergente (annexe 4) ; ces méta-analyses n'ont notamment pas tenu compte d'au moins 30 % des effectifs de lésions associées aux essais récents identifiés dans ce rapport. Il n'a par conséquent pas été possible d'appuyer cette évaluation sur ces méta-analyses ; elles ont en revanche été utilisées comme contrôle externe des extractions de résultats de ce rapport.

principal en se référant à une analyse histologique et/ou à une imagerie multiphasique⁵⁸ (référence composite et imparfaite) :

- ces sensibilités/spécificités *per lésion* devaient être estimées en tenant compte en priorité d'essais à faible risque de biais, ayant impliqué un lecteur/relecteur unique et ayant interprété les résultats indéterminés d'ECUS en « intention de diagnostiquer ⁵⁹ » (analyse principale) (96-98) ;
- des analyses secondaires de sensibilité et en sous-groupes ont été planifiées afin de tester la robustesse des estimations principales (hiérarchie d'analyse justifiée en annexe 4).

• **Méthodes statistiques :**

- les sensibilités/spécificités d'ECUS et de ses comparateurs⁶⁰ pour caractériser la malignité des lésions ont été méta-analysées par méthode bivariée et modèles à effets aléatoires⁶¹ (logiciel R v 4.1.2, *package mada* v 0.5.10 (modèle principal utilisé dont les résultats sont présentés ci-après) et *package lme4* v 1.1.28 (modèle secondaire linéaire généralisé à effets mixtes ajusté par maximum de vraisemblance (GLMM) dont les résultats ont été rapportés en annexe 4) ; convergence des modèles vérifiée) ;
- l'hétérogénéité intra- et inter-essais a été appréciée à partir de l'étendue des intervalles de précision et de prédiction associés aux sensibilités/spécificités méta-analysées (logiciel R v 4.1.2 ; logiciel *RevMan*, v 5.4.1 (collaboration *Cochrane*)) (90, 91).

Critères diagnostiques secondaires

• **Critères.** Ont été pris comme critères secondaires (annexe 4) :

- les taux d'exactitude⁶², d'erreurs et d'indéterminés de caractérisation de la malignité des lésions⁶³ associés à l'ECUS et à ses comparateurs ;
- les sensibilités de caractérisation de l'ECUS exprimées par type lésionnel⁶⁴.

• **Méthodes statistiques :** ces critères secondaires ont été si possible méta-analysés de façon exploratoire par méthode univariée et modèle à effets aléatoires (*package meta* v5.2-0 (modèle GLMM, τ^2 estimé par maximum de vraisemblance)).

⁵⁸ Estimations *per lésion*. Pour être considéré comme essai valide (cf. analyse des risques de biais (QUADAS-2), annexe 4), il est attendu qu'en l'absence de cirrhose (contexte cible de ce rapport) les lésions malignes primitives fassent l'objet d'une preuve histologique ; il est de même attendu qu'au moins 90 % des lésions bénignes soient caractérisées par analyse histologique ou IRM multiphasique ; le scanner multiphasique est admis comme référence possible pour caractériser les métastases ou, à défaut d'analyse histologique ou d'IRM, pour caractériser les CHC lors de cirrhose (ce contexte n'est pas ciblé par ce rapport mais il a été amalgamé par les essais publiés au contexte de nodules fortuits qui est celui qui motive ce rapport).

⁵⁹ L'analyse en intention de diagnostiquer est celle qui a été majoritairement mise en œuvre dans les essais : les lésions indéterminées à l'ECUS y sont assimilées à des faux négatifs (si malin) ou à des faux positifs (si bénin, annexe 4).

⁶⁰ Si contraint, le relecteur pris en compte est le même que celui pris en compte en analyse principale pour l'ECUS.

⁶¹ Modélisation des *logit* de la sensibilité et spécificité par une loi normale bivariée (*mada*) ou binomiale bivariée (*lme4*).

⁶² Taux d'exactitude : (vrais positifs + vrais négatifs) / totalité des lésions examinées par ECUS (cf. détails en annexe 4).

⁶³ Sous réserve de disposer de résultats possiblement indéterminés et différenciés le cas échéant de ceux erronés.

⁶⁴ Les essais n'ont rapporté ces résultats que partiellement empêchant alors toute expression valide de spécificité.

3.1.2.2. Essais sélectionnés

• Vingt-deux essais diagnostiques⁶⁵ ont été sélectionnés parmi près de 2 750 publications identifiées (figure 5, tableau 2 ; publications examinées *in extenso* non incluses listées en annexe 4) (106-127). Près des deux tiers de ces essais ont été conduits en Europe (13/22), les autres l'ayant été essentiellement en Chine ; un peu moins d'un tiers de ces essais sont multicentriques⁶⁶.

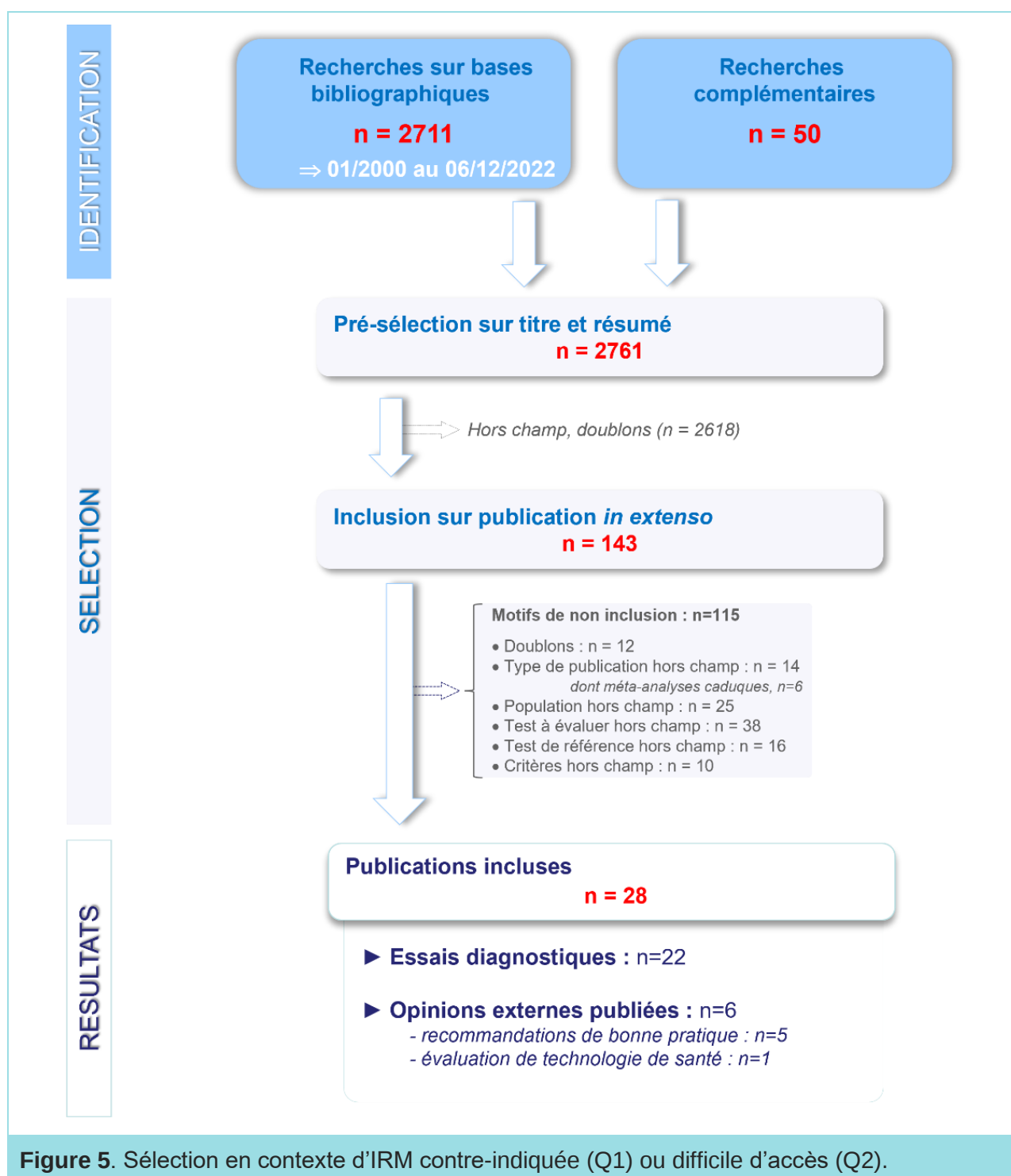


Figure 5. Sélection en contexte d'IRM contre-indiquée (Q1) ou difficile d'accès (Q2).

⁶⁵ Ces essais impliquent 29 publications (publications multiples associées aux *DEGUM study* (99-103) et *SRUMB study* (104, 105)).

⁶⁶ 7/22 essais multicentriques (108, 114, 117, 118, 123, 125, 127).

Tableau 2. Principales caractéristiques des essais diagnostiques sélectionnés.

PUBLICATION				SUJETS			LESIONS			ECUS			VALIDITE	
Auteurs	Année	Pays		n=	Hommes %	Âge* ans	Effectif n=	Diamètre* mm	Malignes %	PCUS	Dose mL	IM	Risque de biais	Applicabilité
Quaia <i>et al.</i>	2004	Italie	(106)	452	56	64 ± 12	452	nr	71	SonoVue®	2,4-4,8	0,06-0,21	✖	✖
Strunk <i>et al.</i>	2005	Allemagne	(107)	46	54	58	46	43	46	SonoVue®	2,4	< 0,3	?	?
Leen <i>et al.</i>	2006	UK	(108)	127	61	59 ± 14,5	134	35,2 ± 26,0	61	SonoVue®	2,4-4,8	0,3	✖	✖
Nicolau <i>et al.</i>	2006	Espagne	(109)	152	50	60 ± 12,5	152	28 ± 17	67	SonoVue®	2,4	< 0,2	?	✖
Catala <i>et al.</i>	2007	Espagne	(110)	77	58	62 ± 11	77	35 ± 22	74	SonoVue®	2,4	< 0,2	?	✖
Dai <i>et al.</i>	2007	Chine	(111)	456	65	54,5	554	35 ± 24	62	SonoVue®	2,4	0,05-0,10	?	✖
Li <i>et al.</i>	2007	Chine	(112)	109	66	46 ± 12	109	29 ± 13	74	SonoVue®	2,4	0,09-0,15	?	✖
Xu <i>et al.</i>	2007	Chine	(113)	113	79	43 ± 12	126	nr	38	SonoVue®	nr	0,15-0,17	?	?
Strobel <i>et al.</i>	2008	Allemagne	(114)	1349	50	59,8 ± 14,6	1328	41,6 ± 28,6	57	SonoVue®	1,2-4,8	<0,4	✖	✖
Wang <i>et al.</i>	2008	Chine	(115)	52	65	45 ± 11	67	41 ± 31	18	SonoVue®	2,4	0,13-0,18	✓	✖
Liu <i>et al.</i>	2009	Chine	(116)	388	70	48,7 ± 13,5	388	20 ± 6	48	SonoVue®	2,4	0,06-0,19	✖	?
Trillaud <i>et al.</i>	2009	Europe	(117)	127	43	54,8 ± 19,9	123	nr	45	SonoVue®	2,4-4,8	0,04-0,2	✖	?
Wang <i>et al.</i>	2009	Chine	(118)	148	72	49,5 ± 12,7	164	nr	71	SonoVue®	2,4	nr	✖	✖
Bartolotta <i>et al.</i>	2010	Italie	(119)	159	44	57,7	187	32	49	SonoVue®	2,4	0,05-0,08	✖	✖
von Herbay <i>et al.</i>	2010	Allemagne	(120)	317	64	59 ± 12	317	nr	66	SonoVue®	1,2	"bas"	?	✖
Anaye <i>et al.</i>	2011	Suisse	(121)	145	57	62,5	146	45	77	SonoVue®	2,4	<0,2	✖	✖
Bartolotta <i>et al.</i>	2011	Italie	(122)	142	35	48,5	174	33 ± 20	3	SonoVue®	2,4	0,05-0,08	?	?
Hohmann <i>et al.</i>	2012	Allemagne	(123)	99	42	59	99	33 ± 19	54	SonoVue®	2,4	0,1-0,3	✖	✖
Zhang <i>et al.</i>	2014	Chine	(124)	156	65	50,7	170	30	66	SonoVue®	2,4	< 0,2	?	✖
Sporea <i>et al.</i>	2019	Roumanie	(125)	2 062	56	52,4 ± 7,5	2 062	45 ± 33	57	SonoVue®	1,6/2,4	0,09-0,11	?	✖
Hu <i>et al.</i>	2020	Chine	(126)	136	55	44 ± 7	158	47 ± 19	59	SonoVue®	2,4	0,07-0,2	?	✖
Burrowes <i>et al.</i>	2021	Canada	(127)	214	43	57	214	nr	47	Définity®	0,1-0,3	"bas"	✖	?

* : valeur moyenne ; ECUS : échographie avec produit de contraste ultrasonore ; PCUS : produit de contraste ultrasonore ; IM : index mécanique ; symboles utilisés : ✓, risque de biais ou réserve d'applicabilité faible / ?, risque de biais ou réserve d'applicabilité incertain / ✖, risque de biais ou réserve d'applicabilité élevé (QUADAS-2).

► Contexte des essais

• **Profil épidémiologique des sujets.** Les essais sélectionnés ont réuni 7 026 patients adultes âgés en moyenne de 55 ans et associés à une faible majorité d'homme (tableau 2, figure 6, cf. détails en annexe 4). Ces sujets ont été quasi-exclusivement inclus en centres experts hospitalo-universitaires après y avoir été référés en raison de lésions focales hépatiques détectées par échographie abdominale (20/22 essais) et souvent décrites comme incomplètement caractérisées par cette modalité⁶⁷. La quasi-totalité des essais⁶⁸ (20/22 essais) a amalgamé à cette occasion des populations mixtes de sujets pour lesquels cette détection de lésions est intervenue de façon fortuite ou s'est faite lors du suivi d'hépatopathies chroniques ou de cancers connus.

• **Caractéristiques lésionnelles.** Les essais inclus ont réuni 7 247 lésions focales hépatiques de 38 mm de diamètre en moyenne (étendue, 4-210 mm, cf. détails en annexe 4). A l'issue des examens de référence, ces lésions ont été majoritairement caractérisées comme malignes (57 %). Quatre types lésionnels prédominent largement parmi ces lésions : les carcinomes hépatocellulaires (CHC), les métastases, les hémangiomes et les hyperplasies nodulaires focales (HNF) représentent en effet, à eux quatre, près de 80 % de tous les types lésionnels réunis.

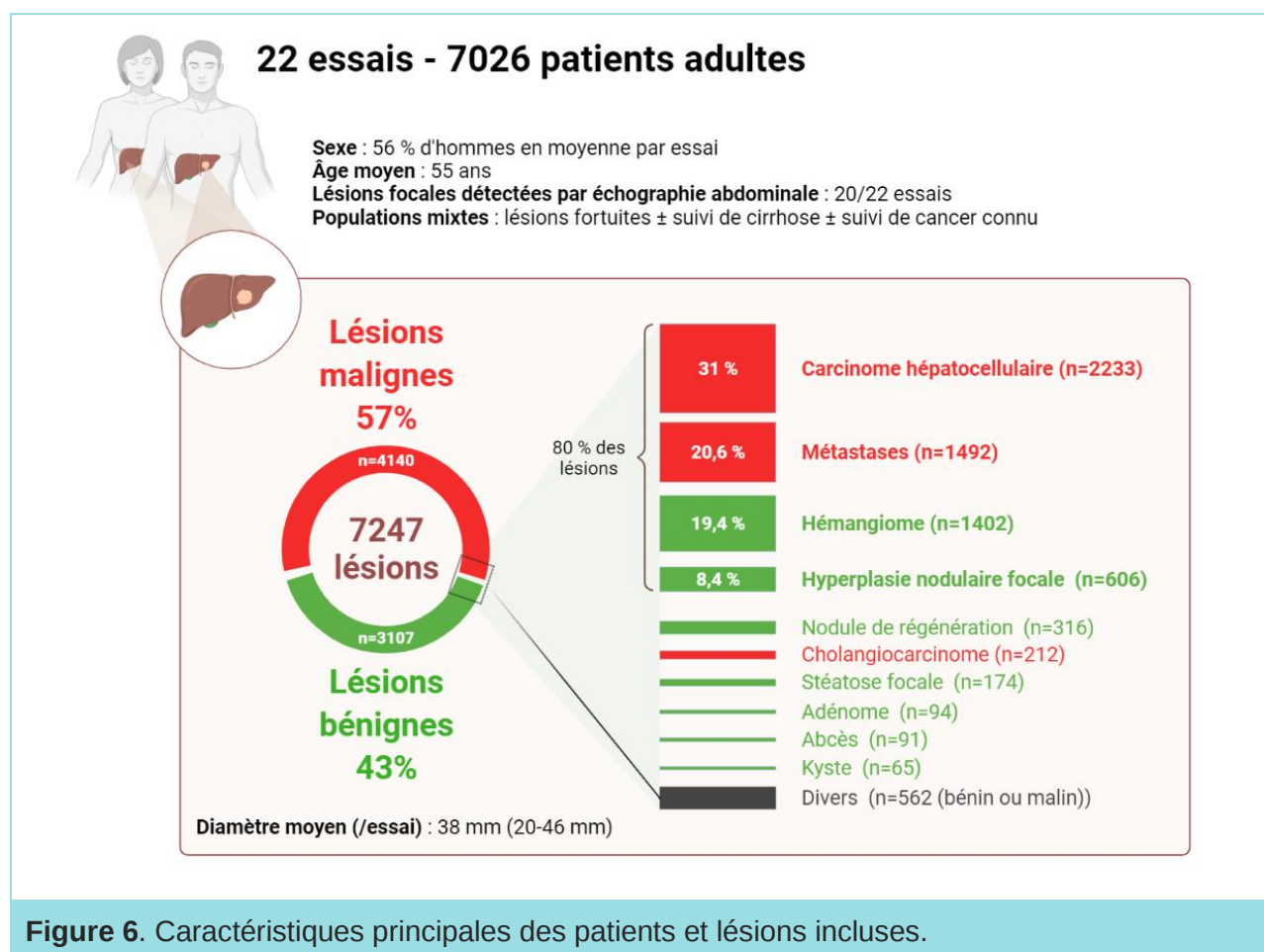


Figure 6. Caractéristiques principales des patients et lésions incluses.

⁶⁷ 11/22 essais : le type histologique des lésions semble ne pas avoir été caractérisé avec certitude à l'échographie abdominale alors que leur nature bénigne ou maligne semble l'avoir été pour partie (106, 108, 111, 114, 115, 119, 121, 122, 124, 125, 127).

⁶⁸ Seuls deux essais n'ont sélectionné que des sujets présentant une lésion de découverte fortuite sans cirrhose ni cancer : il s'agit de Wang *et al.* (2008, n=55) (115) et de Bartolotta *et al.* (2011, n=142) (122).

• **Modalités techniques d'ECUS.** Sous réserves de descriptions inconstantes, les procédures d'ECUS mises en œuvre dans les essais sélectionnés semblent conformes aux principaux attendus techniques (tableau 2) : elles reposent en effet quasi-exclusivement sur une à deux injections intraveineuses de 2,4 mL de *SonoVue*® (61) ; elles ont été menées à basse puissance acoustique selon des modes contraste propres aux équipements utilisés ; elles reposent enfin sur des acquisitions obtenues durant les trois phases vasculaires artérielle, veineuses portale et tardive, toutes trois définies selon des délais conformes à ceux recommandés notamment par l'*EFSUMB*⁶⁹ (67). L'expérience des opérateurs d'ECUS n'a en revanche été que minoritairement décrite, étant le cas échéant associée à une pratique de plus de deux à cinq ans⁷⁰.

► Validité des essais

• **La validité des essais sélectionnés a été jugée incertaine (3/22 essais) et plus souvent encore soumise à des réserves majeures (QUADAS-2, 19/22, tableau 2, annexe 4) :**

- tous ces essais sauf un présentent en effet un risque incertain (11/22) à élevé de biais⁷¹ (10/22) ;
- les deux tiers des essais (14/22) ont par ailleurs réuni une majorité de lésions malignes et de relative grande taille ce qui les éloigne de la minorité de lésions malignes attendues en contexte de nodules de découverte fortuite et les expose en définitive à un risque de surestimation de la sensibilité de détection de malignité par ECUS (128, 129) ;
- seule une faible minorité d'essais (3/22) a interprété les examens d'ECUS dans les conditions attendues de la pratique c'est-à-dire en impliquant un lecteur unique lors de l'examen et avec la possibilité de qualifier l'examen de non concluant ; seul un peu moins d'un tiers des essais (7/22) ont explicité au-delà les critères précis qu'ils ont pris en compte pour distinguer la nature maligne ou bénigne des lésions examinées à l'ECUS ;
- la validité des examens de référence composites et imparfaits mis en œuvre dans ces essais ne peut quant à elle pas être certifiée faute le plus souvent de description minimale suffisante (critères techniques et d'interprétation non renseignés).

Il existe en définitive un risque élevé que les estimations diagnostiques disponibles divergent des performances d'ECUS qui pourraient être obtenues en pratique en contexte de nodule de découverte fortuite, sans qu'il ne soit possible de prédire avec certitude le sens de cette divergence (sur- ou sous-estimation ?).

⁶⁹ Pour tous les essais, phase artérielle incluse dans l'intervalle t_0+10 s à t_0+45 s ; phase portale incluse dans l'intervalle t_0+30 s à t_0+120 s ; phase tardive débutant 100 à 120 s après injection.

⁷⁰ 5/22 essais (106, 111, 114, 116, 122).

⁷¹ Processus de sélection et/ou de vérification des examens d'ECUS inadéquat (cf. analyse détaillée en annexe 4).

3.1.2.3. Critère principal : caractérisation de la malignité des lésions par ECUS

► Sensibilité/spécificité d'ECUS

• Résultats principaux :

- Le nombre insuffisant d'essais à faible risque de biais n'a pas permis d'appuyer l'analyse principale uniquement sur ce type d'essais : les résultats présentés à défaut ci-après sont par conséquent tous issus d'essais soumis à des réserves incertaines à majeures de validité.
- Sous ces limites, **la capacité de l'ECUS à caractériser la malignité de lésions focales hépatiques apparaît élevée et associée à une hétérogénéité modérée** (22 essais, 7 247 lésions, figure 7, tableau 3, annexe 4) :
 - les **sensibilités** (malignité) et **spécificités** (bénignité) **moyennes d'ECUS ont en effet été estimées comme toutes deux proches de 0,9** (Se : 0,9 [0,87-0,93] ; Sp : 0,87 [0,84-0,89]) ;
 - la méta-analyse réalisée prédit plus largement et avec un degré de certitude de 95 %, qu'à l'échelle d'un nouvel essai ou centre de soins et dans les conditions des essais pris en compte, l'ECUS pourrait présenter des sensibilité et spécificité supérieures à 0,7 et même potentiellement proches de 1.

• Résultats secondaires :

- les estimations émises en analyse principale n'apparaissent pas sensibles aux modalités de classement privilégiées ainsi qu'aux essais dont l'inclusion a été jugée discutable⁷² ; aucun modificateur de niveau de performance d'ECUS n'a en outre été identifié en analyses en sous-groupes (tableau 3) ;
- une méta-analyse exploratoire d'un sous-groupe de dix essais (5 129 lésions) a permis d'estimer qu'en moyenne l'ECUS pourrait caractériser la nature maligne ou bénigne des lésions hépatiques de manière exacte dans près de 85 à 90 % des cas⁷³, de façon erronée dans 4 à 8 % des cas et de manière non concluante dans 5 à 8 % des cas⁷⁴ (examens jugés indéterminés, annexe 4). Rappelant qu'en théorie les examens non concluants devraient être suivis d'explorations complémentaires, ces estimations incitent alors à considérer que les erreurs de jugement de malignité à l'ECUS pourraient ne concerner de manière effective que 4 à 8 % des lésions examinées et non 10 à 15 % comme pourrait le laisser concevoir de prime abord le taux d'exactitude de 85 - 90 % observé.

• **Mise en perspective.** Cette méta-analyse actualise et précise celles ayant été antérieurement émises à partir de recherches bibliographiques caduques les ayant conduites à inclure des essais parfois moins nombreux ou hors champ de ce rapport⁷⁵. La mise en perspective de ces méta-analyses montre au demeurant qu'elles convergent en majorité pour associer l'ECUS à un niveau élevé de caractérisation de malignité des lésions focales hépatiques (figure 8, annexe 4).

⁷² Lecteurs multiples, examens indéterminés, essais à risque de biais d'incorporation, estimations incertaines de Sporea *et al.*

⁷³ Taux d'exactitude moyen ((vrais positifs + vrais négatifs) / totalité des lésions) : 88 % [85-90] (modèle mixte (GLMM)).

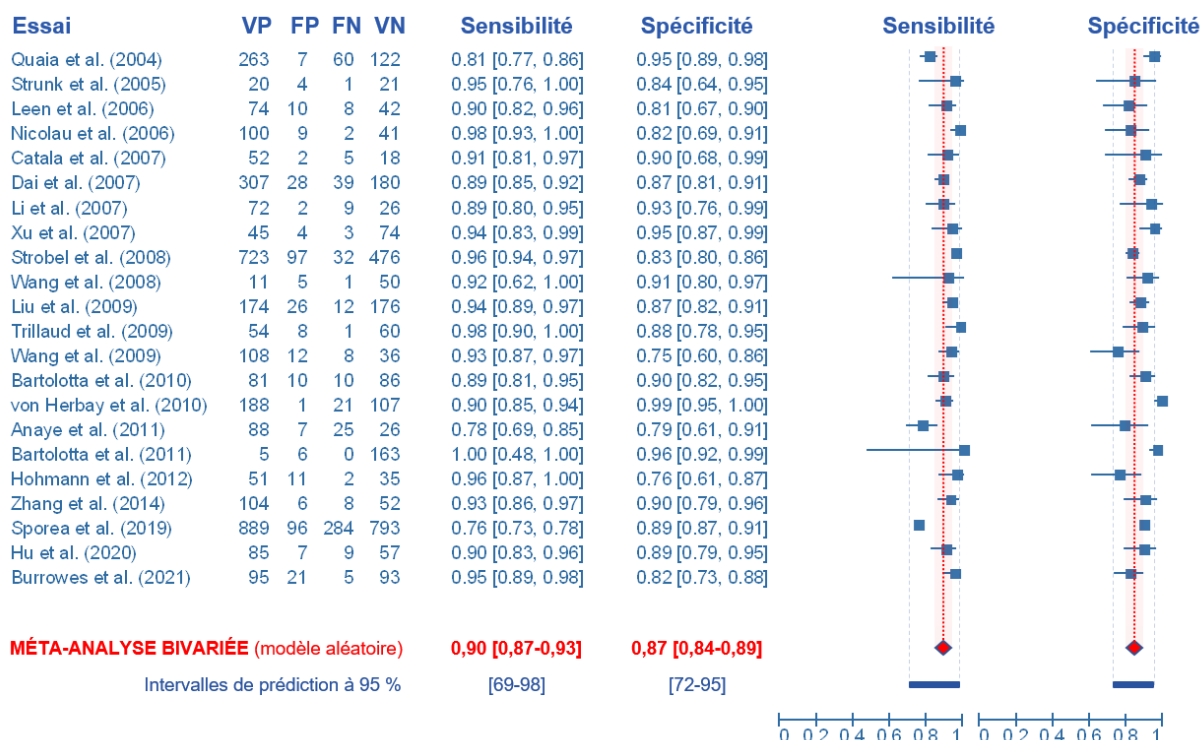
⁷⁴ Taux indéterminés : 0,06 [0,05-0,08] ; taux d'erreurs : 0,06 [0,04-0,08] (modèle mixte GLMM).

⁷⁵ Essais ayant notamment exclusivement inclus des sujets suivis pour cirrhose ou cancer connu (dépistage de métastases).

Tableau 3. Sensibilité et spécificité « moyennes » de l'ECUS pour caractériser la malignité de lésions focales hépatiques (indices méta-analysés⁷⁶ associés à leur intervalle de précision à 95 %).

	Effectifs essais / lésions	Sensibilité « moyenne » lésions malignes	Spécificité « moyenne » lésions bénignes
MÉTA-ANALYSE PRINCIPALE			
	22 essais 7 247 lésions	0,90 [0,88-0,93]	0,87 [0,84-0,89]
Analyses de sensibilité			
Lecteur optimal	22 essais (7 247 lésions)	0,91 [0,89-0,93]	0,87 [0,84-0,90]
Indéterminés pris comme positifs	22 essais (7 247 lésions)	0,93 [0,91-0,95]	0,87 [0,85-0,90]
Hors essais à biais d'incorporation	19 essais (6 776 lésions)	0,90 [0,87-0,92]	0,88 [0,85-0,90]
Hors essai de Sporea et al.	21 essais (5 185 lésions)	0,91 [0,89-0,93]	0,87 [0,84-0,90]
Analyses en sous-groupes			
Sujets sans cirrhose ni cancer	2 essais (241 lésions)	0,90 [0,67-0,98]	0,94 [0,85-0,98]
Populations mixtes	20 essais (7 006 lésions)	0,91 [0,88-0,93]	0,86 [0,84-0,88]
Lésions malignes majoritaires	14 essais (5 922 lésions)	0,90 [0,86-0,93]	0,86 [0,84-0,88]
Lésions malignes minoritaires	8 essais (1 325 lésions)	0,92 [0,89-0,95]	0,89 [0,85-0,92]
Diamètre moyen lésionnel ≤ 3 cm	4 essais (819 lésions)	0,93 [0,89-0,96]	0,88 [0,82-0,91]
Diamètre moyen lésionnel > 3 cm	12 essais (5 032 lésions)	0,88 [0,83-0,92]	0,86 [0,84-0,88]
Diamètre moyen non renseigné	6 essais (1 396 lésions)	0,92 [0,86-0,95]	0,90 [0,81-0,95]
Référence histologique majoritaire	16 essais (4 353 lésions)	0,91 [0,88-0,94]	0,87 [0,84-0,90]
Référence histologique minoritaire	5 essais (2 760 lésions)	0,89 [0,77-0,95]	0,89 [0,83-0,93]
Non renseigné	1 essai (134 lésions)	0,90 [0,82-0,95]	0,81 [0,68-0,89]
Lecture lors de l'examen	4 essais (3 647 lésions)	0,91 [0,79-0,97]	0,86 [0,82-0,89]
Relecture après examen	18 essais (3 600 lésions)	0,90 [0,87-0,92]	0,88 [0,84-0,91]

⁷⁶ Logiciel R v 4.1.2, mada v 0.5.10 (estimations convergentes vis-à-vis du modèle secondaire utilisé, annexe 4).



VP/FP ; VN/FN : vrai/faux positif ; vrai/faux négatif

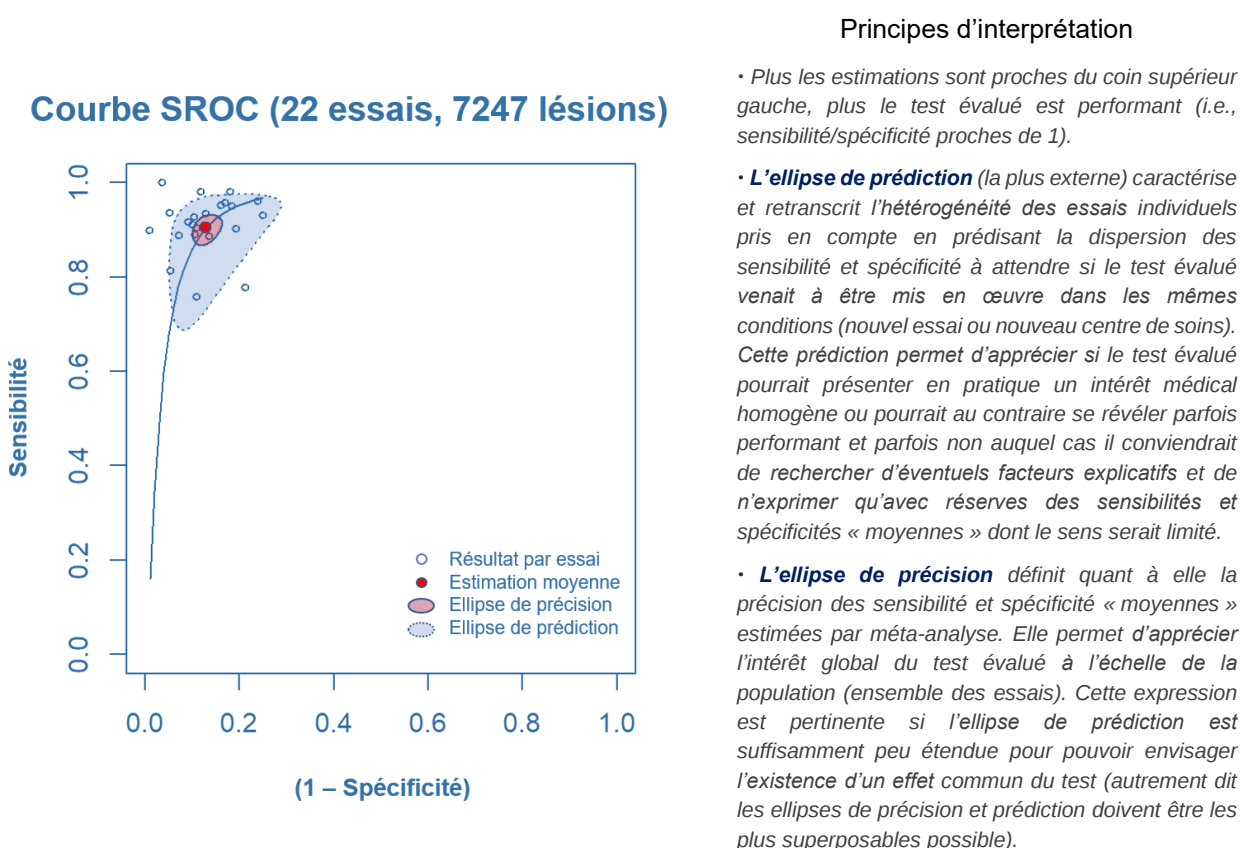
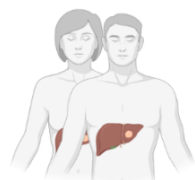


Figure 7. Méta-analyse par modèle aléatoire bivarié des sensibilité-spécificité de l'échographie de contraste pour caractériser la malignité de lésions focales hépatiques (22 essais, 7 247 lésions).

Echographie de contraste



Sensibilité
lésions malignes

Spécificité
lésions bénignes

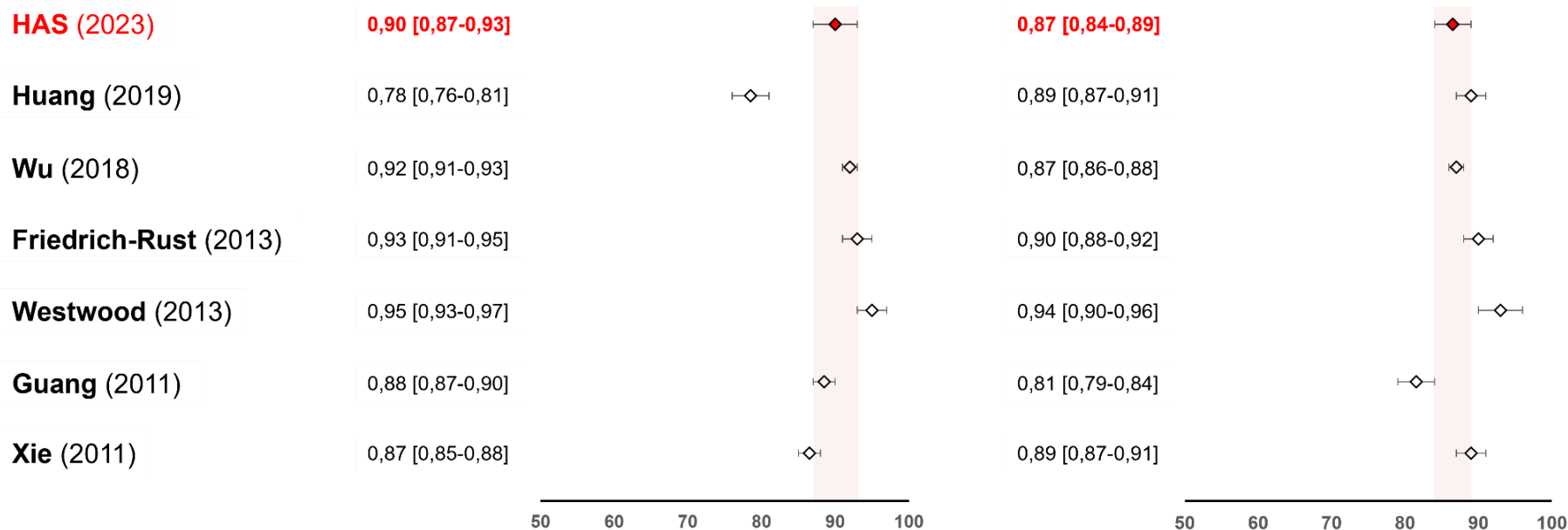


Figure 8. Mise en perspective de la méta-analyse de la HAS avec celles antérieures ayant estimé les capacités de caractérisation de la malignité de lésions hépatiques par ECUS (indices diagnostiques méta-analysés représentés associés à leur intervalle de précision).

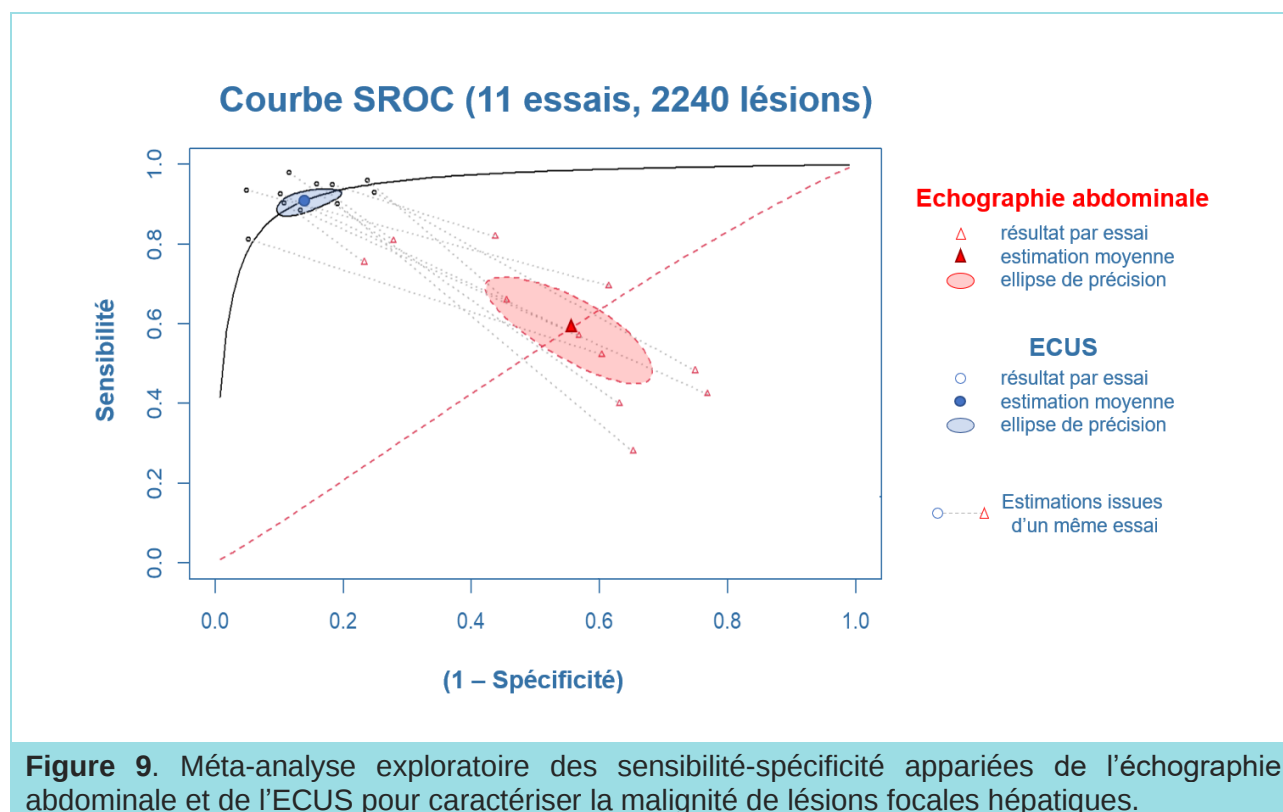
► Gain diagnostique vis-à-vis de l'examen d'imagerie de 1^{ère} ligne

• L'échographie abdominale est la modalité d'imagerie qui a été mise en œuvre en 1^{ère} ligne dans la quasi-totalité des essais identifiés (20/22 essais). Sa capacité de caractérisation de la malignité de lésions hépatiques et celle de l'ECUS ont été conjointement estimées par la moitié de ces essais (11 essais, 2 240 lésions). La méta-analyse exploratoire réalisée à partir de ce sous-groupe montre que :

- l'échographie abdominale de 1^{ère} ligne pourrait présenter des sensibilité/spécificité moyennes de caractérisation de malignité hétérogènes, limitées et significativement inférieures à celles de l'ECUS (0,59/0,44 vs 0,91/0,86 ; figure 9, tableau 4, annexe 4) ;
- l'ECUS de 2^{ème} ligne pourrait apporter après échographie un gain de caractérisation majeur et systématique, étant estimé que le taux moyen de lésions correctement caractérisées comme malignes ou bénignes pourrait au mieux jusqu'à doubler après ECUS en passant d'environ 45 % à près de 90 % (tableau 4).

Tableau 4. Comparaison directe des capacités de caractérisation de la malignité des lésions focales hépatiques par échographie abdominale et par échographie de contraste (indices moyens méta-analysés par modèle aléatoire associés à leur intervalle de précision à 95 % ; 11 essais, 2 240 lésions).

	Echographie abdominale de 1 ^{ère} ligne		Echographie de contraste de 2 ^{ème} ligne	
Sensibilité moyenne (lésions malignes)	0,59	[0,48-0,69]	0,91	[0,88-0,93]
Spécificité moyenne (lésions bénignes)	0,44	[0,34-0,55]	0,86	[0,81-0,89]
Taux d'exactitude moyen	0,52	[0,43-0,62] $I^2=94\%$ / $\tau^2=0,38$ / $p<0,01$	0,89	[0,87-0,90] $I^2=27\%$ / $\tau^2=0,02$ / $p=0,18$



► Comparaisons directes à l'IRM et au scanner multiphasiques

• Dans les essais analysés, la capacité de caractérisation de la malignité de lésions hépatiques par ECUS a fait l'objet d'une **double comparaison à l'IRM et au scanner multiphasiques** :

- **la première de ces comparaisons est implicite** et a déjà été prise en compte dans les résultats précédents de méta-analyse ; les sensibilités/spécificité d'ECUS rapportées ont en effet été estimées dans les essais en se référant à l'analyse histologique mais aussi à l'IRM et au scanner multiphasiques ; une perte moyenne à l'ECUS de l'ordre de 10 à 15 % de sensibilité/spécificité a ainsi été observée dans la méta-analyse réalisée ; l'utilisation d'une référence composite imparfaite dans ces essais ne permet pas d'affiner cette estimation en précisant si cette perte s'effectue principalement par rapport à l'analyse histologique, à l'IRM ou au scanner ; à défaut, une interprétation conservatrice s'impose et conduit à considérer cette perte comme globale et s'effectuant par rapport à la pratique actuelle qui implique un recours varié à l'analyse histologique, à l'IRM et au scanner multiphasique ;
- **la seconde comparaison identifiée est explicite** ; elle consiste en une comparaison directe des performances d'ECUS à celles de l'IRM ou du scanner multiphasique en se référant uniquement à l'analyse histologique (tableau 5) ; sur le principe, cette comparaison est méthodologiquement plus adéquate ; sa mise en œuvre dans les essais s'est pour autant appuyée sur un processus de sélection qui l'expose à un risque majeur de biais ; seuls 3 à 5 des 22 essais analysés ont tout d'abord conduit ce type de comparaison ; ils ne l'ont en outre menée pour l'essentiel qu'auprès d'un sous-groupe très minoritaire de lésions (229 à 498 vs 7 247) sélectionnées *a posteriori* comme ayant conjointement fait l'objet d'une ECUS, d'une IRM ou scanner et d'une analyse histologique, cette dernière ayant été notamment motivée par le caractère non concluant ou douteux de l'IRM ou du scanner ; ces comparaisons ont impliqué, en d'autres termes, des sous-groupes réunissant des situations défavorables à l'IRM ou au scanner et reconnues comme telles ; aucune conclusion formelle ne peut dès lors être émise à partir de ces observations si ce n'est de considérer, de façon conservatrice, que ces comparaisons ne sont pas défavorables à l'ECUS.

Tableau 5. Sensibilité et spécificité moyennes de caractérisation de la malignité de lésions focales hépatiques par ECUS (indices méta-analysés associés à leur intervalle de précision à 95 %).

	Effectifs <i>essais / lésions</i>	Sensibilité moyenne <i>lésions malignes</i>	Spécificité moyenne <i>lésions bénignes</i>
ECUS vs scanner multiphasique			
ECUS	5 essais (498 lésions)	0,93 [0,88-0,95]	0,87 [0,80-0,92]
<i>Scanner multiphasique</i>	5 essais (498 lésions)	0,59 [0,79-0,91]	0,73 [0,58-0,84]
ECUS vs IRM multiphasique			
ECUS	3 essais (229 lésions)	0,93 [0,87-0,96]	0,74 [0,64-0,82]
<i>IRM multiphasique</i>	3 essais (229 lésions)	0,83 [0,75-0,89]	0,67 [0,47-0,82]

3.1.2.4. Critères secondaires : caractérisation du type lésionnel par ECUS

• Seuls huit des 22 essais sélectionnés ont estimé la sensibilité⁷⁷ de l'ECUS pour caractériser la nature exacte de divers types lésionnels bénins et malins (tableau 6, annexe 4) (110, 111, 114, 118, 119, 121, 123, 125). Ces données, toutes à risque incertain ou élevé de biais, ont fait l'objet si possible⁷⁸ de méta-analyses exploratoires⁷⁹ (figures 10 et 11).

► Estimations publiées : méta-analyses exploratoires

• **Caractérisation des types bénins.** L'ECUS pourrait permettre de caractériser « en moyenne » près des 3/4 des types bénins réunis⁸⁰, avec une forte disparité constatée toutefois entre eux :

- près de 75 à 85 % des hémangiomes pourraient être caractérisés en moyenne comme tel par l'ECUS, avec une hétérogénéité inter-essais apparaissant modérée ;
- près de 65 à 90 % des hyperplasies nodulaires focales (HNF) pourraient être caractérisées en moyenne comme tel par l'ECUS, avec cette fois une hétérogénéité associée majeure et inexpliquée rendant plus incertain ce niveau de performance (intervalle de prédiction : 0,20-0,99) ;
- les capacités de caractérisation des adénomes et des nodules de régénération ne peuvent quant à elles pas être estimées (observations contradictoires et insuffisamment nombreuses).

• **Caractérisation des types malins.** La capacité de caractérisation des types malins par ECUS lors de découverte fortuite en l'absence de cirrhose et de cancer connu est d'un intérêt plus relatif (l'analyse histologique reste en effet la référence requise dans ce contexte (cf. p 6)). Au-delà de cette réserve, une forte disparité entre types malins peut être observée (tableau 6, figures 10 et 11) :

- à l'exception inexpliquée d'un essai⁸¹, les métastases pourraient correspondre aux types malins que l'ECUS est le plus à même de caractériser comme tel ; l'ECUS pourrait en effet le permettre « en moyenne » dans près de 90 % des cas ;
- la capacité de l'ECUS à caractériser les carcinomes hépatocellulaires (CHC) ne peut pas être estimée avec fiabilité ; une moitié d'essais, antérieurs à 2010, associent en effet l'ECUS à une sensibilité de près de 90 % alors que l'autre moitié constituée d'essais ultérieurs à 2010 l'associe sans cause évidente à une sensibilité de 60 % ; la sensibilité « moyenne » estimée par méta-analyse pour tous ces essais n'a par conséquent pas de sens médical évident ;
- la capacité de caractérisation des cholangiocarcinomes par ECUS ne peut quant à elle pas être estimée (observations contradictoires et insuffisamment nombreuses (< 100 lésions)).

• **Mise en perspective.** Seule l'une des méta-analyses antérieures a estimé la capacité de l'ECUS à caractériser la nature des lésions focales hépatiques examinées (Friedrich-Rust *et al.* (78)). Cette méta-analyse a rapporté à cette occasion des estimations apparaissant proches de celles présentées dans cette partie, sans toutefois préciser la liste d'essais pris en compte à cet effet ainsi que le niveau d'hétérogénéité associée à ces estimations⁸².

⁷⁷ Les données partielles publiées ne permettent pas de décrire la spécificité associée.

⁷⁸ Condition de méta-analyse : > 4 essais disponibles pour le type lésionnel considéré.

⁷⁹ Méthode univariée et modèle à effets aléatoires (R v 4.1.2, meta v5.2-0 (GLMM, τ^2 estimé par maximum de vraisemblance)).

⁸⁰ Sensibilité = 0,77 [0,68-0,84] (8 essais, 906 lésions bénignes réunies ; intervalle de prédiction associé : 0,45-0,93).

⁸¹ L'essai de Dai *et al.* fait exception en rapportant, sans cause évidente, une sensibilité de caractérisation de métastases proche de 0,6 contrairement à tous les autres essais qui font état de sensibilités proches de 0,9 ; une analyse exploratoire de sensibilité réalisée après exclusion de Dai *et al.* conduit à une disparition d'hétérogénéité ($I^2=\tau^2=0$; modèle à effets aléatoires, sensibilité moyenne : 0,91 [0,90-0,93] ; intervalle de prédiction : [0,89-0,93]).

⁸² "The overall sensitivity for the diagnosis of haemangioma (20 studies with overall 612 haemangioma) was 86 % (95 % CI: 81-92 %), and for the diagnosis of FNH (18 studies with overall 365 FNHs) was 88 % (95 % CI: 81-94 %). The overall sensitivity for

Tableau 6. Sensibilités d'ECUS exprimées par type lésionnel (méta-analyses exploratoires).

	Effectifs	Sensibilité observée par essai <i>minimale - maximale</i>	Sensibilité moyenne estimée par méta-analyse
Hémangiome	8 essais (884 lésions)	0,61 - 0,93	0,82 [0,74-0,87]
Hyperplasie nodulaire focale	7 essais (338 lésions)	0,42 - 1,00	0,82 [0,64-0,92]
Adénome	2 essais (35 lésions)	0,00 - 0,56	-
Nodule de régénération	4 essais (58 lésions)	0,00 - 1,00	-
Carcinome hépatocellulaire	8 essais (1 381 lésions)	0,56 - 0,95	Hétérogénéité excessive
Métastase hépatique	8 essais (1 112 lésions)	0,58 - 1,00	0,91 [0,82-0,96]
Cholangiocarcinome	4 essais (77 lésions)	0,00 - 0,90	-

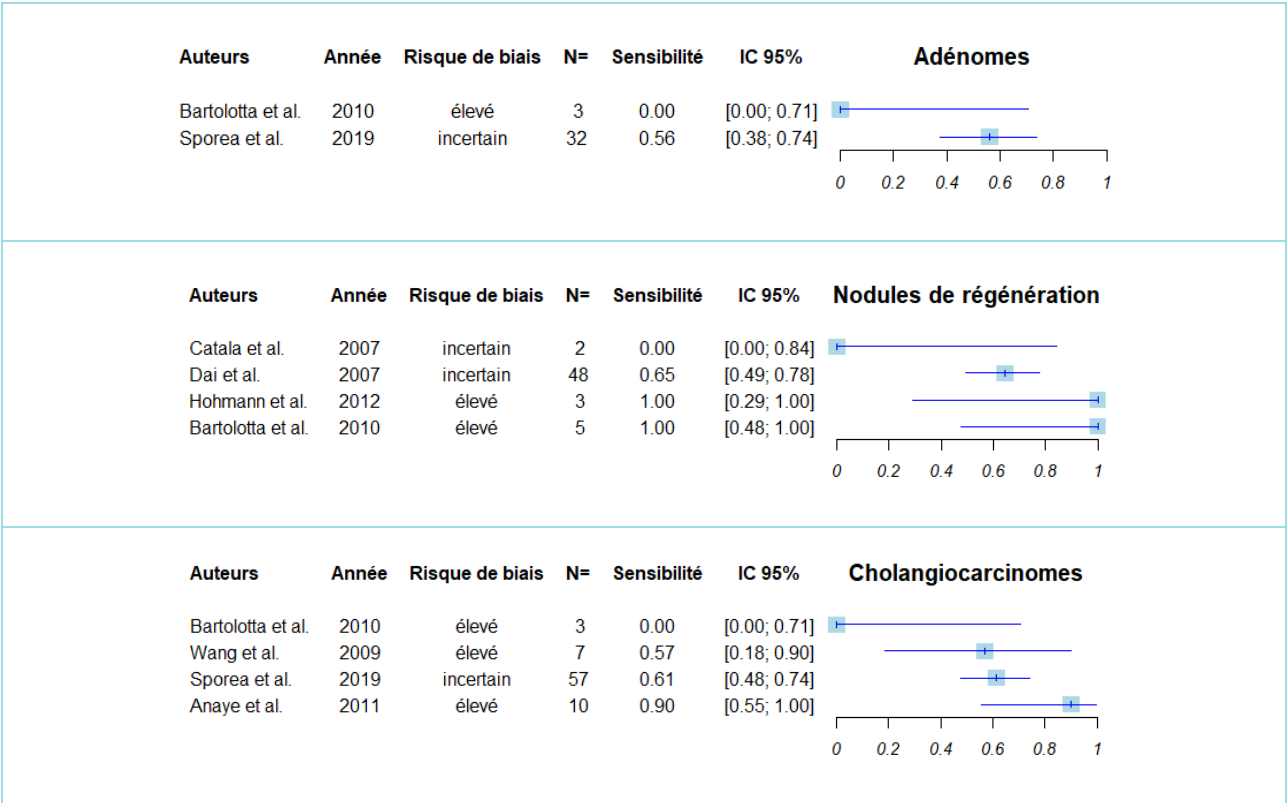


Figure 10. Sensibilité de caractérisation des adénomes, nodules de régénération et des cholangiocarcinomes par ECUS (logiciel R v4.1.2, meta v5.2-0).

the diagnosis of HCC (19 studies with overall 1 333 HCCs) was 88 % (95 % CI: 84-92 %), and for the diagnosis of metastases (18 studies with overall 828 metastases) was 91 % (95 % CI: 87-95 %)” (propos complet publié dans la partie “résultats”).

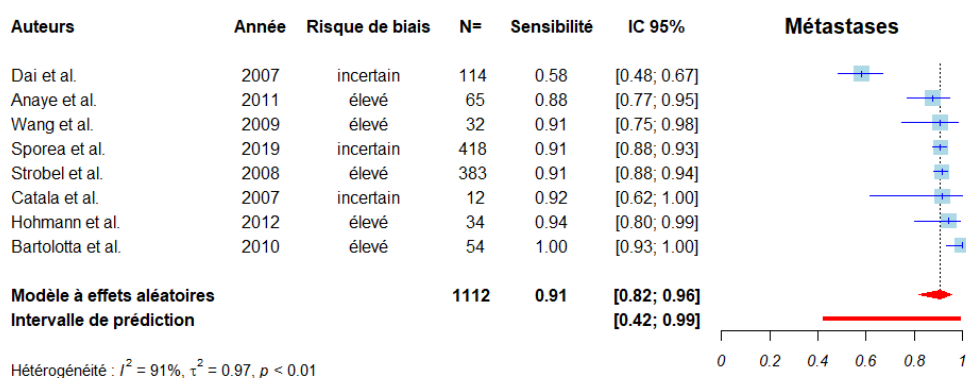
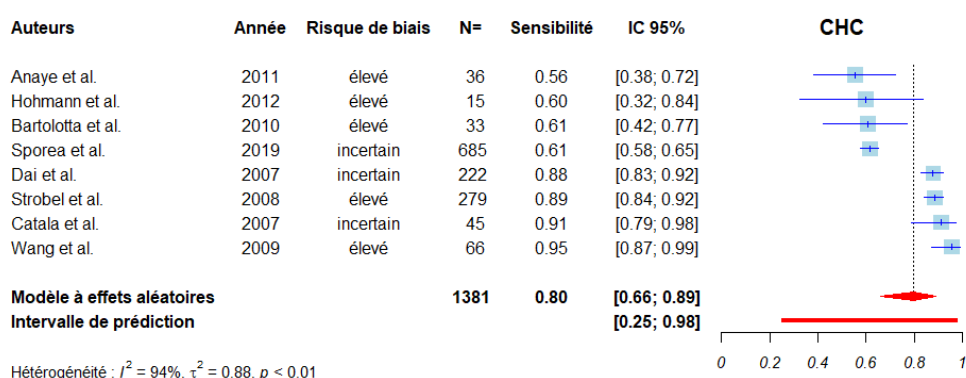
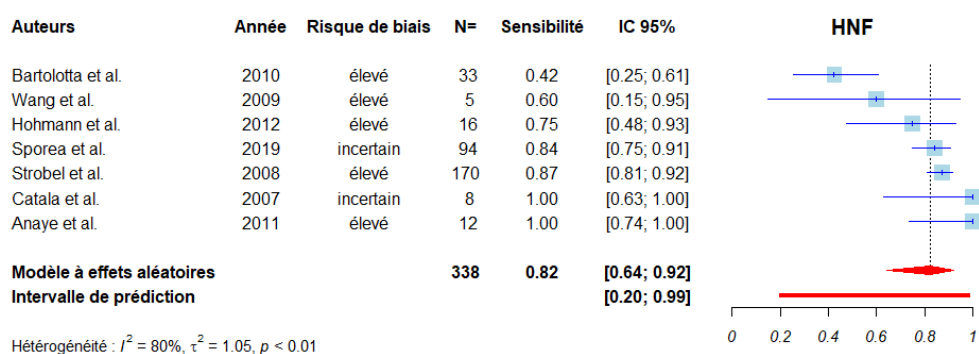
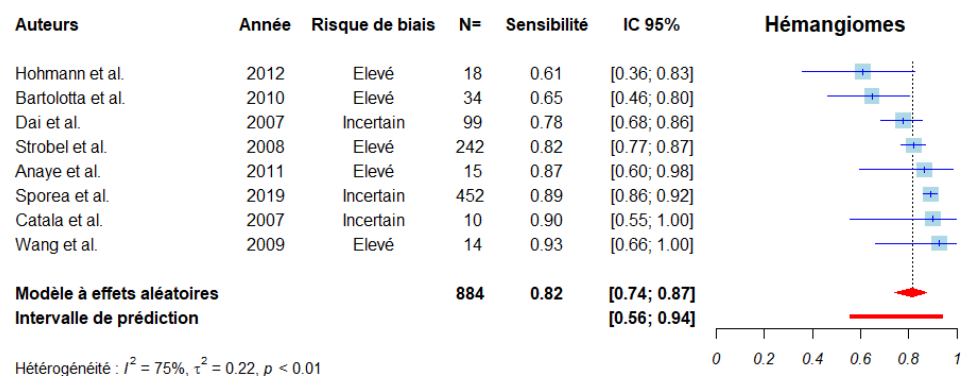


Figure 11. Sensibilité de caractérisation de la nature des lésions focales hépatiques examinées par ECUS ; méta-analyses exploratoires (logiciel R v4.1.2, *meta* v5.2-0 (modèle GLMM, τ^2 estimé par maximum de vraisemblance) ; HNF : hyperplasies nodulaires focales ; CHC : carcinome hépatocellulaires).

► Compléments

- **Amendement au protocole.** Considérant la complexité particulière que revêtent en pratique la caractérisation des HNF et leur distinction en premier lieu des adénomes hépatocellulaires, constatant en outre le nombre limité d'estimations diagnostiques d'ECUS identifiées à ce sujet en 1^{ère} intention (cf. p 32) et tenant compte enfin des positionnements professionnels identifiés non explicitement consensuels sur ce point (cf. p 49), il a été décidé d'étendre la sélection bibliographique prévue au protocole aux essais ayant rapporté des séries de lésions caractérisées en HNF par analyse histologique ou par IRM avec gadolinium extracellulaire (IRM-Gd) et ayant estimé en parallèle la sensibilité d'ECUS pour caractériser ces HNF (sélection détaillée en annexe 6). Toute mention au seuil de 3 cm a en outre été recherchée au sein de ces publications.
- **Sélection bibliographique.** Dix essais complémentaires répondant à ces critères ont été identifiés (annexe 6) (130-139). Tous sont associés à des réserves majeures de validité en raison de risques élevés de biais⁸³ ou du fait de limites d'applicabilité⁸⁴.
- **Sensibilité de caractérisation des HNF par ECUS.** Sous ces limites, une méta-analyse exploratoire⁸⁵ a été conduite en amalgamant ces résultats à ceux précédemment pris en compte (figure 12). Il a ainsi été estimé que l'ECUS pourrait caractériser en moyenne 70 à 90 % des HNF (17 essais, 780 HNF, figure 12). Cette estimation est superposable à celle préalablement émise (cf. p 32) et reste associée à une hétérogénéité majeure et inexpliquée⁸⁶ qui pourrait se traduire en pratique par une forte variabilité des sensibilités d'ECUS pour caractériser les HNF (0,32-0,98 (intervalle de prédiction)).
- **Adénomes caractérisés à tort en HNF typiques.** Seuls trois de ces essais ont précisé la proportion d'adénomes caractérisés à tort en HNF typiques⁸⁷ ; celle-ci variait de 0 % (Roche⁸⁸ *et al.*, 0/20 [0-16,8]) à 20 voire 27 % (2/10 [3-56], Kong *et al.* ; 3/11 [6-61], Soussan⁸⁹ *et al.*). Il convient toutefois de souligner que dans l'un de ces essais rapportant 20 % d'erreurs (2/10, Kong *et al.*), les auteurs ont précisé qu'aucun adénome ne présentait de rehaussement en rayon de roue ni d'artère ou de cicatrice centrale⁹⁰ ; ces erreurs de caractérisation n'apparaissent alors pas conformes aux critères de classement énoncés et qui exigeaient ce type de critères pour caractériser les lésions en HNF.
- **Influence du seuil de 3 cm.** Trois essais, dont deux français, ont analysé l'influence d'un seuil de taille d'HNF de 3,0 à 3,5 cm sur la sensibilité d'ECUS ou à défaut sur la fréquence d'observation à l'ECUS de certains critères « typiques » d'HNF (Wang *et al.* (139), Bertin *et al.* (130), Roche *et al.* (137)). De façon convergente⁹¹, ces trois essais ont rapporté une perte significative de sensibilité

⁸³ QUADAS-2 (annexe 6) ; séries rétrospectives de cas ou essais diagnostiques de type cas-témoins (HNF vs adénomes) connus pour exposer à un risque élevé de surestimation (128).

⁸⁴ Relecture par consensus de lecteurs de types lésionnels connus, critères de caractérisation en HNF inconstamment précisés.

⁸⁵ Méthode univariée et modèle à effets aléatoires (R v 4.1.2, meta v5.2-0 (GLMM, τ^2 estimé par maximum de vraisemblance)).

⁸⁶ Nombre de ces essais ne précisent pas explicitement la combinaison de critères pris en compte pour conclure à une HNF.

⁸⁷ Certains essais de types cas-témoins (HNF vs adénome) rapportent des sensibilité/spécificité de caractérisation des HNF ; leur lecture attentive montre toutefois que les estimations rapportées correspondent d'un côté à des sensibilités de HNF et de l'autre à des sensibilités d'adénomes.

⁸⁸ Quinze adénomes sur les 20 ont été décrits comme inflammatoires (cinq autres adénomes qualifiés de non classés).

⁸⁹ Les trois adénomes concernés ont été décrits comme inflammatoires.

⁹⁰ "Spoke-wheel arteries (Fig. 1), a feeding artery and a central scar (Fig. 1) were detected in 5 (17,9 %), 8 (28,6 %) and 5 (17,9 %) of 28 FNHs, respectively. However, these three signs were not observed in any of the 10 HCAs".

⁹¹ Ces essais divergent de deux essais antérieurs d'Ungermann *et al.* (2007) (140) et de Bartolotta *et al.* (2010) (141) qui ont rapporté une présence plus fréquente de rehaussement en rayon de roue à l'ECUS pour les HNF de plus de 3 cm ; ces deux essais ne répondaient pas aux critères de sélection pris en compte (absence d'estimation de la sensibilité d'ECUS et part indéfinie d'HNF caractérisées par scanner (Ungermann *et al.*) ; près du tiers des HNF caractérisés à partir d'un scanner et non d'une IRM de référence ou d'une analyse histologique (Bartolotta *et al.*), annexe 6).

d'ECUS pour les HNF supérieures à ce seuil⁹² ainsi qu'une moindre fréquence d'observation de certains critères typiques d'HNF⁹³.

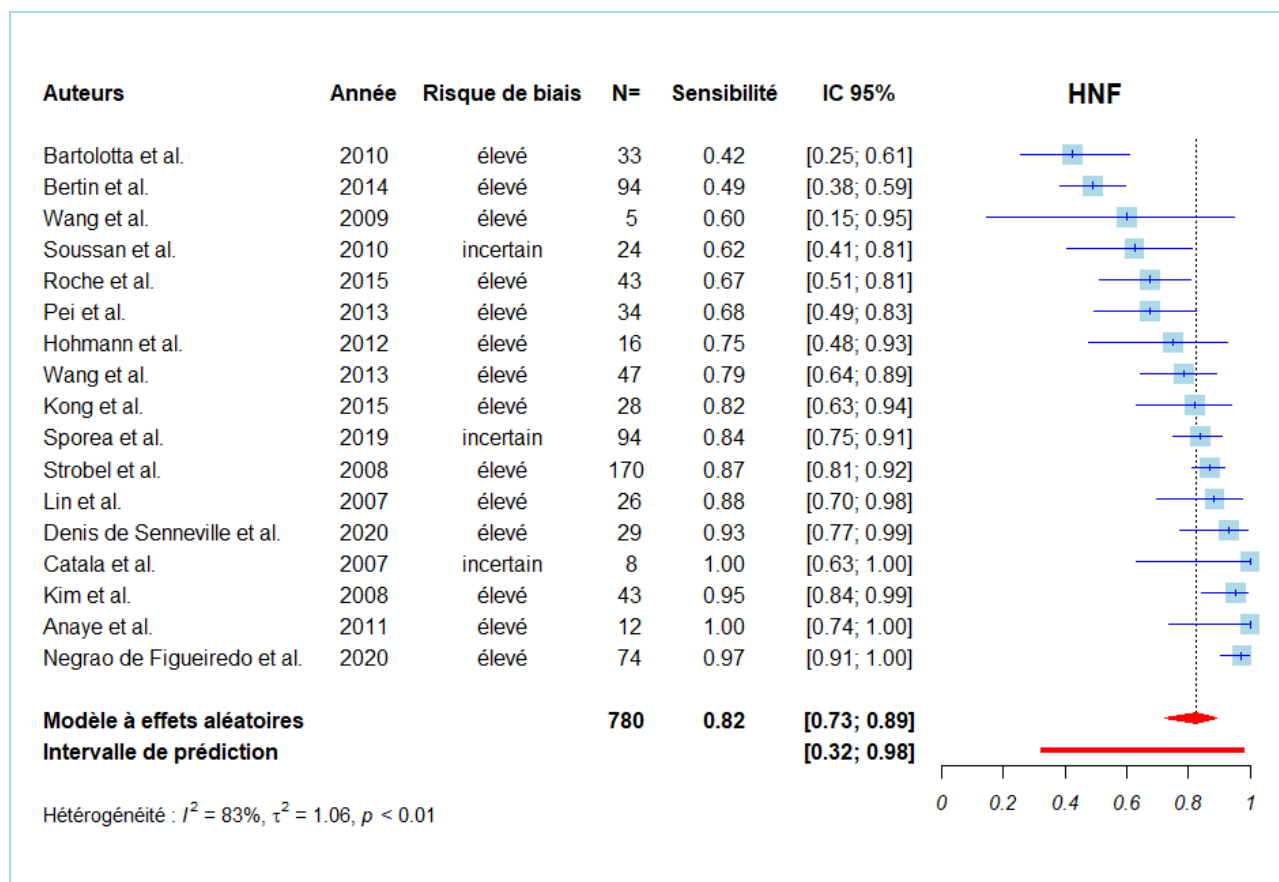


Figure 12. Sensibilité de caractérisation des hyperplasies nodulaires focales (HNF) par ECUS, méta-analyse exploratoire conduite après amendement au protocole (logiciel R v4.1.2, meta v5.2-0).

⁹² Bertin *et al.* : seuil=3,1 cm, 32/46 (69,6 %) vs 14/48 (29,2 %) ; Roche *et al.* : seuil=3,5 cm, 28/30 (93,3 %) vs 1/13 (7,7 %).

⁹³ Wang *et al.*, seuil de 3 cm : rehaussement centrifuge, 25/38 (66 %, ≤ 3 cm) vs 15/47 (43 %, > 3 cm) ; à l'inverse, les cicatrices centrales n'étaient visibles que pour les lésions de plus de 3 cm (0 vs 43 %) ; rehaussement en rayon de roue jugé non dépendant de la taille des HNF (21 vs 25 %).

3.1.2.5. Modélisation de l'orientation diagnostique attendue après ECUS

► Principes

- En l'absence d'étude d'impact décisionnel ou d'utilité clinique publiée en contexte de nodule de découverte fortuite, cette partie s'est appuyée sur les méta-analyses de ce rapport afin de modéliser l'orientation diagnostique à laquelle l'ECUS pourrait conduire si elle venait à être mise en œuvre en 2^{ème} ligne lors d'IRM contre-indiquée (Q1) ou difficile d'accès (Q2) chez des adultes sans cirrhose ni cancer connu. Les hypothèses de modélisation prises en compte à cet effet ont été détaillées⁹⁴ et justifiées en annexe 4.
- Cette modélisation présente deux limites principales : i) elle est soumise tout d'abord et par construction aux mêmes réserves de validité que les essais sur lesquels elle s'appuie ; ii) elle est sensible au-delà à l'hypothèse de prévalence émise en concertation avec les experts consultés et qui considère que 5 à 20 % des lésions focales adressées à l'ECUS pourraient être malignes⁹⁵.
 - l'ECUS pourrait inciter en parallèle à devoir apprécier l'intérêt d'explorations complémentaires pour les lésions (30-45 % de l'ensemble) qu'elle conduit à suspecter malignes (30 % < VPP⁹⁶ < 70 %) ou à juger bénignes mais dont elle ne permet pas de caractériser le type lésionnel (VPN>98-99 % ; 10-25 % des lésions examinées) ;
 - les lésions malignes omises en définitive du fait d'une erreur de caractérisation imputable à l'ECUS pourraient impliquer moins de 1 à 2 % de l'ensemble des lésions examinées.

► Résultats

- La modélisation réalisée conduit à estimer qu'en moyenne (figures 13 et 14) :
 - **l'ECUS pourrait inciter à mettre fin aux démarches de caractérisation d'une majorité de lésions** (55-70 %) après en avoir confirmé le caractère bénin et précisé le type lésionnel, excluant ainsi tout risque de malignité avec un niveau de confiance élevé (VPN⁹⁷ > 98-99 %) ;
 - l'ECUS pourrait inciter en parallèle à devoir **apprécier l'intérêt d'explorations complémentaires** pour les lésions (30-45 % de l'ensemble) qu'elle conduit à suspecter malignes (30 % < VPP⁹⁸ < 70 %) ou à juger bénignes mais dont elle ne permet pas de caractériser le type lésionnel (VPN>98-99 % ; 10-25 % des lésions examinées) ;
 - les **lésions malignes omises** du fait d'une erreur de caractérisation imputable à l'ECUS pourraient impliquer en définitive **moins de 1 à 2 %** des lésions examinées (annexe 4).

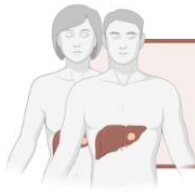
⁹⁴ Les performances d'ECUS prises en compte sont celles issues des méta-analyses de ce rapport (Se (malin) : 0,90 [0,88-0,93] ; Sp (bénin) : 0,87 [0,84-0,89] ; Se types bénins : 0,77 [0,68-0,84] ; indéterminés : 0,05).

⁹⁵ Estimation émise notamment à partir d'une observation française (138).

⁹⁶ La valeur prédictive positive (VPP) décrit le niveau de risque de malignité à prendre en compte pour décider notamment d'une éventuelle ponction-biopsie, la preuve histologique de malignité étant exigée en l'absence de cirrhose ou de cancer connu.

⁹⁷ Autrement dit 1 à 2 % des lésions qualifiées de bénignes à l'ECUS pourraient impliquer en réalité une lésion maligne.

⁹⁸ La valeur prédictive positive (VPP) décrit le niveau de risque de malignité à prendre en compte pour décider notamment d'une éventuelle ponction-biopsie, la preuve histologique de malignité étant exigée en l'absence de cirrhose ou de cancer connu.



Lésions focales détectées de façon fortuite mais non caractérisées par imagerie non multiphasique chez des adultes sans cirrhose ni cancer connu

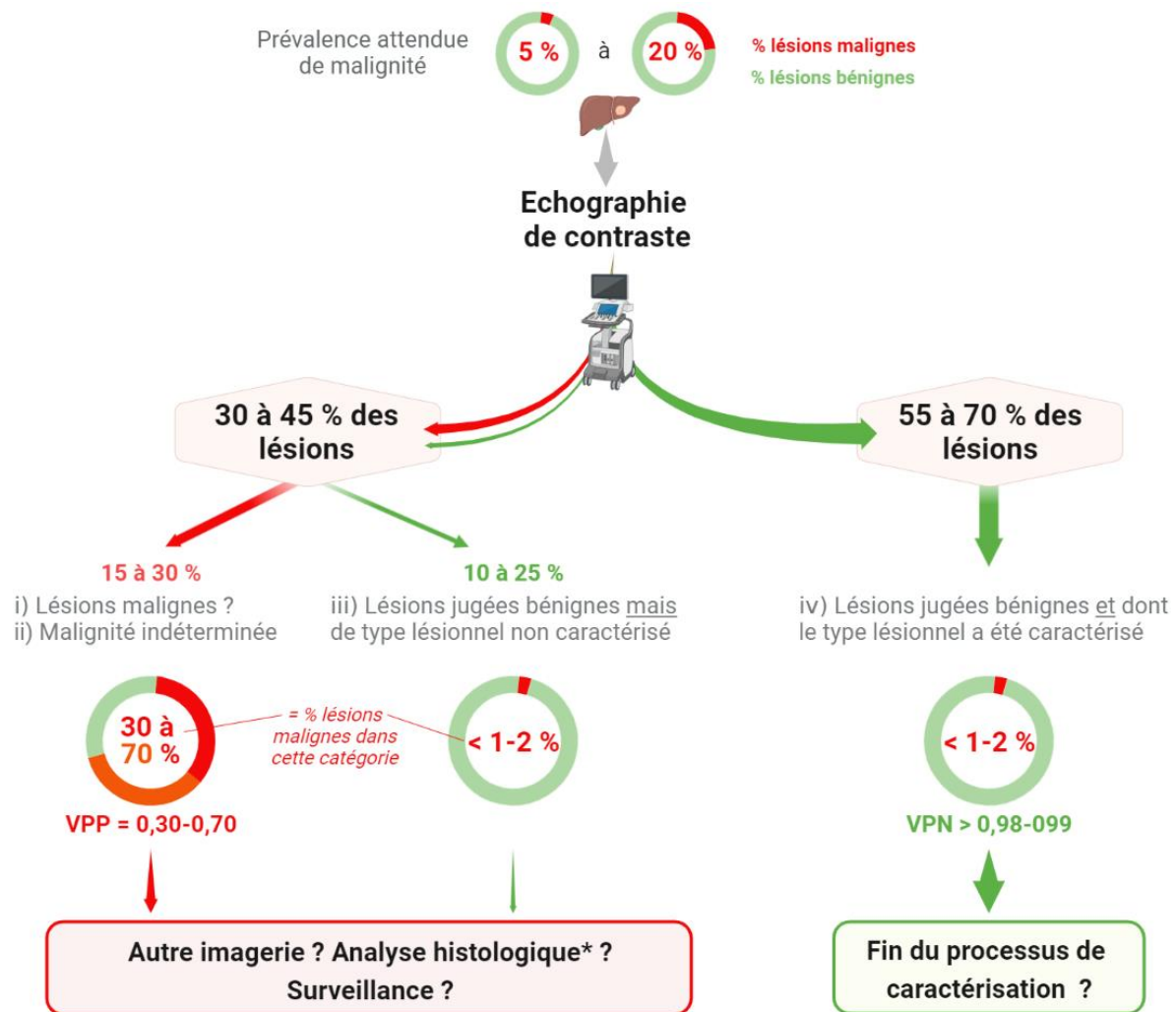
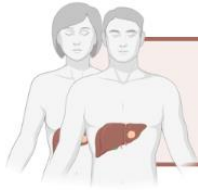


Figure 13. Modélisation exploratoire de l'orientation diagnostique qui pourrait être attendue après une ECUS mise en œuvre en 2^{ème} ligne pour caractériser des lésions hépatiques détectées de façon fortuite. VPP/VPN : valeur prédictive positive/négative * : décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (AFEF, 2020).



Lésions focales détectées de façon fortuite mais non caractérisées par imagerie non multiphasique chez des adultes sans cirrhose ni cancer connu



Figure 14. Classement diagnostique attendu de l'échographie de contraste et modélisé sur un effectif de 1 000 lésions (estimations moyennes de méta-analyse : Se=0,9 ; Sp=0,87 ; indéterminés : 5 %).

3.2. ECUS prescrite en 3^{ème} ligne (Q3a)

3.2.1. Questionnement à évaluer : rappel⁹⁹

Lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte sans cirrhose ni cancer, si une ECUS venait à être privilégiée pour compléter une IRM avec gadolinium extracellulaire (IRM-Gd) non concluante (Q3) :

1) Pourrait-elle permettre de réduire la part de lésions indéterminées en caractérisant correctement leur nature (sensibilité/spécificité maligne/bénigne, critère principal) voire leur type lésionnel¹⁰⁰ (sensibilité par type lésionnel, critère secondaire) ?

2) Ses capacités de caractérisation sont-elles comparables à celles des autres alternatives envisageables (IRM avec produit de contraste hépato-spécifique (IRM-HS), analyse histologique) ?

3.2.2. Evaluation des essais publiés

3.2.2.1. Méthode

► Recherche et sélection bibliographique

• **Sources.** Cette question s'est appuyée sur la même recherche bibliographique générale (01/01/2000-06/12/2022) que celle mise en œuvre pour la partie précédente (cf. p 19 et annexe 5).

• **Amendement apporté au protocole.** Les critères définis lors du cadrage avec les professionnels prévoyaient de ne sélectionner que des essais transversaux diagnostiques¹⁰¹. Après avoir constaté l'absence d'essai de ce type, il a été décidé d'élargir la sélection aux essais de type cas-témoins¹⁰² bien que ces essais soient associés par nature à des risques élevés de biais.

• Critères de sélection bibliographique

Publications cible	• Essai diagnostique transversaux (ou à défaut de type cas-témoins) ou méta-analyse actualisée ¹⁰³ ayant inclus ce type d'essai.
Populations cible	• Sujets adultes sans cirrhose ni cancer présentant des lésions focales hépatiques non caractérisées par une IRM multiphasique avec injection de gadolinium extracellulaire (IRM-Gd).
Examen évalué	• ECUS impliquant un agent de contraste de 2 ^{nde} génération ¹⁰⁴ , interprétée sans assistance informatique à partir d'une analyse morphologique bidimensionnelle des trois phases vasculaires ¹⁰⁵ .
Référence	• Vérification par analyse histologique, IRM et/ou scanner multiphasique.
Compareurs	• IRM avec produit de contraste hépato-spécifique (IRM-HS) et/ou analyse histologique.
Critères minimaux	• Sensibilité, spécificité <i>per</i> lésion de malignité ou d'un type lésionnel précis (données nécessaires au calcul de ces indices diagnostiques devant être précisées dans l'essai publié).

⁹⁹ Ne figure ici qu'un rappel de la problématique d'évaluation qui a été préalablement détaillée et justifiée (cf. p 15).

¹⁰⁰ Deux classements attendus : classement binaire (malin vs bénin) et classement multiclasse établi par type lésionnel.

¹⁰¹ Lésions sélectionnées selon un même faisceau de critères et faisant l'objet des tests à évaluer et de référence.

¹⁰² Sélection rétrospective de lésions de types préétablis, ayant fait l'objet des tests à évaluer et de référence.

¹⁰³ Méta-analyse dont la fin de recherche documentaire date d'un an au plus.

¹⁰⁴ Non-inclusion notamment des publications liées à l'injection de Levovist® (agent de 1^{ère} génération) (75).

¹⁰⁵ Non-inclusion des essais tenant compte de la phase post-vasculaire après Sonazoid® (agent non autorisé en France).

► Estimations diagnostiques

Traitement des données publiées

• Conformément à la partie précédente (cf. p 20), les méthodes, données épidémio-cliniques, descriptions lésionnelles et estimations diagnostiques ont fait l'objet d'une double extraction à partir de formulaires standardisés. La validité méthodologique (validité interne, 'risque de biais'), clinique et technique (validité externe, 'applicabilité') de chaque essai a été appréciée en adaptant le QUADAS-2 à l'évaluation de l'ECUS dans cette 3^{ème} indication (95) (annexe 5) ; la validité de chaque essai inclus a ainsi été associée à des réserves « faibles », « incertaines » ou « fortes ».

Critères diagnostiques

- **Critères principaux.** La capacité de l'ECUS et de ses comparateurs à caractériser la nature maligne (sensibilité) ou bénigne (spécificité) des lésions hépatiques détectées a été estimée comme critère principal, conformément aux principes énoncés dans la partie précédente (cf. p 20).
- **Critères secondaires.** Les taux d'exactitude¹⁰⁶, d'erreurs et d'indéterminés de caractérisation de la malignité de l'ECUS et de ses comparateurs ainsi que leurs sensibilités et si possible spécificités de caractérisation exprimées par type lésionnel ont été estimés comme critère secondaires (cf. p 21).
- **Méthodes statistiques.** Les intervalles de confiance non publiés des proportions d'intérêt ont été estimés par méthode binomiale. Une méta-analyse par méthode bivariée et modèles à effets aléatoires (cf. p 21) a été conduite en cas d'essais identifiés en nombre suffisant ($n \geq 4$).

3.2.2.2. Résultats : ECUS vs IRM avec produit de contraste hépato-spécifique

► Contexte d'essais

- La sélection bibliographique menée en contexte d'IRM avec injection de produit de contraste gadoliné extracellulaire non concluant (IRM-Gd) a permis d'identifier (annexe 5) **deux essais** comparant l'ECUS à une IRM avec produit de contraste hépato-spécifique (IRM-HS) (142, 143). Ces deux essais monocentriques ont été menés en centres experts hospitalo-universitaires français (Tselikas *et al.*) ou hollandais (Bröker *et al.*).
- Ces deux essais ont procédé à une **sélection rétrospective sur bases de 144 hyperplasies nodulaires focales (HNF) et 95 adénomes hépatocellulaires (AH) jugés atypiques à une IRM-Gd**. Tselikas *et al.* ont précisé que ce caractère atypique à l'IRM-Gd tenait à l'absence de visualisation d'un « élément central » pour près de 90 % des lésions et/ou à l'absence de rehaussement artériel explicite pour près de deux tiers des AH¹⁰⁷. Pour être sélectionnées, ces lésions devaient avoir été explorées par ECUS (SonoVue®) et IRM-HS (Multihance®) le même jour (Tselikas *et al.*) ou sur une période d'un mois au plus (Bröker *et al.*). Ces examens d'ECUS et d'IRM-HS ont été mis en œuvre par des opérateurs expérimentés¹⁰⁸ à partir de protocoles apparaissant conformes aux standards techniques en vigueur¹⁰⁹ (67, 144) (annexe 5).
- Les 239 HNF et AH ainsi réunies ont impliqué **210 sujets sans cirrhose ni cancer**, très majoritairement féminins (80-85 %) et âgés en moyenne de près de 40 ans¹¹⁰.

¹⁰⁶ Taux d'exactitude : (vrais positifs + vrais négatifs) / totalité des lésions examinées par ECUS (cf. détails en annexe 5).

¹⁰⁷ Plus largement, absence de rehaussement explicite pour près de 40 % de l'ensemble des lésions.

¹⁰⁸ Opérateurs présentant plus de 5 à 10 ans d'expérience en imagerie hépatique (annexe 5).

¹⁰⁹ ECUS : enregistrement de trois phases vasculaires sur cinq minutes ; IRM-HS : enregistrement des trois phases vasculaires ainsi que d'une phase post-vasculaire 1,5 heures après injection.

¹¹⁰ Les motifs initiaux d'exploration hépatique n'ont pas été détaillés.

► Validité des estimations diagnostiques (QUADAS-2, annexe 5)

- Dans les deux essais identifiés, le statut lésionnel de référence (HNF vs AH) a été défini en réunion de concertation pluridisciplinaire à partir d'analyses histologiques ou le plus souvent à partir des examens d'imagerie mis en œuvre dont l'ECUS et l'IRM-HS, notamment si elles étaient concordantes. Les indices diagnostiques reconstituées pour ces modalités se situent ainsi à mi-chemin entre des concordances et des sensibilités/spécificités ce qui en complexifie l'interprétation.
- Ces estimations sont associées à d'autres **réserves majeures de validité** qui sont dues à divers facteurs de **risques élevés de biais** ainsi qu'à diverses **limites d'applicabilité** :
 - plusieurs modalités de mise en œuvre de ces essais pourraient les avoir amenés à surestimer les capacités de caractérisation et notamment celles d'ECUS (essai de type cas-témoins¹¹¹ ; sélection restreinte à certains types lésionnels (HNF, AH) ; prise en compte pour partie des examens évalués d'ECUS et d'IRM-HS pour définir le statut lésionnel de référence (risque de biais d'incorporation) ; exclusion par Bröker *et al.* des discordances d'ECUS et d'IRM-HS non tranchées par analyse histologique¹¹²) ;
 - plusieurs particularités de ces essais pourraient en outre les éloigner des pratiques attendues (recrutement en centres experts et conduite d'examens par des opérateurs expérimentés ; lésions limitées aux seuls HNF et AH contrairement à la diversité de lésions possibles lors d'IRM-Gd non concluante ; ECUS interprétées non par un lecteur mais par un consensus de trois lecteurs expérimentés (Tselikas *et al.*)).

► Principaux résultats

- Sous ces réserves, les deux essais identifiés ont fait état de comparaisons préliminaires mais convergentes entre l'ECUS et l'IRM-HS (tableau 7). Ainsi, lors de lésions hépatocellulaires d'allure bénigne jugées atypiques à une IRM-Gd chez des adultes sans cirrhose ni cancer, l'ECUS et l'IRM-HS pourraient identifier correctement **une large majorité de ces HNF (> 75 %) tout en n'exposant qu'une minorité des AH (<5-10 %) à une caractérisation erronée en HNF.**
- Si les deux essais identifiés ne permettent pas de comparaison définitive entre l'ECUS et l'IRM-HS, ils n'en soulèvent pas moins l'hypothèse que cette dernière pourrait être plus performante :
 - les discordances¹¹³ observées entre ECUS et IRM-HS sont en effet survenues dans des proportions non négligeables (13-27 %¹¹⁴) et auraient été le fait d'incertitudes¹¹⁵ (8-20 vs 1-2 % (ECUS vs IRM)) ou d'erreurs de caractérisation (AH $\Rightarrow$ HNF, 5-12 vs 0-5 % (ECUS vs IRM)) possiblement plus fréquemment associées à l'ECUS (tableau 7) ;
 - les capacités de l'ECUS à distinguer les HNF des AH pourraient être au-delà dépendantes de la taille des lésions examinées pour devenir alors possiblement significativement inférieures à celles de l'IRM-HS lors de lésions de plus de 35 mm¹¹⁶.

¹¹¹ Statut lésionnel connu avant inclusion, la sélection étant directement conduite en fonction de ce statut.

¹¹² Ces exclusions représentent 16 % des effectifs pris en compte dans les estimations diagnostiques émises (25/156). Bröker *et al.* n'ont exigé une analyse histologique que lors de divergence entre l'ECUS et l'IRM-HS ce qui les a alors conduits à exclure la moitié des discordances retrouvées de façon rétrospective, faute d'analyse histologique (25/49 discordances exclues). Dans cet essai, l'IRM-HS s'est révélée correcte dans 90 % des discordances d'ECUS/IRM-HS tranchées par analyse histologique.

¹¹³ Discordances observées : 'HNF' $\leftrightarrow$ 'AH' ; 'caractérisation certaine' $\leftrightarrow$ 'caractérisation incertaine'.

¹¹⁴ Bröker *et al.* : 49/181 lésions initialement regroupées ; Tselikas *et al.* : au moins 11/83 lésions dont 9/46 HNF et 2/37 AH.

¹¹⁵ Examens directement qualifiés de non concluants par Bröker *et al.* (1/181 vs 14/181 lésions/patients, IRM-HS vs ECUS) ; examens qualifiés par ce rapport de non concluants pour l'essai de Tselikas *et al.* = lésions qualifiées de « possible FNH » dans l'essai (2/83 vs 17/83 lésions, IRM-HS vs ECUS).

¹¹⁶ Essai de Tselikas *et al.* : sensibilités de caractérisation des HNF moindres (tableau 7) ; concordances inter-lecteurs moindres (2 lecteurs, expérience de 5 et 12 ans d'imagerie hépatique ; κ pondéré (IRM-HS vs ECUS) : lésions de toute taille, 0,83 (0,71-0,89) vs 0,72 (0,65-0,80) ; lésions > 35 mm, 0,9 (0,82-0,98) vs 0,64 (0,47-0,81)).

- Les auteurs de ces essais ont conclu sur cette base que l'IRM-HS et l'ECUS présentaient un intérêt pour distinguer les HNF des AH qui ne l'ont pas été par une IRM-Gd préalable, l'enjeu de cette distinction étant d'éviter des procédures de ponction-biopsie ou de surveillance pour une majorité d'HNF tout en n'exposant qu'une faible minorité d'AH à un risque de perte de chance par défaut ou retard de diagnostic¹¹⁷.
- Au vu de leurs résultats respectifs et en contexte de lésions hépatocellulaires d'allure bénigne incomplètement caractérisées à l'IRM-Gd, ces auteurs ont suggéré de privilégier l'IRM-HS pour les lésions de toutes tailles (Bröker *et al.*) ou au minimum pour celles de plus de 35 mm (Tselikas *et al.*).

¹¹⁷ AH caractérisés à tort de « HNF typique », n'étant alors potentiellement ni biopsiés et donc ni suivis et encore moins traités.

Tableau 7. Estimations¹¹⁸ préliminaires observées chez l'adulte sans cirrhose ni cancer dans les essais de Tselikas *et al.* et Bröker *et al.*, pour des lésions d'hyperplasies nodulaires focales (HNF) et d'adénomes hépatocellulaires (AH) jugées atypiques à une IRM-Gd préalable.

	Essais / lésions	IRM-HS		ECUS	
		Tselikas <i>et al.</i>	Bröker <i>et al.</i>	Tselikas <i>et al.</i>	Bröker <i>et al.</i>
Lésions de toute taille					
% de caractérisation « exactes » ¹¹⁹	2 essais / 239 lésions	96,4 % [89,8-99,2]	94,9 % [90,1-97,8]	74,7 % [63,9-83,6]	85,9 % [79,4-90,9]
% examens non concluants ¹²⁰	2 essais / 239 lésions	2,4 % [0,3-8,4]	0,6 % [0,0-3,0]	20,5 % [12,4-30,8]	7,7 % [4,3-12,6]
% HNF caractérisées avec certitude comme tel	2 essais / 144 HNF	95,7 % [85,2-99,5]	94,9 % [88,5-98,3]	76,1 % [61,2-87,4]	86,7 % [78,4-92,7]
% AH caractérisés avec certitude comme tel	1 essai / 58 AH	-	94,8 % [85,6-98,9]	-	84,5 % [72,6-92,7]
% AH caractérisés à tort comme HNF certaine ¹²¹	2 essais / 95 AH	0,0 % [0,0-9,5]	< 5,2 % [1,1-14,4]	5,4 % [0,7-18,2]	< 12,1 % [5-23,3]
Lésions ≤ 35 mm					
% HNF caractérisées avec certitude comme tel	1 essai / 36 HNF	94,4 % [81,3-99,3]	-	86,4 % [70,5-95,3]	-
% AH caractérisés à tort comme HNF certaine	1 essai / 22 AH	0,0 % [0,0-15,4]	-	9,1 % [1,1-29,2]	-
Lésions > 35 mm					
% HNF caractérisées avec certitude comme tel	1 essai / 10 HNF	100,0 % [69,2-100,0]	-	40,0 % [12,2-73,8]	-
% AH caractérisés à tort comme HNF certaine	1 essai / 15 AH	0,0 % [0,0-21,8]	-	0,0 % [0,0-21,8]	-

¹¹⁸ Intervalles de confiance à 95 % estimés par méthode binomiale (logiciel R v4.1.2).

¹¹⁹ Pour Bröker *et al.* ont été considérés comme exacts les examens ayant caractérisé les AH et HNF comme certains ou probables et avec le bon type lésionnel (156 lésions) ; pour Tselikas *et al.* ont été considérés comme exacts les HNF caractérisés comme « HNF typique » et les AH caractérisés comme « HNF exclue » (83 lésions).

¹²⁰ Examens qualifiés de non concluants par Bröker *et al.* (1/181 vs 14/181 lésions/patients, IRM-HS vs ECUS) ; examens non concluants = lésions classées de façon incertaine en « possible FNH » dans l'essai de Tselikas *et al.* (2/83 vs 17/83 lésions, IRM-HS vs ECUS).

¹²¹ Bröker *et al.* : dans l'hypothèse du pire, sur les 10 AH ayant fait l'objet d'une discordance ECUS/IRM-HS et d'une analyse histologique, l'ECUS pourrait avoir commis une erreur de caractérisation pour au moins 7 AH et l'IRM-HS pour au plus 3 AH (description imprécise des auteurs qui font état de 3 erreurs de caractérisation au total pour l'IRM-HS alors que le tableau de contingence qu'ils décrivent et associent à cette modalité en recensent 8 (21 erreurs par contre correctement recensées pour l'ECUS)) ; Tselikas *et al.* : 0/37 vs 2/37 AH concernés, IRM-HS vs ECUS (cf. « table 3 » publiée).

3.2.2.3. Résultats : ECUS vs analyse histologique

► Contexte d'essai

• La sélection bibliographique menée en contexte d'IRM avec injection de produit de contraste gadoliné extracellulaire non concluant (IRM-Gd) a permis d'identifier un essai (Soussan *et al.*) comparant pour partie l'ECUS à une analyse histologique¹²² (138). Cet essai prospectif a été conduit sur deux ans dans deux centres experts hospitalo-universitaires français et s'est référé en partie à une analyse histologique pour estimer l'apport diagnostique que pourrait avoir une ECUS après une IRM-Gd non concluant. Cet essai a inclus 47 adultes majoritairement féminins n'ayant ni cancer, ni hépatopathie chronique et présentant au moins un nodule « non complètement caractérisé » par échographie abdominale. Ces sujets ont alors fait l'objet sur un mois d'une ECUS (SonoVue®) et d'une IRM-Gd (Dotarem®) mises en œuvre par des opérateurs expérimentés et à partir de protocoles semblant conformes aux standards techniques en vigueur (annexe 5).

• **Cinquante nodules de relative grande taille** (≈ 5 cm en moyenne), **quasi-exclusivement bénins et dominés par des lésions hépatocellulaires** (70 % HNF/AH) ont été identifiés chez ces sujets :

- la caractérisation de référence de la moitié de ces nodules a été le fait d'un consensus de deux experts qui se sont appuyés sur les examens d'imagerie réalisés¹²³ dont l'IRM-Gd et l'ECUS (risque de biais d'incorporation) ;
- l'autre moitié de nodules a été caractérisée à l'aide d'une analyse histologique¹²⁴, les examens d'imagerie correspondants ayant été jugés non concluants.

• Dans cet essai, les examens enregistrés d'ECUS et d'IRM-Gd ont été réanalysés *a posteriori* par deux experts¹²⁵ placés en insu de la caractérisation initiale de référence. Cette double relecture s'est alors référée à des critères publiés pour associer chaque nodule à un type lésionnel précis ainsi qu'à un niveau de certitude de caractérisation (5 niveaux pris en compte¹²⁶).

► Validité des estimations diagnostiques (QUADAS-2, annexe 5)

- Les estimations issues de cet essai sont soumises à **plusieurs réserves de validité** :
- elles sont en premier lieu **incertaines** du fait des faibles effectifs réunis par type lésionnel (intervalles de confiance des sensibilités supérieurs à 30 voire 50 %) ;
 - elles sont associées à un **risque incertain de biais** en raison de modalités d'essai qui pourrait les avoir conduites à surestimer l'intérêt notamment de l'ECUS¹²⁷ ;
 - elles sont en outre associées à diverses **réserves et incertitudes d'applicabilité**¹²⁸.

¹²² Aucune comparaison au scanner multiphasique n'a été identifiée dans ce contexte (comparateur jugé au-delà non pertinent par les professionnels consultés lors du cadrage (1)).

¹²³ Suivi sur au moins un an par « imagerie » associé devant confirmer l'absence de « changement » sur cette période.

¹²⁴ Ces lésions impliquent 9 HNF, 11 adénomes, 1 hémangiome et 4 lésions malignes.

¹²⁵ Expérience en IRM du foie : 17/22 ans ; expérience en ECUS : 8 ans.

¹²⁶ Niveau de certitude : 5, certain ; 4, très probable ; 3, probable ; 2, improbable ; 1, très improbable ; dans cet essai, ont été qualifiés de « vrais positifs » les nodules associés au bon type lésionnel avec un niveau de certitude « 5 » ou « 4 » ; à l'inverse, ont été qualifiés de « faux positifs » les nodules associés au mauvais type lésionnel avec un niveau de certitude « 5 » ou « 4 ».

¹²⁷ Principaux motifs de risque incertain de biais (annexe 5) : inclusions non définies comme consécutives & absence de diagramme de sélection ; absence de définition du faisceau de critères explicitement pris en compte pour caractériser chaque type lésionnel avec un niveau de certitude « 5 » ou « 4 » ; part indéfinie des lésions caractérisées par ECUS lors d'IRM non concluant et en l'absence d'analyse histologique (risque de biais d'incorporation).

¹²⁸ Principaux motifs d'applicabilité incertaine : essais réalisés en centre experts tertiaires hospitalo-universitaires (profil spécifique de recrutement) ; absence de définition du faisceau exact de critères pris en compte par type lésionnel pour qualifier la caractérisation réalisée de certaine (niveau 4 ou 5 de certitude) ; nodules a priori majoritairement de grande taille (> 3 cm).

► Principaux résultats¹²⁹

- Les deux relecteurs¹³⁰ de l'essai de Soussan *et al.* ont estimé que le taux d'examens non interprétables était de 0 % [0-7 %] à l'IRM-Gd contre 4 % [0,5-14 %] à l'ECUS¹³¹ (échec technique).
- Selon ces relecteurs, l'IRM-Gd de 2^{ème} ligne¹³² permet de préciser le type lésionnel « exact » d'une courte majorité (52/66 %) des nodules examinés (tableau 8, figure 15). Ces « sensibilités » imparfaites d'IRM-Gd ont été en quasi-totalité le fait d'incertitudes de caractérisation¹³³ et non d'erreurs qui n'ont été que très rarement rapportées (0-6 %). Ces erreurs provenaient alors principalement de confusions entre HNF et adénomes hépatocellulaires (AH) : jusqu'à 9 % [0,2-41] des AH après IRM-Gd et jusqu'à 27 % [6-61] après ECUS ont ainsi été caractérisés à tort d'HNF¹³⁴.
- **La réalisation d'une ECUS après IRM-Gd non concluante n'a amélioré les « sensibilités » d'IRM-Gd que de 2 à 14 %** laissant ainsi près du tiers des lésions sans caractérisation certaine après cette 3^{ème} ligne d'imagerie, quel que soit le relecteur. Il convient alors d'observer que :
 - au moins 80 % de ces nodules sans caractérisation relevaient de types lésionnels à risque évolutif¹³⁵ pour lesquels l'analyse histologique reste la référence de caractérisation ;
 - ce tiers de lésions sans caractérisation certaine après relecture pourrait sous-estimer la réalité puisque la moitié des lésions avaient fait l'objet en pratique d'une analyse histologique (*i.e.*, examens d'imagerie plus fréquemment jugés non concluants en pratique).
- Ces observations associent en définitive l'ECUS de 3^{ème} ligne à une rentabilité diagnostique incertaine et possiblement limitée : seule une ECUS sur quatre à une sur quatorze¹³⁶ pourrait en effet compléter de manière effective la caractérisation d'IRM-Gd non concluantes.

Tableau 8. Essai de Soussan *et al.* (50 lésions), estimations des capacités de caractérisation des types lésionnels de l'IRM-Gd seule ou couplée à une ECUS lors d'incertitude (IRM-Gd ± ECUS).

	« Sensibilité » globale (% des lésions)	% examens non concluants	% erreurs de caractérisation
Relecteur 1			
IRM-Gd	66 [51-79]	28 [16-42]	6 [1-17]
IRM-Gd ± ECUS	68 [53-80]	26 [15-40]	6 [1-17]
Relecteur 2			
IRM-Gd	52 [37-66]	48 [34-63]	0 [0-7]
IRM-Gd ± ECUS	64 [49-77]	36 [23-51]	0 [0-7]

¹²⁹ Les résultats présentés ne concernent que ceux impliquant une ECUS après IRM-Gd non concluante.

¹³⁰ Relecteurs ayant une expérience d'IRM hépatique de plus de 15 ans et d'ECUS de 8 ans.

¹³¹ Artéfacts de mouvement en cause de cette qualité insuffisante à l'ECUS ; Soussan *et al.* ont exclu ces examens d'ECUS des estimations diagnostiques (les lésions concernées impliquaient des hémangiomes et HNF).

¹³² IRM-Gd réalisée après une échographie abdominale de 1^{ère} ligne non concluante.

¹³³ « % examens non concluants », exprimé en *per lésion* (28-48 %) : il s'agit là du ratio entre l'effectif de nodules jugés atypiques à l'IRM-Gd (diagnostic incertain) et le nombre total de nodules examinés par cette modalité.

¹³⁴ 11 AH recensés dans cet essai ; [intervalles de confiance à 95 %] estimés par méthode binomiale exacte.

¹³⁵ Relecteur 1 : 8 adénomes (AH), 4 lésions malignes, 1 HNF ; relecteur 2 : 8 AH, 3 lésions malignes, 4 HNF.

¹³⁶ Lecteur 1 : 1/14 ECUS contributives (0,25 [0,002-0,34]) ; lecteur 2 : 6/24 ECUS contributives (0,07 [0,1-0,47]).

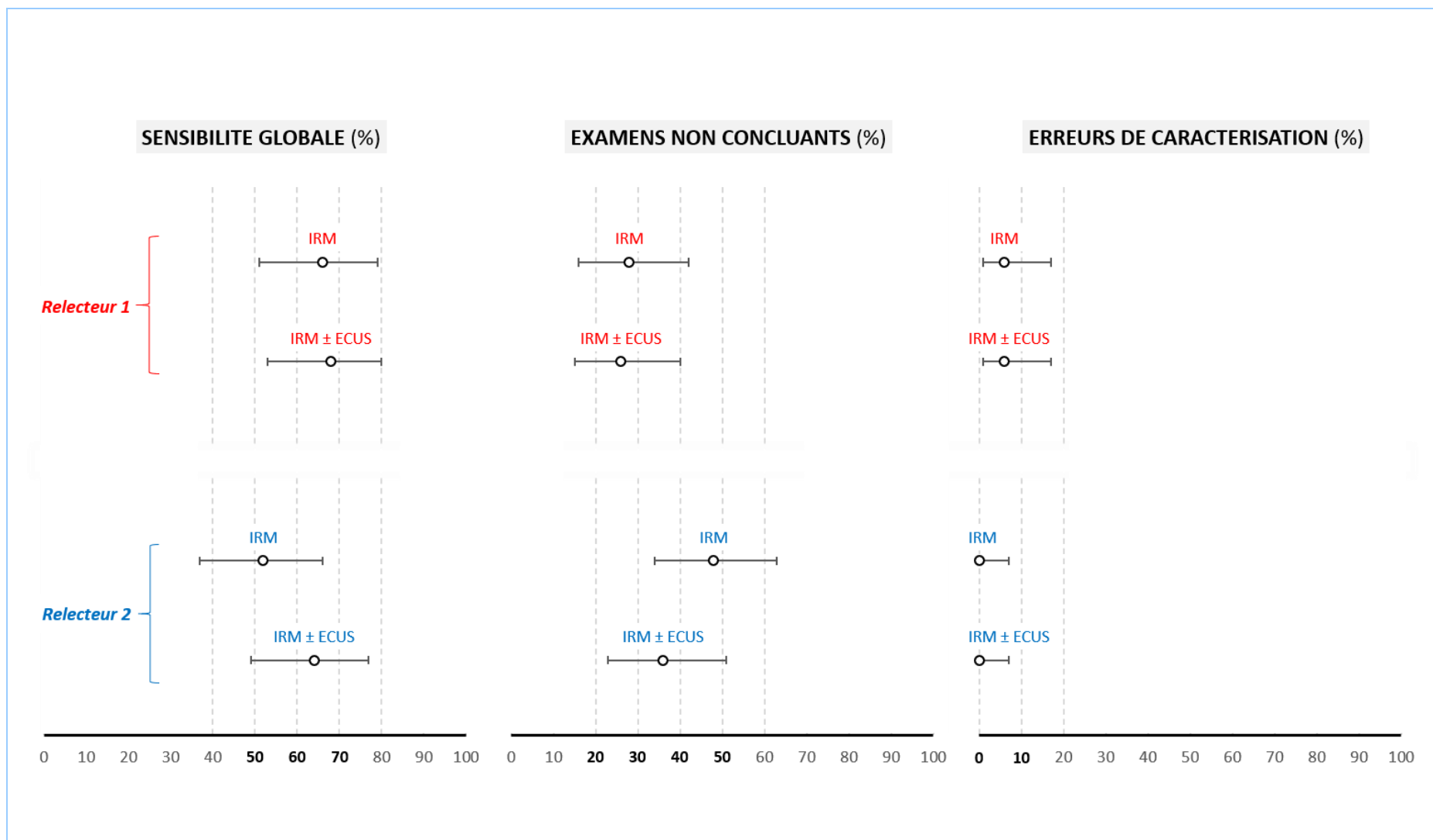


Figure 15. Capacités de caractérisation de l'IRM avec injection de produit de contraste gadoliné extracellulaire seul (IRM) ou couplée lors d'incertitude à l'échographie de contraste (IRM ± ECUS) ; estimations issues de l'essai de Soussan *et al.* (50 lésions de découverte fortuite).

3.3. Opinions externes

3.3.1. Opinions publiées

3.3.1.1. Recommandations professionnelles

- Afin de préciser les jugements publiés par les professionnels au sujet de l'intérêt diagnostique de l'ECUS, **cinq recommandations ont été analysées**¹³⁷ (annexe 5) dont :
 - deux émises en France (AFEf, 2020 (17) ; SFR, 2013 (60)) ;
 - deux émises en Europe (EFSUMB, 2020 (67) ; EASL, 2016 (19)) ;
 - et une émise aux USA (ACR, 2020 (145)).
- Les recommandations de l'EFSUMB déclarent plusieurs liens d'intérêt financier avec l'industriel commercialisant le SonoVue®¹³⁸ ; elles doivent par conséquent être interprétées avec réserves.

► Cible principale de caractérisation

- Dans ces recommandations, et concernant les sujets sans cirrhose ni cancer présentant une lésion focale détectée de façon fortuite, le type de caractérisation attendue de l'imagerie multiphasique (malignité *et/ou* type lésionnel ?) est décrit de façon variable :
 - certaines recommandations présentent en effet la distinction « malin vs bénin » comme la « cible principale » de cette caractérisation (EFSUMB) ou comme une cible « suffisante » dans « certains cas » qui n'ont toutefois pas été précisés (ACR) ;
 - d'autres recommandations n'évoquent pas cette distinction « malin vs bénin » et ne traitent alors que de la caractérisation des principaux types lésionnels bénins en précisant pour chacun d'eux les modalités d'imagerie à privilégier (ces recommandations ne partent pas de situations cliniques générales mais de types lésionnels précis ; AFEf, EASL).

► Caractérisation de la malignité des lésions par ECUS

- La quasi-totalité de ces recommandations ne quantifient ni ne jugent le niveau de performance de l'ECUS pour distinguer les lésions malignes et bénignes. L'ACR est ainsi le seul à faire état d'estimations ponctuelles indiquant que l'ECUS pourrait distinguer les lésions malignes et bénignes dans au moins 90 % des cas (estimation issue de deux essais sélectionnés selon des critères non précisés).
- L'ACR et l'EFSUMB sont les seuls à avoir précisé que la survenue d'un lavage (« wash-out¹³⁹ ») à la phase portale et ou tardive constitue le marqueur principal et « quasi-parfait¹⁴⁰ » de malignité à l'ECUS (critère ne permettant toutefois pas de différencier les cancers primitifs des métastases).

¹³⁷ Ont été ciblées les recommandations : publiées au cours des dix dernières années ; publiées sous l'égide d'un organisme professionnel en France, Europe ou USA ; ciblant le contexte médical de ce rapport (sujet sans cirrhose ni cancer connu, nodule détecté de façon fortuite à l'imagerie).

¹³⁸ Recommandations ne ciblant que l'ECUS (et non toutes les modalités d'imagerie) dont l'organisation a été pour partie financée par Bracco® ; 16/38 professionnels participant déclarant au moins un lien financier avec Bracco®.

¹³⁹ « inversion du contraste lésion-foie ou lésion devenant hypoéchogène par rapport au foie » (63).

¹⁴⁰ EFSUMB, « Very few exceptions to this rule have been reported, mainly in liver metastases of neuroendocrine tumors and atypical HCC » ; ACR, « In noncirrhotic patients, the hypoechoic pattern in portal and sinusoidal phase (rapid wash-out). showed a sensitivity, specificity, and accuracy of 97 %, 100 % and 98 %, respectively, for the diagnosis of malignancy » (1 essai).

► Caractérisation des types lésionnels bénins par ECUS

• Dans les recommandations analysées, le niveau de performance de l'ECUS pour caractériser chaque type lésionnel bénin n'a pas été quantifié (AFEF, EASL) ou ne l'a été qu'à partir de quelques essais (ACR, SFR) ou à partir d'une méta-analyse datant de 2013¹⁴¹ (EFSUMB).

• Sur cette base et concernant les adultes sans hépatopathie chronique ni cancer connu, l'ECUS est variablement jugée valide pour caractériser certaines lésions bénignes focales hépatiques :

- **hémangiome atypique ou de plus de 3 cm : ECUS non explicitement recommandée**
 - ECUS non évoquée (AFEF) ou non explicitement recommandée sur foie sain où l'IRM est présentée comme la modalité la plus performante (EASL),
 - ECUS « préconisée¹⁴² » et reliée à des performances jugées élevées (EFSUMB ; SFR),
 - ECUS ni recommandée ni préconisée et dont les performances sont décrites sans jugement et à un niveau proche mais moindre que pour l'IRM et le scanner (ACR) ;
- **hyperplasies nodulaires focales (HNF) : ECUS parfois recommandée en fonction d'un seuil de taille non explicitement consensuel**
 - ECUS recommandée comme alternative à l'IRM de référence (gadolinium extracellulaire) pour les HNF de moins de 3 cm, sans quantification de son niveau de performance (AFEF, EASL),
 - niveau de performance d'ECUS décrit isolément (EFSUMB) ou en parallèle de celui de l'IRM et du scanner (ACR, SFR) sans jugement ni précision concernant le seuil de 3 cm ;
- **adénomes hépatocellulaires (AH) : ECUS non spécifiquement recommandée**
 - l'IRM multiphasique est la seule modalité d'imagerie explicitement recommandée (AFEF, EASL) ou préconisée (SFR) pour caractériser les AH,
 - ECUS décrite comme ne permettant pas de caractériser les AH mais comme potentiellement utile au diagnostic différentiel pour écarter une HNF (AFEF, EASL),
 - niveau de performance d'ECUS décrit en parallèle de celui de l'IRM multiphasique sans jugement ni préconisation explicite (ACR) ;
- **autres lésions focales : absence de recommandation explicite impliquant l'ECUS.**

3.3.1.2. Evaluation de technologie de santé

• Une seule évaluation de technologie de santé publiée par le NICE¹⁴³ en 2012 a été identifiée (146). Cette évaluation s'est intéressée à l'intérêt diagnostique de l'ECUS en contexte de lésion hépatique focale de découverte fortuite en sélectionnant six essais jugés à risque élevé ou incertain de biais (686 sujets) (79). Le critère principal de ces essais ciblait la caractérisation de malignité des lésions (malin vs bénin).

• Cette HTA a estimé que l'ECUS pourrait présenter une sensibilité/spécificité de 0,95 [0,93-0,96] et 0,93 [0,90-0,96] pour distinguer le caractère malin ou bénin des lésions, sans différence significative identifiée avec le scanner ou l'IRM multiphasique. Le NICE a jugé sur cette base que l'ECUS présentait des performances suffisantes pour écarter le risque de malignité chez les sujets présentant une lésion focale hépatique de découverte fortuite. Ne l'ayant pas évalué, le NICE ne

¹⁴¹ Méta-analyse de Friedrich *et al.* (78) dont les résultats sont superposables à ceux de ce rapport (p 33).

¹⁴² « Préconisé » est utilisé quand l'ECUS est présentée comme indiquée dans l'argumentaire, sans recommandation associée.

¹⁴³ National Institute for Clinical Excellence (NICE, UK).

s'est pas prononcé au sujet de la capacité de l'ECUS à caractériser au-delà les principaux types lésionnels bénins rencontrés dans ce contexte. Le *NICE* n'a en définitive pas positionné l'ECUS au sein de la stratégie de caractérisation (alternative non hiérarchisée).

3.3.2. Opinions recueillies durant cette évaluation

3.3.2.1. Groupe d'experts professionnels

- Les experts consultés n'ont pas connaissance d'essai pertinent qui n'ait pas été identifié et ils conviennent que les essais disponibles sont associés à un faible niveau d'évidence. L'un des experts a abondé dans le sens de l'analyse réalisée en insistant sur le fait que ces essais ne ciblent pas exclusivement le contexte de tumeur de découverte fortuite mais amalgament plus largement divers contextes de pratique, ce qui limite leur transposabilité (annexe 12).
- Sous ces réserves, les experts ont considéré que les méta-analyses de la HAS reflètent les performances d'ECUS observées en pratique. Les experts ont pu préciser au-delà les multiples facteurs qui pourraient expliquer l'hétérogénéité des performances observée pour la caractérisation des hyperplasies nodulaires focales (HNF)¹⁴⁴ et pour celle des carcinomes hépatocellulaires¹⁴⁵. Les experts ont en outre majoritairement¹⁴⁶ validé l'hypothèse de modélisation prise en compte qui considère que 5 à 20 % des nodules hépatiques de découverte fortuite adressés à une imagerie injectée de 2^{ème} ligne pourraient être malins ; deux experts ont précisé qu'à leur sens un pourcentage d'au plus 5 à 10 % serait plus vraisemblable.
- Tenant compte de l'ensemble des faits réunis, les experts consultés ont considéré qu'en contexte de tumeur hépatique détectée de façon fortuite à l'imagerie chez des adultes sans cirrhose ni cancer, l'ECUS pourrait caractériser la nature bénigne et le type lésionnel d'une majorité de lésions (accord relatif¹⁴⁷ (médiane : 7,5)) en exposant à cette occasion à une faible perte de chance diagnostique par rapport à l'IRM multiphasique et l'analyse histologique, en raison notamment de l'omission possible de la malignité d'une minorité de lésions (accord fort (médiane : 7,5)) ; l'ECUS pourrait en revanche présenter des performances de caractérisation comparables si ce n'est meilleures que celles du scanner multiphasique (accord relatif (médiane : 7)).
- Les experts ont pris cette position en insistant sur l'importance des caractéristiques lésionnelles et de l'expérience de l'opérateur à prendre en compte pour apprécier l'intérêt diagnostique de l'ECUS :
 - ils ont ainsi précisé que l'ECUS permet de caractériser au plus deux lésions au cours d'un examen (accord fort (médiane : 9)) et est performante si ces lésions mesurent au plus 30 à 35 mm,

¹⁴⁴ Principaux facteurs de variabilité mentionnés : taille variable des lésions prises en compte (réserver l'ECUS aux lésions indéterminées d'au plus 30-35 mm de diamètre ; plus la lésion est de petite taille plus il est difficile de mettre en évidence la cicatrice centrale qui est un signe pathognomonique de l'HNF), part variable de lésions atypiques prise en compte, localisation variable des lésions, expérience variable de l'opérateur.

¹⁴⁵ Principaux facteurs de variabilité mentionnés : hétérogénéité tumorale sous-jacente (grade variable de différenciation selon la taille des lésions prises en compte), populations hétérogènes incluses avec et sans hépatopathie associée (cirrhose, stéatose,...), variabilité d'expérience des opérateurs impliqués.

¹⁴⁶ Cinq sur sept experts s'étant explicitement prononcés.

¹⁴⁷ L'opinion des experts a été formalisée par méthode de cotation en utilisant une échelle graduée de 1 à 9 permettant à chaque expert de juger une affirmation appropriée (7-9), inappropriée (1-3) ou incertaine (4-6) ; une affirmation suscite un accord fort lorsque toutes les cotations sont ≥ 7 ; l'accord est relatif lorsque toutes les cotations sont ≥ 5 et la médiane est ≥ 7 (annexe 12).

sont bien visibles à l'échographie non injectée et sont situées à une profondeur non excessive¹⁴⁸ ;

- il a été plus généralement rappelé qu'en contexte de lésion de découverte fortuite, les kystes, hémangiomes et hyperplasies nodulaires focales (HNF) constituent les types largement prédominants, pour lesquels l'ECUS est la plus performante ; elle est par conséquent justifiée lorsque ces types bénins sont suspectés ;
 - les experts ont confirmé au-delà que l'ECUS ne suffit pas au diagnostic d'adénome hépatocellulaire mais peut contribuer à l'exclure en cas d'HNF de moins de 3 cm présentant un aspect typique (accord fort (médiane : 9)).
- Les experts ont rappelé à diverses reprises la finalité des démarches de caractérisation de nodule de découverte fortuite et le rôle de l'ECUS au sein de ces démarches :
- le but de ces démarches est de distinguer les lésions bénignes typiques sans risque évolutif (kyste hépatique, hémangiome, HNF) des lésions à risque évolutif (adénomes, nodules malins) ; les premières sont caractérisées si possible de manière non invasive par imagerie (si typiques) alors que les secondes relèvent d'une potentielle analyse histologique et d'une exploration par imagerie en coupe (bilan d'extension, exploration hépatique globale en vue d'améliorer notamment la détection de lésions multiples, ...) ; la pratique recherche ainsi en priorité à ne pas omettre la malignité d'une lésion, ni à caractériser à tort en HNF tout éventuel adénome, au risque d'omettre sinon le potentiel évolutif de telles lésions ;
 - dans cette logique, il est attendu de l'ECUS qu'elle caractérise le type lésionnel exact des tumeurs qu'elle juge bénignes et typiques (kystes, hémangiomes, HNF) pour permettre de mettre fin aux démarches de caractérisation ; à l'inverse, il est attendu de l'ECUS qu'elle suspecte la nature maligne éventuelle d'une lésion mais pas qu'elle en caractérise le type lésionnel exact, cette fonction relevant, en l'absence de cirrhose et de cancer, d'une analyse histologique ;
 - plusieurs experts ont plus largement souligné que la caractérisation des tumeurs fortuites tient compte en pratique de l'ensemble des examens mis en œuvre, évoquant à ce sujet et au-delà de l'IRM, du scanner et/ou de l'ECUS, l'apport propre que peuvent parfois avoir le *Doppler* (recherche notamment d'une artère centrale pour les HNF) ou encore l'élastographie (mise en œuvre notamment pour s'assurer de l'absence de maladie du foie).

3.3.2.2. Parties prenantes professionnelles (annexe 13)

- Les parties prenantes professionnelles consultées n'ont pas apporté de commentaire à cette partie.

3.3.2.3. Associations de patients (annexe 13)

- L'une des associations consultées (Le Lien) a souligné que l'amalgame de populations distinctes¹⁴⁹ dans les essais limite la possibilité d'estimer l'impact que pourraient avoir les démarches de caractérisation en contexte de nodule de découverte fortuite.

¹⁴⁸ Profondeur maximale de 10 cm mentionnée par l'un des experts, en cohérence avec les recommandations publiées.

¹⁴⁹ Sujets avec et sans facteur de risque de tumeur hépatique maligne (cirrhose, cancer connu).

4. Sécurité

4.1	Questionnement à évaluer	p 52
4.2	Faits publiés	p 52
4.3	Opinions externes	p 55

4.1. Questionnement à évaluer : rappel

Si une ECUS venait à être mise en œuvre lors de suspicion de tumeur bénigne chez l'adulte sans cirrhose ni cancer¹⁵⁰ à la place (Q1, Q2) ou en complément d'une IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire (Q3) :

- 1) Pourrait-elle induire de moindres effets indésirables que le scanner multiphasique avec produit de contraste iodé (Q1, Q2) ?
- 2) Pourrait-elle induire de moindres effets indésirables que l'IRM avec injection de produit de contraste gadoliné extracellulaire (Q2) ou hépato-spécifique (Q3) ?
- 3) Pourrait-elle induire de moindres effets indésirables que les procédures de prélèvement¹⁵¹ nécessaires aux analyses histologiques (Q3) ?

4.2. Faits publiés

4.2.1. Méthode

► Recherche et sélection bibliographique

• Cette partie s'est appuyée sur la même recherche bibliographique générale (01/01/2000-06/12/2022) que celle précédemment décrite (cf. p 19, annexe 7) en appliquant les **critères de sélection suivants** :

Populations cible	• Sujets adultes.
Examen évalué	• ECUS réalisée après injection de SonoVue® en respect des conditions d'AMM ¹⁵² .
Comparateurs ¹⁵³	• Scanner avec produit de contraste iodé ; IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire ou hépato-spécifique ; procédures nécessaires aux analyses histologiques.
Critères minimaux	• Nature et fréquence des événements indésirables observés.
Publications cible	• Registre de sécurité ou, à défaut, série de cas dédiée. • Résumé des caractéristiques du produit, information de sécurité officielle (EMA, ANSM) ; évaluation de la commission de la transparence (HAS) ou d'une autre agence européenne. • Recommandations spécifiques émises par un organisme professionnel. • Essais diagnostiques sélectionnés dans ce rapport et toute éventuelle appréciation de sécurité émise par les méta-analyses diagnostiques publiées antérieurement.

¹⁵⁰ Sujet adulte sans cirrhose ni cancer présentant une lésion tumorale hépatique découverte de façon fortuite mais non caractérisée par une modalité d'imagerie non multiphasique de 1^{ère} ligne.

¹⁵¹ Ponction-biopsie en 1^{er} lieu, résection en second.

¹⁵² Le SonoVue® est le seul produit de contraste autorisé en France ; cette partie cible donc ce produit.

¹⁵³ Critère facultatif.

► Critères évalués

- **Critères principaux** : nature, fréquence et conséquences médicales des événements indésirables graves¹⁵⁴ ou fréquents ($\geq 1\%$) associés à l'ECUS.
- **Critères secondaires** : description générale des événements indésirables associés à l'ECUS ; jugements publiés professionnels ou émanant d'agence sanitaire au sujet de la sécurité de l'ECUS.

4.2.2. Résultats

► Données sélectionnées

- Le profil de sécurité d'un examen d'ECUS est assimilable à celui du *SonoVue*® dont il est indissociable et qui est le seul produit de contraste autorisé en France en date de ce rapport.
- Le profil de sécurité du *SonoVue*® a été établi dans ce rapport à partir d'une sélection de **46 publications** réalisées au cours des 20 dernières années et impliquant (annexe 7) :
 - **deux rapports de l'EMA et la FDA** ayant analysé 75 essais cliniques ($\approx 7\,000$ sujets¹⁵⁵) ainsi que les notifications de pharmacovigilance issues de près de 2,5 millions de patients au cours des 12 premières années de commercialisation du *SonoVue*® (2001-2012) (61, 147-149) ;
 - **deux rapports émanant de la HAS** (150) et du **NICE** (146) ;
 - **quatre séries de cas** ayant réuni près de 402 000 examens du foie (Chine (151-153), Italie (154)) ;
 - les **vingt-deux essais diagnostiques** pris en compte dans ce rapport¹⁵⁶ ainsi que **six méta-analyses diagnostiques** antérieures¹⁵⁷ ;
 - et **dix positionnements d'organismes professionnels** français (AFEF, SFR), européens (EASL, EFSUMB) ou nord-américains (ACR) (17, 19, 60, 67, 145, 155-159).

¹⁵⁴ En 1^{er} lieu, décès, hospitalisation, séquelles, événements cardio-vasculaires à risque.

¹⁵⁵ En 2014, l'EMA recensait 75 essais ayant inclus 6 307 sujets ; en 2021, la FDA faisait état de données de sécurité établies à partir de 6 984 sujets sans préciser l'effectif d'essais cliniques sous-jacent.

¹⁵⁶ Six de ces essais (n=873) ont évalué la sécurité de l'ECUS après injection de *SonoVue*® (108, 115, 117, 119, 122, 127) ; parmi eux, seul l'essai de Trillaud *et al.* (n=179, 2009) pris en compte par l'EMA a fait état de trois effets indésirables transitoires non graves (douleur, éruption cutanée ; ([3,5-4,8 %] IC 95 %, méthode binomiale exacte) (117).

¹⁵⁷ Aucune de ces méta-analyses antérieures n'a *in fine* conduit d'analyse spécifique de la sécurité d'ECUS (76-81).

► Effets indésirables associés à l'ECUS

• **Jusqu'à 1 examen d'ECUS sur 10** (5,2-10,7 %) a été **associé** en recherche clinique¹⁵⁸ à un **effet indésirable (EI) imputé à l'administration intraveineuse de SonoVue®** :

- la quasi-totalité de ces EI n'étaient ni allergiques ni graves¹⁵⁹ et auraient connu le plus souvent une résolution spontanée rapide et sans effet résiduel ;
- les EI les plus fréquents ont impliqué des céphalées (1-2,1 % des examens), des nausées (0,5-0,9 %) ou une douleur voire une gêne thoracique (0,5-0,8 %) ; tous les autres EI observés auraient accompagné moins de 0,5 % des examens (tableau 9) ;
- seul 1 examen sur 500 (0,2 %) aurait été interrompu en raison d'un EI imputé au SonoVue®.

• **Près de 1 examen d'ECUS sur 10 000** pourrait¹⁶⁰ s'accompagner d'un **EI grave imputable au SonoVue®** (observations de pharmacovigilance) :

- ces EI graves surviendraient le plus souvent dans les 30 minutes après injection du SonoVue® et même dans les premières minutes suivant cette injection ;
- ces EI graves ont impliqué en 1^{er} lieu des réactions d'hypersensibilité immédiate ($\approx$ 1 pour 10 000 examens) et en 2nd lieu, et fréquemment associés, des EI cardiaques graves¹⁶¹.

• **Moins de 1 examen d'ECUS sur 100 000** pourrait s'accompagner d'un **EI léthal possiblement imputable au SonoVue®** (observations de pharmacovigilance) :

- l'EMA a souligné que les patients concernés présentaient une comorbidité sévère souvent cardiaque qui aurait pu conduire au décès¹⁶² (67) ;
- ce taux serait presque moitié moins élevé qu'avec les produits de contraste iodés¹⁶³.

Tableau 9. Effets indésirables (EI) potentiellement associés au SonoVue® (EMA, FDA).

EI fréquents	EI peu fréquents	EI rares	Fréquence indéterminée
1-10 %	0,1-1 %	0,1-1 ‰	?
– Céphalées	– Nausées – Douleur thoracique – Dysgueusie – Sensation de chaleur – Douleur au site d'injection – Vertiges – Paresthésie – Douleurs abdominales – Rash	– Hypersensibilité¹⁶⁴ – Vision trouble – Hypotension – Prurit – Dorsalgie – Fatigue	– Réaction vasovagale – Ischémie/infarctus myocardique¹⁶⁵ – Syndrome de Kounis¹⁶⁶ – Vomissements

¹⁵⁸ Taux global d'effets indésirables observés (toutes causes confondues) : 10,7 % (EMA, 2014).

¹⁵⁹ Aucun EI léthal n'a été imputé au SonoVue® dans les essais pris en compte ; seuls deux EI graves par hypersensibilité immédiate y ont été rapportés (soit 0,3 ‰ des examens ; 1 choc anaphylactique et une pré-syncope avec rash (FDA, 2021)).

¹⁶⁰ Soit 0,0125 % (307/2 447 083 ; EMA, 2014).

¹⁶¹ « hypotensions sévères, bradycardies, arrêt cardiaques et infarctus du myocarde » (HAS, 2005).

¹⁶² Infarctus récent ou ischémie myocardique sévère, pontages coronariens multiples, ...

¹⁶³ Soit 0,0006 % (14/2 447 083) pour le SonoVue® vs 0,001 % pour les produits de contraste iodés (EMA, 2014).

¹⁶⁴ « Des cas suggérant l'hypersensibilité peuvent inclure : érythème cutané, bradycardie, hypotension, dyspnée, perte de conscience, arrêt cardiaque / cardio-respiratoire, réaction anaphylactique, choc anaphylactique » (RCP, EMA 2019).

¹⁶⁵ « Dans certains cas d'hypersensibilité, chez les patients souffrant d'une pathologie coronarienne sous-jacente, des cas d'ischémie myocardique et/ou d'infarctus du myocarde ont été également rapportés » (RCP, EMA 2019).

¹⁶⁶ « Syndrome coronarien aigu survenant dans un contexte d'allergie » (RCP, EMA 2019).

4.3. Opinions externes

4.3.1. Opinions publiées concernant l'échographie de contraste

► Agences sanitaires

• L'**EMA** a souligné que les estimations de sécurité disponibles au sujet du *SonoVue*[®] sont soumises à réserves, ces estimations n'émanant ni de registre dédié ni d'essais randomisés. L'*American College of Radiology (ACR)* a insisté au-delà sur le fait que ce profil de sécurité avait été établi à partir d'examen conduits à bas index mécanique (<0,8) et après injection au travers d'un cathéter de diamètre suffisant, soit dans des conditions limitant la destruction des microbulles de *SonoVue*[®] (155). Il convient en outre de rappeler que la conduite d'un examen d'ECUS impose le respect de précautions d'emploi et de contre-indications qui sont recensées dans le RCP du *SonoVue*[®] (cf. conditions de réalisation, p 70).

• Au-delà de ces réserves, l'**EMA** qualifie le *SonoVue*[®] de produit de contraste sûr, bien toléré et associé à un niveau minimal de risque pour les patients (147). Dans ce même sens, la commission de la transparence de la **HAS** a jugé que le rapport efficacité / effets indésirables du *SonoVue*[®] est important (150). Le **NICE**, qui est la seule autre agence européenne à avoir évalué l'ECUS, a conclu de son côté que le profil de sécurité de l'ECUS était comparable si ce n'est meilleur que celui associé à l'IRM ou au scanner¹⁶⁷ avec produit de contraste (146).

► Recommandations professionnelles

• Les **consensus professionnels**¹⁶⁸ analysés sont **convergen**ts (*EFSUMB*, 2020 (67) ; *ACR*, 2020 et 2021 (145, 155) ; *SIUMB*, 2020 (158) ; *SFR*, 2010 (159) ; *SRU*, 2020 (157, 160)). Ils jugent qu'en pratique le *SonoVue*[®] et plus largement les produits de contraste échographique :

- sont sûrs, bien tolérés et sans toxicité propre connue notamment rénale, ces produits étant éliminés en quelques minutes par voie respiratoire¹⁶⁹ ;
- sont associés à un même taux d'EI notamment allergiques que les produits gadolinés (IRM) et à un possible moindre taux d'EI que les produits iodés¹⁷⁰ (scanner).

• Il convient au-delà de rappeler que l'ECUS a pour atout, comme l'IRM, d'être **non irradiante contrairement au scanner** hépatique multiphasique qui est associé à un intervalle de dose efficace de 5 à 10 mSv (classe III) voire de plus de 10 mSv (classe IV) (*SFR*, 2013 (60) ; *ACR*, 2020 (145)).

¹⁶⁷ "The Committee thought that the large retrospective safety study of contrast-enhanced ultrasound with SonoVue in abdominal imaging showed that the safety profile of SonoVue was comparable to, if not better than, contrast-enhanced CT and contrast-enhanced MRI".

¹⁶⁸ Les recommandations françaises et européennes en vigueur ne traitent pas de ce champ (*AFEF*, 2020 ; *EASL*, 2016).

¹⁶⁹ « Cette injection est très bien tolérée et n'a aucun effet toxique » (*SFR*, 2010) ; « Recommendation 1: Intravenous use of UCAs in adult populations is safe (LoE 2) (Pro 28, Abs 0, Against 0) » « UCAs can be administered safely in various applications with minimal risk to patients » (*EFSUMB*, 2020) ; « UCAs are safe, with very rare side effects and an excellent tolerance in clinical practice » (*SIUMB*, 2020) ; « Ultrasound contrast agents have no known renal toxicity in approved doses » (*ACR*, 2021) ; « [Ultrasound contrast agents] are not excreted through the kidneys and can be safely administered to patients with renal insufficiency with no risk of contrast-related nephropathy or nephrogenic systemic fibrosis » (*EFSUMB*, 2020).

¹⁷⁰ « Ultrasound contrast agents are safe, with an adverse event rate similar to MRI contrast agents but less than iodinated contrast agents » (*SRU*, 2020) ; « UCAs have a very low rate of anaphylactoid-type reactions ... significantly lower than the rate with current iodinated computed tomography (CT) agents ... and gadolinium-based contrast agents... » (*EFSUMB*, 2020) ; « Ultrasound contrast agents are safe, with an adverse event rate similar to or less than that of modern CT and MRI contrast agents » (*ACR*, 2021).

4.3.2. Opinions publiées concernant les comparateurs de l'ECUS

► Produits de contraste gadolinés hépato-spécifiques injectés lors d'IRM

- Deux types de produit de contraste gadoliné (PDCG) peuvent être injectés lors d'IRM multiphasique du foie : il peut ainsi s'agir de produits où le gadolinium est complexé avec des chélateurs ayant une structure cyclique également qualifiés d'extracellulaires (PDCG-E) ou de produits où le gadolinium est complexé avec des chélateurs ayant une structure linéaire également qualifiés d'hépatospécifiques (PDCG-HS) (161). Le *MULTIHANCE* (acide gadobénique, *Bracco Imaging*®) et le *PRIMOVIST* (acide gadoxétique, *Bayer Healthcare*®) sont à ce sujet les deux seuls PDCG-HS à disposer d'une AMM en France (162-164).
- Les PDCG-HS produisent un rehaussement des lésions hépatiques en phases vasculaires qui est décrit comme similaire à celui des PDCG extracellulaires. Ces PDCG-HS sont en revanche les seuls à faire l'objet d'une captation hépatocytaire en phase post-vasculaire (phase hépatobiliaire) ce qui peut leur permettre d'améliorer la caractérisation de certaines lésions hépatocellulaires. L'acquisition de cette phase hépatobiliaire nécessite toutefois de procéder à une seconde série de séquences IRM 20 à 120 minutes (*PRIMOVIST*) ou 40 à 120 minutes (*MULTIHANCE*) après injection du PDCG-HS.
- En contrepartie de cet atout, les PDCG-HS font l'objet de deux considérations de tolérance qui ont conduit l'EMA à limiter leur périmètre d'AMM et à préciser leurs précautions d'usage (164-166) :
 - les PDCG sont associés à un risque de néphrotoxicité caractérisée par la survenue de cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ; l'EMA a considéré, qu'en raison de leur structure différente¹⁷¹, les PDCG-HS sont plus à risque de FNS ; *MULTIHANCE* et *PRIMOVIST* sont ainsi associés à un « *risque modéré* » de FNS alors que les PDCG extracellulaires sont associés à un « *risque faible* » ; l'administration de ces PDCG-HS doit par conséquent « *être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) et en période péri opératoire de transplantation hépatique, sauf si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste* » (précisions issues du RCP) ;
 - l'EMA a également conclu que les PDCG-HS pouvaient induire une accumulation de gadolinium dans les tissus dont le cerveau « *en plus grande quantité et pendant une durée plus longue* » que le PDCG extracellulaires, sans mise en évidence clinique à ce stade d'un effet nocif pour les patients¹⁷² ; les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau étant inconnus, l'EMA a décidé, par principe de précaution, de suspendre certaines AMM et de limiter l'utilisation des autres PDCG-HS dont ceux autorisés en France à l'imagerie du foie sous réserve de respecter certaines restrictions d'utilisation.
- Les RCP du *MULTIHANCE* et du *PRIMOVIST* précisent ainsi que ces PDCG-HS ne doivent être utilisés dans leurs indications respectives¹⁷³ qu'à la dose la plus faible nécessaire et que « *lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut être obtenu par imagerie par résonance*

¹⁷¹ Chélateur de structure linéaire (PDCG-HS) vs macrocyclique (PDCG « extracellulaires »).

¹⁷² « *La neurotoxicité du gadolinium chez l'animal a été considéré par le PRAC comme établi. Chez l'homme, les risques à long terme associés à la rétention de gadolinium dans le cerveau sont inconnus (risque potentiel sur les fonctions neurologiques, motrices et cognitives), et les données de sécurité à long terme sont limitées* » (164).

¹⁷³ *MULTIHANCE* est indiqué « *dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie chez les adultes et les enfants (âgés de plus de 2 ans)* » (formulation issue du RCP). *PRIMOVIST* est indiqué « *pour la détection de lésion focale hépatique et fournit des informations sur la nature des lésions en séquences pondérées en T1 en imagerie par résonance magnétique (IRM)* » (formulation issue du RCP).

magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste, et quand une imagerie en phase tardive est requise » (164, 167, 168).

► Ponction-biopsie hépatique

- Selon trois recommandations (17, 169, 170) et dix séries de cas ou revues narratives ayant réuni plus de 150 000 sujets (1, 171-177, 178, 179, 180), la ponction-biopsie hépatique (PBH) est une procédure invasive dont la sécurité dépend notamment du respect des contre-indications de la voie transpariétale, de la limitation du nombre de passages et du contexte pathologique¹⁷⁴.
- Le profil d'effets indésirables¹⁷⁵ (EI) de la PBH est le plus souvent caractérisé comme suit :
 - **EI très fréquents (> 10 %)** : douleur¹⁷⁶ (20 à 30 %) ;
 - **EI fréquents (1-10 %)** : douleur intense nécessitant un traitement et une hospitalisation (3-5 %) ; malaise vagal sans collapsus (0,4-2 %) ; saignement infraclinique (0,5-10 %) ;
 - **EI peu fréquents (0,1-1 %)** : choc vagal (0,2 %) ; perforation d'un organe intra-abdominal (côlon, rein ; 0,1-0,2 %) ; saignement significatif (« baisse du taux d'hémoglobine supérieur à 2 g/dl » ; 0,35-0,5 %) ; hémorragie intra-péritonéale (0,1-0,4 %, complication la plus grave) ;
 - **EI rares (0,1-1 ‰)** : hémobilie (0,06 %).
- Le **risque de décès**, essentiellement par complication hémorragique, est le plus souvent¹⁷⁷ estimé à **1 pour 10 000** ; il pourrait être plus élevé lors de voie transjugulaire¹⁷⁸ (9/10 000 ? ; AASLD, 2009).

¹⁷⁴ Surrisque lors de pathologie tumorale sur foie cirrhotique.

¹⁷⁵ La plupart des EI surviendrait dans les 24 heures après PBH.

¹⁷⁶ La douleur surviendrait jusqu'à 80 % des sujets selon certaines séries.

¹⁷⁷ Létalité estimée, étendue la plus fréquente : 1- 6 pour 10 000.

¹⁷⁸ Niveau plus élevé de risque reflétant possiblement le fait que les sujets concernés sont eux-mêmes plus à risque.

4.3.3. Opinions recueillies durant cette évaluation

► Groupe d'experts professionnels

- Les experts consultés n'ont pas connaissance de données pertinentes de sécurité qui n'aient pas été identifiées (annexe 12). Ils considèrent au-delà à l'unanimité que les nombreuses données disponibles et l'expérience pratique acquise sur deux décennies permettent d'établir un profil de sécurité de l'ECUS du foie avec injection de *SonoVue*[®] qui est précis, fiable et conforme à leur pratique¹⁷⁹.
- S'appuyant sur ces éléments, les experts ont estimé que :
 - l'ECUS du foie avec injection de *SonoVue*[®] est un acte sûr qui n'est que très rarement associé à un effet indésirable grave ($\leq 1/10\ 000$; accord fort¹⁸⁰ (médiane : 9)) ;
 - en dehors de leurs contre-indications respectives, l'ECUS du foie avec injection de *SonoVue*[®] et l'IRM multiphasique avec injection de produit de contraste gadoliné extracellulaire présentent un profil de sécurité comparable (accord fort (médiane : 9)) ;
 - n'étant ni irradiante, ni néphrotoxique et étant associée à un risque possiblement moindre de réaction d'hypersensibilité grave, l'ECUS du foie avec injection de *SonoVue*[®] présente un profil de sécurité plus favorable que le scanner multiphasique avec produit de contraste iodé (accord fort (médiane : 9)) ;
 - ne présentant ni néphrotoxicité ni risque d'accumulation tissulaire notamment au niveau cérébral, l'ECUS du foie avec injection de *SonoVue*[®] pourrait présenter un profil de sécurité plus favorable que l'IRM multiphasique avec injection de contraste hépato-spécifique (accord relatif (médiane : 8)) ; l'un des experts a précisé à ce sujet que l'accumulation tissulaire évoquée après injection de gadolinium hépato-spécifique est un fait contrairement au risque associé encouru qui demeure encore indéterminé, estimant dès lors que cette comparaison de profil de sécurité est par essence soumise à une part d'incertitude ;
 - l'ECUS du foie avec injection de *SonoVue*[®] est moins fréquemment associée à des effets indésirables graves que la ponction-biopsie hépatique¹⁸¹ (accord fort (médiane : 9)).

► Parties prenantes professionnelles (annexe 13)

- Les parties prenantes professionnelles consultées n'ont pas apporté de complément à cette partie.

► Associations de patients (annexe 13)

- Les associations de patients consultées n'ont pas apporté de complément à cette partie.

¹⁷⁹ L'un des experts interrogés a estimé que la fréquence des événements indésirables mineurs rapportés excèdent à son sens la fréquence de ceux qu'il a rencontrés en pratique.

¹⁸⁰ L'opinion des experts a été formalisée par méthode de cotation en utilisant une échelle graduée de 1 à 9 permettant à chaque expert de juger une affirmation appropriée (7-9), inappropriée (1-3) ou incertaine (4-6) ; une affirmation suscite un accord fort lorsque toutes les cotations sont ≥ 7 ; l'accord est relatif lorsque toutes les cotations sont ≥ 5 et la médiane est ≥ 7 (annexe 12).

¹⁸¹ L'un des experts a rappelé que cette comparaison de sécurité entre l'ECUS et la ponction-biopsie demeure théorique, l'ECUS et la ponction-biopsie n'étant pas à positionner au même niveau des démarches de caractérisation.

5. Enjeux organisationnels

5.1	Questionnement à évaluer	p 59
5.2	Faits publiés	p 59
5.3	Opinions externes	p 63

5.1. Questionnement à évaluer : rappel

Si une ECUS venait à être mise en œuvre lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte sans cirrhose ni cancer¹⁸² et à la place (Q1, Q2) ou en complément d'une IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire (Q3) :

- 1) Pourrait-elle permettre de réduire le délai de caractérisation ou le délai d'attente d'examen par rapport à l'IRM ou au scanner actuellement privilégiés ?
- 2) Serait-elle associée, au-delà de ces enjeux d'accessibilité, à de moindres contraintes organisationnelles que l'IRM ou que le scanner ?

5.2. Faits publiés

5.2.1. Méthode

► Recherche et sélection bibliographique

• Cette partie s'est appuyée sur la même recherche bibliographique générale (2000-2022) que celle précédemment décrite (cf. p 19, annexe 8), en appliquant les **critères de sélection suivants** :

<i>Populations cible</i> ¹⁸³	• Sujets adultes non exclusivement suivis pour cirrhose ou cancer présentant des lésions focales hépatiques détectées par une modalité d'imagerie non multiphasique, non traitées et n'ayant pas été présélectionnées selon leur type histologique ou échogénicité.
<i>Examen évalué</i>	• ECUS réalisée à l'aide d'un agent de contraste de 2 ^{de} génération ¹⁸⁴ .
<i>Comparateurs</i> ¹⁸⁵	• IRM multiphasique avec produit de contraste gadoliné extracellulaire (Q2) ou hépatospécifique (Q3) ; scanner multiphasique avec produit de contraste iodé.
<i>Critères minimaux</i>	• Délai de caractérisation ou d'attente d'examen ; autres aspects organisationnels ¹⁸⁶ d'ECUS du foie décrits à partir de séries de cas consécutifs.
<i>Publications cible</i>	• Essai comparatif de stratégie ¹⁸⁷ idéalement randomisé. • Enquête de pratique idéalement française ou à défaut modélisations médico-économiques partant d'observations de pratique.

¹⁸² Sujet adulte sans cirrhose ni cancer présentant une tumeur hépatique de découverte fortuite non caractérisée par une modalité d'imagerie non multiphasique de 1^{ère} ligne.

¹⁸³ Définition élargie par rapport au cadrage (cf. amendement apporté justifié en annexe 8).

¹⁸⁴ Non-inclusion notamment des publications liées à l'injection de Levovist® (agent de 1^{ère} génération) (75).

¹⁸⁵ Critère facultatif de sélection bibliographique ; les observations non comparatives sont ainsi admises.

¹⁸⁶ Aspects définis ci-après dans la partie consacrée aux critères d'évaluation.

¹⁸⁷ Stratégie à évaluer : échographie ou scanner abdominal suivi si non concluant par une ECUS ; stratégie de référence : échographie ou scanner abdominal suivi si non concluant par une IRM multiphasique de référence (AFEF, 2020).

► Critères évalués

- **Critère principal** : influence du recours à l'ECUS sur le délai de caractérisation¹⁸⁸ ou sur le délai d'attente d'examen¹⁸⁹ par comparaison directe à l'IRM ou au scanner multiphasique.
- **Critères secondaires** : délai de caractérisation ou d'attente d'ECUS observé en pratique idéalement française (description non comparative) ; autres aspects organisationnels rapportés sur cas consécutifs (part d'activité consacrée à l'ECUS, environnement de réalisation, diffusion sur le territoire, effectif et qualification des personnels impliqués, durée de réalisation, taux d'échec, délai de transmission des résultats, ...).

5.2.2. Résultats

► Publications sélectionnées

- Aucune enquête de pratique française n'a été identifiée parmi environ 2 750 références bibliographiques examinées (annexe 8). Ce constat rejoint ainsi celui des experts consultés lors du cadrage qui avaient indiqué n'avoir connaissance d'aucune publication de ce type. **L'état de diffusion et d'accessibilité de l'ECUS en France ne peut par conséquent pas être précisé dans ce rapport à partir d'observations publiées.**
- Aucune étude comparative de stratégie y compris non randomisée n'a été identifiée. **La capacité de l'ECUS à réduire les délais de caractérisation de lésions hépatiques ne semble par conséquent pas avoir été étudiée.**
- A défaut, **cinq descriptions préliminaires** ont été identifiées¹⁹⁰ ; il s'agit d'analyses pour partie rétrospectives ayant amalgamé divers contextes de caractérisation impliquant parfois d'autres organes que le foie (181-185).

► Délais de caractérisation ou d'attente d'examen

- Le lien entre l'ECUS et les délais de caractérisation ou d'attente d'examen fait l'objet de trois observations préliminaires non comparatives¹⁹¹ soumises à des réserves majeures de validité et de transposabilité (181-183). Il s'agit de :
 - deux séries rétrospectives monocentriques issues de centres tertiaires nord-américains ayant procédé à une sélection d'examens consécutifs exclusivement hépatiques (Lanka *et al.*, n=1 040) ou d'examens non consécutifs et majoritairement hépatiques (Streb *et al.*, n=79) ;
 - d'une enquête déclarative britannique menée auprès de sept radiologues désignés en majorité par Bracco^{®192} comme exerçant dans des centres d'activité « importante » (Smith *et al.*).

¹⁸⁸ Délai mesuré de la détection fortuite de nodule à sa caractérisation définitive (mesure intégrant le délai de transmission des conclusions d'examen et idéalement le délai de conclusion d'éventuelle RCP).

¹⁸⁹ Délais d'attente idéalement spécifiques (caractérisation de nodules) ou à défaut généraux (toutes indications confondues) ; délai mesuré de la prescription à la réalisation effective d'ECUS.

¹⁹⁰ Compte tenu de la difficulté inhérente à l'identification de ces informations qui ne sont pas indexées dans les bases bibliographiques, l'exhaustivité de la sélection bibliographique est par essence incertaine.

¹⁹¹ Streb *et al.* ont procédé à une sélection d'examens scanner ou IRM non appariés et ne reflétant que 20-28 % de l'activité ; cette comparaison historique et partielle n'a par conséquent pas pu être jugée pertinente.

¹⁹² Cette firme commercialise le SonoVue[®] qui est le seul produit de contraste autorisé en France lors d'ECUS.

• Les observations ainsi réunies ne sont pas superposables tant par nature que par valeur, ce qui empêche d'en tirer toute conclusion¹⁹³ :

- Streb *et al.* (USA) ont ainsi associé l'ECUS à un délai moyen de mise en œuvre de 5,2 jours¹⁹⁴ en ambulatoire et de 1,5 j pour les sujets hospitalisés ;
- les experts interrogés par Smith *et al.* ont estimé quant à eux que le délai médian d'attente d'ECUS était de deux semaines au Royaume-Uni et variait largement entre centres d'une à six semaines, soulignant qu'il s'agissait là du délai maximum recommandé par le NHS ;
- Lanka *et al.* ont estimé que le recours à l'ECUS aurait pu réduire en théorie le délai au diagnostic d'au moins 23 % des patients (amplitude de réduction non mesurée), leurs lésions ayant été caractérisées comme bénignes et associées à un type lésionnel précis par l'ECUS¹⁹⁵.

• Au-delà de ces aspects de délai, les praticiens britanniques interrogés par Smith *et al.* ont souligné la forte hétérogénéité intra- et inter-centres de positionnement effectif de l'ECUS au sein des stratégies de caractérisation de nodules hépatiques ; cette hétérogénéité a été attribuée au positionnement insuffisamment explicite de l'ECUS au sein de cette stratégie, faisant référence à ce sujet au rapport émis deux ans auparavant par le NICE (146, 183).

► Autres aspects organisationnels décrits

• Quatre publications non comparatives ont décrit certains aspects ponctuels de la pratique d'ECUS.

• **Part d'activité d'échographie abdominale impliquant une ECUS.** Une série rétrospective conduite sur cas consécutifs et sur un semestre dans une clinique allemande a estimé que 6 % de l'activité d'échographie abdominale (n=4 157) impliquait une ECUS (n=238) et ciblait alors dans les deux tiers des cas une lésion hépatique (185). Une série canadienne de Lanka *et al.* a estimé de son côté que les indications hépatiques (n=1 040) représentaient près de 90 % des indications d'ECUS mises en œuvre sur 2,5 ans dans leur centre tertiaire universitaire.

• **Part d'ECUS réalisée au décours de l'échographie de détection non concluante.** La série canadienne de Lanka *et al.* a estimé que 26,4 % des ECUS recensées avaient été conduites au décours immédiat de l'examen échographique à l'origine de la détection de la lésion hépatique à caractériser (détection impliquant dans les 2/3 des cas des découvertes fortuites (adultes sans cancer ni cirrhose)).

• **Durée d'examen d'ECUS.** Deux publications européennes ont estimé qu'en centre tertiaire universitaire¹⁹⁶ un examen d'ECUS pouvait nécessiter en moyenne 25 minutes¹⁹⁷ consacrées pour les deux tiers à l'examen en lui-même (radiologue et manipulateur/infirmier associé) et pour le tiers restant à la préparation du patient¹⁹⁸ (manipulateur ou infirmier associé) ou à la rédaction du compte rendu (radiologue) (183, 184).

¹⁹³ Données insuffisamment nombreuses, divergentes, non comparatives et de validité soumise à des réserves majeures.

¹⁹⁴ Dans ce centre expert, 78,7 % des ECUS ont été réalisées le jour de la prescription, 87 % sous un délai de deux semaines.

¹⁹⁵ En incluant les lésions malignes caractérisées notamment sur cirrhose (objet d'un second rapport) Lanka *et al.* ont plus largement estimé que 37 % des patients pourraient bénéficier d'un délai au diagnostic plus court.

¹⁹⁶ Lorusso *et al.*, Italie, essai monocentrique, 157 sujets ; Smith *et al.*, enquête déclarative britannique, 7 radiologues.

¹⁹⁷ Smith *et al.* énoncent un délai moyen déclaré de 20 à 30 minutes par centre (183) ; Lorusso *et al.* rapportent un délai mesuré moyen de 17,3 minutes d'examen et de 7,4 minutes de rédaction de compte-rendu pour le radiologue et de 7 minutes de préparation et de 17,3 minutes d'examen pour le personnel associé (184).

¹⁹⁸ Installation du patient, explications du déroulé d'examen et pose de la voie veineuse (184).

- **Echec technique d'ECUS.** Une série rétrospective monocentrique canadienne¹⁹⁹ a estimé qu'environ 1,2 % des 1 040 examens consécutifs d'ECUS du foie recensés étaient de qualité insuffisante (lésion profonde, stéatose) (182).

- **Délai de transmission des conclusions d'ECUS au patient.** Près des deux tiers des radiologues interrogés dans l'enquête britannique de Smith *et al.* ont indiqué transmettre au patient la conclusion de bénignité de la lésion examinée au décours immédiat de l'ECUS ; le délai de transmission de la conclusion de malignité varierait en revanche largement d'un centre à l'autre, de moins d'une semaine pour un patient hospitalisé à deux à huit semaines en ambulatoire (183).

► Données complémentaires : délais d'attente d'IRM estimés en France

- A défaut d'étude comparative identifiée, il a été décidé d'étendre la sélection de ce rapport à l'analyse de deux publications ayant estimé le délai moyen d'attente d'IRM en France. Ces observations non spécifiques du contexte de nodules hépatiques sont rapportées ici afin de cerner au mieux les contraintes générales qui pourraient s'exercer sur les pratiques d'IRM en France.

- Une estimation²⁰⁰, conduite en 2013 par l'INCa, sur cas fictif et en contexte de bilan d'extension d'un cancer non hépatique connu²⁰¹, a conclu que le délai moyen de rendez-vous d'IRM n'avait que faiblement diminué malgré l'augmentation du nombre d'IRM installées (186). Ce délai moyen est ainsi passé au niveau national de 29 jours en 2010 à **25 jours en 2013**. Les délais moyens observés par région variaient quant à eux largement de 18 à 37 jours²⁰².

- Une autre estimation plus récente réalisée pour le SNITEM²⁰³, également sur cas fictif et en contexte oncologique non hépatique²⁰⁴, a estimé quant à elle et pour la dernière fois en 2018, que le **délai moyen d'attente d'IRM était de 32,3 jours en France** ; les estimations régionales associées variaient largement de 18,5 à 38,5 jours²⁰⁵ (187, 188).

¹⁹⁹ Série prise en compte pour décrire les délais d'examens d'ECUS, *cf. supra*.

²⁰⁰ Estimation conduite auprès de 541 centres d'imagerie disposant d'une IRM.

²⁰¹ « L'enquête a été reconduite ... auprès de 575 centres d'imagerie disposant de l'équipement IRM. Cette fois-ci, l'appelant, muni d'une ordonnance « type », demandait un rendez-vous le plus tôt possible pour un membre de sa famille (père ou mère), en précisant clairement le motif de l'appel (bilan d'extension d'un cancer du sein, ou de l'utérus ou de la prostate) ».

²⁰² A l'exception ici de la région basse Normandie ayant été associée à un délai moyen de 61,5 jours.

²⁰³ Syndicat national des technologies médicales (SNITEM).

²⁰⁴ « Un patient disposant d'une ordonnance pour une IRM lombaire à réaliser "en urgence" dans le cadre d'une recherche d'extension d'un cancer prend un rendez-vous pour la réalisation de cet examen. Les demandes de rendez-vous pour la réalisation des examens (fictifs) sont formulées par téléphone ... ».

²⁰⁵ La région Pays de Loire fait exception à cette description, étant associée à un délai moyen de 70,3 jours.

5.3. Opinions externes

5.3.1. Opinions publiées

► Ministère de la Santé et de la Prévention

• Le **plan cancer 2014-2019** a considéré que pour « *les situations les plus critiques susceptibles d'entraîner une perte de chance* » il convenait de « **réduire à un maximum de 20 jours le délai moyen d'accès à une IRM** » (189). Cet objectif pourrait concerner en premier lieu les lésions focales hépatiques explicitement suspectées comme malignes à l'imagerie. Deux actions de ce plan cancer avaient été prévues lors de ce plan afin de satisfaire à cet objectif de délai à savoir : i) améliorer « *la lisibilité de l'offre locorégionale (voire interrégionale pour les cancers de l'enfant ou les pathologies rares ou très complexes)* » afin de « *garantir aux patients, avec l'appui du médecin généraliste ou de l'équipe de premier recours, un premier rendez-vous avec l'équipe de cancérologie la plus adaptée à leur situation et dans un délai rapide* » (action 2.1) ; et ii) « *réduire les inégalités territoriales et harmoniser les délais d'accès à l'IRM et à la TEP* » (action 2.2).

• A titre de comparaison et comme cela a été évoqué précédemment, le *NHS* a considéré qu'au Royaume-Uni le délai d'attente d'imagerie comme l'IRM ne devrait pas excéder deux semaines lors de suspicion de cancer ou six semaines dans les autres circonstances (190). Ces objectifs de délai visent à garantir aux patients la possibilité de recevoir un traitement approprié dans les 18 semaines suivant la consultation initiale de leur médecin traitant.

► Agences sanitaires

- L'INCa et la HAS²⁰⁶ n'ont pas émis de recommandations précisant les délais d'accès à l'IRM à cibler lors de caractérisation de nodule hépatique suspecté malin (191, 192).
- Le *NICE* n'a pas précisé, lors de son évaluation de l'ECUS, le délai maximal à associer à la caractérisation de nodules hépatiques (146).

► Recommandations professionnelles

- Les **consensus professionnels** analysés, français, européens ou nord-américains, n'ont émis aucune recommandation ou préconisation concernant le délai de caractérisation de nodules hépatiques (AFEF, 2020 (17) ; *EFSUMB*, 2020 (67) ; SFR, 2010 (159) ; *EASL*, 2016 (19) ; ACR, 2020 (145) ; *SRU*, 2020 (160)).

5.3.2. Opinions recueillies durant cette évaluation

► Groupe d'experts professionnels

- Les experts consultés durant cette évaluation n'ont pas connaissance d'enquête de pratique française qui ait recensé le nombre de centres réalisant des ECUS du foie et décrit leur volume annuel d'activité (annexe 12). Après prise en compte des données préliminaires publiées, les experts

²⁰⁶ Guide ALD 30, cancer primitif du foie.

consultés ont estimé que **l'influence de l'ECUS sur les délais de caractérisation de nodules hépatiques de découverte fortuite n'est pas connue** (accord fort²⁰⁷ (médiane : 9)).

- En complément et conformément aux opinions recueillies lors du cadrage, plusieurs experts ont souligné une limite de l'ECUS qui concerne à leur sens sa potentielle moindre facilité de partage de l'examen réalisé que pour l'IRM et le scanner ainsi que la plus grande difficulté à juger sa qualité pouvant parfois contraindre jusqu'à devoir réitérer l'examen (boucles vidéo transmises décrites comme possiblement incomplètes ou de qualité sous-optimale). Il a été précisé que ce jugement de qualité d'examen est au cœur de nombreux échanges en réunion de concertation pluridisciplinaire au cours desquels il convient d'établir en l'absence de caractérisation certaine si cette incertitude est le fait d'un examen techniquement inadéquat ou celui du caractère atypique de la tumeur hépatique considérée, la prise en charge variant en conséquence. L'un des experts, radiologue, a en outre souligné que la réalisation d'ECUS devrait idéalement être programmée compte tenu du temps que nécessite cet examen ; la mise en œuvre non programmée d'une ECUS au décours immédiat d'une échographie conventionnelle pourrait en effet exposer à un risque de « désorganisation de la vacation d'échographie ».

► Parties prenantes professionnelles (annexe 13)

- Les parties prenantes professionnelles consultées n'ont pas connaissance d'enquête de pratique française ayant recensé le nombre de centres réalisant des ECUS du foie ainsi que leur volume annuel d'activité ; ils n'ont également pas connaissance de consensus professionnel qui ait précisé le délai d'attente d'IRM au-delà duquel le recours à une ECUS pourrait être privilégié lors de suspicion de tumeur bénigne chez l'adulte sans cirrhose ni cancer.

- Le G4 a souligné que « *la découverte fortuite d'une lésion focale hépatique sans contexte, chez un patient jeune, et donc très vraisemblablement bénigne (même si possiblement évolutive (AH) n'est pas une priorité. Le délai d'obtention de l'IRM sera donc long* ». Le G4 a souligné au-delà que certaines organisations²⁰⁸ peuvent permettre la réalisation d'une ECUS au décours immédiat de la détection fortuite de nodule hépatique.

- Le CNP des manipulateurs d'électroradiologie médicale (CNPMM) a indiqué quant à lui que « *la mise en place des pratiques avancées auprès des manipulateurs d'électroradiologie en échographie, [pourrait permettre] de réduire les délais d'accès à cet examen et de se rapprocher des objectifs du plan cancer 2014-2019* ».

► Associations de patients

- La fédération hépatites et maladies du foie (SOS hépatites) a précisé qu'à son sens « *l'ECUS doit-être programmée dans des conditions favorables de temps, d'environnement et de sécurité* ».

²⁰⁷ L'opinion des experts a été formalisée par méthode de cotation en utilisant une échelle graduée de 1 à 9 permettant à chaque expert de juger une affirmation appropriée (7-9), inappropriée (1-3) ou incertaine (4-6) ; une affirmation suscite un accord fort lorsque toutes les cotations sont ≥ 7 ; l'accord est relatif lorsque toutes les cotations sont ≥ 5 et la médiane est ≥ 7 (annexe 12).

²⁰⁸ « *D'autres modèles d'organisation existent tel que plusieurs échographes cote à cote dont l'un assurant les demandes urgences. Dans ce modèle la réalisation de l'ECUS dans le même temps que la découverte ne pose aucun problème. D'autres organisations, même à un seul échographe, autorisent la caractérisation en un temps* » (annexe 13).

6. Préférences et attentes des patients

6.1	Questionnement à évaluer	p 65
6.2	Faits publiés	p 65
6.3	Opinions externes	p 67

• Cette partie complète les précédentes et traite des enjeux pour les patients qui ne sont ni diagnostiques (cf. p 18) ni sécuritaires (cf. p 52).

6.1. Questionnement à évaluer²⁰⁹

Lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne²¹⁰ (Q1, Q2, Q3) :

- 1) Les patients expriment-ils une préférence pour certaines modalités d'imagerie multiphasique ?
- 2) La fréquence et les motifs de refus de certaines modalités d'imagerie sont-ils connus (refus notamment d'IRM par « claustrophobie » (Q1)) ?

6.2. Faits publiés

6.2.1. Méthode

► Recherche et sélection bibliographique

• Cette partie s'est appuyée sur la même recherche bibliographique générale (2000-2022) que celle décrite précédemment (cf. p 19, annexe 9) en appliquant les **critères de sélection suivants** :

Populations cible	• Sujets adultes sans cirrhose ni cancer présentant des lésions focales hépatiques détectées de façon fortuite par une modalité d'imagerie non injectée (échographie ou scanner abdominal).
Examen évalué	• Échographie de contraste du foie (ECUS).
Comparateurs ²¹¹	• IRM avec produit de contraste gadoliné ; scanner avec produit de contraste iodé ; analyse histologique (après ponction-biopsie ou résection).
Critères	• Critères principaux ²¹² : préférence des patients ou motifs et fréquence de refus d'examen. • Critères secondaires : autres critères « patients » décrits.
Publications cible	• Enquête de pratique française ou de « préférences des patients ».

²⁰⁹ Les éléments repris ici sont ceux énoncés lors du cadrage de ce sujet (1).

²¹⁰ Sujets adultes sans cirrhose ni cancer présentant une lésion tumorale hépatique découverte de façon fortuite mais non caractérisée par une modalité d'imagerie non multiphasique de 1^{ère} ligne.

²¹¹ Critère facultatif de sélection bibliographique ; les observations non comparatives sont ainsi admises.

²¹² Critères minimaux ciblés par la recherche documentaire.

6.2.1. Résultats

- Aucune enquête de pratique française n'a été identifiée parmi près de 2 750 références bibliographiques examinées (annexe 9). **Les préférences et enjeux patients en pratique française d'ECUS ne peuvent par conséquent pas être précisés à partir d'observations publiées.**
- En définitive, seule une enquête de « préférence patients » menée à l'étranger a pu être identifiée et analysée dans cette partie (Whitty *et al.*, 2014 (193)).

► Enquête de « préférence patients » (n=1)

- Whitty *et al.* ont mené une enquête au Royaume-Uni afin d'approcher la préférence que pourraient exprimer les patients vis-à-vis des « contraintes » imposées par les modalités d'imagerie utilisées lors de caractérisation de nodules hépatiques (ECUS, IRM et scanner injectés). Les contraintes prises en compte dans cette enquête ciblaient le délai d'attente d'examen (2, 4 ou 6 semaines), le délai de résultats (immédiat vs 2 semaines), les contraintes de positionnement et d'interaction durant examen (sujet seul dans un équipement fermé (type scanner ou IRM) vs sujet interagissant avec opérateurs (type échographie)), la survenue d'effets indésirables (absents vs mineurs et dans 5 % des cas) et la nécessité éventuelle d'examens complémentaires (absente vs 20 % des cas). Cette enquête internet a réuni 504 adultes volontaires (70 % des questionnaires initiés ont été complétés). Ses principales limites tiennent à son caractère déclaratif et théorique²¹³ ainsi qu'au nombre limité de contraintes envisagées.
- Sous ces réserves, les sujets interrogés ont précisé leur hiérarchie de préférences en indiquant être prêts à attendre un examen d'imagerie multiphasique :
 - 2 semaines supplémentaires si cela permet d'éviter tout effet indésirable ;
 - 1,5 semaines supplémentaires pour éviter toute exploration complémentaire et disposer de résultats immédiats ;
 - 1 semaine supplémentaire pour pouvoir réaliser un examen de « type échographie » plutôt que dans un équipement fermé « type scanner ou IRM » sans interaction avec un praticien.
- Whitty *et al.* ont souligné que ces tendances étaient associées à une importante hétérogénéité inter-individuelle. Ils ont néanmoins déduit de ces observations qu'une part « moyenne » des patients pourrait préférer l'ECUS aux autres modalités d'imagerie (type de préférence non directement questionné).

► Données complémentaires : claustrophobie et IRM

- En complément de la recherche bibliographique prévue au cadrage et a défaut d'enquête de pratique publiée, il a été décidé de rechercher les principales données récentes publiées décrivant la fréquence de survenue de manifestations de claustrophobie en pratique IRM.
- Une méta-analyse de 18 essais a ainsi été publiée à ce sujet en 2015 (194). Dans ces 18 essais, 1,77 à 7,65 % des procédures d'IRM ont été refusées pour cause de claustrophobie et 0,46 à 14,1 % n'ont pas pu être menées à terme pour le même motif. La méta-analyse globale réalisée (n=121 158)

²¹³ Seulement 9,7 % des répondants étaient associés à une « hépatopathie » (nature non précisée) ; 1/5 à 1/3 seulement des répondants ont déclaré avoir fait antérieurement l'objet d'une échographie, d'une IRM et/ou d'un scanner ; 53 % seulement des sujets déclarant ont déclaré avoir fait l'objet de soins en établissement de santé dans les cinq ans précédents.

a alors estimé qu'en « moyenne » 1,2 % [0,8-1,7] des examens IRM ont été refusés ou incomplets dans ces essais pour cause de claustrophobie.

- Deux publications postérieures et impliquant plus de 5 000 sujets ont été identifiées :
 - Napp *et al.* (Allemagne, 2017, n=6 520) ont ainsi rapporté que, dans leur série, 9,8 % des examens IRM ont fait face à des manifestations de claustrophobie ayant imposé la fin prématurée ou l'adaptation de la procédure prévue (un tiers des examens ciblait l'abdomen) (195) ;
 - une enquête de pratique britannique, multicentrique (n=156) et rétrospective, a ultérieurement estimé que 0,76 % [0,74-0,78] des examens IRM réalisés sur la période d'intérêt (n=648 756, 2019-2021) avaient été mis en échec²¹⁴ du fait de claustrophobie (196) ; ces manifestations de claustrophobie auraient été responsables du tiers des échecs observés ; l'une des analyses en sous-groupe réalisée dans cette enquête a estimé que les manifestations de claustrophobie sur équipement « ouvert » pourraient être trois fois plus fréquentes que sur équipements fermés (facteur de confusion suspecté par les auteurs²¹⁵).

6.3. Opinions externes

6.3.1. Opinions publiées

► Agence sanitaire (n=1)

- Le *NICE* a précisé, qu'en date de son évaluation de l'ECUS (2012), il n'existait aucune donnée concernant les préférences des patients vis-à-vis des diverses modalités d'imagerie multiphasique de caractérisation de nodules hépatiques ; la nécessité de recherche spécifique sur ce sujet a alors été soulignée²¹⁶ (146).

► Recommandations professionnelles (n=6)

- Les **consensus professionnels** analysés, français, européens ou nord-américains, n'ont pas émis de préconisation concernant les enjeux non diagnostiques et préférences des patients associés à la caractérisation de nodules hépatiques (AFEF, 2020 (17) ; *EFSUMB*, 2020 (67) ; *ACR*, 2020 (145) ; *SRU*, 2020 (160) ; *EASL*²¹⁷, 2016 (19) ; *SFR*, 2010 (159)).

²¹⁴ "Therefore, the aim of this evaluation was to provide a current view on the incidence of scan related anxiety, defined as failure to scan due to claustrophobia, drawing on operational data alone" ; "Those entries from the failure to scan data reported by the scanning radiographer as due to claustrophobia were captured".

²¹⁵ "The patient group seen are predominantly known claustrophobic and have often already failed a prior conventional scan. Therefore, they may attend in a potentially heightened state of anxiety and anticipation around their experience, coupled with often longer scan times".

²¹⁶ "The committee recommended research on patient preferences, and their impact on quality of life, for contrast-enhanced ultrasound and other imaging modalities and whether there are likely differences between contrast-enhanced ultrasound and the other imaging modalities".

²¹⁷ Mention unique portée en introduction dans ces recommandations sur les enjeux patients non diagnostiques : « Le recours à l'IRM peut prendre plus de temps et induit plus d'anxiété chez les patients souffrant de claustrophobie mais, à la différence du TDM, cet examen ne produit pas de radiations ionisantes ».

6.3.2. Opinions recueillies durant cette évaluation

► Groupe d'experts professionnels

- Les experts consultés n'ont pas connaissance de données pertinentes et notamment d'enquête de « préférences patients » qui n'aient pas été identifiées dans ce rapport (annexe 12).
- Considérant les données préliminaires disponibles, ces experts ont estimé que **les préférences des patients en matière de modalités de caractérisation par imagerie ne sont pas connues en contexte de nodule hépatique de découverte fortuite** (accord fort²¹⁸ (médiane : 9)). L'un des experts a résumé au-delà l'attente principale qu'il a perçue en pratique en indiquant qu'à son sens les patients souhaitent en premier lieu un « diagnostic de certitude rapide ».
- Les experts ont jugé au-delà que conformément aux données analysées, il peut être estimé qu'en pratique française entre 1 et 10 % des procédures d'IRM pourraient être refusées ou incomplètes en raison de manifestations de claustrophobie (jugement unanime, l'un des experts estimant cette fréquence plus vraisemblablement inférieure à 5 %). L'un des experts a enfin souligné que le recours parfois envisagé dans ce contexte à l'IRM ouverte constitue une réponse possiblement imparfaite pour les patients, ce recours pouvant augmenter le délai d'attente et/ou l'éloignement du site d'examen.

► Parties prenantes professionnelles (annexe 13)

- Les parties prenantes professionnelles consultées n'ont pas apporté de commentaire à cette partie.

► Patients et associations de patients (annexe 13)

- La fédération nationale des malades et transplantés hépatiques (Transhépate) a rappelé la préférence spontanée des patients pour les examens les moins invasifs, ce choix pouvant toutefois évoluer en fonction des bénéfices et risques d'exploration qui leur sont expliqués.
- La fédération hépatites et maladies du foie (SOS hépatites) a estimé quant à elle que l'anxiété des patients, la contre-indication ou la difficulté d'accès à l'IRM et donc la nécessité d'ECUS peuvent être anticipées, dans le respect des caractères lésionnels s'y prêtant²¹⁹.
- L'association Le Lien a exprimé la nécessité que le patient soit informé que les démarches de caractérisation de nodules détectés de façon fortuite n'ont pas d'utilité clinique formellement démontrée et peuvent exposer à des risques de « *surdiagnostic et iatrogénie (biopsies inutiles)* ».

²¹⁸ L'opinion des experts a été formalisée par méthode de cotation en utilisant une échelle graduée de 1 à 9 permettant à chaque expert de juger une affirmation appropriée (7-9), inappropriée (1-3) ou incertaine (4-6) ; une affirmation suscite un accord fort lorsque toutes les cotations sont ≥ 7 ; l'accord est relatif lorsque toutes les cotations sont ≥ 5 et la médiane est ≥ 7 (annexe 12).

²¹⁹ « inf. à 30 mm, 1 à 2 lésions et pas trop profondes ».

7. Conditions de réalisation

7.1	Questionnement à évaluer	p 69
7.2	Méthode	p 69
7.3	Prérequis à l'examen du foie par ECUS	p 70
7.4	Conduite et interprétation de l'examen	p 74
7.5	Compte-rendu d'examen	p 81
7.6	Transmission de l'information	p 81

7.1. Questionnement à évaluer

• Conformément à la réglementation en vigueur²²⁰, ce rapport précise les modalités de mise en œuvre de l'ECUS qui sont nécessaires à son bon usage ainsi qu'à la qualité et sécurité des soins qui en dépendent. Cette partie répond pour ce faire aux questions suivantes :

Lors d'ECUS mise en œuvre en contexte de suspicion de tumeur hépatique bénigne²²¹ (Q1, Q2, Q3) :

- 1) *Quelles conditions d'administration du SonoVue® doivent être respectées ?*
- 2) *Quelles doivent être la qualification et la formation des opérateurs ?*
- 3) *Quelles exigences techniques échographiques doivent être satisfaites ?*
- 4) *Quels principes clés d'interprétation doivent être pris en compte ?*
- 5) *Quel contenu convient-il d'associer au compte-rendu d'examen ?*

7.2. Méthode

7.2.1. Données publiées

• Les conditions de réalisation de l'ECUS ont été définies dans cette partie en résumant les préconisations et recommandations émises dans **23 documents publiés** par :

- les **sociétés françaises de radiologie** (SFR²²²) (144, 159) et **d'hépatologie** (AFEF) (17) ;
- l'**European Medicines Agency** (EMA²²³) (61) ; l'**European Federation for Ultrasound in Medicine and Biology** (EFSUMB) (64, 66, 67, 197, 198) et l'**European Association for the study of the liver** (EASL) (19, 40) ;
- l'**American College of Radiology** (ACR) (145, 155, 199-201) et la **Society of Radiologists in Ultrasound** (157) ;

²²⁰ Article R162-52-1 du code de la sécurité sociale.

²²¹ Sujets adultes sans cirrhose ni cancer présentant une lésion tumorale hépatique découverte de façon fortuite mais non caractérisée par une modalité d'imagerie non multiphasique de 1^{ère} ligne.

²²² « Guide pratique d'imagerie diagnostique à l'usage des médecins radiologues » ; « Abdo fiche 22 : Exploration de l'abdomen : Échodoppler (protocole de référence) » et « Abdo fiche 25 : Pathologie focale bénigne du foie : Échodoppler ».

²²³ Résumé des caractéristiques du produit (RCP) concernant le SonoVue®.

- la **SIUMB**²²⁴ (158) ainsi que par plusieurs **experts français** (32, 35, 71, 202, 203).
- Les recommandations de l'**EFSUMB** déclarent plusieurs liens d'intérêt financier avec l'industriel commercialisant le **SonoVue**^{®225} ; elles doivent donc être prises en compte avec réserves.

7.2.2. Consultations réalisées

- Les conditions de réalisation publiées ont été précisées par les experts et par les parties prenantes consultés (annexe 12).

7.3. Prérequis à l'examen du foie par ECUS

7.3.1. Conditions d'utilisation du **SonoVue**[®]

- Le « *SonoVue doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen échographique sans amplification de contraste ne permet pas de conclure* » dans le but d'améliorer « *la visualisation de la vascularisation des lésions du foie ... au cours des examens Doppler chez l'adulte* » et permettre « *une caractérisation plus spécifique des lésions* » (indication de l'AMM ; les experts consultés ont souligné que cette formulation évoquant un examen « *Doppler* » est techniquement impropre (cf. p 90)).
- Les **contre-indications** du **SonoVue**[®] sont : **i)** hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ; **ii)** shunt droit-gauche²²⁶ ; **iii)** hypertension artérielle pulmonaire sévère (> 90 mm Hg) ; **iv)** hypertension systémique non contrôlée ; **v)** syndrome de détresse respiratoire ; **vi)** « *association avec la dobutamine chez les patients ayant des pathologies suggérant une instabilité cardiovasculaire pour lesquels la dobutamine est contre-indiquée* ».
- Les principales **mises en garde et précautions d'emploi** du **SonoVue**[®] sont les suivantes :
 - une réaction d'hypersensibilité est possible même sans exposition préalable « *aux produits contenant des microbulles d'hexafluorure de soufre* » et notamment chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité au macrogol (PEG²²⁷) ;
 - une « *extrême prudence* » est recommandée chez les patients présentant un état cardiopulmonaire instable²²⁸ en raison d'un risque de « *réactions à type d'allergie ou de vasodilatation [pouvant] mettre en jeu le pronostic vital* » ; le « *SonoVue ne doit être administré à ces patients qu'après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque* » ;

²²⁴ Italian Society of Ultrasound in Medicine and Biology.

²²⁵ Recommandations ne ciblant que l'ECUS (et non toutes les modalités d'imagerie) dont l'organisation a été pour partie financée par Bracco[®] ; 16/38 professionnels participant déclarant au moins un lien financier avec Bracco[®].

²²⁶ Contre-indication non reprise par la FDA et par l'American College of Radiology ("Old labeling included a contraindication for patients with a known or suspected right-to-left or bidirectional shunt, but that labeling has been removed from the package inserts by the FDA, and it is no longer considered a contraindication") (155).

²²⁷ « SonoVue contient du PEG. Il peut exister un risque accru de réaction grave chez les patients ayant déjà présenté une ou des réaction(s) d'hypersensibilité au PEG ».

²²⁸ « Patients ayant présenté récemment un syndrome coronarien aigu ou atteints d'une cardiopathie ischémique instable notamment : infarctus du myocarde en phase de constitution ou en évolution, angor typique de repos dans les 7 jours précédents, aggravation significative de la symptomatologie cardiaque dans les 7 jours précédents, intervention récente sur les artères coronaires ou tout autre facteur suggérant une instabilité clinique (par exemple, modification récente de l'ECG, altération des paramètres cliniques ou biologiques), insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque stade III ou IV, ou troubles du rythme sévères » (précisions issues du RCP du SonoVue[®]).

- une utilisation « *prudente* » du SonoVue® est recommandée lors de pathologie peu représentée dans les essais ayant impliqué ce produit de contraste²²⁹ ;
 - l'utilisation du SonoVue® est à éviter par mesure de précaution lors de grossesse mais l'allaitement est jugé possible deux à trois heures après son administration.
- Aucun examen notamment biologique n'est spécifiquement requis avant injection de SonoVue® (64, 67, 158, 159).

7.3.2. Contraintes ciblant l'environnement de soins et l'équipement échographique

- Compte tenu des risques de réaction de type allergique, « *un équipement d'urgence et du personnel formé doivent être facilement accessibles* » au moment de l'examen (RCP, EMA) (61, 155, 157, 158, 199).
- **L'échographe** utilisé doit disposer d'un « **mode contraste** » (module spécifique) idéalement adapté à l'exploration abdominale²³⁰ et à une analyse non-linéaire à faible index mécanique du signal renvoyé par les microbulles de SonoVue® (64, 199). Les **sondes** utilisées doivent être idéalement optimisées pour l'ECUS²³¹ ; elles impliquent en premier lieu des barrettes courbes de 3 à 5 MHz à adapter si nécessaire à la morphologie du patient²³² (64).

7.3.3. Qualification et connaissances requises

- Il n'a pas été retrouvé de recommandation professionnelle française publiée en date de ce rapport qui définisse la qualification et les connaissances nécessaires à l'opérateur d'ECUS du foie. Les recommandations professionnelles étrangères ont été par conséquent résumées dans cette partie.
- *L'EFSUMB* comme l'*ACR* recommandent que les examens d'ECUS du foie se conforment au cadre médico-légal du pays concerné et soient conduits par des opérateurs ayant « *des connaissances et une formation adéquates en matière d'ECUS, d'administration de produits de contraste et de leurs contre-indications* » (67, 199). Selon ces organismes, les principales connaissances et aptitudes à acquérir à cet effet ciblent (annexe 10) (197-199) :
 - les produits de contraste échographique (produits disponibles en Europe, indications, contre-indications, modalités d'administration, effets échographiques, artéfacts, pharmacocinétique-pharmacodynamique) ;
 - une compréhension approfondie des aspects techniques échographiques propres à l'imagerie de contraste ;
 - la capacité à acquérir de manière systématique les boucles vidéo des lésions cibles dans toutes les phases vasculaires ;

²²⁹ « *Endocardite aiguë, prothèses valvulaires, maladie inflammatoire systémique aiguë et/ou sepsis, états d'hypercoagulation et/ou accident thromboembolique récent, et stade terminal de maladie rénale ou hépatique* ».

²³⁰ « *Only machines that offer nonlinear imaging modes designed for contrast imaging should be used. Where there is a choice of modes, those designed for low MI abdominal scanning should be selected* ».

²³¹ « *Transducers that have specific CEUS optimized settings are recommended* » (64).

²³² « *Chez les sujets obèses des sondes de 2,5 MHz de moindre résolution spatiale, peuvent être nécessaires. Chez des patients minces on peut s'aider de sondes superficielles, type barrette linéaire de 5 à 7,5 MHz pour mieux visualiser la surface du foie et de la vésicule biliaire* » (144).

- la capacité de caractériser la plupart des pathologies cibles ;
 - la capacité d'évaluer la qualité et la fiabilité de l'examen d'ECUS réalisé et de reconnaître « *quand la situation clinique ou les conditions techniques d'examen nécessitent un praticien plus expérimenté et/ou un environnement technique supérieur* » ;
 - le traitement requis en cas de réaction allergique.
- Les conditions de cette formation (qualification préalable, durée (théorie, pratique), nombre d'examens, caractère diplômant) relèvent selon l'EFSUMB d'une définition dans chaque pays par les organismes professionnels concernés (64, 66, 67, 197, 198). En son absence en France, les principes conducteurs énoncés à ce sujet par l'EFSUMB et par l'ACR²³³ ont été résumés :
- la **formation initiale** à l'ECUS du foie doit ainsi être précédée selon ces organismes par l'acquisition d'une « *expertise adéquate*²³⁴ » en échographie conventionnelle appliquée à l'hépto-gastroentérologie ; cette formation relève idéalement des organismes professionnels concernés ; elle doit associer une partie théorique (*cf. supra*) à une partie pratique supervisée conduite en « *centre expert* » en « *tenant un registre d'examens* » ;
 - la **formation continue** de l'opérateur d'ECUS est jugée nécessaire ; elle implique l'obtention de seconds avis de centres expert, la participation à des congrès multidisciplinaires et le suivi de la littérature ; l'opérateur d'ECUS doit en outre exercer dans un centre présentant un « *niveau d'activité suffisant* » pour maintenir « *un nombre adéquat de cas présentant diverses pathologies* » ; l'EFSUMB souligne en effet que le niveau de performances d'ECUS est corrélé à l'expérience de l'opérateur²³⁵ (204).
- Les experts consultés durant l'évaluation ont complété ces éléments en considérant que l'opérateur d'ECUS peut être un radiologue qui a été formé à l'échographie hépatique conventionnelle et de contraste en centre de référence à haut volume d'activité afin d'acquérir une connaissance des maladies et tumeurs hépatiques conforme aux descriptions résumées ci-dessus²³⁶. À l'exception d'un expert évoquant les cours du CERF pour les internes poursuivant le DES d'imagerie médicale, les autres ont indiqué ne pas avoir connaissance de formation en France qui réponde aux exigences formulées par l'EFSUMB (*cf. supra*). En l'absence de consensus publié à ce sujet, les experts consultés ont estimé que la formation de l'opérateur d'ECUS pouvait impliquer un minimum de 50 à 100 examens supervisés sur plusieurs mois en faisant en sorte que ces examens reflètent la diversité des situations cliniques rencontrées. L'un des professionnels a souligné que l'expertise des tumeurs hépatiques à acquérir devait également et plus largement impliquer « l'imagerie en coupes ». Les professionnels consultés se sont en majorité mais non unanimement déclarés favorables à la pratique d'ECUS en « centres experts » ; ils ont souligné que les centres de pratique d'ECUS devaient en premier lieu présenter une forte activité de pathologie hépto-biliaire, devaient bénéficier d'une RCP dédiée aux tumeurs hépatiques primitives ou au minimum avoir accès à des centres de recours pour relecture d'examens complexes et transfert éventuel de situations difficiles

²³³ "All physicians performing ultrasound examinations should demonstrate evidence of continuing competence in the interpretation and reporting of those examinations. If competence is assured primarily based on continuing experience, a minimum of 100 examinations per year or 50 per anatomic location is recommended in order to maintain the physician's skills. Continued competency should be monitored for technical success, accuracy of interpretation, and appropriateness of evaluation" (201).

²³⁴ Expertise qualifiée de "niveau 2" par l'EFSUMB (*level 2*) ; cette qualification sous-tend de façon résumée une formation initiale impliquant la conduite supervisée d'au moins 300 examens échographiques en hépto-gastroentérologie puis la pratique sur au moins un an d'un minimum de 300 examens dans ce domaine (197, 198).

²³⁵ "The diagnostic performance of CEUS is correlated with the observer's level of experience" (67).

²³⁶ Deux experts ont évoqué la possibilité que cet opérateur soit un hépto-gastroentérologue spécifiquement formé à l'échographie hépatobiliaire puis à l'ECUS, soulignant toutefois l'absence de recommandations professionnelles émises à ce sujet. Le CNPHGE n'a quant à lui pas exprimé cette possibilité.

ou atypiques. Les parties prenantes professionnelles consultées ont quant à elles également jugé que l'opérateur d'ECUS devait être un radiologue avec une « *mention imagerie digestive* » (CNPHGE, G4). Le G4 a précisé que la formation initiale en radiologie inclut « *de manière explicite la formation à l'ECUS depuis la R3C dans la phase de consolidation, mention abdominale* » (en l'absence de nombre minimal d'exams prévu dans les référentiels de formation, le G4 estime qu'en pratique environ 40 ECUS sont réalisées sur un semestre de formation). Le G4 a ajouté que « *s'agissant de la FMC, la seule formation spécifiquement dédiée à l'ECUS en pathologie tumorale hépatique est « les Ateliers d'échographie de contraste » organisée par la SIAD, filiale spécialisée d'organe de la SFR* » (précision apportée : cette formation se tient sur une journée²³⁷). Concernant la nécessité de réaliser l'ECUS en « centres experts », le CNPHGE et le G4 se sont prononcés en défaveur, le G4 assortissant sa réponse d'une incertitude. Le CNPHGE a justifié sa position en indiquant que le matériel et l'environnement associé à la pratique d'ECUS « *sont peut contraignants* » ce qui « *doit permettre de diffuser la technologie afin de faciliter le diagnostic des lésions hépatiques* », considérant *in fine* que l'acte d'ECUS relève davantage de « *radiologues experts* » que de « *centres experts* ». Le G4 a souligné que l'opérateur d'ECUS doit être « *formé et pratiquer régulièrement l'ECUS* », en confrontant ses observations à celles des autres modalités d'imagerie multiphasique (IRM, scanner) sans nécessité d'exercice en centre expert mais en étant « *en lien régulier avec un centre expert* », l'objectif étant de permettre la diffusion de cet acte.

• La HAS constate ainsi que l'activité d'ECUS du foie ne peut pas être limitée en date de ce rapport à des « centres experts » dont il n'existe pas de définition consensuelle. Il existe en revanche une convergence des opinions pluridisciplinaires recueillies pour considérer que l'ECUS du foie peut être réalisée par un radiologue spécifiquement formé. Pour ce qui concerne la formation initiale, l'enseignement spécifique requis est accessible en 5^{ème} année de DES pour les radiologues s'inscrivant à la mention « abdo-digestif » (mention CERF de surspécialité d'organe²³⁸) ; il incombe au demeurant au CERF de clarifier le nombre et le périmètre des exams d'ECUS devant être supervisés à cette occasion. Il n'existe en revanche, en date de ce rapport, pas de dispositif formalisé de formation continue qui permette à un radiologue d'acquérir sur plusieurs mois la diversité des compétences requises par la pratique d'ECUS du foie (*cf. supra*) ; il incombe là encore au G4 de clarifier ces modalités de formation continue qui constituent un levier important de diffusion de l'ECUS sur le territoire français ; ce besoin est présenté comme une perspective émergeant de cette évaluation (*cf. p 90*).

²³⁷ <https://siad.radiologie.fr/formations>

²³⁸ <https://cerf.radiologie.fr/enseignement/des/guide-pratique-du-des>

7.4. Conduite et interprétation de l'examen d'ECUS du foie

7.4.1. Objectif

- Lors de suspicion de tumeur bénigne du foie (lésion fortuite), l'objectif premier de l'examen est de **certifier la nature bénigne de la lésion** en la caractérisant notamment en angiome ou hyperplasie nodulaire focale (HNF) typique²³⁹ (144).

7.4.2. Préalables immédiats à l'examen

- L'examen est précédé de la vérification de l'identité du patient, « *de l'analyse de la demande d'examen, d'un interrogatoire du patient, d'un examen clinique ciblé et de l'analyse préalable du dossier d'imagerie quand il est disponible* » (67, 144).
- Il convient d'établir à cette occasion si une imagerie hépatique a été réalisée et si une pathologie virale, toxique ou tumorale est connue (144).

7.4.3. Préparation et positionnement du patient

- « *Un jeûne de 6 heures est souhaitable afin de limiter les gaz abdominaux et obtenir une réplétion satisfaisante de la vésicule biliaire* » mais il n'est pas présenté comme indispensable²⁴⁰ (67, 144).
- Le patient est positionné sur un lit d'examen (incluant idéalement un dossier inclinable) en « **décubitus dorsal** souvent complété par un **décubitus latéral gauche** pour mieux étudier le foie et la vésicule biliaire ou d'éventuels rapports d'une masse pathologique avec les organes rétro-péritonéaux (rein et surrénale) » (144) ; l'abord intercostal en décubitus latéral gauche peut améliorer la qualité de l'examen tout particulièrement lors de lésion profonde, sous-diaphragmatique ou localisée sur le segment VIII²⁴¹ (66, 67).
- Une **voie veineuse** est mise en place avant examen, souvent sur le membre supérieur gauche au pli du coude²⁴² (veine basilique médiane, cathéter d'au moins 20-21 G aussi court que possible pour limiter la destruction des microbulles) ; cette voie, éventuellement couplée à un robinet trois voies, est retirée à l'issue de la période de surveillance (cf. ci-après) (64, 157).

7.4.4. Principaux réglages échographiques préconisés

- **Puissance** : l'examen d'ECUS doit être réalisé à bas index mécanique²⁴³ ce qui correspond le plus souvent à un index de 0,05 à 0,3-0,4 (l'EFSUMB n'a pas précisé de seuil exact à privilégier à cet effet, rappelant que ce paramètre est équipement-dépendant) (64, 66, 67, 75, 155, 199, 202).
- La **focalisation** est le plus souvent réalisée immédiatement en arrière de la lésion ou parfois plus profondément pour améliorer la sensibilité d'examen (uniformisation du champ acoustique) et limiter l'insonification des microbulles (64, 144, 199).

²³⁹ L'adénome hépatocellulaire n'est pas cité dans les recommandations techniques de la SFR.

²⁴⁰ "There is no additional need for biochemical assessment or fasting prior to injection..." (67).

²⁴¹ "Scanning in the left lateral decubitus position brings the liver forward and closer to the transducer and can help to reduce this limitation; it should be part of the routine survey".

²⁴² "In most circumstances, the cannula should be inserted in the left arm, preferably the antecubital vein, to avoid interaction of the injector with the right-sided examiner".

²⁴³ Ce paramètre influence : la vitesse de destruction des microbulles de produit de contraste (insonification) ; la profondeur de pénétration des ultrasons ; la capacité d'isoler le signal non linéaire issus des microbulles circulantes de produit de contraste (64).

- Le **gain** est réglé en mode contraste de façon à laisser apparaître un très faible signal bruité avant arrivée du produit de contraste (64, 199).
- La **cadence d'images** (*frame rate*) est idéalement d'au moins 10 Hz pendant la phase artérielle (optimisation de la résolution temporelle) (64).

7.4.5. Chronologie d'examen

Étape 1 : repérage lésionnel et préparation à l'acquisition en mode contraste

- L'examen d'ECUS du foie est réalisé dans une salle d'examen en semi-pénombre, le couplage sonde-peau étant optimisé par gel (144).
- L'examen commence par une échographie conventionnelle en mode B/Doppler qui permet de repérer la « *meilleure position pour le patient* » ainsi que la meilleure fenêtre acoustique et « *le plan optimal de visualisation de la lésion dans l'axe des mouvements respiratoires (généralement longitudinal) afin de minimiser les mouvements hors plan dus à la respiration* » (64, 66). Les éventuelles lésions kystiques et calcifiées présentes sont repérées à cette occasion afin de ne pas être confondues après injection avec un défaut de rehaussement, notamment en phase tardive (67).
- Une fois ce repérage effectué, la sonde est maintenue en place au niveau du meilleur plan de coupe de la lésion et le mode à bas index mécanique est activé (66). Il convient ensuite, et tout particulièrement en présence de lésions de petite taille, de privilégier un **double affichage simultané** (ou superposé) en **mode B** à bas index mécanique²⁴⁴ et en **mode contraste** non-linéaire (66, 199). Le mode B est utile au maintien de la lésion dans le plan de coupe idéal, l'image affichée en mode contraste étant idéalement noire avant injection (à l'exception de certaines lésions nativement très hyperéchogènes). La mise en place à ce stade de marqueurs (*calipers*) sur la lésion à partir du mode B²⁴⁵ peut permettre de faciliter l'analyse ultérieure du rehaussement après injection du SonoVue® (64).

Étape 2 : injection du produit de contraste – déclenchement du chronomètre

- Le SonoVue® doit être préparé juste avant injection, conformément aux directives de son RCP²⁴⁶ (61). Les experts consultés durant cette évaluation ont considéré à l'unanimité que l'injection de SonoVue® doit être toujours réalisée par un professionnel de santé différent de l'opérateur d'examen d'ECUS (manipulateur en électroradiologie médicale (MERM), infirmier diplômé d'état (IDE), médecin). Ils justifient cette assistance en rappelant que la rapidité de survenue et parfois fugacité du rehaussement artériel après injection exige à l'opérateur d'ECUS d'être prêt avant injection. Le professionnel de santé en charge de cette injection est également souvent impliqué par d'autres aspects clés de l'examen d'ECUS (identitovigilance, préparation du patient, mise en place et retrait de la voie veineuse, gestion des données d'imagerie, ... ; annexe 12).

²⁴⁴ Pour la plupart des équipements, l'affichage simultané dégrade intrinsèquement la qualité de l'image en mode B (64).

²⁴⁵ "Using the B-mode image for guidance, place calipers on the target lesion on both screens simultaneously to facilitate enhancement characterization".

²⁴⁶ Résumé du processus de préparation du produit : vérifier l'intégrité du flacon à usage unique ; utiliser le système de transfert fourni ; injecter dans le flacon 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ; agiter vigoureusement durant 20 secondes ; aspirer immédiatement et doucement le volume désiré dans une seringue ; dévisser la seringue du système de transfert ; « Ne pas utiliser si le liquide obtenu est limpide et/ou si des particules solides du lyophilisat sont visibles dans la suspension » ; en cas de deuxième dose injectée, agiter le flacon avant prélèvement.

- Pour la caractérisation de lésion focale hépatique, il est recommandé d'administrer 2,4 mL de SonoVue® dans la voie veineuse périphérique mise en place en faisant suivre cette injection par un bolus de 5 à 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (seringue idéalement dans l'axe de la voie veineuse afin de limiter la destruction des microbulles lors de l'injection selon un expert consulté (annexe 12)) (61, 64). Le recours à des demi-doses (1,2 mL) privilégiées par certains experts pour l'ECUS du foie ne fait pas l'objet de consensus²⁴⁷ publié ou observé parmi les experts consultés durant cette évaluation ; ce principe de demi-doses n'est en outre pas évoqué dans le RCP du SonoVue® (61, 64). L'EFSUMB préconise d'éviter toute pression excessive lors de ces injections et de cibler un débit de 1 à 2 mL par seconde (64).
- Le chronomètre de l'échographe doit être démarré dès l'injection du SonoVue® (t_0) (64, 66).

Étape 3 : acquisition discontinue d'images et boucles vidéo du rehaussement lésionnel

- L'acquisition commence par un examen en continu couplé à un enregistrement vidéo numérique (*cine loop*) qui débute idéalement à l'arrivée des microbulles au niveau de la lésion (ou à partir de 8-10 secondes (202)) ; cet enregistrement se poursuit jusqu'au pic de rehaussement qui peut se produire jusqu'à 60 secondes après injection du SonoVue® (64, 66, 199).
- Au-delà de ce délai ($> t_0 + 60s$), un balayage discontinu est privilégié afin d'éviter l'insonification des microbulles ; des images et/ou de courtes boucles vidéo (3 à 5 secondes (157, 199)) sont idéalement enregistrées toutes les 30 à 60 secondes, jusqu'à disparition du produit de contraste ($t_0 + 4$ à 8 min), à la recherche notamment d'un éventuel lavage (*wash-out*) (64, 66).
- Toute sortie du mode contraste durant cette phase doit être évitée afin de prévenir toute augmentation subite d'index mécanique qui pourrait être source de destruction des microbulles de SonoVue® (64).
- Durant ces acquisitions, « une respiration calme [du patient] et une pause en position neutre sont préférables à une apnée en pleine inspiration ou expiration » (64, 66).

Étape 3bis : seconde injection et acquisition optionnelle

- À l'issue de cette 1^{ère} exploration, une 2^{nde} injection à la même dose (2,4 mL) peut être réalisée « lorsque cela est jugé utile par le médecin » (RCP) (61).
- L'EFSUMB a précisé ces circonstances en indiquant que cette 2^{nde} injection pouvait être requise en cas : i) d'acquisition initiale incomplète ; ii) de présence d'un 2nd nodule à caractériser ; iii) ou d'identification en phase portale et tardive d'un lavage sur une zone de parenchyme préalablement jugée normale notamment en mode B (64, 66). Dans les deux premières circonstances énoncées, il convient d'attendre la disparition complète des microbulles de la 1^{ère} injection ce qui peut demander jusqu'à une dizaine de minutes ; à l'inverse, pour acquérir le rehaussement artériel et portal de la zone de lavage identifiée, l'opérateur peut s'appuyer sur la persistance des microbulles de la 1^{ère} injection afin de mieux cibler son examen en injectant alors la 2^{nde} dose de SonoVue® sans attendre la disparition complète des microbulles provenant de cette 1^{ère} injection²⁴⁸ (64, 199).

²⁴⁷ "For SonoVue™/Lumason™, 2.4 ml (1/2 vial) is recommended for most indications in the liver (detection, characterisation) but many investigators are now using 1.2 ml (this topic has been controversially discussed with co-authors and the reviewers)".

²⁴⁸ "To assess arterial enhancement of a wash-out region that does not have a correlate on B-mode imaging, by comparison, the examiner should re-inject before bubbles have disappeared so as to maintain visibility of the wash-out region".

Étape 4 : caractérisation lésionnelle à partir de l'étude multiphasique de la dynamique de prise de contraste

• Une fois ces acquisitions terminées, les images et boucles vidéo enregistrées sont réexaminées afin d'analyser la dynamique de prise de contraste de la lésion et caractériser si possible en conséquence sa nature (bénigne/maligne) et son type lésionnel. La sémilogie d'interprétation de cette prise de contraste dépend du statut hépatique sous-jacent (normal vs cirrhose, fibrose, stéatose) (67). Lors de cirrhose, d'hépatite chronique virale B ou d'antécédent de CHC, l'analyse réalisée doit se conformer idéalement à la classification *CEUS LI-RADS* (cette classification n'est pas détaillée dans ce rapport qui ne traite pas de ces contextes) (65). Les phases vasculaires en partie chevauchées qui sont distinguées lors de cette analyse sont la **phase artérielle**²⁴⁹ (*arterial phase*), la **phase veineuse portale**²⁵⁰ (*portal venous phase*) et la **phase tardive** (*late phase*) qui s'étend jusqu'à élimination du produit de contraste²⁵¹ (67).

	DÉBUT	FIN
Injection du SonoVue®	t_0	
1) Phase artérielle	$t_0 + 10-20 \text{ s}$	$t_0 + 30-45 \text{ s}$
2) Phase veineuse portale	$t_0 + 30-45 \text{ s}$	$t_0 + 120 \text{ s}$
3) Phase tardive	$t_0 + 120 \text{ s}$	$t_0 + 4-8 \text{ min}$

- La **morphologie lésionnelle** lorsqu'elle est mieux perçue après prise de contraste doit être précisée (SonoVue® révélant la présence de contours nets/flous réguliers/lobulés, la présence/absence de capsule, ...).
- Le **prise de contraste** de la lésion doit être décrite pour chacune des trois phases vasculaires (*timing*) et par comparaison au tissu hépatique adjacent (*degree, intensity*) en précisant :
 - l'origine (périphérique/centrale, focale/multifocale/mottes, ...), l'orientation (centripète, centrifuge, diffus, radiaire, ...), la cinétique (fugace, progressif, ...), l'aspect, l'intensité et l'extension à son maximum (complet (global), incomplet (partiel), anneau, ...) du rehaussement éventuel observé (*wash-in*²⁵²) ;
 - la persistance ou au contraire la disparition de ce rehaussement (lavage (*wash-out*)) avant l'élimination globale des microbulles de la circulation.
- Le **rehaussement** (*enhancement*) *stricto sensu* est un terme générique qui désigne la prise de contraste de la lésion, sans comparaison au tissu adjacent ; à l'inverse, une **absence de prise de contraste** est mentionnée le cas échéant (*non-enhancing*).
- L'intensité de la prise de contraste est décrite en termes de **lésion hyper-, iso- ou hypo-rehaussée** par rapport au tissu hépatique adjacent (*hyperenhancing, isoenhancing and hypoenhancing lesion*) (64, 65, 67) : ces termes désignent, après injection de SonoVue®, des lésions respectivement hyperéchogènes (*wash-in*), iso-échogènes ou hypoéchogènes par comparaison au tissu hépatique adjacent observé au même moment. Certains experts qualifient ces lésions d'hyper-, iso- ou hypo-

²⁴⁹ Cette phase, comme son nom l'évoque, sert à caractériser la vascularisation artérielle de la lésion.

²⁵⁰ Le rehaussement du parenchyme hépatique est, en situation physiologique, maximal et diffus sur cette phase ; pour rappel, en conditions physiologiques, 25-30 % de l'apport sanguin hépatique est artériel et 70-75 % veineux portal.

²⁵¹ Cette durée est fonction du volume injecté ainsi que de la durée et de la puissance de l'examen échographique.

²⁵² “Wash-in”, used for both qualitative and quantitative analyses, refers to the progressive enhancement within a region of interest from the arrival of microbubbles in the field of view, to “peak enhancement”, and “wash-out” to the reduction in enhancement which follows peak enhancement” (64).

vasculaires ce qui est décrit comme histologiquement et physiologiquement impropre (64). La disparition précoce du rehaussement de la lésion par comparaison au tissu hépatique adjacent est quant à elle qualifiée de **lavage** (*wash-out*) (64).

- Le **rehaussement artériel** de la lésion est idéalement analysé, tout particulièrement s'il est fugace, à l'aide d'un examen au ralenti voire image par image des boucles vidéo enregistrées, ce qui permet ainsi d'exploiter au mieux la résolution temporelle de l'ECUS (64).

- La **caractérisation lésionnelle en mode contraste** s'appuie sur la reconnaissance de **profils vasculaires typiques** qui ont été décrits dans les principales recommandations publiées (tableaux 10 et 11) (17, 67, 145), (19, 40). Ces consensus soulignent que la plupart des modifications prises en compte à cette occasion ne sont isolément pas spécifiques ; la caractérisation d'un type lésionnel ne peut donc s'effectuer qu'en présence d'un ensemble de critères qui ne recouvrent pas tous les cas de figure rencontrés mais uniquement ceux pour lesquels ils autorisent, lorsqu'ils sont réunis, une caractérisation non invasive jugée fiable bien qu'imparfaite des principales tumeurs solides bénignes rencontrées. Ces consensus s'accordent au-delà pour considérer que l'ECUS ne permet pas de caractérisation formelle en adénome hépatocellulaire²⁵³.

- Les consensus publiés convergent pour considérer qu'en l'absence de cirrhose (contexte ciblé par ce rapport), **une analyse histologique est indispensable à la caractérisation fiable des tumeurs solides malignes primitives**. Les profils vasculaires présentés comme typiques à l'ECUS pour ces types malins ne constituent par conséquent qu'une orientation²⁵⁴. Sous ces réserves, la présence d'un **lavage en phase portale ou tardive** est présentée comme « *le marqueur de malignité le plus important* » à l'ECUS ; ce lavage est qualifié de **précoce** lorsqu'il survient dans les 60 secondes après injection de SonoVue® et de **tardif** dans le cas contraire (> 60 s). Les recommandations en vigueur soulignent à ce sujet que les lésions malignes non hépatocytaires présentent typiquement un lavage intense et précoce (métastase, cholangiocarcinome, lymphome,...) alors que celles qui sont hépatocytaires présentent typiquement un lavage tardif et modéré (CHC) ; il existe toutefois, là encore, diverses exceptions à ces présentations typiques (CHC petits (< 2 cm) ou bien différenciés ; métastases de tumeurs neuroendocrines ; ...) (17, 67, 145).

7.4.6. Surveillance per- et post-examen

- Compte tenu des réactions d'hypersensibilité possibles même sans exposition préalable au SonoVue®, « *il est recommandé de maintenir tous les patients sous contrôle médical étroit pendant, et au moins 30 minutes²⁵⁵ après l'administration de SonoVue pour surveiller le risque de réaction grave d'hypersensibilité* » (RCP) (61). Les patients présentant un état cardiopulmonaire instable (cf. p 70) doivent notamment faire l'objet d'une « *surveillance étroite des signes vitaux* » « *durant et après l'administration* » de SonoVue® étant précisé à ce sujet qu'une « *surveillance de l'électrocardiogramme doit être réalisée chez les patients à haut risque, si cela est cliniquement justifié* » (RCP) (61).

²⁵³ « L'échographie hépatique standard et de contraste ne permet pas de faire le diagnostic formel d'adénomes hépatocellulaires » (AFEf, 2020) ; « L'ECUS peut différencier l'AH de l'HNF par l'absence de l'aspect en rayon de roue de la zone centrale mais n'est pas suffisamment précise pour déterminer le sous-type d'un AH » (EASL, 2016).

²⁵⁴ L'EFSUMB a en particulier souligné à ce sujet que le nombre d'observations publiées de carcinomes hépatocellulaires (CHC) à l'ECUS en l'absence de cirrhose demeurerait limité (67).

²⁵⁵ Le (G4) considère que cette durée de 30 minutes « *repose sur les études initiales et les rapports faits sur l'échographie cardiaque* » et n'est pas « *réaliste en pratique d'ECUS hépatique ou les phénomènes d'hypersensibilité décrits surviennent dans les 1^{ères} minutes post-injection* » ; le G4 a jugé à ce titre qu'une « *surveillance de 15 min post-injection paraît largement suffisante en pratique quotidienne* ». La fédération hépatites et maladies du foie (SOS hépatites) a estimé quant à elle que « *les conditions de sécurité doivent être respectées surtout chez les patients à risque et dans un environnement favorable* » (annexe 13).

Tableau 10. Profils vasculaires typiques à l'ECUS des principales tumeurs solides bénignes survenant sur foie non cirrhotique (AFEf (2020) (17), EFSUMB (2020) (67), ACR (2020) (145), SRU (2020) (157), EASL (2016) (19)).

Hémangiome (EASL, EFSUMB, ACR, SRU)	Mode B Doppler	- Nodule rond bien limité sans halo²⁵⁶, hyperéchogène, homogène, sans vascularisation intra-lésionnelle en imagerie Doppler et associé à un renforcement postérieur²⁵⁷ ⇒ critères suffisants au diagnostic si réunis sur une lésion de 3 cm au plus et en l'absence d'hépatopathie chronique²⁵⁸ notamment de stéatose
	Mode contraste ²⁵⁹	<u>Phase artérielle</u> : rehaussement <i>périphérique</i> discontinue et globulaire (« en mottes ») ; <u>Phase portale</u> : rehaussement centripète complet ou partiel ; <u>Phase tardive</u> : lésion complètement ou partiellement iso- ou hyper-rehaussée (sans lavage).

Hyperplasie nodulaire focale (HNF) (AFEf, EASL, EFSUMB, SRU)	Mode B Doppler	Lésion homogène²⁶⁰ d'échogénicité proche de celle du foie adjacent²⁶¹ ; artères centrales en rayon de roue (Doppler couleur).
	Mode contraste ²⁶²	<u>Phase artérielle</u> : rehaussement centrifuge, intense, complet et homogène partant souvent²⁶³ d'artères centrales en rayon de roue ; absence de capsule avec contours souvent lobulés ; <u>Phase portale</u> : lésion homogène hyper-rehaussée ; <u>Phase tardive</u> : lésion homogène iso- ou hyper-rehaussée²⁶⁴ (sans lavage).

Adénome (EASL, EFSUMB, SRU)	Mode B Doppler	Lésion d'échostructure variable.
	Mode contraste	👉 Absence de critères distinctifs des différents sous-types d'adénome <u>Phase artérielle</u> : rehaussement complet et rapide ; <u>Phase portale</u> : lésion souvent iso-rehaussée, rarement hyper-rehaussée ; <u>Phase tardive</u> : lavage possible mais non systématique.

²⁵⁶ Contour circulaire hypoéchogène.

²⁵⁷ Il convient de désactiver la fonction « tirs croisés » de l'échographe sinon le renforcement postérieur risque d'être atténué voire absent (35).

²⁵⁸ Si une hépatopathie chronique existe, une imagerie avec produit de contraste est requise (AFEf (2020) ; EASL (2016)).

²⁵⁹ Le mode contraste n'est requis que si l'hémangiome est atypique en mode B ou mesure plus de 3 cm (EFSUMB, EASL).

²⁶⁰ Sauf rarement au niveau de la cicatrice centrale, le plus souvent peu visible.

²⁶¹ Lésion de HNF parfois visible uniquement au travers d'une pseudo-capsule.

²⁶² L'EASL souligne que la caractérisation en HNF doit s'appuyer sur la combinaison de ces critères, aucun d'eux n'étant spécifique ; l'EFSUMB ajoute que parfois une zone de cicatrice centrale peu ou pas rehaussée est visible en phase tardive.

²⁶³ Dans 70 % des cas selon l'EFSUMB.

²⁶⁴ Cicatrice centrale parfois visible en phase tardive (zone hypo- ou non rehaussée).

Tableau 11. Profils vasculaires à l'ECUS des principales tumeurs solides malignes survenant sur foie non cirrhotique (EFSUMB (2020) (67), ACR (2020) (145), SRU (2020) (157), EASL (2018) (40)).

Métastases (EFSUMB, SRU)	Mode B Doppler	Aspect non détaillé dans les recommandations si ce n'est d'indiquer que la lésion peut être associée à un halo hypoéchogène ou à un envahissement vasculaire.
	Mode contraste	<u>Phase artérielle</u>²⁶⁵ : <i>rehaussement d'intensité variable, souvent en anneau, parfois marqué et hétérogène</i>²⁶⁶ ; <u>Phase portale</u> : <i>lésion hypo-rehaussée en raison d'un lavage souvent précoce (< 60 s) et d'intensité variable</i> ; <u>Phase tardive</u> : <i>lésion hypo-rehaussée voire non rehaussée</i>.
Carcinome hépatocellulaire (EFSUMB, EASL)	Mode B Doppler	Aspect non détaillé dans les recommandations.
	Mode contraste	<u>Phase artérielle</u> : <i>rehaussement multifocal, partant souvent de la périphérie et devenant homogène</i> ; <u>Phase portale</u> : <i>lésion souvent iso-rehaussée</i> ; <u>Phase tardive</u> : <i>lésion devenant hypo- ou non rehaussée (lavage tardif (> 60 s) et modéré = aspect jugé typique)</i>.
Cholangiocarcinome (EFSUMB)	Mode B Doppler	Aspect non détaillé dans les recommandations.
	Mode contraste	<u>Phase artérielle</u> : <i>rehaussement d'aspect variable parfois en anneau (périphérie hyper-rehaussée et centre hypo-rehaussé)</i> ; <u>Phase portale</u> : <i>lésion hypo-rehaussée (lavage intense et précoce</i>²⁶⁷ (< 60s) ; <u>Phase tardive</u> : <i>lésion hypo- ou non rehaussée (lavage)</i>.

²⁶⁵ Compte tenu de la diversité des rehaussements artériels observés lors de métastases, la SRU souligne que les métastases sont principalement caractérisées par leur lavage précoce et intense plutôt que par les observations effectuées en phase artérielle.

²⁶⁶ "exhibiting sometimes a marked and chaotic enhancement" (67).

²⁶⁷ 50 à 85 % des cholangiocarcinomes présenteraient un lavage précoce selon l'EASL (40).

7.5. Compte-rendu d'examen

- Le **compte rendu d'ECUS** comporte au moins (64, 67, 144, 199) :
 - des renseignements administratifs : identification du patient, nom du médecin demandeur, nom du radiologue, date de l'examen, date de saisie du compte-rendu ;
 - des renseignements techniques : appareil utilisé (marque, nom, date de première mise en service) ; libellé complet de l'examen ; utilisation de *SonoVue*[®] (nombre d'injection, volume injecté, numéro de lot) ;
 - des renseignements médicaux :
 - l'histoire clinique et l'indication de l'examen ainsi que les principales conclusions d'examens préalables d'imagerie ; l'état du parenchyme (irrégularité de contours, échostructure, dysmorphie, stéatose, hépatopathie chronique) et des vaisseaux hépatiques (système porte et veines hépatiques) ; la description de chaque lésion focale examinée après injection de *SonoVue*[®]
 - dimensions, contours, localisation (segment), échostructure, modifications postérieures du faisceau et rapports avec les structures adjacentes avant injection de produit de contraste,
 - dynamique de prise de contraste à toutes les phases (origine, orientation, cinétique, intensité, aspect et extension à son maximum ; présence ou non d'un lavage (intensité et délai de survenue précisé en minutes/secondes par rapport au moment d'injection du produit de contraste et à partir des indications fournies par le chronomètre)),
 - une conclusion rappelant les modifications significatives objectivées et formulant si possible une caractérisation lésionnelle (nature (bénigne/maligne) et type lésionnel) ainsi que d'éventuelles recommandations sur la conduite à tenir (examen complémentaire requis en cas de lésion jugée atypique ou suivi nécessaire) ;
 - des critères de validation : signature et date de validation du compte-rendu.
- Le CNPHGE a souligné l'intérêt d'y ajouter des informations²⁶⁸ précisant la « *qualité et la fiabilité de l'examen* » d'ECUS réalisé (annexe 13).

7.6. Transmission de l'information

- Selon la SFR²⁶⁹ (144) :
 - la découverte d'une pathologie nécessitant une prise en charge urgente doit conduire à alerter personnellement le médecin prescripteur ;
 - les images peuvent être transmises sur film, papier ou support numérique ; le PACS permet d'archiver et de transmettre ces images ;
 - l'entretien avec le patient doit permettre de délivrer « *une information claire et raisonnable* ».

²⁶⁸ « facilité de visualisation de la lésion, qualité de la prise de contraste, qualité de la visualisation des différents temps d'examen (artériel, portal, tardif), et tout autre indice ou information pertinents ».

²⁶⁹ Recommandations formulées de façon générale pour l'exploration de l'abdomen par échographie.

8. Positions professionnelles concernant les indications évaluées

8.1	Questionnement à évaluer	p 82
8.2	Méthode	p 82
8.3	Indications formulées	p 83
8.4	Populations cibles associées	p 88

8.1. Questionnement à évaluer

Conformément au protocole d'évaluation défini lors du cadrage (1), cette partie identifie les opinions émises en contexte de suspicion de tumeur hépatique bénigne²⁷⁰ pour les trois indications suivantes :

- 1) Une ECUS du foie peut-elle remplacer une IRM contre-indiquée (Q1) ?
- 2) Peut-elle se substituer à une IRM dont le délai d'attente est jugé excessif (Q2) ?
- 3) Peut-elle compléter une IRM non concluante (Q3) ?

• En cas de réponse positive à ces questions (balance bénéfices/risques jugée favorable), **il convient de préciser si possible selon l'indication considérée :**

- les contre-indications à l'IRM avec gadolinium extracellulaire et les caractères de nodules de découverte fortuite²⁷¹ qui pourraient motiver ce recours à une ECUS (Q1d, cf. p 11) ;
- le délai d'attente d'IRM jugé excessif et les caractères de nodules de découverte fortuite qui pourraient motiver ce recours à une ECUS (Q2d, cf. p 13) ;
- les aspects atypiques de nodules à l'IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire²⁷² qui pourraient motiver ce recours à une ECUS (Q3d, cf. p 15).

• Il convient enfin d'estimer si possible la **population cible** à associer à ces indications²⁷³.

8.2. Méthode

• L'identification des opinions émises au sujet des indications d'ECUS en contexte de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte s'appuie sur :

- la synthèse des recommandations françaises et européennes publiées (cf. ci-après) ;
- le recueil de l'opinion des experts et parties prenantes consultés (cf. ci-après) après leur prise en compte des éléments de cette partie et de l'ensemble des résultats d'évaluation présentés dans les parties précédentes (cf. p 18-81).

²⁷⁰ Sujets adultes sans cirrhose ni cancer présentant une lésion tumorale hépatique découverte de façon fortuite mais non caractérisée par une modalité d'imagerie non multiphasique de 1^{ère} ligne.

²⁷¹ Nombre, taille, échogénicité, localisation ? Types lésionnels suspectés à l'imagerie non injectée initiale ?

²⁷² Nombre, taille, échogénicité, localisation ? Type lésionnel suspecté à l'imagerie non injectée initiale ?

²⁷³ Article R162-52-1 du code de la sécurité sociale.

8.3. Indications formulées

8.3.1. Opinions publiées

8.3.1.1. Recommandations professionnelles

• Quatre recommandations professionnelles françaises ou européennes ont été identifiées et analysées (AFEF, 2020 (17) ; SFR, 2013 (60) ; EASL, 2016 (19) ; EFSUMB, 2020 (67)).

• Ces recommandations ont souligné que les données disponibles étaient de faible niveau de preuve scientifique ; sous ces réserves, elles ont considéré qu'en contexte de nodule détecté de façon fortuite chez un patient adulte sans cancer connu ni hépatopathie chronique (*i.e.*, ni cirrhose, ni stéatose ; annexe 11) :

- l'échographie sans produit de contraste suffit au diagnostic d'hémangiome typique de moins de 3 cm²⁷⁴ et à celui de kyste simple typique²⁷⁵ ;
- une modalité d'imagerie multiphasique injectée doit être mise œuvre dans les autres cas, en privilégiant en 1^{ère} intention l'IRM hépatique sans et avec injection de produit de contraste gadoliné extracellulaire²⁷⁶ ;
- le scanner hépatique sans et avec injection de produit de contraste iodé, irradiant et moins performant, pourrait être à privilégier en dernier recours en cas d'IRM contre-indiquée et d'échographie de contraste non accessible ;
- l'analyse histologique, mise en œuvre notamment après ponction-biopsie, doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire :
 - en cas de nodule d'aspect atypique à l'imagerie injectée,
 - pour toute suspicion de tumeur maligne primitive dans un contexte non cirrhotique,
 - ou en cas de suspicion d'adénome hépatocellulaire pour confirmer le diagnostic et éventuellement préciser son sous-type.

• **Le positionnement de l'ECUS dans cette stratégie est pour partie équivoque ; ainsi, lors de nodule détecté de façon fortuite chez un patient adulte sans cirrhose ni cancer :**

- l'ECUS est recommandée de façon consensuelle lors de suspicion d'hyperplasie nodulaire focale (HNF) de moins de 3 cm émise après imagerie non injectée (AFEF, EASL) ; elle pourrait être ici plus performante que l'IRM avec agent gadoliné extracellulaire mais cette différence potentielle n'a pas été quantifiée dans les consensus publiés ;
- l'ECUS est proposée de façon non consensuelle après IRM avec agent gadoliné extracellulaire ne réunissant pas tous les critères typiques d'HNF ; dans cette situation, l'AFEF recommande en effet explicitement de recourir à l'IRM avec agent gadoliné

²⁷⁴ Critères typiques d'hémangiome à l'échographie hépatique sans produit de contraste (EASL, 2016) : absence d'hépatopathie sous-jacente, lésion < 3 cm hyperéchogène homogène, bien limitée, présentant un renforcement postérieur sans signe du halo.

²⁷⁵ Critères typiques de kyste simple à l'échographie hépatique sans produit de contraste (AFEF, 2020) : sujet asymptomatique, lésion sphérique ou ovale, à bords nets, hypoéchogène, homogène, sans cloison avec renforcement postérieur ; « *Quel que soit l'examen d'imagerie, la présence de septa, fenestration, calcification, d'un contenu hétérogène ou d'une paroi irrégulière doit faire suspecter un diagnostic différentiel et doit nécessiter un avis spécialisé* » ; l'IRM et le scanner hépatiques sont tous deux mentionnés dans l'argumentaire de l'AFEF comme modalité pouvant être utilisée pour caractériser les kystes atypiques, sans recommandation précisant laquelle de ces deux modalités doit être privilégiée en 1^{ère} intention.

²⁷⁶ Cette place de l'IRM est justifiée par sa capacité d'exploration hépatique globale, son caractère non irradiant et ses performances diagnostiques présentées comme le plus souvent optimales.

hépatobiliaire²⁷⁷ alors que l'EASL privilégie l'ECUS dans un algorithme sans toutefois formuler de recommandation explicite en ce sens²⁷⁸ ; par extension et concernant la possibilité de distinguer les HNF des adénomes hépatocellulaires (AH), il est considéré que l'ECUS ne permet pas de caractériser formellement un AH comme tel mais peut contribuer à l'exclure avec un niveau élevé de certitude lorsque tous les critères typiques de HNF sont réunis²⁷⁹ ;

- l'ECUS est recommandée au-delà de façon ponctuelle dans des cas particuliers et uniquement par les recommandations non indépendantes²⁸⁰ de l'EFSUMB ; ce positionnement doit donc être considéré avec réserves ; l'ECUS est ainsi proposée comme
 - modalité d'imagerie injectée de 1^{ère} intention auprès des patients « insuffisants rénaux » ;
 - examen de substitution en cas d'IRM et scanner contre-indiqués ;
 - examen complémentaire en cas d'IRM ou scanner non concluant ou de façon plus incertaine, en cas de biopsie non concluante.

8.3.1.2. Évaluation de technologie de santé (HTA)

- Une seule évaluation de technologie de santé consacrée au SonoVue® et émise en 2012 par le *National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK)* a été identifiée (146). Les essais pris en compte dans cette évaluation en contexte de lésions focales de découverte fortuite (n=6) ont été jugés à risque élevé de biais ; sous cette réserve, ces essais ont associé l'ECUS à une capacité de caractérisation de la malignité de lésions focales qui a été considérée comme proche de celles de l'IRM et du scanner injectés.
- S'appuyant sur ce faible niveau d'évidence, le *NICE* a validé le principe du recours à une ECUS après échographie non concluyente sans définir toutefois sa place dans la stratégie de caractérisation. Le *NICE* a souligné au-delà le besoin de données complémentaires pour préciser notamment les préférences des patients ainsi que la part d'examens d'imagerie non injectée initiaux non concluants en pratique.

²⁷⁷ « L'IRM hépatique avec produit de contraste hépato-biliaire doit être effectuée si tous les critères pour le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale ne sont pas présents à l'IRM sans et avec injection de gadolinium (C1) » (AFEF, 2020).

²⁷⁸ « Les différentes modalités d'imagerie peuvent être complémentaires et il est conseillé de faire une deuxième modalité d'imagerie comme l'ECUS en cas de lésions < 3 cm compte tenu d'une sensibilité et d'une certitude inférieures de l'imagerie pour des lésions de cette taille. Si le doute persiste après deux modalités d'imagerie différentes, les patients doivent être orientés vers un centre spécialisé où une biopsie percutanée ou une résection peuvent être discutées » (précisions apportées en légende de l'algorithme présenté par l'EASL).

²⁷⁹ La spécificité de l'ECUS pour la caractérisation d'HNF typique est décrite comme proche de 1 (d'où une VPP proche de 100 % ; autrement dit quand l'ECUS conclut à une HNF typique, il n'existerait pratiquement pas de faux positif) ; « L'ECUS peut différencier l'AH de l'HNF par l'absence de l'aspect en rayon de roue de la zone centrale mais n'est pas suffisamment précise pour déterminer le sous-type d'un AH » (EASL, argumentaire) ; « L'échographie hépatique standard et de contraste dans le diagnostic d'adénome hépatocellulaire ne permet pas de faire le diagnostic formel d'adénomes hépatocellulaires. L'échographie hépatique de contraste peut être utile pour éliminer le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale » (AFEF, argumentaire).

²⁸⁰ Ces recommandations ne traitent que de l'ECUS et non de l'ensemble des modalités d'imagerie ; elles ont été conduites avec le soutien financier notamment de Bracco® qui distribue le SonoVue® ; près de la moitié des intervenants ont également déclaré un lien financier avec Bracco® ; ces recommandations sont donc soumises à des réserves majeures ; dans cette synthèse et au niveau des recommandations européennes, la priorité a été donnée aux recommandations de l'EASL.

8.3.1.3. Localisations et caractéristiques lésionnelles critiques

- Les exigences techniques de l'ECUS (imagerie non linéaire à bas index mécanique) limitent la profondeur d'exploration en premier lieu aux **lésions situées jusqu'à 12 voire 15 cm de profondeur**, une dégradation de la qualité d'image se produisant au-delà (64). Le recours à une compression non douloureuse par la sonde et à un décubitus latérale gauche peut dans certains cas réduire pour partie la profondeur relative de la lésion (64, 144).
- De façon similaire à l'échographie conventionnelle, les **lésions les plus à risque d'ECUS sous-optimale** sont celles qui mesurent moins de 3 à 5 mm de diamètre, qui sont sous-diaphragmatiques tout particulièrement lorsqu'elles se développent dans le segment VIII, en présence de stéatose modérée à sévère notamment auprès de patients présentant un « IMC²⁸¹ élevé » (66, 67, 157, 199).

8.3.1.4. Contre-indications reconnues de l'IRM avec gadolinium

- Résumé des **contre-indications liées à la technique** énoncées par la SFR (205, 206) :
 - contre-indications absolues : dispositifs médicaux implantés « non IRM compatibles » (pacemaker, défibrillateur, neurostimulateur, implant cochléaire, clips vasculaires ferromagnétiques intracérébraux, ...) ; corps étrangers métalliques situés à côté de zones à risque (localisation intra-oculaire, près de système nerveux et cardiovasculaire, ...).
 - contre-indications relatives : grossesse, claustrophobie, implants métalliques divers, exploration IRM post-opératoire, éclats métalliques, dispositifs transdermiques, tatouages.
- Résumé des **contre-indications absolues liées au produit de contraste à base de gadolinium** (205) : antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des constituants ; patients présentant une insuffisance rénale sévère²⁸² pour certains produits.

²⁸¹ Indice de masse corporelle (IMC) ; pas de seuil critique défini par l'ACR.

²⁸² Définie notamment par : « clairance estimée de la créatinine < 30 mL/min/1,73 m² ».

8.3.2. Opinions recueillies

8.3.2.1. Experts professionnels consultés (annexe 12)

• Lors de suspicion de tumeur bénigne du foie de découverte fortuite nécessitant une exploration par imagerie avec produit de contraste chez un adulte sans cirrhose ni cancer connu, tenant compte de l'ensemble des données réunies dans ce rapport, les experts consultés ont considéré que :

- **il convient de privilégier l'échographie de contraste au scanner multiphasique en cas de contre-indication à l'IRM avec gadolinium** (accord fort²⁸³ (médiane : 8)) ;
 - trois experts ont rappelé l'importance des caractéristiques lésionnelles à prendre en compte dans ce raisonnement (cf. 3.3.2.1) ;
 - l'un des experts a en outre justifié cette priorité accordée à l'échographie de contraste en invoquant son « *profil de tolérance, l'absence d'irradiation* » et ses « *très bonnes performances* » « *pour les lésions les plus fréquentes* » ;
- **la possibilité de privilégier une échographie de contraste lorsque le délai d'attente d'IRM excède six semaines et que la suspicion émise ne cible pas une lésion hépatocellulaire de plus de 3 cm** suscite un désaccord partiel des experts (9 cotations ; médiane : 8 ; étendue : 1-9) ;
 - une nette majorité d'experts (6/9) a exprimé son accord avec ce principe (cotations à 8 ou 9) ;
 - trois experts se sont en revanche déclarés en désaccord avec ce principe
 - l'un d'eux (cotation : 3) a considéré que pour pouvoir privilégier l'ECUS, l'attente d'IRM doit excéder trois mois (et non six semaines) ; cet expert a justifié sa position en se référant aux recommandations de l'EASL consacrées au carcinome hépatocellulaire (40) ; ces recommandations ont proposé, qu'en contexte de cirrhose, un délai de trois mois soit respecté avant de réitérer l'examen échographique de tumeurs jugées atypiques à l'issue d'explorations initialement non concluantes impliquant une IRM et/ou un scanner couplés à une analyse histologique ;
 - un deuxième expert (cotation : 1) a considéré de son côté que des choix de priorisation peuvent permettre en pratique de réduire les délais d'IRM ;
 - un troisième et dernier expert (cotation : 3) a indiqué de son côté continuer à privilégier l'IRM dans ces circonstances ;
- **l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique doit être privilégiée à l'échographie de contraste lorsqu'une lésion hépatocellulaire d'allure bénigne ne réunit pas tous les critères typiques à l'IRM avec gadolinium extracellulaire** (accord fort (médiane : 9)) ;
 - un expert a justifié ce positionnement en soulignant que l'échographie de contraste est « *moins utile pour les HNF de grande taille et peu utile pour le adénomes* », l'IRM avec agents hépato-spécifiques paraît donc « *plus adaptée (et sans doute plus coût-efficace) devant une lésion d'allure hépatocytaire restant indéterminée* » ; cet expert a précisé au-delà que « *la valeur de l'ECUS est indiscutable pour les hémangiomes où son caractère « temps réel » apporte beaucoup* » ;

²⁸³ L'opinion des experts a été formalisée par méthode de cotation en utilisant une échelle graduée de 1 à 9 permettant à chaque expert de juger une affirmation appropriée (7-9), inappropriée (1-3) ou incertaine (4-6) ; une affirmation suscite un accord fort lorsque toutes les cotations sont ≥ 7 ; l'accord est relatif lorsque toutes les cotations sont ≥ 5 et la médiane est ≥ 7 (annexe 12).

- un seul expert a témoigné en définitive de son incertitude sur ce champ, indiquant réaliser de son côté une échographie de contraste en première intention pour les lésions de moins de 5 cm et ne recourir à une IRM avec produit hépato-spécifique qu'en cas d'incertitude.

8.3.2.2. Parties prenantes consultées (annexe 13)

► Conseils nationaux professionnels (CNP)

- La quasi-totalité des CNP n'ont pas apporté de complément aux indications formulées.
- Le CNP d'imagerie (G4) a évoqué de son côté qu'au-delà des trois indications d'ECUS évaluées dans ce rapport il pourrait en exister d'autres notamment en radiologie interventionnelle (indications non mentionnées dans sa demande initiale, ni lors de sa consultation en phase de cadrage). Ce CNP a évoqué également l'intérêt potentiel que pourrait avoir un recours immédiat (non programmé) à l'ECUS après l'échographie de détection pour caractériser une lésion de découverte fortuite ou, à défaut, pour orienter le délai de réalisation d'IRM (les indications évaluées dans ce rapport n'ont pas été exprimées en fonction du moment de réalisation de l'ECUS mais elles ont été formulées en fonction de contraintes variées portant sur l'examen de référence qu'est l'IRM ; il convient d'observer que cette formulation laisse possible les réalisations programmées et immédiates de l'ECUS (notamment en cas de contre-indication connue à l'IRM) ; l'absence de données organisationnelles actuelles ne permet en effet pas de préciser l'organisation optimale à privilégier ; cf. partie 5).
- Le G4 a enfin souligné que, pour caractériser les hémangiomes et kystes typiques, « l'échographie mode B est prise à défaut » auprès d'un nombre croissant de patients présentant une stéatose hépatique (ces sujets pourraient représenter 15-20 % des situations de ce type selon le G4).

► Associations de patients (annexe 13)

- La fédération nationale des malades et transplantés hépatiques (Transhépate) considère que l'ECUS est une technique « *prometteuse et intéressante* », soulignant que « *tout ce qui peut faciliter le diagnostic avant un état avancé est bon à envisager* ».
- La fédération hépatites et maladies du foie (SOS hépatites) a estimé que l'évaluation de la HAS et les positions exprimées par les experts « *devraient permettre le développement de l'ECUS ainsi que la formation des médecins à cette technique* ». Cette fédération a en outre considéré que, venant s'articuler avec les autres modalités d'imagerie, l'ECUS « *permet d'améliorer la prise en charge des patients ayant une tumeur du foie de découverte fortuite sans cirrhose avec marqueurs tumoraux négatifs* » en complétant « *un arsenal diagnostic qui est variable selon le territoire* ».

8.4. Populations cibles

8.4.1. Estimations publiées

8.4.1.1. Données de pratique française

- Il n'a pas été retrouvé de données françaises publiées qui précisent les populations cibles à associer à la pratique d'ECUS en contexte de suspicion de tumeur hépatique bénigne.
- Dans sa demande d'évaluation, le CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4) a estimé²⁸⁴, qu'en cas de prise en charge par l'Assurance maladie, il conviendrait d'attendre un volume annuel de 21 000 actes annuels d'ECUS, toutes indications confondues (vs 12 000 actes actuellement). Le G4 n'a pas réitéré cette estimation à l'issue de cette évaluation (cf. ci-après), et il n'a transmis les données sources qu'il avait considérées à cet effet.

8.4.1.2. Estimations émises à l'étranger

- Une enquête rétrospective a été conduite dans un centre hospitalier du Royaume-Uni, en réponse à une demande de données de pratique formulée par le *NICE* à l'issue de son évaluation de l'ECUS (cf. *supra*) (9). Cette enquête a ainsi estimé que 8 à 11 % des échographies abdominales recensées s'accompagnaient de la détection d'une lésion focale hépatique²⁸⁵ ; 18 à 27 % de ces découvertes fortuites demeuraient non caractérisées à l'issue de cet examen d'échographie non injectée²⁸⁶ ; ainsi, près de 2,6 % des examens d'échographie abdominale recensés dans ce centre ont été associés à une lésion focale hépatique de découverte fortuite non caractérisée.

8.4.2. Opinions recueillies

► Parties prenantes professionnelles (annexe 13)

- Les parties prenantes professionnelles consultées ont indiqué ne pas être en mesure d'estimer le volume annuel prévisionnels d'actes d'ECUS à associer aux indications évaluées.

► Associations de patients (annexe 13)

- Les associations de patients consultées n'ont pas apporté de commentaire à cette partie.

²⁸⁴ Raisonnement et sources utilisés non détaillés.

²⁸⁵ Recrutement interne vs patients référés.

²⁸⁶ Près de 5,4 % des lésions focales hépatiques recensées ont été jugées malignes à l'issue de l'échographie non injectée, s'agissant de métastases dans 85 à 90 % des cas (environ 11 % des lésions ont été associées à un contexte de cirrhose).

Conclusions et perspectives

Indications de l'ECUS lors de lésion de découverte fortuite

• Les faits et opinions réunis en contexte de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez des adultes sans cirrhose ni cancer²⁸⁷ conduisent à considérer que :

- l'IRM avec produit de contraste gadoliné demeure la modalité d'imagerie multiphasique de 1^{ère} intention, les données réunies n'appelant pas à modifier ce statut de référence préétabli compte tenu notamment des limites et inconnues de l'ECUS²⁸⁸ ;
- les faits²⁸⁹ et opinions réunis conduisent en revanche à considérer que **l'ECUS** présente une balance bénéfices/risques favorable et peut être **indiquée lorsque les conditions suivantes sont réunies**
 - les lésions non caractérisées à l'imagerie initiale sont isolées ou au nombre de deux, mesurent jusqu'à 30 voire 35 mm de diamètre, sont bien visibles en échographie sans injection et sont situées au plus à 10 voire 12 cm de profondeur ;
 - un hémangiome ou une hyperplasie nodulaire focale sont en premier lieu suspectés ;
 - il n'existe pas de contre-indication à l'injection de SonoVue®²⁹⁰ ;
 - une limite ou contrainte s'exerce sur l'IRM multiphasique de référence
 - i) le patient présente une **contre-indication à l'IRM** avec injection de produit de contraste gadoliné²⁹¹ ; dans ce cas et sous les conditions énoncées ci-dessus, l'ECUS peut être privilégiée au scanner multiphasique, compte tenu de ses performances élevées pour caractériser les types bénins les plus fréquents, compte tenu de son caractère sûr²⁹², de son absence de néphrotoxicité et de son caractère non irradiant ;
 - ii) **le délai d'accès à l'IRM excède 6 à 12 semaines** ; l'ECUS constitue ici une alternative²⁹³ qui peut se substituer à l'IRM dans les conditions énoncées ci-dessus si elle est accessible plus rapidement afin de limiter l'anxiété témoignée par le patient et après en avoir apprécié les limites²⁸⁸ ;
 - iii) l'IRM produit de contraste gadoliné extracellulaire s'est révélée **non concluante** ; dans ce cas et pour les lésions hépatocellulaires d'allure bénigne, l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique est privilégiée, l'ECUS pouvant être envisagée en 2^{nde} intention en cas d'impossibilité de réaliser cette IRM avec produit de contraste hépato-spécifique.

• La mise en œuvre de l'ECUS dans ces indications doit se conformer aux conditions de réalisation qui ont été précisées en accord avec les professionnels consultés. L'examen d'ECUS peut être ainsi

²⁸⁷ Lésion détectée de façon fortuite par imagerie non multiphasique (le plus souvent échographie ou scanner abdominal).

²⁸⁸ **Limites et inconnues de l'ECUS** : absence d'exploration hépatique globale ; caractérisation limitée à deux lésions par examen ; sensibilité imparfaite de caractérisation de malignité ; impossibilité de caractériser en « moyenne » le quart des types bénins ; utilité clinique non évaluée ; impact décisionnel non établi notamment pour ce qui concerne la capacité de l'ECUS à prévenir le dédoublement des examens multiphasiques ou le recours à des ponctions-biopsies hépatiques ; jugement de qualité et lecture extérieure décrits comme moins « aisés » que pour l'IRM et le scanner ; accessibilité en France non étudiée et *a priori* limitée ; impact inconnu sur les délais de caractérisation ; populations cibles inconnues ; conditions de formation restant à formaliser.

²⁸⁹ Faits nombreux et convergents mais liés à des réserves majeures de validité.

²⁹⁰ Cf. 7.3.1

²⁹¹ Cf. 8.3.4

²⁹² Effets indésirables graves associés à moins de 1/10 000 examen d'échographie de contraste (cf. 4.2.2).

²⁹³ Indication validée par une majorité d'experts mais pas à l'unanimité de ceux ayant été consultés (cf. 8.3.2.1).

mis en œuvre par un radiologue spécifiquement formé, pour limiter notamment la variabilité inter-opérateur, et assisté par un professionnel de santé habilité à injecter le produit de contraste²⁹⁴ ; l'opérateur d'ECUS doit pouvoir avoir accès soit à une réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée aux tumeurs hépatiques primitives soit à des centres de recours permettant la relecture d'examens complexes et le transfert des situations difficiles ou atypiques. L'absence de données de pratique ne permet pas en revanche de préciser l'intérêt tout autant que la possibilité de privilégier la réalisation de l'ECUS de manière programmée ou plutôt au décours immédiat de l'examen à l'origine de la découverte fortuite

Perspectives

A) Formalisation des conditions de formation de l'opérateur d'ECUS : il appartient aux organismes professionnels, et en premier lieu à ceux d'imagerie médicale, de clarifier les modalités de formation notamment continue²⁹⁵ de l'opérateur d'ECUS. Il s'agit là d'un levier important de diffusion de l'ECUS sur le territoire français.

B) Description des pratiques et recensement de l'offre de soin : l'absence d'enquête de pratique française consacrée à la caractérisation de tumeurs hépatiques limite la possibilité d'en identifier les difficultés effectives et complexifie l'évaluation de l'intérêt des alternatives proposées en ce domaine. Il appartient aux organismes professionnels concernés et au ministère de la santé de se saisir de cette éventuelle perspective²⁹⁶. Il conviendrait alors idéalement de recenser à cette occasion les centres conduisant une activité de caractérisation par IRM avec produit de contraste hépato-spécifique et/ou par ECUS ainsi que ceux proposant une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiées aux tumeurs hépatiques primitives, comme le préconisait le dernier plan cancer (enjeu de simplification et d'accélération du parcours de soin).

C) Indication du SonoVue® formulée dans son AMM : cette évaluation a objectivé que, pour la caractérisation des lésions hépatiques, la formulation de l'AMM du SonoVue® fait état d'un examen *Doppler* et non d'un mode contraste²⁹⁷, ce qui est perçu comme techniquement impropre par les experts. La présence d'un shunt cardiaque droit-gauche est en outre une contre-indication en Europe mais non aux USA (divergence jugée non limitante par les experts). Ces éléments ont été transmis à l'ANSM ainsi qu'au laboratoire Bracco® pour qu'ils jugent de la suite à y donner.

D) Clarification de la place des IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire et hépato-spécifique lors de lésions de découverte fortuite : le G4 a indiqué que certaines situations pourraient conduire à privilégier l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique plutôt que celle avec produit de contraste gadoliné extracellulaire qui est définie comme modalité de

²⁹⁴ Manipulateur en électroradiologie médicale (MERM), un infirmier diplômé d'état (IDE), médecin.

²⁹⁵ Notamment nombre d'actes supervisés à prévoir en formation initiale ; modalités de formation continue.

²⁹⁶ Aspects de pratique pouvant être envisagés : fréquence de détection fortuite de tumeur hépatique à l'imagerie initiale non multiphasique ; proportion de tumeurs hépatiques de détection fortuite non caractérisées à l'imagerie initiale ; délai d'accès aux diverses modalités d'imagerie multiphasique ; proportion de lésions dont la caractérisation nécessite plus d'une modalité multiphasique ; proportion de lésions examinées par imagerie multiphasique puis soumises à analyse histologique ; ...

²⁹⁷ « Examen Doppler des micro-vaisseaux : SonoVue® améliore la visualisation de la vascularisation des lésions du foie et du sein au cours des examens Doppler chez l'adulte, permettant une caractérisation plus spécifique des lésions ».

1^{ère} intention dans les recommandations. Si le G4 confirme la nécessité de clarifier la hiérarchie de ces modalités d'IRM, il peut solliciter la HAS pour qu'une évaluation spécifique soit menée à ce sujet.

E) Clarification des recommandations de caractérisation ciblant les tumeurs hépatiques infracentimétriques détectées de façon fortuite :

à la différence du contexte de cirrhose, les recommandations françaises et européennes en vigueur ne précisent pas la pertinence médicale tout autant que la validité de caractérisation par imagerie multiphasique des lésions infracentimétriques détectées de façon fortuite. Une publication émise sous l'égide de l'*American College of Radiology* a suggéré de son côté la possibilité de ne pas initier de démarches de caractérisation pour ce type de lésions chez les sujets jeunes sans facteur de risque (cf. p 68) (5). Évoquant cette position, l'une des associations de patients consultées²⁹⁸ a alors témoigné de sa préoccupation des risques de surdiagnostic et d'iatrogénie qui pourraient être associés à la caractérisation systématique des lésions infracentimétriques détectées de façon fortuite. La réponse formelle à ce questionnement dépasse le cadre spécifique de l'évaluation de l'ECUS ; il appartient là encore aux organismes professionnels concernés de clarifier cette situation pour toutes les modalités d'imagerie ou de solliciter la HAS à ce sujet.

F) Les délais d'attente d'IRM parfois prolongés observés en pratique pourraient être réduits à l'avenir grâce à l'augmentation récente et en cours du nombre d'équipements IRM autorisés sous la réserve toutefois que les ressources humaines requises (manipulateurs, radiologues) y soient dûment allouées, ce qui pourrait ne pas être le cas en date de ce rapport.

G) L'interprétation d'examen d'ECUS avec assistance informatique et intelligence artificielle pourrait représenter une perspective d'évolution pertinente pour limiter la variabilité inter-opérateur et optimiser les performances de cette modalité de caractérisation.

²⁹⁸ Le Lien (annexe 13).

Table des annexes

Annexe 1.	Principaux types lésionnels hépatiques	93
Annexe 2.	Finalité thérapeutique des démarches de caractérisation	94
Annexe 3.	Recherche bibliographique principale	95
Annexe 4.	Compléments à l'évaluation de l'intérêt diagnostique de l'ECUS prescrite lors d'IRM contre-indiquée (Q1a) ou difficile d'accès (Q2a).	98
Annexe 5.	Compléments à l'évaluation de l'intérêt diagnostique de l'ECUS prescrite lors d'IRM non concluante (Q3).	129
Annexe 6.	Caractérisation des hyperplasies nodulaires focales par ECUS, compléments d'évaluation.	143
Annexe 7.	Evaluation de la sécurité de l'ECUS	149
Annexe 8.	Aspects organisationnels	150
Annexe 9.	Enjeux patients associés à l'ECUS	151
Annexe 10.	Conditions de réalisation de l'ECUS	152
Annexe 11.	Recommandations professionnelles	155
Annexe 12.	Expertise professionnelle recueillie durant évaluation	159
Annexe 13.	Parties prenantes consultées durant évaluation.	203

Annexe 1. Principaux types lésionnels hépatiques

Tableau 12. Principales lésions focales hépatiques rencontrées en pratique clinique (15, 16, 18, 19, 71, 203, 207).

Groupe lésionnel	Type lésionnel
Tumeurs bénignes	– Kyste hépatique – Hémangiome – Hyperplasie nodulaire focale (HNF) – Adénome hépatocellulaire (plusieurs sous-types) – Angiomyolipome – Neurofibrome – Adénome biliaire
Tumeurs malignes	– Métastases hépatiques – Carcinome hépatocellulaire – Cholangiocarcinome
Pseudo-tumeurs	– Stéatose pseudo-tumorale – Abscès atypique – Pseudo-tumeur inflammatoire – Péliose – Hyperplasie nodulaire régénérative – Splénose
Autres	– Abscès amibien ou bactérien – Kyste parasitaire (hydatique, échinococcose alvéolaire)

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. À l'issue de cette caractérisation, trois cas de figure principaux peuvent se présenter :

1. **le nodule détecté est jugé bénin, sans risque évolutif** (kyste hépatique, hémangiome, HNF) ; 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 (16-19) ;
2. **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-types pouvant se compliquer par hémorragie ou 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 (29, 207-210) ;
3. **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-fœtoprotéine²⁹⁹ est notamment utilisé pour structurer le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) (38, 211, 212) ; le CHC constitue depuis 2014 en France la 1^{ère} indication de transplantation hépatique³⁰⁰ (214) mais ce traitement n'est pour autant discuté que pour 10 % des CHC détectés³⁰¹ (38) ; les traitements à visée curative ne peuvent en effet être envisagés³⁰² que pour des CHC de petite taille³⁰³ (< 2-5 cm), idéalement solitaires (résection, destruction percutanée) ou ne dépassant pas trois nodules (transplantation) (38, 213, 218, 219).

²⁹⁹ Score alpha-fœtoprotéine : taille et nombre de nodules, dosage alpha-fœtoprotéine.

³⁰⁰ 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 (52, 213).

³⁰¹ La transplantation hépatique n'est en définitive mise en œuvre que pour 3 à 4 % des CHC détectés. Le dépistage du CHC serait actuellement confronté à de nombreux obstacles qui conduiraient à ce qu'il ne soit mis en œuvre en France qu'auprès de 20 à 25 % des sujets éligibles (observatoire CHANGH) ; l'un des obstacles évoqués, notamment par le plan cancer 2014-2019, serait la méconnaissance de l'existence de ce dépistage (autres obstacles évoqués : cirrhose compensée méconnue ; dépistage méconnu par le praticien ou contesté du fait de l'absence d'essai randomisé ayant montré son efficacité en termes de survie ; obésité pouvant mettre en échec jusqu'à 10 % des examens échographiques ; défaut d'information ou observance inconstante des sujets concernés) (38, 215-220).

³⁰² 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 ».

³⁰³ 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. Recherche bibliographique principale

► Sources consultées

Bases bibliographiques	– Medline (via PubMed). – The Cochrane Library – Prospero – Center for reviews and dissemination databases (CRD databases).
Autres sources	– Études 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=32). – Experts consultés durant l'évaluation.

► Stratégie d'interrogation des bases bibliographiques

• Cochrane Library

Date d'interrogation : 03/05/2021 ; 20/05/2022

Equation de recherche : *contrast-enhanced ultrasound OR CEUS:ti,ab,kw OR contrast enhanced sonography:ti,ab,kw OR contrast enhanced US:ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols (Word variations have been searched)*

Nombre de références indexées : n=50 (dont 17 *Cochrane Protocols*)

Nombre de références présélectionnées pour examen sur publication *in extenso* : n=0

• Prospero³⁰⁴

Date d'interrogation : 03/05/2021 ; 20/05/2022

Équation de recherche : *contrast enhanced ultrasound AND liver*

Nombre de références indexées : n=14

Nombre de références présélectionnées pour examen sur publication *in extenso* : n=0

• CRD Databases³⁰⁵

Date d'interrogation : 03/05/2021 ; 20/05/2022

Equation d'interrogation : *(contrast-enhanced ultrasound OR CEUS OR contrast enhanced sonography OR contrast enhanced US) IN DARE, NHS EED, HTA ; from 01/2000*

Nombre de références indexées : n=23

Nombre de références présélectionnées pour examen sur publication *in extenso* : n=0

³⁰⁴ International prospective register of systematic reviews, National Institute for Health Research (NIHR).

³⁰⁵ Center for reviews and dissemination, University of York, National Institute for Health Research (NHS).

• Medline

Période de recherche : 01/01/2000 au 06/12/2022

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]))

	Équation de recherche, analyses de sensibilité	Nombre de publications ³⁰⁶
#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
#15	#14 NOT (#6 OR #8 OR #10 OR #12)	499
#16	#6 OR #7 OR #9 OR #11 OR #13	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

³⁰⁶ Analyses de sensibilité réalisées au début de l'évaluation.

► Sites internet professionnels et institutionnels consultés (n=32)

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>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
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>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FFCD	Fédération francophone de cancérologie digestive
HAS	Haute Autorité de santé
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
INCa	Institut national du cancer
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 de la santé
	Santé publique France

Annexe 4. Compléments à l'évaluation de l'intérêt diagnostique de l'ECUS prescrite lors d'IRM contre-indiquée (Q1a) ou difficile d'accès (Q2a).

► Conformité vis-à-vis des recommandations *PRISMA-DTA*³⁰⁷ (93)

Tableau 13. Liste de critères du consortium *PRISMA-DTA*.

	Critères de conformité	Partie ou sous-partie présentant l'information attendue
TITRE / RESUME		
1	Titre : préciser dans le titre de l'évaluation qu'il s'agit d'une revue systématique (± méta-analyse) d'essais diagnostiques.	3.1.2
2	Résumé détaillant la méthode et les principaux résultats.	Résumé
INTRODUCTION		
3	Rationnel : expliciter le rationnel et le contexte de l'évaluation.	1 ; 2
D1	Fonction clinique du test index ³⁰⁸ : préciser le positionnement attendu du test index dans la stratégie clinique et indiquer, si possible, le niveau de performance diagnostique minimal attendu pour ce test (ou la différence minimale de performance attendue s'il s'agit d'essais comparatifs).	2.3
4	Objectifs : énoncer explicitement la ou les questions évaluées en précisant les populations, les tests index et les conditions cibles concernés.	2.3
MÉTHODE		
5	Protocole : indiquer si un protocole d'évaluation existe, est consultable et a été enregistré.	1 ; note de cadrage publiée (1)
6	Critères de sélection : préciser les critères de sélection bibliographique utilisés (populations, test index, test de référence, condition cible, schéma d'essai, période de recherche, langues et support de publication).	3.1.2.1 ; 3.2.2.1 ; 4.2.1 ; 5.2.1 ; 6.2.1
7	Sources consultées : préciser les sources bibliographiques consultées ainsi que la date de dernière actualisation.	3.1.2.1 ; 3.2.2.1 ; 4.2.1 ; 5.2.1 ; 6.2.1 ; Annexe 3
8	Stratégie de recherche : détailler l'intégralité des stratégies de recherche impliquant les bases bibliographiques automatisées.	Annexe 3
9	Sélection d'essais : détailler le processus de sélection des études (présélection, inclusion et intégration dans la méta-analyse).	3.1.2.2 ; Annexes 4 à 8.
10	Collecte des données : préciser comment les résultats publiés ont été extraits (type de formulaire, modalités) ainsi que tout processus d'obtention ou de confirmation de résultats entrepris auprès des auteurs.	3.1.2.1 ; 3.2.2.1 ; 4.2.1 ; 5.2.1 ; 6.2.1 ; Annexe 4.
11	Extraction des résultats : préciser les modalités de reconstitution des tableaux de contingence diagnostique (définition des conditions cibles, des tests index et de référence) et des tableaux de caractéristiques d'essai (schéma, contexte).	3.1.2.1 ; 3.2.2.1 ; Annexes 4, 5 et 6.

³⁰⁷ "Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies" (PRISMA-DTA).

³⁰⁸ Le test à évaluer est qualifié de « test index ».

	Critères de conformité	Partie ou sous-partie présentant l'information attendue
12	Risques de biais et applicabilité : décrire les méthodes utilisées pour évaluer les risques de biais et l'applicabilité associés à chaque essai.	3.1.2.1 ; 3.2.2.1 ; Annexes 4, 5 et 6.
13	Métrique diagnostique : indiquer la métrique diagnostique principale prise en compte en précisant son unité d'expression (<i>per lésion, per patient</i>).	3.1.2.1 ; 3.2.2.1 ; Annexes 4, 5 et 6.
14	Synthèse des résultats : préciser les méthodes utilisées pour regrouper les résultats et apprécier l'hétérogénéité inter-essais. Cela concerne notamment le traitement : de conditions cibles variées ; de seuils de positivité différents ; de références variables ; et de résultats indéterminés.	3.1.2.1 ; 3.2.2.1 ; Annexes 4, 5 et 6.
D2	Méta-analyse : préciser les méthodes statistiques utilisées.	3.1.2.1 ; 3.2.2.1 ; Annexes 4, 5 et 6.
16	Analyses complémentaires : décrire les méthodes utilisées pour conduire les analyses secondaires (sous-groupe, sensibilité, méta-régression) en précisant celles qui étaient prévues au protocole.	3.1.2.1 ; Annexe 4

RESULTATS

17	Essais sélectionnés : préciser le nombre d'essais présélectionnés, examinés <i>in extenso</i> et inclus dans l'évaluation (motifs de non-inclusion à préciser) et illustrer idéalement ce processus avec un diagramme.	3.1.2.1 ; 3.2.2.1 ; Annexes 4, 5 et 6.
18	Caractéristiques des essais : préciser les caractères clés de chaque essai inclus (notamment : schéma, caractères épidémiocliniques et effectifs de sujets, condition cible, test index et de référence appliqués).	3.1.2.2 ; 3.1.2.3 ; 3.1.2.4 ; 3.2.2.2 ; 3.2.2.3 ; Annexes 4, 5 et 6
19	Risques de biais et applicabilité : rapporter les résultats de l'évaluation des risques de biais et de l'applicabilité de chaque essai.	3.1.2.2 ; 3.1.2.3 ; 3.1.2.4 ; 3.2.2.2 ; 3.2.2.3 ; Annexes 4, 5 et 6
20	Résultats individuels d'essai : préciser pour chaque analyse et chaque essai, les tableaux de contingence et les métriques diagnostiques couplées à leurs intervalles de confiance ; représenter idéalement ces résultats sous forme d'un graphique en <i>forest plot</i> ou dans le plan ROC.	3.1.2.3 ; 3.1.2.4 ; 3.2.2.2 ; 3.2.2.3 ; Annexes 4 et 5.
21	Synthèse des résultats : décrire le niveau de performance diagnostique du test index (étendues de valeurs, hétérogénéité) ; rapporter le cas échéant les indices méta-analysés (valeurs, intervalles de confiance).	3.1.2.3 ; 3.1.2.4 ; 3.2.2.2 ; 3.2.2.3 ; Annexes 4 et 5.
23	Analyses complémentaires : présenter les résultats issus des analyses complémentaires.	3.1.2.3 ; Annexe 4

DISCUSSION

24	Synthèse : résumer les principaux résultats d'évaluation en précisant leur niveau d'évidence.	Conclusions ; synthèse
25	Limites : discuter les limites des essais inclus (risque de biais, applicabilité) ainsi que celles de la revue systématique réalisée.	Parties 3 à 6
26	Conclusions : présenter une interprétation globale en replaçant les résultats dans leur contexte ; discuter leurs implications pour la pratique et la recherche clinique.	Conclusions

FINANCEMENT

27	Financement : préciser les sources éventuelles de financement de la revue systématique réalisée.	HAS
----	---	-----

► Critères diagnostiques évalués : modalités d'estimation

Tableau 14. Modalités d'estimation des sensibilité/spécificité d'ECUS pour caractériser la malignité des lésions.

<i>Essai _i</i>	Lésion maligne (référence)	Lésion bénigne (référence)
Test + ('malin')	a_i	d_i
Test indéterminé	b_i	e_i
Test - ('bénin')	c_i	f_i

Estimations principales émises en intention de diagnostiquer³⁰⁹ :

$$\text{Sensibilité}_i = \frac{a_i}{a_i + b_i + c_i} \quad \text{Spécificité}_i = \frac{f_i}{d_i + e_i + f_i}$$

Estimations secondaires émises en analyse de sensibilité³¹⁰ :

$$\text{Sensibilité}_i = \frac{a_i + b_i}{a_i + b_i + c_i} \quad \text{Spécificité}_i = \frac{f_i}{d_i + e_i + f_i}$$

Tableau 15. Modalités d'estimation des taux d'exactitude, d'erreurs et d'indéterminés d'ECUS pour caractériser la malignité des lésions focales hépatiques.

<i>Essai _i</i>	Lésion maligne (référence)	Lésion bénigne (référence)
Test + ('malin')	a_i	d_i
Test indéterminé	b_i	e_i
Test - ('bénin')	c_i	f_i

$$N_i = a_i + b_i + c_i + d_i + e_i + f_i$$

Estimations secondaires émises en intention de diagnostiquer³¹¹ :

$$\text{Exactitude}_i = \frac{a_i + f_i}{N_i} \quad \text{Indéterminés}_i = \frac{b_i + e_i}{N_i} \quad \text{Erreurs}_i = \frac{c_i + d_i}{N_i}$$

Tableau 16. Modalités d'estimation des sensibilités d'ECUS pour caractériser les types lésionnels.

<i>Essai _i</i>	Type 1 (réf)	Type 2 (réf)	...	Type k (réf)	...	Type n (réf)
Test 'type 1'	a_{i1}	b_{i1}	...	k_{i1}	...	n_{i1}
Test 'type 2'	a_{i2}	b_{i2}	...	k_{i2}	...	n_{i2}
...	...	...	...	...	...	...
Test 'type k'	a_{ik}	b_{ik}	...	k_{ik}	...	n_{ik}
...	...	...	...	...	...	...
Test 'type n'	a_{in}	b_{in}	...	k_{in}	...	n_{in}
Test indéterminé	$a_{i(n+1)}$	$b_{i(n+1)}$	...	$k_{i(n+1)}$	...	$n_{i(n+1)}$

N_i désigne la totalité des lésions du $i^{\text{ème}}$ essai

Indice exprimé par type lésionnel (exemple pris ici du $k^{\text{ème}}$ type lésionnel) :

- Critères secondaires : $\text{Sensibilité}_{ik} = k_{ik} / \sum_1^{n+1} k_{ij}$

³⁰⁹ En intention de diagnostiquer, les résultats indéterminés sont assimilés aux faux négatifs (si malin) ou faux positifs (si bénin).

³¹⁰ Examens indéterminés pris comme « positifs », ces deux types de résultats induisant des explorations complémentaires.

³¹¹ En intention de diagnostiquer, les résultats indéterminés sont assimilés aux faux négatifs (si malin) ou faux positifs (si bénin).

► Critères diagnostiques principaux : hiérarchie des analyses mises en œuvre

• La capacité de l'ECUS à caractériser la malignité des lésions peut être influencée par : la validité de l'essai considéré ; l'interprétation parfois multiple d'examen au sein d'essais rapportant plusieurs couples de sensibilité/spécificité pour les mêmes lésions ; et la prise en compte variable des examens non concluants au sein des essais (résultats indéterminés). Ces facteurs ont par conséquent contribué à structurer la méta-analyse de ce rapport en distinguant une analyse principale, support premier du jugement à émettre, et des analyses secondaires visant à apprécier la robustesse des estimations principales émises.

• Dans cette logique, les sensibilité/spécificité malin/bénin d'ECUS ont été estimés **en méta-analyse principale** :

- en tenant compte en priorité des essais dont la validité est liée à de faibles réserves³¹² ;
- en tenant compte, en cas d'interprétations multiples au sein d'un essai, de l'interprétation d'ECUS émanant d'un lecteur ou à défaut d'un relecteur unique³¹³ présentant, si plusieurs choix possibles, la sensibilité la plus basse³¹⁴ (96) ;
- et en tenant compte des résultats indéterminés d'ECUS interprétés si possible en intention de diagnostiquer³¹⁵ (97, 98).

• **Cinq analyses secondaires de sensibilité** ont été prévues pour ces critères :

- afin de tenir compte de tous les essais quelle que soit leur validité³¹⁶ ;
- afin de tenir compte ensuite, en cas d'interprétations multiples d'ECUS au sein d'un essai, de l'interprétation associée à la sensibilité d'ECUS la plus élevée ;
- en assimilant si possible les résultats indéterminés d'ECUS à des résultats positifs³¹⁷ ;
- en excluant les essais présentant un risque de biais d'incorporation³¹⁸.
- et en excluant l'un des essais (Sporea *et al.*) dont le traitement des résultats indéterminés a été décrit de façon contradictoire par ses auteurs (seule analyse décidée après cadrage).

³¹² Cette démarche n'est applicable que si plus de trois essais de ce type sont disponibles ; à défaut, cette analyse principale tiendra compte de tous les essais présentant une validité incertaine ou une validité soumise à des réserves majeures.

³¹³ Interprétation indépendante privilégiée à celle obtenue à partir d'un consensus de plusieurs lecteurs ou relecteurs.

³¹⁴ Condition imposée par les essais ayant publié plusieurs estimations d'ECUS à partir des mêmes lésions. Ces essais ont fait varier le moment d'interprétation (lecture/relecture), le nombre d'intervenants et/ou le mode d'interprétation d'ECUS (lecteurs indépendants vs consensus). Afin de s'approcher au mieux de la pratique attendue, l'analyse principale cible par ordre de priorité l'interprétation réalisée par un individu unique indépendant (vs consensus), de préférence lors de l'examen (lecture privilégiée à la relecture) et associée, si plusieurs choix encore possibles, aux sensibilités les plus basses (analyse principale conservatrice ; sensibilité ciblée en priorité, les faux négatifs étant associés aux conséquences médicales les plus graves).

³¹⁵ L'analyse en intention de diagnostiquer est celle qui a été majoritairement mise en œuvre dans les essais : les lésions malignes ou bénignes indéterminées à l'ECUS y sont assimilées à des faux négatifs (si malin) ou faux positifs (si bénin, tableau 15).

³¹⁶ Si les estimations issues de cette analyse ne présentent pas de différence significative avec celles issues de l'analyse principale, alors toutes les suivantes peuvent tenir compte de l'ensemble des essais (gain de précision ainsi obtenu).

³¹⁷ L'analyse principale menée en intention de diagnostiquer associe les résultats indéterminés d'ECUS à des faux négatifs (nodules malins) ou faux positifs (nodules bénins) ; elle donne ainsi la priorité à l'exactitude du classement opéré (les vrais positifs et vrais négatifs sont exclusivement ceux ayant été désignés comme tels par l'ECUS). L'analyse de sensibilité modifie ce paradigme en assimilant les résultats indéterminés à des vrais positifs (nodules malins, changement de classement) ou à des faux positifs (nodules bénins, classement inchangé vis-à-vis de l'analyse principale) ; cet autre classement opéré donne ainsi la priorité aux conséquences pratiques attendues des résultats d'ECUS. Les nodules malins indéterminés à l'ECUS tout comme ceux suspectés malins à cet examen (vrais positifs) devraient en effet faire tous deux l'objet d'un complément de prise en charge ; cette analyse de sensibilité prend ainsi en compte cette similitude en amalgamant les nodules malins indéterminés avec les vrais positifs pour estimer la sensibilité d'ECUS (celle-ci devrait être dès lors supérieure à celle obtenue en analyse principale). A l'inverse, la logique de cette analyse de sensibilité ne modifie pas la spécificité d'ECUS : les lésions bénignes indéterminées à l'ECUS tout comme les faux positifs devraient tous deux faire l'objet d'un complément d'exploration ; l'amalgame des indéterminés bénins et faux positifs à l'ECUS demeure dès lors tout autant valable en analyse de sensibilité qu'en analyse principale.

³¹⁸ Essais dont la formulation n'exclut pas la prise en compte de l'ECUS parmi les « références » appliquées.

- **Cinq analyses secondaires en sous-groupes** ont été prévues³¹⁹ pour évaluer l'influence :
 - du contexte clinique d'inclusion (*sujets sans cirrhose ni cancer vs populations mixtes*) ;
 - de la proportion de lésions malignes (*lésions malignes majoritaires vs minoritaires*) ;
 - de la taille des lésions incluses (*diamètre moyen < 3 cm vs ≥ 3 cm*) ;
 - du moment d'interprétation d'ECUS (*lecture lors de l'examen vs relecture ultérieure*) ;
 - de la part d'analyse histologique parmi les références (*analyse majoritaire vs minoritaire*).

³¹⁹ Ces analyses en sous-groupes ne peuvent être menées que si au moins trois essais par sous-groupe sont disponibles.

► Liste et motif de non-inclusion des publications examinées *in extenso*

Tableau 17. Liste des publications examinées *in extenso* et des motifs de leur non-inclusion dans la méta-analyse diagnostique.

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Strobel <i>et al.</i>	(103)	<i>Doublon « DEGUM trial » (114).</i>
Strobel <i>et al.</i>	(102)	<i>Doublon « DEGUM trial » (114).</i>
Bernatik <i>et al.</i>	(99)	<i>Doublon « DEGUM trial » (114).</i>
Seitz <i>et al.</i>	(100)	<i>Doublon « DEGUM trial » (114).</i>
Seitz <i>et al.</i>	(101)	<i>Doublon « DEGUM trial » (114).</i>
Sporea <i>et al.</i>	(104)	<i>Doublon « SRUMB Study » (125).</i>
Konopke <i>et al.</i>	(221)	<i>Doublon (222).</i>
Liu <i>et al.</i>	(223)	<i>Doublon (sous-groupe de résultats préalablement publiés (116)).</i>
Xu <i>et al.</i>	(224)	<i>Doublon (publication préliminaire d'une série complétée ultérieurement (116)).</i>
Xu <i>et al.</i>	(225)	<i>Doublon (publication préliminaire d'une série complétée ultérieurement (116)).</i>
Tranquart <i>et al.</i>	(226)	<i>Doublon (227).</i>
Sirli <i>et al.</i>	(105)	<i>Doublon (125).</i>
Huang <i>et al.</i>	(81)	<i>Type de publication hors champ (méta-analyse non actualisée, antériorité de recherche : 3 ans).</i>
Wu <i>et al.</i>	(80)	<i>Type de publication hors champ (méta-analyse non actualisée, antériorité de recherche : 4 ans).</i>
Friedrich-Rust <i>et al.</i>	(78)	<i>Type de publication hors champ (méta-analyse non actualisée, antériorité de recherche : 9 ans).</i>
Westwood <i>et al.</i>	(79)	<i>Type de publication hors champ (méta-analyse non actualisée, antériorité de recherche : 13 ans).</i>
Guang <i>et al.</i>	(76)	<i>Type de publication hors champ (méta-analyse non actualisée, antériorité de recherche : 10 ans).</i>
Xie <i>et al.</i>	(77)	<i>Type de publication hors champ (méta-analyse non actualisée, antériorité de recherche : 11 ans).</i>
Sandulescu <i>et al.</i>	(228)	<i>Type de publication hors champ (lettre à l'éditeur).</i>
Sporea <i>et al.</i>	(229)	<i>Type de publication hors champ (essai descriptif non diagnostique (absence de test de référence)).</i>
Sporea <i>et al.</i>	(230)	<i>Type de publication hors champ (essai rétrospectif non diagnostique (absence de test de référence)).</i>

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Sporea <i>et al.</i>	(231)	Type de publication hors champ (essai prospectif non diagnostique (absence de test de référence)).
Ladam-Marcus <i>et al.</i>	(232)	Type de publication hors champ (revue narrative).
Sporea <i>et al.</i>	(233)	Type de publication hors champ (essai descriptif non diagnostique (absence de test de référence)).
Lorusso <i>et al.</i>	(184)	Type de publication hors champ (essai médico-économique sans estimation diagnostique).
Sirli <i>et al.</i>	(234)	Type de publication hors champ (essai médico-économique sans estimation diagnostique).
Clevert <i>et al.</i>	(235)	Test à évaluer hors champ (échographie dynamique de contraste).
D'Onofrio <i>et al.</i>	(236)	Test à évaluer hors champ (prise en compte uniquement de la phase tardive d'ECUS).
Hsiao <i>et al.</i>	(237)	Test à évaluer hors champ (prise en compte de la phase post-vasculaire d'ECUS après injection de Sonazoid®).
Jung <i>et al.</i>	(238)	Test à évaluer hors champ (échographie dynamique de contraste).
Luo <i>et al.</i>	(239)	Test à évaluer hors champ (prise en compte de la phase post-vasculaire d'ECUS après injection de Sonazoid®).
Patel <i>et al.</i>	(240)	Test à évaluer hors champ (prise en compte de la phase post-vasculaire d'ECUS après injection de Sonazoid®).
Von Herbay <i>et al.</i>	(241)	Test à évaluer hors champ (prise en compte uniquement de deux phases vasculaires d'ECUS).
Leen <i>et al.</i>	(242)	Test à évaluer hors champ (posologies multiples d'agent de contraste administrées successivement).
Celli <i>et al.</i>	(243)	Test à évaluer hors champ (prise en compte uniquement d'une à deux phases vasculaires d'ECUS).
D'Onofrio <i>et al.</i>	(244)	Test à évaluer hors champ (essai rétrospectif ne considérant que la phase tardive d'échographie de contraste).
Lu <i>et al.</i>	(245)	Test à évaluer hors champ (échographie dynamique de contraste).
Quaia <i>et al.</i>	(246)	Test à évaluer hors champ (contrast-enhanced US performed by using intermittent high-acoustic-power mode).
Moriyasu <i>et al.</i>	(247)	Test à évaluer hors champ (prise en compte de la phase post-vasculaire d'ECUS après injection de Sonazoid®).
Luo <i>et al.</i>	(239)	Test à évaluer hors champ (prise en compte de la phase post-vasculaire d'ECUS après injection de Sonazoid®).
Luo <i>et al.</i>	(248)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Kim <i>et al.</i>	(249)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Bryant <i>et al.</i>	(250)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Klein <i>et al.</i>	(251)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Dietrich <i>et al.</i>	(252)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Wang <i>et al.</i>	(253)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Von Herbay <i>et al.</i>	(254)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Von Herbay <i>et al.</i>	(255)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Isozaki <i>et al.</i>	(256)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Numata <i>et al.</i>	(257)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Suzuki <i>et al.</i>	(258)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Gatos <i>et al.</i>	(259)	Test à évaluer hors champ (examen interprété avec assistance informatique).
Kondo <i>et al.</i>	(260)	Test à évaluer hors champ (examen interprété avec assistance informatique).
Streba <i>et al.</i>	(261)	Test à évaluer hors champ (échographie dynamique interprétée avec assistance informatique).
Rognin <i>et al.</i>	(262)	Test à évaluer hors champ (échographie dynamique interprétée avec assistance informatique).
Inoue <i>et al.</i>	(263)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Sugimoto <i>et al.</i>	(264)	Test à évaluer hors champ (examen interprété avec assistance informatique).
Shiraishi <i>et al.</i>	(265)	Test à évaluer hors champ (examen interprété avec assistance informatique).
Jung <i>et al.</i>	(238)	Test à évaluer hors champ (échographie dynamique de contraste).
Karabacakoglu <i>et al.</i>	(266)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Beissert <i>et al.</i>	(267)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Fracanzani <i>et al.</i>	(268)	Test à évaluer hors champ (agent de contraste de première génération).
Schwarz <i>et al.</i>	(269)	Test à évaluer hors champ (échographie dynamique de contraste).
Zuber-Jerger <i>et al.</i>	(270)	Test à évaluer hors champ (phase portale d'ECUS non prise en compte).
Peschl <i>et al.</i>	(271)	Test de référence hors champ (vérification non systématique (40 % des lésions incluses non vérifiées)).
Romanini <i>et al.</i>	(272)	Test de référence hors champ (vérification non systématique (23 % de lésions décrites comme cancers primitifs en l'absence de cirrhose sans analyse histologique)).

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Smajerova et al.	(273)	Test de référence hors champ (vérification non systématique (examen d'imagerie de référence associé à moins de 10 % des patients)).
Wu et al.	(274)	Test de référence hors champ (vérification non systématique (45 % des résultats d'ECUS non vérifiés)).
Passamonti et al.	(275)	Test de référence hors champ (essai rétrospectif sans vérification histologique ou par IRM (analyse de concordance de rehaussement entre échographie de contraste et scanner)).
Cokkinos et al.	(276)	Test de référence hors champ (essai rétrospectif sans vérification des deux tiers des échographies de contraste).
Ryu et al.	(277)	Test de référence hors champ (essai rétrospectif se référant à une angiographie dans 72 % des cas).
Sawatzki et al.	(278)	Test de référence hors champ (essai rétrospectif sans vérification de 13 % des examens d'ECUS).
Hu et al.	(279)	Test de référence hors champ (vérification non systématique des lésions bénignes (22 % des lésions, testing set)).
Hohmann et al.	(280)	Test de référence hors champ (15 % des lésions vérifiées par échographie peropératoire).
Strobel et al.	(281)	Test de référence hors champ (27 % des caractérisations vérifiées par échographie simple ou scintigraphie).
Lemke et al.	(282)	Test de référence hors champ (28 % des lésions sans vérification).
Ooi et al.	(283)	Test de référence hors champ (24 % des lésions non vérifiées par histologie ou IRM/scanner multiphasique).
Beaton et al.	(284)	Test de référence hors champ (essai qualifiant 26 % de lésions de bénignes sans imagerie ou selon une modalité non définie ; type d'IRM/scanner utilisé pour caractériser certaines lésions de malignes non défini) ; population hors champ (sélection rétrospective de tous les sujets ayant fait l'objet d'une échographie de contraste).
Soye et al.	(285)	Test de référence hors champ (essai rétrospectif ne précisant pas le type de scanner/IRM utilisés pour vérification (examens multiphasiques ?) ; échographie simple utilisée pour caractériser les lésions bénignes).
Quaia et al.	(286)	Test de référence hors champ (un tiers des lésions caractérisées sans référence adéquate).
Bartolotta et al.	(287)	Population hors champ (présélection de lésions hypoéchogènes lors de stéatose).
D'Onofrio et al.	(288)	Population hors champ (présélection de lésions hypoéchogènes).
Kong et al.	(289)	Population hors champ (présélection rétrospective de lésions hypervascularisées à l'échographie de contraste).
Tranquart et al.	(227)	Population hors champ (inclusion exclusive de sujets en contexte de cancer ou de cirrhose).
Chami et al.	(290)	Population hors champ (inclusion exclusive de sujets en contexte préopératoire de cancer hépatique).
Dai et al.	(291)	Population hors champ (inclusion exclusive de sujets en contexte de cirrhose).

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Quaia <i>et al.</i>	(292)	Population hors champ (inclusion exclusive de sujets en contexte oncologique).
Quaia <i>et al.</i>	(293)	Population hors champ (inclusion exclusive de sujets en contexte de cirrhose).
D'Onofrio <i>et al.</i>	(294)	Population hors champ (inclusion exclusive de sujets en contexte de cirrhose).
Wang <i>et al.</i>	(295)	Population hors champ (inclusion exclusive de sujets en contexte de cirrhose).
Quaia <i>et al.</i>	(296)	Population hors champ (inclusion exclusive de sujets en contexte de cirrhose).
Shan <i>et al.</i>	(297)	Population hors champ (présélection rétrospective de lésions hypervasculaires).
Jacob <i>et al.</i>	(298)	Population hors champ (présélection rétrospective exclusive de sujets pédiatriques).
Giorgio <i>et al.</i>	(299)	Population hors champ (inclusion exclusive de sujets en contexte de cirrhose).
Jang <i>et al.</i>	(300)	Population hors champ (inclusion exclusive de sujets en contexte de cirrhose).
Liu <i>et al.</i>	(301)	Population hors champ (présélection de lésions hyperéchogènes).
Sun <i>et al.</i>	(302)	Population hors champ (inclusion rétrospective exclusive de sujets suivis pour cancer hépatique).
Putz <i>et al.</i>	(303)	Population hors champ (essai rétrospectif exclusivement conduit en contexte oncologique et/ou de cirrhose).
Beyer <i>et al.</i>	(304)	Population hors champ (essai rétrospectif ciblant des indications d'IRM avec agent gadoliné hépato-spécifique n'impliquant pas la caractérisation de nodules fortuits).
Konopke <i>et al.</i>	(222)	Population hors champ (présélection de lésions exclusivement résécables).
Geyer <i>et al.</i>	(305)	Population hors champ (inclusion rétrospective impliquant dans 26 % des cas des lésions non nodulaires).
Martie <i>et al.</i>	(306)	Population hors champ (présélection rétrospective de lésions jugées exclusivement bénignes).
Lv <i>et al.</i>	(307)	Population hors champ (essai comparatif ayant randomisé l'agent de contraste (Sonazoid® vs Sonovue®) à partir de sujets présentant des lésions de type lésionnel connu).
Quaia <i>et al.</i>	(308)	Population hors champ (part indéfinie de lésions incluses après IRM ou scanner multiphasique).
Bleuzen <i>et al.</i>	(309)	Critère de jugement hors champ (sensibilité et spécificité d'échographie de contraste non estimées).
Bleuzen <i>et al.</i>	(310)	Critère de jugement hors champ (sensibilité et spécificité d'échographie de contraste non estimées) ; possible doublon partiel d'une publication ultérieure (309).
Burns <i>et al.</i>	(311)	Critères de jugement hors champ (analyse de concordance de rehaussement entre modalités d'imagerie).

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Quaia <i>et al.</i>	(312)	<i>Critères de jugement hors champ (sensibilité et spécificité d'échographie de contraste non estimées).</i>
Wu <i>et al.</i>	(313)	<i>Critères de jugement hors champ (essai analysant l'impact d'une échographie de contraste sur l'exactitude diagnostique de biopsies).</i>
Zhou <i>et al.</i>	(314)	<i>Critères de jugement hors champ (essai ne portant pas sur la caractérisation de nodules mais sur l'amélioration de leur détection par fusion d'image d'échographie de contraste et de scanner multiphasique).</i>
Wilson <i>et al.</i>	(315)	<i>Critère de jugement hors champ (sensibilité et spécificité d'échographie de contraste non estimées).</i>
Joshi <i>et al.</i>	(316)	<i>Critère de jugement hors champ (sensibilité et spécificité d'échographie de contraste non estimées).</i>
Yang <i>et al.</i>	(317)	<i>Critères de jugement hors champ (sensibilité et spécificité d'échographie de contraste non estimées).</i>
Fei <i>et al.</i>	(318)	<i>Population hors champ (Lésions présélectionnées sur leur type de rehaussement ou leur type histologique).</i>
Zhang <i>et al.</i>	(319)	<i>Critère de jugement hors champ (sensibilité et spécificité d'échographie de contraste non estimées).</i>

► Caractéristiques et résultats principaux des méta-analyses publiées

Tableau 18. Liste et caractères principaux des méta-analyses publiées ayant estimé les sensibilité (Se)/spécificité (Sp) de l'échographie de contraste (ECUS) pour distinguer le caractère bénin ou malin de lésions hépatiques.

	Huang et al. (2019) (81)	Wu et al. (2018) (80)	Friedrich-Rust et al. (2013) (78)	Wetswood et al. (2013) (79)	Guang et al. (2011) (76)	Xie et al. (2011) (77)
Bases consultées	Medline, Embase, Scopus	Medline, Cochrane Library	Medline, Embase, Cochrane Library	Medline, Embase, Cochrane Library	Medline, Embase, Cochrane Library	Medline, Cochrane Library
Période de recherche	Jusqu'à 08/2018 ?	Jusqu'à 02/2017	Jusqu'à 03/2012	Jusqu'à 09/2008	Jusqu'à 05/2011	Jusqu'à 08/2010
Essais diagnostique inclus dans la méta-analyse (n=)	n=19 (14*)	n=57 (39*)	n=45 (35*)	n=4	n=10*	n=17 (12*)
Contextes cliniques	Suspicion ou suivi de cancer hépatique.	Tous contextes de nodules non traités.	Tous contextes de nodules.	Nodules fortuits	Tous contextes de nodules.	Tous contextes de nodules.
Référence de caractérisation	Histologie	Histologie ou imagerie	Histologie ou scanner, IRM ou suivi sur 6 mois si bénin	Histologie et/ou scanner/IRM avec suivi d'au moins 6 mois	Histologie ou imagerie avec suivi d'au moins 6 mois	Histologie
Se ECUS [IC 95 %]	0,78 [0,76-0,81]	0,92 [0,91-0,93]	0,93 [0,91-0,95]	0,95 [0,93-0,97]	0,88 [0,87-0,90]	0,87 [0,85-0,88]
Sp ECUS [IC 95 %]	0,89 [0,87-0,91]	0,87 [0,86-0,88]	0,90 [0,88-0,92]	0,94 [0,90-0,96]	0,81 [0,79-0,84]	0,89 [0,87-0,91]

* : essais impliquant l'injection de Sonovue® / IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

► Validité des essais diagnostiques inclus

La validité des essais sélectionnés a été appréciée à l'aide de la grille du QUADAS 2³²⁰ (84, 92, 95). Cette grille permet d'évaluer les risques de biais (validité interne) et l'applicabilité³²¹ (validité externe) de quatre domaines d'essai qui sont : 1) le processus de sélection des sujets ; 2) les modalités de mise en œuvre du test à évaluer ; ou 3) des examens de référence pris en compte ; et enfin 4) la conduite générale d'essai. Plusieurs questions clés ont été ainsi formalisées par domaine et les modalités de réponse à chacune d'elles ont été adaptées au contexte évalué (tableau 19). À cette issue, les risques de biais et les réserves d'applicabilité de chaque essai ont été qualifiés d'élevés, d'incertains ou de faibles ; cette qualification a été effectuée par domaine³²² (tableau 20) puis à l'échelle globale de l'essai (tableau 2).

Tableau 19. Critères de jugement appliqués pour juger la validité des essais inclus (QUADAS-2)

Domaine 1 : processus de sélection	
Risque de biais	
1.1/ Les sujets ont-ils été inclus de manière consécutive ?	- oui : caractère consécutif des inclusions indiqué par les auteurs ou déduit de la description qu'ils ont publiée du processus de sélection ; - non : caractère non consécutif des inclusions indiqué par les auteurs ou déduit de la description publiée du processus de sélection ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
1.2/ Le schéma d'essai diffère-t-il de celui de type cas-témoin ?	- oui : nature (maligne vs bénigne) et/ou type histologique des lésions incluses non systématiquement préétabli avant inclusion ; - non : nature (maligne vs bénigne) et/ou type histologique des lésions incluses systématiquement préétabli avant inclusion ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
1.3/ Des sujets ou lésions ont-ils été écartés de l'inclusion de manière inappropriée ?	- oui : les sujets ou lésions écartés³²³ pour optimiser les performances d'ECUS représentent moins de 10 % des effectifs retenus dans les estimations diagnostiques (lésions les plus grandes, les mieux visibles, ...) ; - non : les sujets ou lésions écartés pour optimiser les performances d'ECUS représentent plus de 10 % des effectifs pris en compte dans les estimations diagnostiques ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
Applicabilité	
1.4/ Les sujets ont-ils été majoritairement inclus en raison de lésions focales hépatiques détectées de façon fortuite en l'absence de cirrhose et de cancer ?	- oui : moins de 50 % des sujets ont été inclus en contexte de cirrhose ou de cancer connu ; - non : plus de 50 % des sujets ont été inclus en contexte de cirrhose ou de cancer connu et/ou plus de 50 % des lésions ont été caractérisées comme malignes³²⁴ ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

³²⁰ QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies.

³²¹ Le domaine « conduite d'essai » est le seul domaine à ne pas être associé à des questionnements d'applicabilité.

³²² La qualification de chaque domaine correspond à la qualification la plus péjorative de l'une des questions associées.

³²³ Il est attendu que les lésions ou sujets non inclus le soient pour des motifs indépendants des performances d'ECUS (retraits de consentement, contre-indication rencontrée à l'un des examens, ...).

³²⁴ Critère de proportion de lésions malignes pris en compte pour apprécier l'applicabilité des essais ne décrivant pas ou pas de façon précise le contexte clinique des inclusions auxquelles ils ont procédé.

Domaine 2 : test à évaluer

Risque de biais

2.1/ Les examens d'échographie de contraste (ECUS) ont-ils été interprétés en insu des examens de référence ?

- **oui** : interprétation en insu systématique des examens de référence ;
- **non** : interprétation sans insu vis-à-vis des examens de référence ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

2.2/ La nature bénigne ou maligne des lésions a-t-elle été caractérisée à partir de critères d'ECUS préétablis ?

- **oui** : critères détaillés et fixés avant essai ;
- **non** : critères optimisés à partir des résultats d'ECUS observés ;
- **incertain** : critères non renseignés ou imprécisément décrits (critères notamment décrits uniquement par type lésionnel sans préciser le processus de classement ou reclassement du caractère bénin/malin).

2.3/ Le type histologique des lésions a-t-il été caractérisé à partir de critères d'ECUS préétablis ?

- **oui** : combinaison explicite de critères fixés avant essai pour chaque type lésionnel ;
- **non** : critères optimisés à partir des résultats d'ECUS observés ;
- **incertain** : critères non renseignés ou imprécisément décrits.

Applicabilité

2.4/ Les examens d'ECUS pouvaient-ils être qualifiés de « non concluants » ?

- **oui** : examens pouvant être qualifiés de non concluants ;
- **non** : examens ne pouvant pas être qualifiés de non concluants (binarisation forcée) ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

2.5/ Les estimations diagnostiques « on site³²⁵ » d'ECUS sont-elles issues de lecteurs indépendants ?

- **oui** : examens interprétés par des lecteurs indépendants ;
- **non** : examens interprétés à partir d'un consensus de lecteurs ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

2.6/ Les estimations diagnostiques « off site » d'ECUS sont-elles issues de lecteurs indépendants ?

- **oui** : examens interprétés par des lecteurs indépendants ;
- **non** : examens interprétés à partir d'un consensus de lecteurs ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

Domaine 3 : examens de référence

Risque de biais

3.1/ Les examens d'ECUS ont-ils été systématiquement vérifiés par analyse histologique, IRM ou scanner multiphasique ?

- **oui** : vérification d'au moins 90 % des lésions ;
- **non** : vérification non mise en œuvre pour 10 % et plus des lésions ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

3.2/ Les examens d'imagerie de référence ont-ils été interprétés en insu de l'ECUS ?

- **oui** : examens d'imagerie de référence interprétés en insu de l'ECUS ;
- **non** : examens d'imagerie de référence interprétés sans insu vis-à-vis de l'ECUS ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

³²⁵ Examens « on site » : examens d'ECUS interprétés lors de leur réalisation ou à leur décours immédiat.

3.3/ En l'absence de cirrhose, le caractère malin et primitif des lésions a-t-il été affirmé à partir d'une analyse histologique ?	- oui : les cancers malins primitifs survenant sans cirrhose et caractérisés sans analyse histologique représentent moins de 10 % des lésions malignes ; - non : les cancers malins primitifs survenant sans cirrhose et caractérisés sans analyse histologique représentent au moins 10 % des lésions malignes ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
3.4/ Le caractère bénin des lésions a-t-il été affirmé à partir d'une analyse histologique ou d'une IRM multiphasique ³²⁶ ?	- oui : caractère bénin des lésions affirmé dans plus de 90 % des cas à partir d'une analyse histologique ou d'une IRM multiphasique ; - non : caractère bénin des lésions non affirmé à partir d'une analyse histologique ou d'une IRM multiphasique dans au moins 10 % des cas ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
3.5/ Les observations d'ECUS ont-elles été écartées ³²⁷ de la caractérisation de référence ?	- oui : caractérisation lésionnelle de référence (bénin/malin et/ou type histologique) indépendante des observations d'ECUS ; - non : caractérisation de référence tenant compte des observations d'ECUS ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
Applicabilité	
3.6/ Les examens de référence ont-ils été interprétés par un comité pluridisciplinaire ?	- oui : examens de référence interprétés par un comité pluridisciplinaire ; - non : examens de référence interprétés sans comité pluridisciplinaire ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
3.7/ L'IRM et/ou le scanner multiphasique de référence ont-ils été interprétés en fonction de critères préétablis ?	- oui : critères détaillés et fixés avant essai ; - non : critères optimisés à partir des résultats d'ECUS observés ; - incertain : critères non renseignés ou imprécisément décrits.

DOMAINE 4 : CONDUITE D'ESSAI

Risque de biais

4.1/ Un délai approprié ³²⁸ a-t-il séparé l'ECUS des examens de référence pris en compte ?	- oui : examens distants d'au plus trois mois ; - non : examens distants de plus trois mois ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
4.2/ Toutes les lésions incluses ont-elles été prises en compte dans les estimations diagnostiques d'ECUS ?	- oui : exclusions < 10 % ; - non : exclusions ≥ 10 % ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit (absence notamment de toute description de sélection, l'effectif de sujets/lésions retenus étant directement mentionné).

³²⁶ Analyse appliquant les recommandations 2020 de l'AFEf désignant l'IRM multiphasique comme référence de caractérisation des lésions bénignes typiques (17).

³²⁷ La prise en compte de l'ECUS conduirait à un risque de biais d'incorporation (i.e., prise en compte du résultat du test évalué pour établir le classement diagnostique de référence).

³²⁸ Le délai pris en compte a été fixé lors du cadrage en accord avec les experts professionnels consultés.

Tableau 20. Risques de biais et réserves d'applicabilité exprimés par domaine du QUADAS-2.

	Domaine 1		Domaine 2			Domaine 3		Dom. 4
	Biais	Applicabilité	Biais	Applicabilité		Biais	Applicabilité	Biais
				L* R**				
Quaia <i>et al.</i> (2004)	?	✗	?	- ✓		✗	?	?
Strunk <i>et al.</i> (2005)	?	✓	?	- ?		✓	?	?
Leen <i>et al.</i> (2006)	?	✗	?	? ✓		✗	✗	✗
Nicolau <i>et al.</i> (2006)	?	✗	✓	- ✗		?	?	?
Catala <i>et al.</i> (2007)	?	✗	?	- ✗		?	?	?
Dai <i>et al.</i> (2007)	✓	✗	?	- ✓		?	?	?
Li <i>et al.</i> (2007)	?	✗	?	- ✗		✓	?	?
Xu <i>et al.</i> (2007)	?	?	?	- ?		?	?	?
Strobel <i>et al.</i> (2008)	?	✗	?	? -		✗	?	?
Wang <i>et al.</i> (2008)	✓	✓	✓	- ✗		✓	?	✓
Liu <i>et al.</i> (2009)	✗	?	✓	- ✓		?	?	?
Trillaud <i>et al.</i> (2009)	?	?	✗	? -		✗	?	✓
Wang <i>et al.</i> (2009)	✗	✗	?	- ✓		?	?	✗
Bartolotta <i>et al.</i> (2010)	?	?	?	- ✗		✗	?	?
von Herbay <i>et al.</i> (2010)	?	✗	?	- ✗		?	?	?
Anaye <i>et al.</i> (2011)	✗	✗	?	- ✓		✗	?	?
Bartolotta <i>et al.</i> (2011)	✓	✓	?	- ✓		?	?	?
Hohmann <i>et al.</i> (2012)	?	✗	✓	✗ ✓		✗	?	✗
Zhang <i>et al.</i> (2014)	?	✗	?	- ✗		?	?	?
Sporea <i>et al.</i> (2019)	?	✗	?	- ?		?	?	?
Hu <i>et al.</i> (2020)	?	✗	✓	- ✗		?	?	?
Burrowes <i>et al.</i> (2021)	✗	?	✗	- ?		✗	?	✗

Symboles utilisés : ✓, risque de biais ou réserve d'applicabilité faible / ?, risque de biais ou réserve d'applicabilité incertain / ✗, risque de biais ou réserve d'applicabilité élevé.

« L* », applicabilité de lecture directe réalisée au moment de l'examen (« on site ») vs « R** », applicabilité de relecture réalisée à distance de l'examen (« off site »).

• **La validité** méthodologique (validité interne, « risque de biais »), clinique et technique (validité externe, « applicabilité ») des essais a été jugée **incertaine** (3/22 essais) **et plus souvent encore soumise à des réserves majeures** (QUADAS-2, 19/22 essais, tableau 20) :

- tous sauf un³²⁹ **présentent en effet un risque incertain**³³⁰ (n=11) **ou élevé de biais** (n=10, processus de sélection inadéquat³³¹ et/ou processus de vérification des examens d'ECUS inadéquat³³²) ;
- les **deux tiers des essais** (n=14), tous conduits en populations mixtes, **ont réuni une majorité de lésions malignes et de relative grande taille** (diamètre moyen ≈ 4 cm, cf. *supra*) ; ils divergent ainsi de la minorité de lésions malignes attendues en contexte de nodules de découverte fortuite auprès de sujets sans cirrhose ni cancer (pratique cible de ce rapport) ; cette divergence pourrait les exposer à un risque de surestimation de la sensibilité de caractérisation des nodules fortuits malins par ECUS³³³ (128, 129) ;
- **seule une minorité d'essais a interprété les examens d'ECUS dans les conditions attendues de la pratique** c'est-à-dire à partir d'un lecteur unique impliqué lors de l'examen (3 essais répondant de façon incertaine à cette modalité³³⁴) ; les autres essais (20 essais) ont privilégié une relecture *a posteriori*³³⁵ d'images et boucles vidéo enregistrées³³⁶ en s'appuyant pour près de la moitié d'entre eux sur un consensus de relecteurs³³⁷ (320) ou sur une interprétation binaire (lésion maligne vs bénigne) ne permettant pas de qualifier l'examen de non concluant³³⁸ ; l'impact de ces démarches sur les estimations diagnostiques produites n'est pas prévisible (la relecture en elle-même pourrait favoriser une surestimation³³⁹ alors qu'une qualité et un contenu limités des enregistrements relus pourraient conduire à l'effet inverse³⁴⁰) ;
- **seul un peu moins d'un tiers des essais** (7 essais³⁴¹) **ont précisé les critères pris en compte pour distinguer la nature maligne ou bénigne des lésions à l'ECUS** ; les autres

³²⁹ Un seul essai fait exception et a été jugé à risque faible de biais (Wang *et al.*, 2008 (115)).

³³⁰ Risque incertain de biais en raison de la description méthodologique très imprécise de ces essais.

³³¹ Inclusion non consécutive (2 essais) et/ou effectifs éligibles écartés de l'inclusion afin d'optimiser les performances d'ECUS représentant plus de 10 % des effectifs pris en compte dans les estimations diagnostiques (2 essais) et/ou exclusion ultime de plus de 10 % des examens d'ECUS réalisés des estimations diagnostiques exprimées pour cette modalité (4 essais).

³³² Examens de référence interprétés sans insu vis-à-vis de l'ECUS (2 essais) et/ou caractère et type bénin des lésions affirmé dans plus de 10 % des cas uniquement par scanner, cette modalité n'étant pas reconnue comme référence dans les recommandations françaises en vigueur (AFEf, 2020 (17) ; 5 essais) et/ou prise en compte des résultats d'ECUS pour établir la caractérisation définitive des lésions examinées (3 essais).

³³³ Limite soulignée notamment par Trillaud *et al.* (117) : « *Information about patient's characteristics (e.g. laboratory values) may influence the pre-test probability for malignancy and thus facilitate the classification by imaging* ».

³³⁴ Lecture immédiate seule (2 essais (114, 117)) ; lecture couplée à des relectures (2 essais (108, 123)) ; consensus de lecteurs impliqué par l'un de ces essais (123).

³³⁵ Relectures fréquemment qualifiées de « rétrospectives ».

³³⁶ Relecture d'images et boucles vidéo enregistrées sur support numérique (12 essais (106, 115-123, 126, 127)) ou pour tout ou partie sur support analogique (S-VHS, 6 essais (107-112)) ou sur un support non défini (2 essais (113, 124)).

³³⁷ 6 essais concernés (109, 112, 115, 119, 123, 124).

³³⁸ Lésion pouvant être qualifiée de bénigne ou maligne et non de nature indéterminée (cette impossibilité s'écarte de l'interprétation faite en pratique et force le classement ce qui pourrait biaiser les estimations produites), 6 essais concernés (109, 110, 115, 120, 126, 127).

³³⁹ Le relecteur sait notamment que toutes les lésions présentées ont déjà été classées comme bénignes ou malignes, ce qui peut réduire la proportion d'examens qu'ils auraient spontanément jugés en pratique comme non concluants.

³⁴⁰ Limite soulignée par Burrowes *et al.* : « *Some limitations include the format of the blind read which, for ease of geographic distribution, was conducted using select images from standard US, CEUS, CT, and MRI as opposed to full, scrollable, DICOM image files. This method of conducting the read may have limited the accuracy of interpretation ...* » (127).

³⁴¹ 7 essais ont renseigné les critères « malins vs bénin » pris en compte à l'ECUS (107, 109, 115, 116, 120, 123, 126).

soit n'ont détaillé aucun critère de caractérisation (3 essais³⁴²) soit ne les ont détaillés que par type lésionnel (12 essais³⁴³) ; une majorité des sensibilités/spécificités « malin vs bénin » rapportées pourraient donc provenir de reclassements *post hoc* d'interprétations initialement conduites par type lésionnel ; cette hétérogénéité potentielle et imprécision soumettent en définitive la validité de la méta-analyse de ce rapport à de fortes réserves ;

- **la validité des examens de référence mis en œuvre ne peut pas être évaluée faute de description minimale dans la plupart des essais** ; la quasi-totalité de ces essais se sont en effet variablement référés à l'histologie, à l'IRM multiphasique ou au scanner multiphasique pour estimer les capacités de caractérisation de l'ECUS (19/22 essais³⁴⁴) ; la majorité d'entre eux n'a toutefois détaillé à cet effet ni ses critères explicites de choix de la référence appliquée (19 essais), ni les critères techniques (16 essais³⁴⁵) ni les modalités précises d'interprétation³⁴⁶ des examens d'imagerie de référence pris en compte (IRM/scanner, 19 essais).

³⁴² 3 essais n'ont pas précisé les critères pris en compte (108, 118, 127).

³⁴³ Critères pour caractériser la lésion d'hémangiome, d'HNF, de carcinome hépatocellulaire, de métastase, ... ; 12 essais concernés (106, 110-114, 117, 119, 121, 122, 124, 125).

³⁴⁴ Sauf 3 essais ayant vérifié toutes les lésions par histologie (107, 112, 115).

³⁴⁵ Les 3 essais ayant vérifié toutes les lésions par histologie ne sont pas pris en compte ici ; le type de séquence mis en œuvre n'a notamment été précisé que par 3 essais (119, 122, 127).

³⁴⁶ Modalités attendues : critères d'interprétation appliqués et modalités d'interprétation (lecteur unique, consensus de quelques experts d'une même spécialité ou réunion de concertation pluridisciplinaire ?).

► Modalités de reconstitution des tableaux de contingence (précisions ciblant en priorité les tableaux non publiés)

• Essai de Leen *et al.* (2006) (108)

- Les auteurs de cet essai ont été contactés pour préciser les effectifs de lésions malignes et bénignes jugées indéterminées à l'ECUS et à l'échographie abdominale, selon le lecteur impliqué. Ces auteurs ont répondu que compte tenu de l'antériorité de cette publication, ils ne disposaient plus des résultats bruts leur permettant de le préciser.
- Sous cette réserve, les tableaux de contingence diagnostique, non publiés, ont été reconstitués pour chaque lecteur à partir : des effectifs publiés de lésions malignes et bénignes prises en compte (134 lésions dont 82 malignes et 52 bénignes) ; des sensibilités et spécificités associées à chaque modalité évaluée (ECUS et échographie abdominale). Les effectifs globaux d'examen indéterminés associés ont été estimés à partir des taux de résultats indéterminés publiés pour chaque modalité d'imagerie. Conformément à la stratégie d'analyse en intention de diagnostic prévue par ces auteurs, ces résultats indéterminés ont été amalgamés sans distinction possible aux résultats faux positifs (bénins) et faux négatifs (malins), laissant ainsi inchangées les sensibilités/spécificités publiées. Cet essai n'a dès lors pas pu contribuer à l'analyse de sensibilité prévue pour examiner l'influence que pourrait avoir le traitement des résultats indéterminés (les mêmes résultats ont dû être pris en compte dans les deux analyses principales et de sensibilité).

• Essai de Catala *et al.* (2007) (110)

- Les auteurs de cet essai ont été contactés à plusieurs reprises pour confirmer et préciser cette extraction mais ils n'ont pas répondu à ces sollicitations.
- Sous cette contrainte, le tableau de contingence diagnostique, non publié, a été reconstitué pour l'ECUS à partir : des effectifs décrits de lésions malignes et bénignes prises en compte ; des sensibilité et spécificité associées. La validité de cette reconstitution a été vérifiée par comparaison au taux d'exactitude et valeurs prédictives publiées simultanément.

• Essai de Li *et al.* (2007) (112)

- Les auteurs de cet essai n'ont pas répondu à leur sollicitation répétée visant à leur permettre de préciser leurs résultats.
- Sous cette contrainte, le tableau de contingence, non publié, a été reconstitué pour l'ECUS et pour le scanner en tenant compte : des effectifs de lésions malignes et bénignes réunies (81 et 28 respectivement) ; des erreurs de caractérisation malin/bénin directement détaillées par modalité dans la partie résultats ; des effectifs de lésions non visualisées par chacune de ces modalités en classant les lésions malignes non visualisées comme des résultats indéterminés (7 lésions pour le scanner (5 malignes, 2 bénignes) et 3 lésions pour l'ECUS (toutes malignes)).

• Essai de Strobel *et al.* (114)

- Le tableau de contingence diagnostique non détaillé dans la publication *princeps* a été précisé à partir de la réponse des auteurs de cet essai à la suite de leur sollicitation.

- Essai de Liu *et al.* (116)

- Les auteurs de cet essai n'ont pas répondu à leur sollicitation répétée visant à leur permettre de préciser leurs résultats.
- Sous cette contrainte, le tableau de contingence diagnostique, non publié, a été reconstitué pour l'ECUS et le relecteur 1 en regroupant l'ensemble des lésions (n=388) quelle que soit leur échogénicité et à partir : des effectifs de lésions malignes (n=186) et bénignes (n=202) prises en compte ; des 24 erreurs de caractérisation détaillées (9 lésions malignes (faux négatifs) et 15 bénignes (faux positifs)) ; des effectifs d'ECUS qualifiant les lésions examinées de malignes (test positif ; n=189) de bénignes (n=190) ou d'indéterminées (n=9).
- Ce tableau a été également reconstitué pour l'ECUS et le relecteur 2 en regroupant l'ensemble des lésions (n=388) quelle que soit leur échogénicité et à partir : des effectifs de lésions malignes (n=186) et bénignes (n=202) prises en compte ; des 24 erreurs de caractérisation détaillées (9 lésions malignes (faux négatifs) et 15 bénignes (faux positifs)) ; des effectifs d'ECUS qualifiant les lésions examinées de malignes (test positif ; n=189) de bénignes (n=185) ou d'indéterminées (n=14).
- Ces résultats ont été analysés en intention de diagnostiquer en méta-analyse principale (résultats indéterminés assimilés à des faux négatifs (malins) ou faux positifs (bénins)).

- Essai de von Herbay *et al.* (120)

- Les auteurs de cet essai n'ont pas répondu à leur sollicitation répétée visant à leur permettre de préciser leurs résultats.
- Sous cette contrainte, le tableau de contingence diagnostique, non publié, a été reconstitué pour l'ECUS à partir : des effectifs décrits de lésions malignes et bénignes prises en compte (209/108) ; des sensibilité et spécificité associées (Se = 0,9 ; Sp = 0,99).
- Cette reconstitution, qui est celle des méta-analyses antérieures, aboutit à un taux d'exactitude supérieur à celui mentionné par les auteurs (0,93 vs 0,89). Le taux d'exactitude publié est, au demeurant, non compatible avec les sensibilités et spécificités auxquelles il a été associé puisqu'il leur est inférieur.

- Essai de Bartolotta *et al.* (2011) (122)

- Le tableau de contingence diagnostique, non publié, a été reconstitué pour l'ECUS et pour chacun des deux relecteurs à partir : des effectifs décrits de lésions malignes et bénignes prises en compte ; des effectifs de lésions correctement caractérisées (vrais positifs et négatifs), non caractérisées (indéterminées) ou caractérisées de façon erronée selon leur nature maligne ou bénigne (faux négatifs et positifs).
- Pour le premier relecteur, l'unique lésion jugée indéterminée (hémangiome) et non prise en compte par les auteurs a été considérée comme indéterminée dans le tableau de contingence 3x2 reconstitué ; cette correction diminue la spécificité publiée de moins de 1 % (0,964 vs 0,9704). Les deux relecteurs sont en définitive associés aux mêmes performances diagnostiques (5 faux positifs et 1 indéterminé pour le premier vs 6 faux positifs pour le second).

• Essai de Hohmann *et al.* (2012) (123)

- Les interprétations réalisées « *off site* » par un relecteur unique et indépendant ont été privilégiées aux estimations issues d'une lecture initiale sur site faisant appel à un consensus de trois lecteurs.

• Essai de Hu *et al.* (2020) (126)

- Les auteurs de cet essai ont présenté sans précision deux couples de sensibilité/spécificité de caractérisation de la malignité des lésions par ECUS. Ils n'ont pas répondu à leur sollicitation directe qui visait à leur permettre de préciser si ces deux couples de sensibilité/spécificité correspondaient à une expression *per* lésion et *per* patient des performances de l'ECUS. À défaut, les résultats perçus comme *per* lésion détaillés dans le texte et dans un tableau (table 2) ont été intégrés à la méta-analyse de ce rapport.
- Les mêmes divergences ont été observées pour l'échographie abdominale ; le même raisonnement a été appliqué (extraction des résultats *per* lésion détaillés dans le texte et dans le tableau 2 publié).

• Essai de Sporea *et al.* (125)

- Le tableau de contingence diagnostique non publié en 2019 a été reconstitué à partir des informations transmises par les auteurs³⁴⁷ en réponse à leur sollicitation, à savoir :

	MALIGNANT LESIONS	BENIGN LESIONS	TOTAL
CEUS POSITIVE (M)	889	19	908
CEUS INDETERMINATIVE	96	77	173
CEUS NEGATIVE (B)	188	793	981
TOTAL	1 173	889	2 062

- La méthode d'analyse prévue et publiée en 2014 (104) et 2021 par ces auteurs (105) prévoyait d'analyser les résultats indéterminés d'ECUS en intention de diagnostiquer (*i.e.*, indéterminés assimilés à des « positifs ») ; cette méthode d'analyse a par conséquent été appliquée dans ce rapport.
- Les performances d'ECUS ainsi estimées se sont révélées inférieures à celles publiées (sensibilité/spécificité d'ECUS, 0,758/0,892 vs 0,839/0,978) ; sollicités pour expliquer cette différence et transmettre les données complémentaires requises, les auteurs n'ont pas adressé les informations requises ; cette évaluation a donc été contrainte d'utiliser ces résultats transmis pour la méta-analyse ; face à la validité incertaine de ces résultats, il a été décidé de mettre en œuvre une analyse de sensibilité les excluant afin d'identifier leur influence éventuelle sur les estimations principales de méta-analyse.

³⁴⁷ "From the CEUS Indeterminative, after superior imaging, 96 were classified as malignant and 77 benign" (29/11/2021).

- Essai de Burrowes *et al.* (2021) (127)

- Le tableau de contingence diagnostique non détaillé dans la publication *princeps* a été précisé à partir de la réponse des auteurs de cet essai à la suite de leur sollicitation.
- Ces auteurs ont précisé à cette occasion que les examens d'ECUS ne pouvaient pas être classés comme indéterminés³⁴⁸.

³⁴⁸ "I have discussed your questions with our principal investigator Dr. S. Wilson. In our study we did not classify any of our CEUS exams as indeterminate and asked that the readers choose a preference for benign or malignant. Reader confidence was rated separately and, without a re-analysis of all of our data, we cannot provide with you the number of benign or malignant exams which had low reader confidence" (courriel de réponse du 19/11/2021).

► Contexte épidémiologique des essais : description détaillée complémentaire

Profil épidémiologique des sujets

• Les essais sélectionnés ont réuni **7 026 sujets**³⁴⁹ **adultes**³⁵⁰ majoritairement masculins³⁵¹ (56 %) et âgés en moyenne de 55 ans³⁵² (sélection prospective, 14/22 essais³⁵³). Ces sujets ont été **inclus en centres experts hospitalo-universitaires**³⁵⁴ après y avoir été référés en raison de lésions focales hépatiques détectées par échographie abdominales (20/22 essais³⁵⁵) et souvent décrites comme « incomplètement caractérisées³⁵⁶ » par cette modalité (11/22 essais). Vingt essais ont amalgamé à cette occasion des **populations mixtes** de sujets pour lesquels cette détection de lésions est intervenue de façon fortuite ou s'est faite lors du suivi d'hépatopathies chroniques (dont cirrhose) ou de cancers connus ; seuls deux essais d'effectif limité n'ont sélectionné que des sujets présentant une lésion de découverte fortuite (sujets sans cirrhose³⁵⁷ ni cancer ; n=55 (115), n=142 (122)).

Caractéristiques lésionnelles

• Les essais inclus n'ont le plus souvent pris en compte qu'un seul nodule par sujet³⁵⁸ ; ils ont ainsi réuni **7 247 lésions focales hépatiques** de 38 mm de diamètre en moyenne³⁵⁹ (étendue, 4-210 mm). Sous la réserve imposée par les descriptions incomplètes effectuées dans les essais inclus³⁶⁰, ces lésions auraient été le plus souvent hypoéchogènes (≈58 %), plus rarement hyperéchogènes (≈28 %) et minoritairement iso-échogènes (≈12 %). À l'issue des examens de référence, ces lésions ont été **majoritairement** caractérisées comme **malignes** (57 %, n=4 140), avec une nette prédominance parmi elles de carcinomes hépatocellulaires (CHC, n=2 233 et 1^{er} type lésionnel) et de métastases³⁶¹ (n=1 492). Les lésions bénignes plus minoritaires (43 %, n=3 107) apparaissent plus diversifiées bien qu'également dominées par les hémangiomes (n=1 402) et les hyperplasies nodulaires focales (HNF, n=606). **Les CHC, métastases, hémangiomes et HNF regroupent en définitive à eux quatre près de 80 % de toutes les lésions réunies.**

³⁴⁹ Effectif médian par essai, 145 sujets ; étendue par essai : 46-2 062 sujets.

³⁵⁰ À l'exception de quelques sujets des essais de Quaia *et al.* (106) et de Strobel *et al.* (114).

³⁵¹ % d'hommes par essai (22/22 essais) : étendue (35-79 %) ; moyenne/médiane, 57 %.

³⁵² Âge moyen par essai (22/22 essais) : étendue (43 à 64 ans) ; moyenne, 54,3 ans ; médiane, 55,9 ans.

³⁵³ Sélection rétrospective pour 2 essais (116, 123) ; modalité de sélection non renseignée pour 6 essais (106, 107, 113, 115, 118, 126).

³⁵⁴ Quatre des 22 essais ont également impliqué des centres hospitaliers non universitaires en parallèle des CHU (114, 118, 125, 127) ; il s'agissait d'essais multicentriques.

³⁵⁵ Li *et al.* ont fait état d'une part indéterminée de sujets ayant fait l'objet d'un scanner non injecté préalable (112) ; Burrowes *et al.* n'ont pas explicitement précisé la modalité d'imagerie préalable impliquée (127).

³⁵⁶ Le type histologique des lésions semble ne pas avoir été caractérisé avec certitude à l'échographie abdominale alors que leur nature bénigne ou maligne semble l'avoir été pour partie (106, 108, 111, 114, 115, 119, 121, 122, 124, 125, 127).

³⁵⁷ Wang *et al.* n'ont inclus que des sujets présentant une stéatose hépatique (115).

³⁵⁸ Sélection d'un seul nodule/sujet pour 12/22 essais ayant inclus près de 75 % des sujets recensés ; ce choix n'a pas été justifié (107, 109, 114, 117, 125) ou l'a été en privilégiant le nodule le plus grand (106, 112, 123), celui ayant fait l'objet d'une analyse histologique (110, 120) ou celui associé à la meilleure qualité d'examen (116, 121).

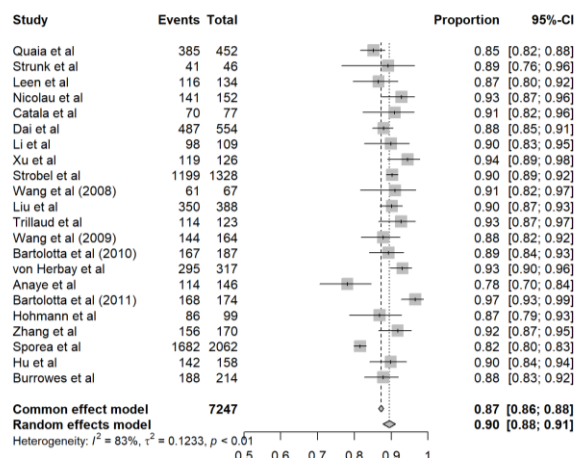
³⁵⁹ Diamètre moyen par essai, étendue : 20 à 47 mm (16 essais, 5 851 lésions) ; critère non précisé par six essais (106, 113, 117, 118, 120, 127).

³⁶⁰ L'échogénicité n'est décrite que pour près d'un tiers des lésions (n=2 272, 8/22 essais) (107, 109, 114-116, 122, 123, 126).

³⁶¹ Effectifs par type lésionnel non détaillés par Leen *et al.* (108).

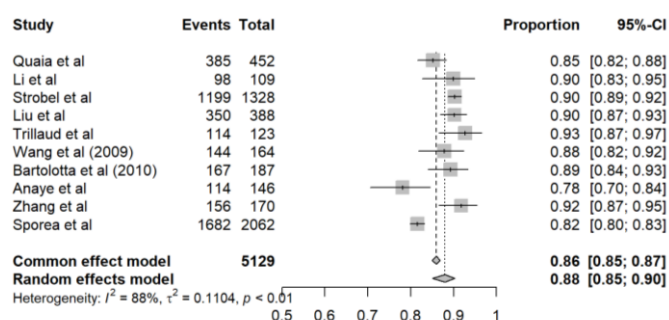
► Résultats complémentaires de méta-analyse diagnostique (Q1a, Q2a)

Taux d'exactitude d'ECUS (22 essais, 7 247 lésions ; modèle mixte (GLMM))

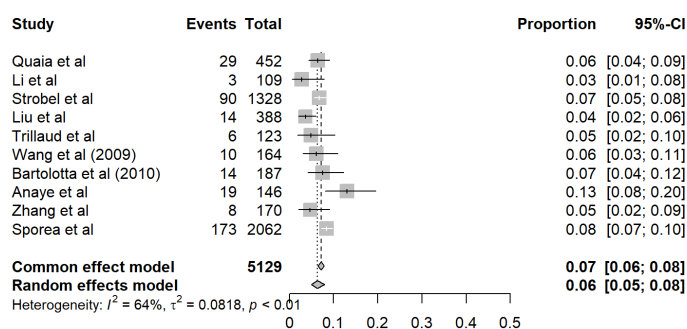


Taux d'exactitude, d'erreurs et d'indéterminés d'ECUS au sein des essais faisant état d'examen non concluants (10 essais, 5 129 lésions ; modèle mixte (GLMM))

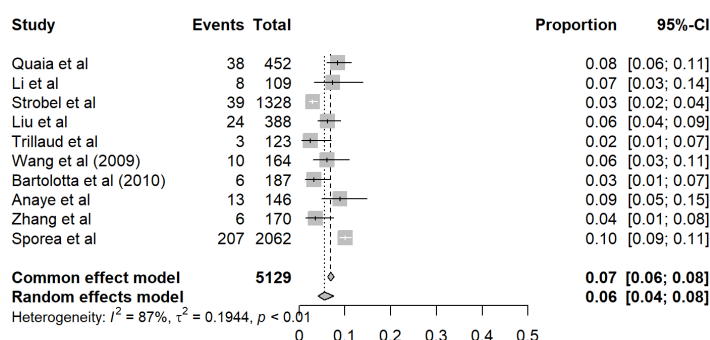
Taux d'exactitude



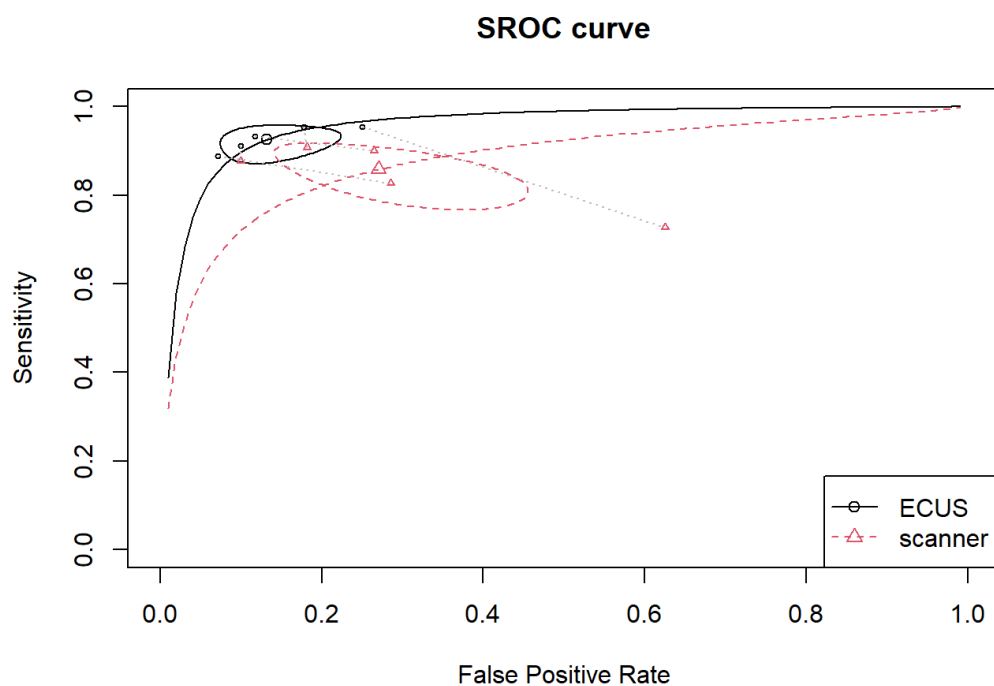
Taux d'indéterminés



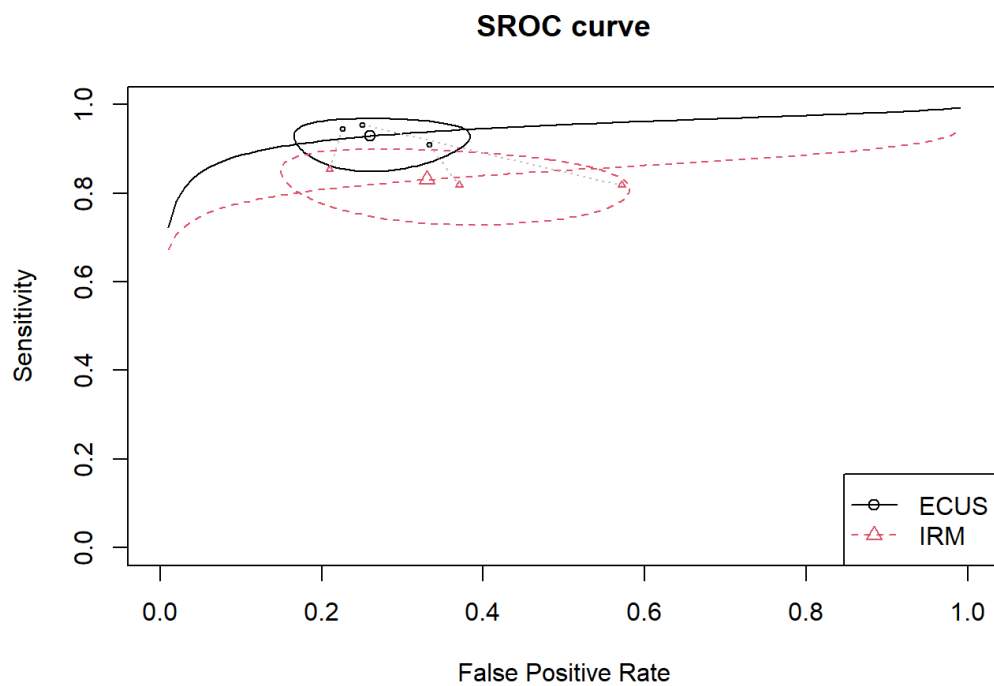
Taux d'erreurs



ECUS vs scanner multiphasique (5 essais, 498 lésions)



ECUS vs IRM multiphasique (3 essais, 229 lésions)



Analyse complémentaire (logiciel R, modèle GLMM (package lem4))

Tableau 21. Sensibilité et spécificité « moyennes » de l'ECUS pour caractériser la malignité de lésions focales hépatiques (ne : indice non évaluable par le modèle utilisé).

	Effectifs essais / lésions	Sensibilité moyenne lésions malignes	Spécificité moyenne lésions bénignes
Analyse principale			
	22 essais 7 247 lésions	0,92 [0,89 -0,94]	0,89 [0,86 -0,91]
Analyses de sensibilité			
Lecteur optimal	22 essais (7 247 lésions)	0,92 [0,90 -0,94]	0,89 [0,85 -0,91]
Indéterminés pris comme positifs	22 essais (7 247 lésions)	ne ne	ne ne
Hors essais à biais d'incorporation	19 essais (6 776 lésions)	0,91 [0,88 -0,93]	0,89 [0,86 -0,92]
Hors essai de Sporea et al.	21 essais (5 185 lésions)	0,92 [0,90 -0,94]	0,89 [0,85 -0,91]
Analyses en sous-groupes			
Sujets sans cirrhose ni cancer	2 essais (241 lésions)	0,95 [0,61 -1,00]	0,95 [0,90 -0,98]
Populations mixtes	20 essais (7 006 lésions)	0,92 [0,89 -0,94]	0,88 [0,85 -0,90]
Lésions malignes majoritaires	14 essais (5 922 lésions)	0,91 [0,87 -0,93]	0,88 [0,83 -0,91]
Lésions malignes minoritaires	8 essais (1 325 lésions)	0,93 [0,90 -0,95]	0,90 [0,86 -0,93]
Diamètre moyen lésionnel ≤ 3 cm	4 essais (819 lésions)	0,94 [0,90 -0,96]	0,88 [0,83 -0,91]
Diamètre moyen lésionnel > 3 cm	12 essais (5 032 lésions)	0,90 [0,85 -0,93]	0,87 [0,84 -0,90]
Diamètre moyen non renseigné	6 essais (1 396 lésions)	ne ne	ne ne
Référence histologique majoritaire	16 essais (4 353 lésions)	0,92 [0,89 -0,94]	0,89 [0,85 -0,92]
Référence histologique minoritaire	5 essais (2 760 lésions)	0,92 [0,79 -0,97]	0,90 [0,85 -0,94]
Non renseigné	1 essai (134 lésions)	ne ne	ne ne
Lecture lors de l'examen	4 essais (3 647 lésions)	0,92 [0,82 -0,97]	0,86 [0,82 -0,89]
Relecture après examen	18 essais (3 600 lésions)	0,91 [0,88 -0,93]	0,89 [0,86 -0,92]

► Modélisation de l'orientation diagnostique attendue après une ECUS mise en œuvre en 2^{ème} ligne en contexte de nodule hépatique de découverte fortuite (Q1, Q2)

Objectifs de modélisation

- En l'absence d'étude de pratique publiée, ce rapport a modélisé les paramètres suivants :
 - pourcentage de lésions examinées dont la prise en charge pourrait s'arrêter après ECUS ;
 - pourcentage de lésions examinées qui pourraient être référées en RCP après ECUS ;
 - valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) de malignité associées à l'ECUS ;
 - pourcentage maximal des lésions examinées que pourraient représenter les lésions malignes omises en raison d'une indétermination ou d'une erreur due à l'ECUS.

Hypothèses de modélisation

- Lésions hépatiques cibles : *lésions focales détectées de façon fortuite mais non caractérisées par une imagerie non multiphasique mise en œuvre auprès d'adultes sans cirrhose ni cancer connu.*
- Prévalence attendue de malignité³⁶² : 5 à 20 % des lésions.
- Performances attendues d'ECUS (valeurs issues des méta-analyses de ce rapport) :
 - caractérisation de malignité : *sensibilité = 0,9 [0,88-0,93] / spécificité = 0,87 [0,84-0,89] ; 5 % d'examens indéterminés également répartis entre lésions malignes et bénignes³⁶³ ;*
 - caractérisation des types histologiques bénins³⁶⁴ : *sensibilité = 0,77 [0,68-0,84].*
- Orientation attendue après ECUS :
 - la procédure de caractérisation pourrait s'arrêter pour : *i) les lésions bénignes jugées comme tel et dont le type lésionnel a pu être précisé ; ii) les lésions malignes jugées à tort comme bénignes ;*
 - pourraient être référées en parallèle notamment en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de décider d'éventuelles explorations complémentaires³⁶⁵ : *i) les lésions suspectées malignes ; ii) les lésions de malignité indéterminée ; iii) et les lésions jugées bénignes mais de type lésionnel non identifié.*

³⁶² Estimation incertaine de prévalence émise, à défaut de données de pratique, en concertation avec les experts consultés.

³⁶³ Répartition équitable d'indéterminés observée au sein des essais analysés ayant rapporté ce type de résultats d'ECUS.

³⁶⁴ Caractérisation du type histologique par ECUS : sensibilité d'ECUS estimée par méta-analyse exploratoire conduite à partir de huit essais identifiés ayant renseigné ce critère (logiciel R v4.1.2, *meta* v5.2-0 ; 906 lésions bénignes recensées).

³⁶⁵ Pour rappel, les consensus en vigueur préconisent que les caractérisations complexes et les décisions d'analyse histologique soient discutées en RCP spécialisée (AFEF, 2020 ; EASL, 2016). Explorations complémentaires à discuter : ponction-biopsie vs autre imagerie multiphasique vs surveillance (exploration par imagerie après un délai à définir) ?

► Modalités calculatoires

- Les paramètres ci-dessous ont permis de modéliser les classements diagnostiques suivants :

Paramètres de modélisation pris en compte ³⁶⁶	Symbole	Valeurs attendues
Prévalence attendue de lésions malignes (% lésions)	pr_M	5-20 %
Malignité, sensibilité (Se) d'ECUS	se_M	0,9 [0,88-0,93]
Malignité, spécificité (Sp) d'ECUS	sp_M	0,87 [0,84-0,89]
Malignité, examens d'ECUS indéterminés	I_M	5 %
Type histologique bénin exact, Se d'ECUS	se_b	0,77 [0,68-0,84]

Classements diagnostiques opérés par ECUS ³⁶⁷	Équations de modélisation
Lésions suspectées malignes ³⁶⁸ (p)	$p = p_{1M} + p_{1B}$ avec : $p_{1M} = se_M \times pr_M \times 100$ $p_{1B} = (1 - sp_M - I_M) \times (1 - pr_M) \times 100$
Lésions indéterminées (malins et bénins ; p_2)	$p_2 = p_{2M} + p_{2B} = I_M \times 100$ avec : $p_{2M} = I_M \times pr_M \times 100$ $p_{2B} = I_M \times (1 - pr_M) \times 100$
Lésions jugées bénignes dont le type histologique n'a pas pu être caractérisé (p_3)	$p_3 = sp_M \times (1 - se_b) \times (1 - pr_M) \times 100$
Lésions jugées bénignes dont le type histologique a pu être caractérisé (p_4)	$p_4 = sp_M \times se_b \times (1 - pr_M) \times 100$
Lésions malignes jugées à tort bénignes (p_5)	$p_5 = (1 - se_M - I_M) \times pr_M \times 100$

	Lésions malignes	Lésions bénignes
ECUS = lésions jugées malignes	p_{1M}	p_{1B}
ECUS = malignité indéterminée	p_{2M}	p_{2B}
ECUS = lésions jugées bénignes	p_5	$p_3 + p_4$

³⁶⁶ Les valeurs prises en compte sont issues des méta-analyses de ce rapport à l'exception de la prévalence attendue de lésions malignes qui a été déterminée, en l'absence de données de pratique, en concertation avec les experts consultés.

³⁶⁷ Par construction, on a ici : $p_1 + p_2 + p_3 + p_4 + p_5 = 100\%$ ainsi que $p_{1M} + p_{2M} + p_5 = 100 \times pr_M$

³⁶⁸ Lésions suspectées malignes = « vrais positifs » + « faux positifs » d'ECUS.

- Les pourcentages liés à ces classements (%) ont été modélisés selon trois modalités, à savoir :
 4. % estimés à partir des Se/Sp moyennes d'ECUS (valeurs centrales d'estimations de méta-analyses) ;
 5. % estimés à partir des Se/Sp minimales d'ECUS (hypothèse du pire) ;
 6. % estimés à partir des Se/Sp maximales d'ECUS (hypothèse de performances optimales).
- **Deux orientations de pratique** issues de ces classements ont été modélisées, à savoir³⁶⁹ :
 - **% des lésions examinées dont la prise en charge pourrait s'arrêter après ECUS** :
 - $P_{Fin} = p_4 + p_5$
 - *il est fait l'hypothèse ici que, compte tenu de la VPN élevée d'ECUS, les lésions qu'elle juge bénignes et associe à un type histologique précis ne sont pas référées pour envisager d'autres examens complémentaires (p_4) ;*
 - *il est également fait l'hypothèse que toutes les lésions malignes caractérisées à tort de bénignes à l'ECUS ne sont pas référées en RCP (faux négatifs, p_5) ;*
 - **% des lésions examinées qui pourraient être référées après ECUS notamment en RCP afin de décider d'un éventuel complément de caractérisation³⁷⁰**
 - $P_{RCP} = p_1 + p_2 + p_3$
 - *il est fait l'hypothèse ici que les lésions suspectées malignes, à tort (p_{1B}) ou à raison (p_{1M}) sont toutes (p_1) référées notamment en RCP ; la preuve histologique de malignité est en effet indispensable en contexte de nodules de découverte fortuite ;*
 - *il est également fait l'hypothèse que les lésions indéterminées dont la malignité n'a pas pu être confirmée (p_{2M}) ou exclue à l'ECUS (p_{2B}) sont toutes (p_2) référées notamment en RCP, en respect des recommandations en vigueur qui le prévoit³⁷¹ ;*
 - *il est enfin fait l'hypothèse que toutes les lésions jugées bénignes à l'ECUS mais dont le type histologique n'a pas pu être précisé (p_3) nécessitent d'apprécier l'intérêt d'explorations complémentaires ; il s'agit notamment de s'assurer que la lésion concernée n'implique pas un adénome hépatocellulaire qui pourrait nécessiter une prise en charge spécifique.*
- Les **valeurs prédictives** de jugement de malignité à l'ECUS ont été estimées comme suit :
 - valeur prédictive positive : $VPP = p_{1M}/p_1$
 - valeur prédictive positive élargie³⁷² : $VPP_{élargie} = (p_{1M} + p_{2M})/(p_1 + p_2)$
 - valeur prédictive négative : $VPN = (p_3 + p_4)/(p_3 + p_4 + p_5)$

³⁶⁹ Il est vérifié ici que : $P_{Fin} + P_{RCP} = 1$

³⁷⁰ Ponction-biopsie vs autre imagerie multiphasique vs surveillance (exploration par imagerie après un délai à définir) ? Les lésions prises en compte ici sont celles suspectées malignes à l'ECUS (p_1), de nature indéterminée (p_2) ou jugée bénignes mais de nature histologique non précisée par l'ECUS (p_3).

³⁷¹ Pour rappel, les consensus en vigueur préconisent que les caractérisations complexes et les décisions d'analyse histologique soient discutées en RCP spécialisée (AFEF, 2020 ; EASL, 2016).

³⁷² Cette estimation amalgame les lésions malignes et indéterminées, ces profils lésionnels étant tous deux adressés en RCP ; cet indice précise le niveau de risque de malignité parmi les lésions jugées malignes et indéterminées (il est donc par construction inférieur à la VPP estimée sans tenir compte des lésions indéterminées).

• Le pourcentage maximal de lésions malignes qui pourraient être omises après ECUS a été estimé de manière conservatrice comme : $P_{\text{Malins omis maximal}} = p_{2M} + p_5$

- l'hypothèse du « pire » est ici prise en compte en considérant qu'aucune des lésions malignes jugées indéterminées à l'ECUS (p_{2M}) ou jugées à tort de bénignes (p_5) ne pourrait être rattrapée par d'éventuels examens décidés après ECUS ;
 - cette hypothèse est peu vraisemblable pour ce qui concerne les lésions malignes jugées indéterminées à l'ECUS (p_{2M}) ; pour ce type de résultats, les recommandations en vigueur préconisent en effet de poursuivre les explorations de caractérisation ;
 - cette hypothèse est possiblement excessive pour ce qui concerne les lésions malignes jugées à tort de bénignes (p_5) ; il est en effet possible qu'une part des lésions qualifiées à tort de bénignes à l'ECUS n'est pas associée à un type lésionnel bénin précis ; cette part pourrait alors être référée en vue de décider d'éventuelles explorations complémentaires visant à préciser ce type lésionnel ; une telle démarche pourrait alors « rattraper » une part des omissions initiales de malignité imputables à l'ECUS ;
 - le pourcentage maximal ainsi obtenu sous cette hypothèse du pire surestime vraisemblablement la proportion réelle de lésions malignes qui pourraient être omises en pratique en raison d'une erreur ou d'une indétermination d'ECUS.

► Résultats

• Le tableau 22 rapporté ci-après détaille chaque proportion modélisée selon les modalités décrites ci-avant.

Tableau 22. Résultats de modélisation de l'impact diagnostique théorique d'ECUS (exprimés en % des lésions examinées).

	Indices moyens	Hypothèse du pire	Hypothèse optimale	Indices moyens	Hypothèse du pire	Hypothèse optimale	Indices moyens	Hypothèse du pire	Hypothèse optimale
pr_M	5 %			10 %			20 %		
Se_M	0,9	0,88	0,93	0,9	0,88	0,93	0,9	0,88	0,93
Sp_M	0,87	0,84	0,89	0,87	0,84	0,89	0,87	0,84	0,89
I_M	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %
Se_B	0,77	0,68	0,84	0,77	0,68	0,84	0,77	0,68	0,84
p_{1M}	4,5 %	4,4 %	4,65 %	9 %	8,8 %	9,3 %	18 %	17,6 %	18,6 %
p_{1B}	7,6 %	10,45 %	5,7 %	7,2 %	9,9 %	5,4 %	6,4 %	8,8 %	4,8 %
p_{2M}	0,25 %	0,25 %	0,25 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	1 %	1 %	1 %
p_{2B}	4,75 %	4,75 %	4,75 %	4,5 %	4,5 %	4,5 %	4 %	4 %	4 %
p_3	19,0 %	25,5 %	13,5 %	18,0 %	24,2 %	12,8 %	16,0 %	21,5 %	11,4 %
p_4	63,6 %	54,3 %	71,0 %	60,3 %	51,4 %	67,3 %	53,6 %	45,7 %	59,8 %
p_5	0,25 %	0,35 %	0,1 %	0,5 %	0,7 %	0,2 %	1 %	1,4 %	0,4 %
P_{Fin}	63,9 %	54,6 %	71,1 %	60,8 %	52,1 %	67,5 %	54,6 %	47,1 %	60,2 %
P_{RCP}	36,1 %	45,4 %	28,9 %	39,2 %	47,9 %	32,5 %	45,4 %	52,9 %	39,8 %
$VPP_{\text{malignité}}$	37,2 %	29,6 %	44,9 %	55,6 %	47,1 %	63,3 %	73,8 %	66,7 %	79,5 %
$VPP_{\text{élargie}}$	27,8 %	23,4 %	31,9 %	44,8 %	39,2 %	49,7 %	64,6 %	59,2 %	69,0 %
$VPN_{\text{malignité}}$	99,70 %	99,56 %	99,88 %	99,37 %	99,08 %	99,75 %	98,58 %	97,96 %	99,44 %
$P_{\text{Malins omis}}$	0,5 %	0,6 %	0,35 %	1 %	1,2 %	0,7 %	2 %	2,4 %	1,4 %

Annexe 5. Compléments à l'évaluation de l'intérêt diagnostique de l'ECUS prescrite lors d'IRM non concluante (Q3).

► Motifs de non-inclusion des essais examinés sur publication *in extenso*

IRM-Gd : IRM multiphasique avec injection de gadolinium / HNF : hyperplasie nodulaire focale

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Auer <i>et al.</i>	(321)	Population cible hors champ (série rétrospective de lésions sans lien exclusif avec un examen préalable non concluant d'IRM-Gd (scanner multiphasique non concluant préalable pour près de 50 % des lésions)).
Bartolotta <i>et al.</i>	(322)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective de HNF).
Bartolotta <i>et al.</i>	(141)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective de HNF).
Bertin <i>et al.</i>	(130)	Population cible hors champ (série de HNF non reliées à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Beyer <i>et al.</i>	(304)	Population cible hors champ (série rétrospective de lésions sans lien exclusif avec un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Bhayana <i>et al.</i>	(323)	Population cible hors champ (série de lésions hypervasculaires non reliées à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Burrowes <i>et al.</i>	(127)	Population cible hors champ (série de lésions non reliées à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Brunel <i>et al.</i>	(324)	Test à évaluer hors champ (élastographie évaluée, ECUS utilisée comme référence pour certaines lésions)
Denis de Senneville <i>et al.</i>	(131)	Population cible hors champ (série d'adénomes et de HNF non reliés à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Dietrich <i>et al.</i>	(325)	Population cible hors champ (série d'adénomes et de HNF non reliés à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Ding <i>et al.</i>	(326)	Population cible hors champ (série de lésions tumorales hépatiques non reliées à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Dong <i>et al.</i>	(327)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective d'adénomes).
Friedrich-Rust <i>et al.</i>	(78)	Méta-analyse hors champ (cette méta-analyse estime la capacité de l'ECUS à différencier les tumeurs hépatiques bénignes et malignes, sans lien avec un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Garcovich <i>et al.</i>	(328)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective d'adénomes).
Gorur <i>et al.</i>	(329)	Type de publication hors champ (cas clinique).
Gregory <i>et al.</i>	(330)	Population cible hors champ (série d'adénomes non reliés à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Guang <i>et al.</i>	(76)	Méta-analyse hors champ (cette méta-analyse estime la capacité de l'ECUS à différencier les tumeurs hépatiques bénignes et malignes, sans lien avec un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Hu et al.	(126)	Population cible hors champ (série de lésions non reliées à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Huang et al.	(81)	Méta-analyse hors champ (cette méta-analyse estime la capacité de l'ECUS à différencier les tumeurs hépatiques bénignes et malignes, sans lien avec un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Huang-Wei et al.	(331)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications quantitatives observées à l'ECUS sur une série rétrospective de lésions focales hépatiques hypervasculaires).
Huang-Wei et al.	(332)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications quantitatives observées à l'ECUS sur une série rétrospective de HNF).
Kim et al.	(132)	Population cible hors champ (série d'adénomes et de HNF non reliés à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Kong et al.	(133)	Population cible hors champ (série d'adénomes et de HNF non reliés à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Ladam-Marcus et al.	(232)	Type de publication hors champ (revue systématique sans méta-analyse, ne ciblant pas le contexte d'IRM-Gd non concluante).
Laumonier et al.	(333)	Population cible hors champ (série d'adénomes non reliés à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Lee et al.	(334)	Type de test à évaluer hors champ (ECUS réalisée à partir de Sonazoid, sans lien avec une IRM-Gd non concluante (série de HNF)).
Li et al.	(335)	Population cible hors champ (série de carcinomes hépatocellulaires et de HNF non reliés à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Lin et al.	(134)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective de HNF).
Liu et al.	(336)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective de lésions focales hypoéchogènes observées dans un contexte de stéatose).
Manichon et al.	(337)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective d'adénomes).
Nault et al.	(338)	Doublon (publication en anglais des recommandations de l'AFEF (17)).
Negrão de Figueiredo et al.	(135)	Population cible hors champ (série de HNF non reliées à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Pei et al.	(136)	Population cible hors champ (série de lésions hypervasculaires non reliées à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Piscaglia et al.	(339)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective de HNF).
Quaia et al.	(286)	Population cible hors champ (ECUS après TDM non concluante).
Quaia et al.	(340)	Type de publication hors champ (revue narrative portant sur l'apport diagnostique d'ECUS en contexte d'IRM/TDM multiphasique non concluante ; aucun essai complémentaire publié référencé).
Ricci et al.	(341)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective d'adénomes).

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Roche et al.	(137)	Population cible hors champ (série d'adénomes et de HNF non reliés à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Sandrose et al.	(342)	Population cible hors champ (ECUS après TDM non concluante).
Taimr et al.	(343)	Population cible hors champ (série d'adénomes et de HNF non reliés à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Tranquart et al.	(226, 227)	Population cible hors champ (inclusion exclusive de sujets en contexte de cirrhose ou de cancer, sans lien avec un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Ungermann et al.	(140)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective de HNF).
van den Esschert et al.	(344)	Type de publication hors champ (revue narrative sans lien avec le contexte d'IRM-Gd non concluante).
Wang et al.	(345)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective d'adénomes).
Wang et al.	(139)	Population cible hors champ (série rétrospective de HNF non reliées à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Westwood et al.	(79)	Méta-analyse hors champ (cette méta-analyse estime la capacité de l'ECUS à différencier les tumeurs hépatiques bénignes et malignes, sans lien avec un examen préalable non concluant d'IRM-Gd ; cette méta-analyse cite ponctuellement deux essais impliquant la mise en œuvre d'une ECUS après un examen d'IRM ou de TDM non concluant, ces IRM/TDM ayant été mises en œuvre en contexte cancérologique (résumé publié, n=26) ou de cirrhose (essai publié en polonais, n=100)).
Wu et al.	(346)	Population cible hors champ (série d'adénomes et de HNF non reliés à un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Wu et al.	(80)	Méta-analyse hors champ (cette méta-analyse estime la capacité de l'ECUS à différencier les tumeurs hépatiques bénignes et malignes, sans lien avec un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Xie et al.	(77)	Méta-analyse hors champ (cette méta-analyse estime la capacité de l'ECUS à différencier les tumeurs hépatiques bénignes et malignes, sans lien avec un examen préalable non concluant d'IRM-Gd).
Zhu et al.	(347)	Type de publication hors champ (étude descriptive des modifications observées à l'ECUS sur une série rétrospective d'adénomes).

IDENTIFICATION

Recherches sur bases
bibliographiques

n = 2711

⇒ 01/2000 au 06/12/2022

Recherches
complémentaires

n = 50

Pré-sélection sur titre et résumé

n = 2761

Hors champ, doublons (n = 2702)

Inclusion sur publication *in extenso*

n = 59

Motifs de non inclusion : n=50

- Doublon : n = 1
- Type de publication hors champ : n = 24
dont méta-analyses caduques, n=6
- Population hors champ : n = 23
- Test à évaluer hors champ : n = 2

Publications incluses

n = 9

► Essais diagnostiques : n=3

► Opinions externes publiées : n=6

- recommandations de bonne pratique : n=5
- évaluation de technologie de santé : n=1

SELECTION

RESULTATS

Figure 16. Sélection en contexte d'IRM multiphasique non concluante (Q3).

Tableau 23. Caractéristiques épidémiolo-cliniques détaillées des essais diagnostiques inclus.

	Tselikas et al. (2017)	Bröker et al. (2020)
Schéma d'essai	Essai "cas-témoins"	Essai "cas-témoins"
<i>pays</i>	<i>France</i>	<i>Pays-Bas</i>
<i>centre d'inclusion : nombre, type</i>	<i>n=1 ; tertiaire (CHU)</i>	<i>n=1 ; tertiaire (CHU)</i>
<i>type d'inclusion</i>	<i>rétrospectif sur base</i>	<i>rétrospectif sur base</i>
<i>durée de recrutement ciblée</i>	<i>≈ 3,5 ans</i>	<i>≈ 7,5 ans</i>
Sujets, N=	N=54	N=156
<i>femmes (%)</i>	<i>81 %</i>	<i>85 %</i>
<i>âge moyen ; étendue (ans)</i>	<i>≈ 35-45 ans ; nr</i>	<i>38 ans ; 17-76 ans</i>
<i>stéatose ; cirrhose ; cancer (% sujets)</i>	<i>30 % ; 0 % ; 0 %</i>	<i>nr ; 0 % ; 0 %</i>
Lésions, n=	n=83	n=156
<i>taille (mm, moyenne ± δ) ; étendue (mm)</i>	<i>nr ; nr</i>	<i>nr ; 16-140 mm</i>
<i>lésion(s) prise(s) en compte si multiples</i>	<i>toutes</i>	<i>lésion la plus grande</i>
Hyperplasies nodulaires focales (HNF), n=	n=46	n=98
<i>taille (mm, moyenne ± δ)</i>	<i>28,6 ± 18,7 mm</i>	<i>nr</i>
<i>référence : histologie vs RCP (% HNF)</i>	<i>30 % vs 70 %</i>	<i>14 % vs 86 %</i>
<i>si référence=RCP, suivi minimal imagerie</i>	<i>> 18 mois</i>	<i>-</i>
Adénomes hépatocellulaires (AH), n=	n=37	n=58
<i>taille (mm, moyenne ± δ)</i>	<i>36,8 ± 28,8 mm</i>	<i>nr ; nr</i>
<i>référence : histologie vs RCP (% AH)</i>	<i>100 % vs 0 %</i>	<i>17 % vs 83 %</i>
<i>si référence=RCP, suivi minimal par imagerie</i>	<i>-</i>	<i>> 6 mois</i>
<i>AH inflammatoire (% AH)</i>	<i>43 %</i>	<i>-</i>
<i>AH non classés (% AH)</i>	<i>27 %</i>	<i>-</i>
<i>AH avec inactivation HNF-1α (% AH)</i>	<i>24 %</i>	<i>-</i>
<i>AH avec mutation β-caténine (% AH)</i>	<i>6 %</i>	<i>-</i>

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

Tableau 24. Caractéristiques techniques détaillées des essais diagnostiques inclus.

	Tselikas et al. (2017)	Bröker et al. (2020)
Échographie de contraste (ECUS)		
sonde ; indice mécanique	1,8-10,2 mHz ; nr	2,5-5 mHz ; nr
produit de contraste, type ; volume bolus	SonoVue® ; 2,4 mL	SonoVue® ; 2,4 mL
opérateurs, qualification ; n=	radiologue ; n=2	hépato-gastroentérologue (n=1)
opérateurs, expérience foie ; ECUS	> 10 ans ; nr	21 ans ; 5 ans
phase artérielle/portale/tardive	t0-35 s / 35-120 s / > 120 s	t0 + 10-40 s / t0 + 40-120 s / > t0 + 120 s
période d'enregistrement	t0 + 5 mn	t0 + 5 mn
IRM hépato-biliaire (IRM-HB)		
équipement	Avanto Siemens (1,5 Tesla)	Signa GE (1,5 Tesla)
T2 avec suppression de graisse	épaisseur, 5 mm ; TR/TE, 2400/86 ms ; bascule, 150°	épaisseur, 5-8 mm ; TR/TE, 6315/90-93 ms ; bascule, 90°
T1 axiale en phase & opposition de phase	épaisseur, 5 mm ; TR/TE, 121/2,38-4,76 ms ; bascule, 70°	épaisseur, 7 mm ; TR/TE, nr/4,6 (in) 2,3 ms (out) ; bascule, 80°
écho de gradient (EG) T1 avec suppression de graisse	épaisseur, 3 mm ; TR/TE, 3,31/1,25 ms ; bascule, 15° ; 4 phases	épaisseur, 4-5 mm ; TR/TE, 2,7-3,5/1,2 ms ; bascule, 12° ; 4 phases
produit de contraste injecté	Gd-BOPTA (Multihance®)	Gd-BOPTA (Multihance®)
bolus injectés, vitesse/posologie	nr ; 0,1 mL/kg	2-2,5mL/s ; 0,05 mmol/kg
phase post-vasculaire (hépatobiliaire)	t0 + 1-1,5 h	t0 + 1-1,5 h
opérateurs, qualification, n=, expérience	nr ; nr ; nr	radiologues ; n=3 ; 8 à 11 ans
Lecture examens ECUS-IRM		
ordre/délai de réalisation	examens réalisés le même jour	ECUS puis IRM-HS sous 1 mois
ECUS/IRM-HS interprétés en insu	oui (mêmes lecteurs)	oui (lecteurs différents)
type de lecture	relecture des examens enregistrés	lecture initiale lors de l'acquisition
opérateurs/lecteurs des examens	différents	Possiblement différents ?
lecteurs, qualification ; n=	radiologue ; n=2 (ou 3 si désaccord)	cf. opérateurs ECUS / IRM-HB
lecteurs, expérience imagerie foie	5 et 12 ans (3 ^{ème} lecteur, 15 ans)	-
diagnostic final par examen	consensus de 2 voire 3 lecteurs pour tous les examens ECUS & IRM-HB	consensus de 2 à 3 lecteurs uniquement pour IRM-HB incertains

► Validité des essais diagnostiques inclus comparant l'ECUS à l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique (IRM-HS)

La validité des essais sélectionnés a été appréciée à l'aide de la grille du QUADAS 2³⁷³ (84, 92, 95). Cette grille permet d'évaluer les risques de biais (validité interne) et l'applicabilité³⁷⁴ (validité externe) de quatre domaines d'essai qui sont : 1) le processus de sélection des sujets ; 2) les modalités de mise en œuvre du test à évaluer ; ou 3) des examens de référence pris en compte ; et enfin 4) la conduite générale d'essai. Plusieurs questions clés ont été ainsi formalisées par domaine et les modalités de réponse à chacune d'elles ont été adaptées au contexte évalué (tableau 25). À cette issue, les risques de biais et les réserves d'applicabilité de chaque essai ont été qualifiés d'élevés, d'incertains ou faibles ; cette qualification a été effectuée par domaine³⁷⁵ (tableau 26) puis à l'échelle globale de l'essai.

Tableau 25. Critères de jugement appliqués pour juger la validité des essais inclus (QUADAS-2).

Domaine 1 : processus de sélection	
Risque de biais	
1.1/ Les sujets ont-ils été inclus de manière consécutive ?	- oui : caractère consécutif des inclusions indiqué par les auteurs ou déduit de la description publiée du processus de sélection ; - non : caractère non consécutif des inclusions indiqué par les auteurs ou déduit de la description publiée du processus de sélection ; - incertain : critère non renseigné ou imprécisément décrit.
1.2/ Le schéma d'essai diffère-t-il de celui de type cas-témoin ?	- oui : nature (maligne vs bénigne) et/ou type histologique des lésions incluses non systématiquement préétabli avant inclusion ; - non : nature (maligne vs bénigne) et/ou type histologique des lésions incluses systématiquement préétabli avant inclusion ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
1.3/ Des sujets ou lésions ont-ils été écartés de l'inclusion de manière inappropriée ?	- oui : les sujets ou lésions éligibles non inclus³⁷⁶ pour des motifs liés à l'ECUS représentent moins de 10 % des effectifs retenus dans les estimations diagnostiques ; - non : les sujets ou lésions non inclus pour des motifs liés à l'ECUS représentent plus de 10 % des effectifs pris en compte dans les estimations diagnostiques ; - incertain : critère non renseigné ou imprécisément décrit.
Applicabilité	
1.4/ Les lésions prises en compte n'ont pas été présélectionnées en fonction de leur type lésionnel ?	- oui : sélection non conduite en fonction de types lésionnels préétablis ; - non : sélection conduite en fonction de types lésionnels préétablis ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

³⁷³ QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies.

³⁷⁴ Le domaine « conduite d'essai » est le seul domaine à ne pas être associé à des questionnements d'applicabilité.

³⁷⁵ La qualification de chaque domaine correspond à la qualification la plus péjorative de l'une des questions associées.

³⁷⁶ Il est attendu que les lésions ou sujets non inclus le soient pour des motifs indépendants des performances d'ECUS (sujets non consentants, contre-indication à l'un des examens, ...).

Domaine 2 : tests à évaluer (ECUS, IRM-HB)

Risque de biais

2.1/ Les examens d'ECUS ont-ils été interprétés en insu de l'IRM-HS et de la caractérisation de référence ?

- **oui** : interprétation en insu systématique ;
- **non** : interprétation sans insu systématique ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

2.2/ Les types lésionnels ont-ils été caractérisés à partir de critères d'ECUS préétablis ?

- **oui** : combinaison explicite de critères fixés avant essai pour chaque type lésionnel ;
- **non** : critères optimisés à partir des résultats d'ECUS observés ;
- **incertain** : critères non renseignés ou imprécisément décrits.

2.3/ Les examens d'IRM-HS ont-ils été interprétés en insu de l'ECUS et de la caractérisation de référence ?

- **oui** : interprétation en insu systématique ;
- **non** : interprétation sans insu systématique ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

2.4/ Les types lésionnels ont-ils été caractérisés à partir de critères d'IRM-HS préétablis ?

- **oui** : combinaison explicite de critères fixés avant essai pour chaque type lésionnel ;
- **non** : critères optimisés à partir des résultats d'IRM-HS observés ;
- **incertain** : critères non renseignés ou imprécisément décrits.

Applicabilité

2.4/ Les examens d'ECUS pouvaient-ils être qualifiés de « non concluants » ?

- **oui** : examens pouvant être qualifiés de non concluants ;
- **non** : examens ne pouvant pas être qualifiés de non concluants (dichotomisation forcée) ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

2.5/ Les estimations diagnostiques d'ECUS sont-elles issues d'interprétations réalisées par un seul lecteur ?

- **oui** : examens interprétés par un lecteur ;
- **non** : examens interprétés à partir d'un consensus de lecteurs ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

Domaine 3 : examens de référence

Risque de biais

3.1/ La nature lésionnelle a-t-elle été caractérisée à partir d'une référence adéquate (AFEF, 2020) ?

- **oui** : caractérisation des lésions supra-centimétriques par analyse histologique ou en RCP à partir de critères typiques réunis au minimum à l'IRM-HS pour les HNF ;
- **non** : > 50 % des adénomes hépatocellulaires non caractérisés par analyse histologique ; > 50 % des HNF caractérisées sans RCP et sans suivi par imagerie sur au moins 6 mois ;
- **incertain** : autres cas de figure.

3.2/ Les observations d'ECUS ont-elles été écartées de la caractérisation de référence³⁷⁷ ?

- **oui** : caractérisation lésionnelle de référence indépendante des observations d'ECUS ;
- **non** : caractérisation de référence issues uniquement des observations d'ECUS dans plus de 10 % des cas ;
- **incertain** : autres cas de figure.

Applicabilité

3.3/ Les critères exigés à l'imagerie (nature et association requise) pour caractériser définitivement les lésions de HNF ont-été détaillés ?

- **oui** : critères détaillés (nature et association requise) ;
- **non** : critères optimisés à partir des observations réunies ;
- **incertain** : autres cas de figure.

DOMAINE 4 : CONDUITE D'ESSAI

Risque de biais

4.1/ Un délai approprié³⁷⁸ a-t-il séparé l'ECUS des examens de référence pris en compte ?

- **oui** : examens distants d'au plus trois mois ;
- **non** : examens distants de plus trois mois ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

Tableau 26. Risques de biais et réserves d'applicabilité exprimés par domaine du QUADAS-2.

	Domaine 1		Domaine 2		Domaine 3		Dom. 4
	Biais	Applicabilité	Biais	Applicabilité	Biais	Applicabilité	Biais
Bröker <i>et al.</i> (2020)	✗	✗	✓	✓	✗	?	✓
Tselikas <i>et al.</i> (2017)	✗	✗	✓	✗	?	✓	✓

Symboles utilisés : ✓, risque de biais ou réserve d'applicabilité faible / ?, risque de biais ou réserve d'applicabilité incertain / ✗, risque de biais ou réserve d'applicabilité élevé.

• Au-delà des réserves mentionnées dans l'argumentaire, les examens d'ECUS et d'IRM-HS ont été interprétés dans ces essais en combinant plusieurs critères³⁷⁹ afin de caractériser ou non chaque lésion en « HNF certaine » (Tselikas *et al.*) ou en « AH ou HNF certain ou possible » (Bröker *et al.*). Ces auteurs ont alors associé chaque examen à trois³⁸⁰ à cinq³⁸¹ niveaux de certitude de caractérisation

³⁷⁷ La prise en compte de l'ECUS pour la caractérisation de référence conduirait à un risque de biais d'incorporation (i.e., prise en compte du résultat du test évalué pour établir le classement diagnostique de référence).

³⁷⁸ Le délai pris en compte a été fixé lors du cadrage en accord avec les experts professionnels consultés.

³⁷⁹ Ont été notamment pris comme critères d'HNF à l'ECUS : un rehaussement artériel intense centrifuge ; une artère centrale à disposition radiaire ; l'absence de lavage ; un aspect homogène en phase tardive (à l'exception de la zone centrale). Un aspect iso- ou hyper-intense en phase post-vasculaire après rehaussement artériel à l'IRM-HS a été considéré comme typique d'HNF.

³⁸⁰ Chaque lésion était caractérisée en HNF certain, possible ou exclue. Par extension, il semble donc que les AH regroupés en parallèle n'étaient pas caractérisés comme « AH » mais plus vraisemblablement comme « HNF exclues » (Tselikas *et al.*).

³⁸¹ Cinq niveaux correspondant à une caractérisation certaine, probable ou préférée, relativement incertaine, incertaine et aucun diagnostic ; caractérisation effectuée pour les AH d'une part, et pour les HNF d'autre part (Bröker *et al.*).

sans expliciter toutefois les critères pris en compte à cet effet (applicabilité limitée). Au final, Tselikas *et al.* ont estimé des sensibilité/spécificité de détection d'HNF typiques alors que Bröker *et al.* ont exprimé des « sensibilités³⁸² » de caractérisation pour les AH et les HNF « certains ou possibles ».

Tableau 27. Caractéristiques principales de l'essai conduit par Soussan *et al.* (138).

	Caractéristiques principales
Sujets, n=	n=47
femmes (%) ; âge moyen (étendue)	74 % ; 45 ans (20-85)
Lésions, n=	n=50
taille (mm, moyenne) ; étendue (mm) ; % histologie	48 mm ; 14-120 mm ; 50 % (25/50 (9/25 après exérèse))
hyperplasies nodulaires focales, n=, % histologie	n=24 ; 37 %
adénomes hépatocellulaires, n=, % histologie ³⁸³	n=11 ; 100 %
hémangiomes, n=, % histologie	n=10 ; 10 %
lésions malignes ³⁸⁴ , n=, % histologie	n=4 ; 100 %
stéatose focale, n=, % histologie	n=1 ; 0 %
Échographie de contraste (ECUS)	
produit de contraste ; volume injecté en bolus	SonoVue® ; 2,4 mL (indice mécanique < 0,2)
phases artérielle / portale / tardive	t _{0+10-45 s} / t _{0+45-120 s} / > t _{0+120 s}
période d'enregistrement	Enregistrement continu sur 3 minutes
IRM avec injection de gadolinium extracellulaire (IRM-Gd)	
séquences	T2 avec suppression de graisse ; T1 en phase/opposition de phase ; écho de gradient T1 avec suppression de graisse
temps d'acquisition	Avant injection ; t _{0+15 s} ; t _{0+45 s} ; t _{0+120 s} .
produit de contraste injecté	Gd-DOTA (Dotarem®, 0,1 mmol/kg)

³⁸² Bröker *et al.* parlent de sensibilité d'AH et de spécificité de HNF alors que le classement qu'ils ont opéré ne s'appuyait pas sur cette complémentarité (une HNF non reconnue comme telle ne correspondait pas à un AH dans les résultats présentés).

³⁸³ 7/11 AH ont été décrits comme inflammatoires.

³⁸⁴ Incluant : 2 AH avec foyers malins ; 1 carcinome hépatocellulaire ; 1 hémangioendothéliome épithélioïde.

► Risques de biais des essais comparant l'ECUS à l'analyse histologique

Tableau 28. Critères de jugement appliqués pour apprécier les risques de biais associés aux essais ayant évalué l'ECUS en contexte d'IRM avec gadolinium non concluante.

Domaine 1 : processus de sélection	
Risque de biais	
1.1/ Les sujets ont-ils été inclus de manière consécutive ?	- oui : caractère consécutif des inclusions indiqué par les auteurs ou déduit de la description publiée du processus de sélection ; - non : caractère non consécutif des inclusions indiqué par les auteurs ou déduit de la description publiée du processus de sélection ; - incertain : critère non renseigné ou imprécisément décrit.
1.2/ Le schéma d'essai diffère-t-il de celui de type cas-témoin ?	- oui : nature (maligne vs bénigne) et/ou type histologique des lésions incluses non systématiquement préétabli avant inclusion ; - non : nature (maligne vs bénigne) et/ou type histologique des lésions incluses systématiquement préétabli avant inclusion ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
1.3/ Des sujets ou lésions ont-ils été écartés de l'inclusion de manière inappropriée ?	- oui : les sujets ou lésions éligibles non inclus³⁸⁵ pour des motifs liés à l'ECUS représentent moins de 10 % des effectifs retenus dans les estimations diagnostiques ; - non : les sujets ou lésions non inclus pour des motifs liés à l'ECUS représentent plus de 10 % des effectifs pris en compte dans les estimations diagnostiques ; - incertain : critère non renseigné ou imprécisément décrit.
Applicabilité	
1.4/ Les lésions prises en compte n'ont pas été présélectionnées en fonction de leur type lésionnel ?	- oui : sélection non conduite en fonction de types lésionnels préétablis ; - non : sélection conduite en fonction de types lésionnels préétablis ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
Domaine 2 : tests à évaluer (ECUS, IRM-Gd)	
Risque de biais	
2.1/ Les examens d'ECUS ont-ils été interprétés en insu de l'IRM-Gd et de la caractérisation de référence ?	- oui : interprétation en insu systématique ; - non : interprétation sans insu systématique ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
2.2/ Les types lésionnels ont-ils été caractérisés à partir de critères d'ECUS préétablis ?	- oui : combinaison explicite de critères fixés avant essai pour chaque type lésionnel ; - non : critères optimisés à partir des résultats d'ECUS observés ; - incertain : critères non renseignés ou imprécisément décrits.

³⁸⁵ Il est attendu que les lésions ou sujets non inclus le soient pour des motifs indépendants des performances d'ECUS (sujets non consentants, contre-indication à l'un des examens, ...).

2.3/ Les examens d'IRM-Gd ont-ils été interprétés en insu de l'ECUS et de la caractérisation de référence ?	- oui : interprétation en insu systématique ; - non : interprétation sans insu systématique ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
2.4/ Les types lésionnels ont-ils été caractérisés à partir de critères d'IRM-Gd préétablis ?	- oui : combinaison explicite de critères fixés avant essai pour chaque type lésionnel ; - non : critères optimisés à partir des résultats d'IRM-HB observés ; - incertain : critères non renseignés ou imprécisément décrits.

Applicabilité

2.4/ Les examens d'ECUS pouvaient-ils être qualifiés de « non concluants » ?	- oui : examens pouvant être qualifiés de non concluants ; - non : examens ne pouvant pas être qualifiés de non concluants (dichotomisation forcée) ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
2.5/ Les estimations diagnostiques d'ECUS sont-elles issues d'interprétations réalisées par un seul lecteur ?	- oui : examens interprétés par un lecteur ; - non : examens interprétés à partir d'un consensus de lecteurs ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

Domaine 3 : examens de référence

Risque de biais

3.1/ La nature lésionnelle a-t-elle été caractérisée à partir d'une référence adéquate (AFEF, 2020) ?	- oui : caractérisation des lésions supra-centimétriques par analyse histologique ou à défaut en RCP à partir de critères typiques réunis au minimum à l'IRM-Gd ; - non : > 50 % des adénomes hépatocellulaires non caractérisés par analyse histologique ; > 50 % des lésions caractérisées par imagerie multiphasique sans comité pluridisciplinaire et sans suivi sur au moins 6 mois ; - incertain : autres cas de figure.
3.2/ Les observations d'ECUS ont-elles été écartées de la caractérisation de référence ³⁸⁶ ?	- oui : caractérisation lésionnelle de référence indépendante des observations d'ECUS ; - non : caractérisation de référence issues uniquement des observations d'ECUS dans plus de 10 % des cas ; - incertain : autres cas de figure.

Applicabilité

3.3/ Les critères exigés à l'imagerie (nature et association requise) pour caractériser définitivement les types lésionnels ont-ils été détaillés ?	- oui : critères détaillés (nature et association requise) ; - non : critères optimisés à partir des observations réunies ; - incertain : autres cas de figure.
--	--

³⁸⁶ La prise en compte de l'ECUS pour la caractérisation de référence conduirait à un risque de biais d'incorporation (i.e., prise en compte du résultat du test évalué pour établir le classement diagnostique de référence).

DOMAINE 4 : CONDUITE D'ESSAI

Risque de biais

4.1/ Un délai approprié³⁸⁷ a-t-il séparé l'ECUS des examens de référence pris en compte ?

- **oui** : examens distants d'au plus trois mois ;
- **non** : examens distants de plus trois mois ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

Tableau 29. Niveau de risque de biais exprimé par domaine et globalement pour chaque essai.

	Domaine 1		Domaine 2		Domaine 3		Dom. 4
	Biais	Applicabilité	Biais	Applicabilité	Biais	Applicabilité	Biais
Soussan <i>et al.</i> (2010)	?	✓	✓	✓	?	?	✓

Symboles utilisés : ✓, risque de biais ou réserve d'applicabilité faible / ?, risque de biais ou réserve d'applicabilité incertain / ✗, risque de biais ou réserve d'applicabilité élevé.

³⁸⁷ Le délai pris en compte a été fixé lors du cadrage en accord avec les experts professionnels consultés.

Tableau 30. Sensibilités (Se, %) et spécificités (Sp, %) *per lésion* estimées par type lésionnel et par relecteur dans l'essai de Soussan *et al.* (estimations associées à leur intervalle de confiance à 95 % (IC 95 % publiés ou estimés par méthode binomiale) ; HNF : hyperplasie nodulaire focale ; AH : adénome hépatocellulaire).

	Hémangiome (n=10)		HNF (n=24)		AH (n=11)		Malins (n=4)	
	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
Relecteur 1								
IRM-Gd (n=50)	100 [69-100]	100 [91-100]	88 [68-97]	96 [80-100]	18 [2-52]	95 [83-99]	0 [0-60]	100 [92-100]
ECUS (n=48)	89 [44-97]	100 [91-100]	74 [49-87]	88 [70-98]	0 [0-28]	100 [90-100]	0 [0-60]	100 [92-100]
Relecteur 2								
IRM-Gd (n=50)	100 [69-100]	100 [91-100]	63 [41-81]	100 [87-100]	0 [0-28]	100 [91-100]	0 [0-60]	100 [92-100]
ECUS (n=49)	89 [44-97]	100 [91-100]	67 [48-84]	96 [80-100]	0 [0-28]	100 [91-100]	25 [1-81]	100 [92-100]

Annexe 6. Caractérisation des hyperplasies nodulaires focales par ECUS, compléments d'évaluation.

► Sélection bibliographique

• Critères

<i>Publications cible</i>	• Essai diagnostique.
<i>Populations cible</i>	• Série d'hyperplasies nodulaires focales (HNF) sans présélection sur des critères de modifications à l'ECUS.
<i>Test à évaluer</i>	• Échographie de contraste du foie (ECUS) réalisée à l'aide d'un agent de contraste de 2 nd génération ³⁸⁸ et interprétée sans assistance informatique à partir d'une analyse morphologique bidimensionnelle des trois phases vasculaires ³⁸⁹ .
<i>Référence</i>	• Vérification systématique ³⁹⁰ par analyse histologique (AH ± HNF) et/ou par IRM multiphasique (HNF seulement).
<i>Critères minimaux</i>	• Sensibilité de caractérisation des HNF (données nécessaires au calcul de cet indice diagnostique devant être précisées dans l'essai publié).

• Résultats

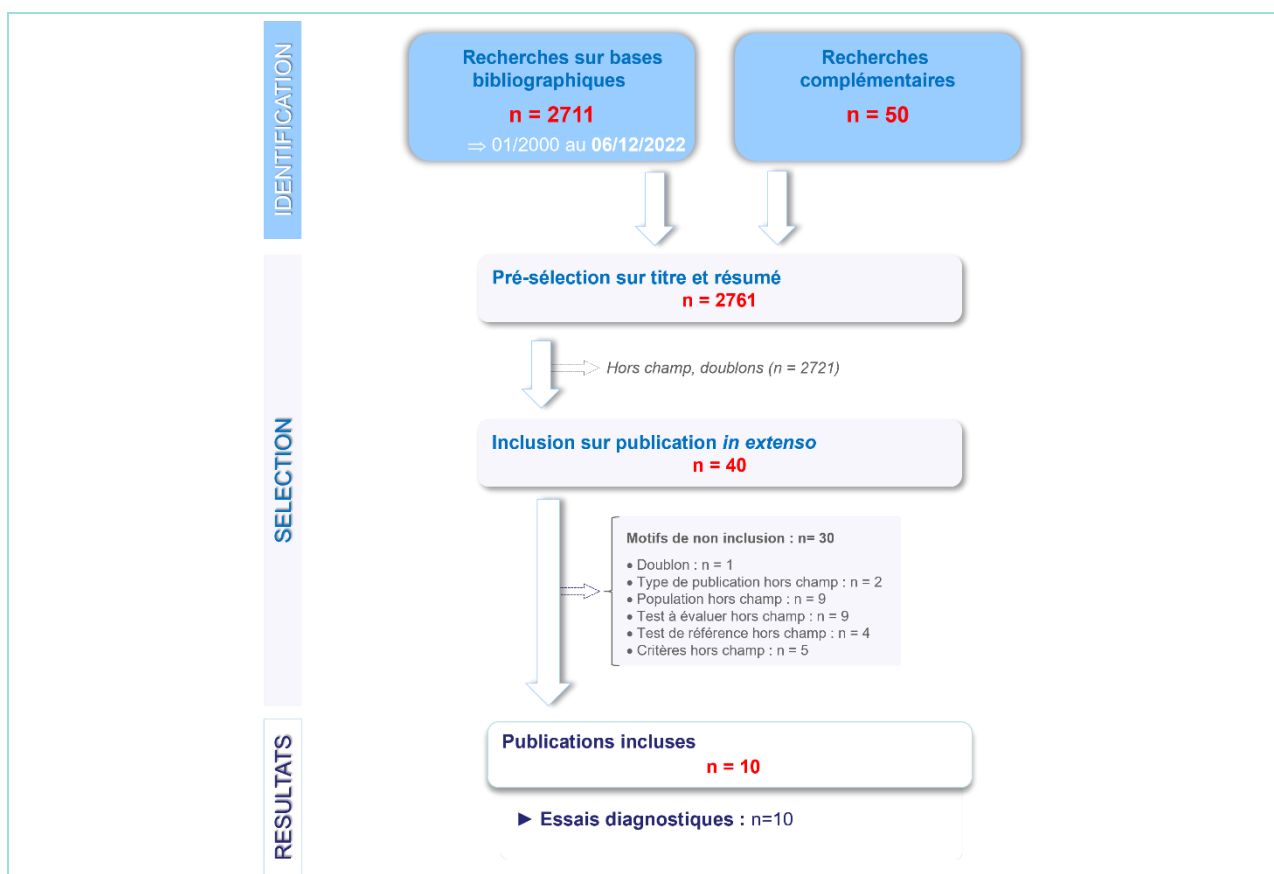


Figure 17. Sélection bibliographique complémentaire conduite pour évaluer la capacité de l'ECUS à caractériser les hyperplasies nodulaires focales (HNF).

³⁸⁸ Non-inclusion notamment des publications liées à l'injection de *Levovist*[®] (agent de 1^{ère} génération) (75).

³⁸⁹ Non-inclusion des essais tenant compte de la phase post-vasculaire après *Sonazoid*[®] (agent non autorisé en France).

³⁹⁰ Tolérance appliquée : vérification d'au moins 90 % des lésions prises en compte dans les estimations diagnostiques.

Tableau 31. Motifs de non-inclusion des essais examinés sur publication *in extenso*.

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Brunel <i>et al.</i>	(324)	Test à évaluer hors champ (évaluation de l'élastographie en se référant parfois à l'ECUS).
Dietrich <i>et al.</i>	(11)	Test à évaluer hors champ (analyse incomplète des phases d'ECUS).
Taimr <i>et al.</i>	(343)	Critère hors champ (analyse descriptive des modifications à l'ECUS, sans sensibilité estimée).
van den Esschert <i>et al.</i>	(344)	Schéma hors champ (revue narrative sans résultats diagnostiques originaux).
Wu <i>et al.</i>	(346)	Test à évaluer hors champ (analyse quantitative d'ECUS).
Bartolotta <i>et al.</i>	(322)	Critère hors champ (analyse descriptive des modifications à l'ECUS, sans sensibilité estimée).
Bartolotta <i>et al.</i>	(141)	Référence hors champ (près d'un tiers des HNF caractérisés à partir d'un scanner).
Bhayana <i>et al.</i>	(323)	Test à évaluer hors champ (analyse incomplète des phases d'ECUS).
Ding <i>et al.</i>	(326)	Référence hors champ (près de la moitié des HNF possiblement caractérisés à partir d'un scanner).
Gorur <i>et al.</i>	(329)	Population hors champ (cas clinique).
Huang-Wei <i>et al.</i>	(331)	Test à évaluer hors champ (analyse quantitative d'ECUS).
Huang-Wei <i>et al.</i>	(332)	Test à évaluer hors champ (analyse quantitative d'ECUS).
Lee <i>et al.</i>	(334)	Test à évaluer hors champ (prise en compte de la phase post-vasculaire après injection de Sonazoid®).
Li <i>et al.</i>	(335)	Population hors champ (présélection ciblant certaines modifications à l'ECUS).
Liu <i>et al.</i>	(336)	Test à évaluer hors champ (analyse incomplète des phases d'ECUS).
Piscaglia <i>et al.</i>	(339)	Référence hors champ (près des deux tiers des HNF caractérisés à partir d'un scanner).
Ungermann <i>et al.</i>	(140)	Critère hors champ (analyse descriptive des modifications à l'ECUS, sans sensibilité estimée).
Dong <i>et al.</i>	(327)	Population hors champ (sélection de lésions n'impliquant pas de HNF).
Garcovich <i>et al.</i>	(328)	Population hors champ (sélection de lésions n'impliquant pas de HNF).
Gregory <i>et al.</i>	(330)	Population hors champ (sélection de lésions n'impliquant pas de HNF).
Laumonier <i>et al.</i>	(333)	Population hors champ (sélection de lésions n'impliquant pas de HNF).

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Manichon <i>et al.</i>	(337)	Population hors champ (sélection de lésions n'impliquant pas de HNF).
Ricci <i>et al.</i>	(341)	Population hors champ (sélection de lésions n'impliquant pas de HNF).
Wang <i>et al.</i>	(345)	Population hors champ (sélection de lésions n'impliquant pas de HNF).
Zhu <i>et al.</i>	(347)	Critère hors champ (sensibilité d'ECUS non estimée).
Kang <i>et al.</i>	(348)	Critère hors champ (sensibilité d'ECUS non estimée).
Myers <i>et al.</i>	(349)	Schéma hors champ (revue narrative sans résultats diagnostiques originaux).
Vidili <i>et al.</i>	(350)	Test à évaluer hors champ (ECUS prise pour partie comme référence).
Sirli <i>et al.</i>	(105)	Doublon déjà pris en compte (125).
He <i>et al.</i>	(351)	Référence hors champ (part non définie et possiblement > 75 % des HNF caractérisés à partir d'un scanner).

► Validité des essais diagnostiques ciblant la capacité de l'ECUS à caractériser les hyperplasies nodulaires focales (HNF)

• La validité des essais sélectionnés a été appréciée à l'aide de la grille du QUADAS 2³⁹¹ (84, 92, 95) (tableau 32).

Tableau 32. Critères de jugement appliqués pour juger la validité des essais inclus (QUADAS-2).

Domaine 1 : processus de sélection	
Risque de biais	
1.1/ Les sujets ont-ils été inclus de manière consécutive ?	- oui : caractère consécutif des inclusions indiqué par les auteurs ou déduit de la description publiée du processus de sélection ; - non : caractère non consécutif des inclusions indiqué par les auteurs ou déduit de la description publiée du processus de sélection ; - incertain : critère non renseigné ou imprécisément décrit.
1.2/ Le schéma d'essai diffère-t-il de celui de type cas-témoin ou d'une série rétrospective de cas ?	- oui : nature (maligne vs bénigne) et/ou type histologique des lésions incluses non systématiquement préétabli avant inclusion ; - non : nature (maligne vs bénigne) et/ou type histologique des lésions incluses systématiquement préétabli avant inclusion ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
1.3/ Des sujets ou lésions ont-ils été écartés de l'inclusion de manière inappropriée ?	- oui : les sujets ou lésions éligibles non inclus³⁹² pour des motifs liés à l'ECUS représentent moins de 10 % des effectifs retenus dans les estimations diagnostiques ; - non : les sujets ou lésions non inclus pour des motifs liés à l'ECUS représentent plus de 10 % des effectifs pris en compte dans les estimations diagnostiques ; - incertain : critère non renseigné ou imprécisément décrit.
Applicabilité	
1.4/ Les lésions prises en compte n'ont pas été présélectionnées en fonction de caractéristiques de taille, localisation ou apparence échographique ?	- oui : sélection non conduite en fonction de caractéristiques préétablies ; - non : sélection fonction de caractéristiques préétablies ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
Domaine 2 : tests à évaluer (ECUS)	
Risque de biais	
2.1/ Les examens d'ECUS ont-ils été interprétés en insu de la caractérisation de référence ?	- oui : interprétation en insu systématique ; - non : interprétation sans insu systématique ; - incertain : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.
2.2/ Les types lésionnels ont-ils été caractérisés à partir de critères d'ECUS préétablis ?	- oui : combinaison explicite de critères fixés avant essai pour chaque type lésionnel ; - non : critères optimisés à partir des résultats d'ECUS observés ; - incertain : critères non renseignés ou imprécisément décrits.

³⁹¹ QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies.

³⁹² Il est attendu que les lésions ou sujets non inclus le soient pour des motifs indépendants des performances d'ECUS (sujets non consentants, contre-indication à l'un des examens, ...).

Applicabilité

2.3/ Les examens d'ECUS pouvaient-ils être qualifiés de « non concluants » ?

- **oui** : examens pouvant être qualifiés de non concluants ;
- **non** : examens ne pouvant pas être qualifiés de non concluants (dichotomisation forcée) ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

2.4/ Les estimations diagnostiques d'ECUS sont-elles issues d'interprétations réalisées par un seul lecteur ?

- **oui** : examens interprétés par un lecteur ;
- **non** : examens interprétés à partir d'un consensus de lecteurs ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

Domaine 3 : examens de référence

Risque de biais

3.1/ La nature lésionnelle a-t-elle été caractérisée à partir d'une référence adéquate (AFEF, 2020) ?

- **oui** : caractérisation des lésions par analyse histologique ou à partir de critères typiques à l'IRM-Gd pour les HNF avec suivi ≥ 6 mois ;
- **non** : > 50 % des adénomes hépatocellulaires non caractérisés par analyse histologique ; > 50 % des HNF caractérisées sans suivi ;
- **incertain** : autres cas de figure.

3.2/ Les observations d'ECUS ont-elles été écartées de la caractérisation de référence³⁹³ ?

- **oui** : caractérisation lésionnelle de référence indépendante des observations d'ECUS ;
- **non** : caractérisation de référence issues uniquement des observations d'ECUS dans plus de 10 % des cas ;
- **incertain** : autres cas de figure.

Applicabilité

3.3/ Les critères exigés à l'IRM-Gd (nature et association requise) pour caractériser définitivement les lésions de HNF ou AH ont-été détaillés ?

- **oui** : critères détaillés (nature et association requise) ;
- **non** : critères optimisés à partir des observations réunies ;
- **incertain** : autres cas de figure.

DOMAINE 4 : CONDUITE D'ESSAI

Risque de biais

4.1/ Un délai approprié³⁹⁴ a-t-il séparé l'ECUS des examens de référence pris en compte ?

- **oui** : examens distants d'au plus trois mois ;
- **non** : examens distants de plus trois mois ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

³⁹³ La prise en compte de l'ECUS pour la caractérisation de référence conduirait à un risque de biais d'incorporation (i.e., prise en compte du résultat du test évalué pour établir le classement diagnostique de référence).

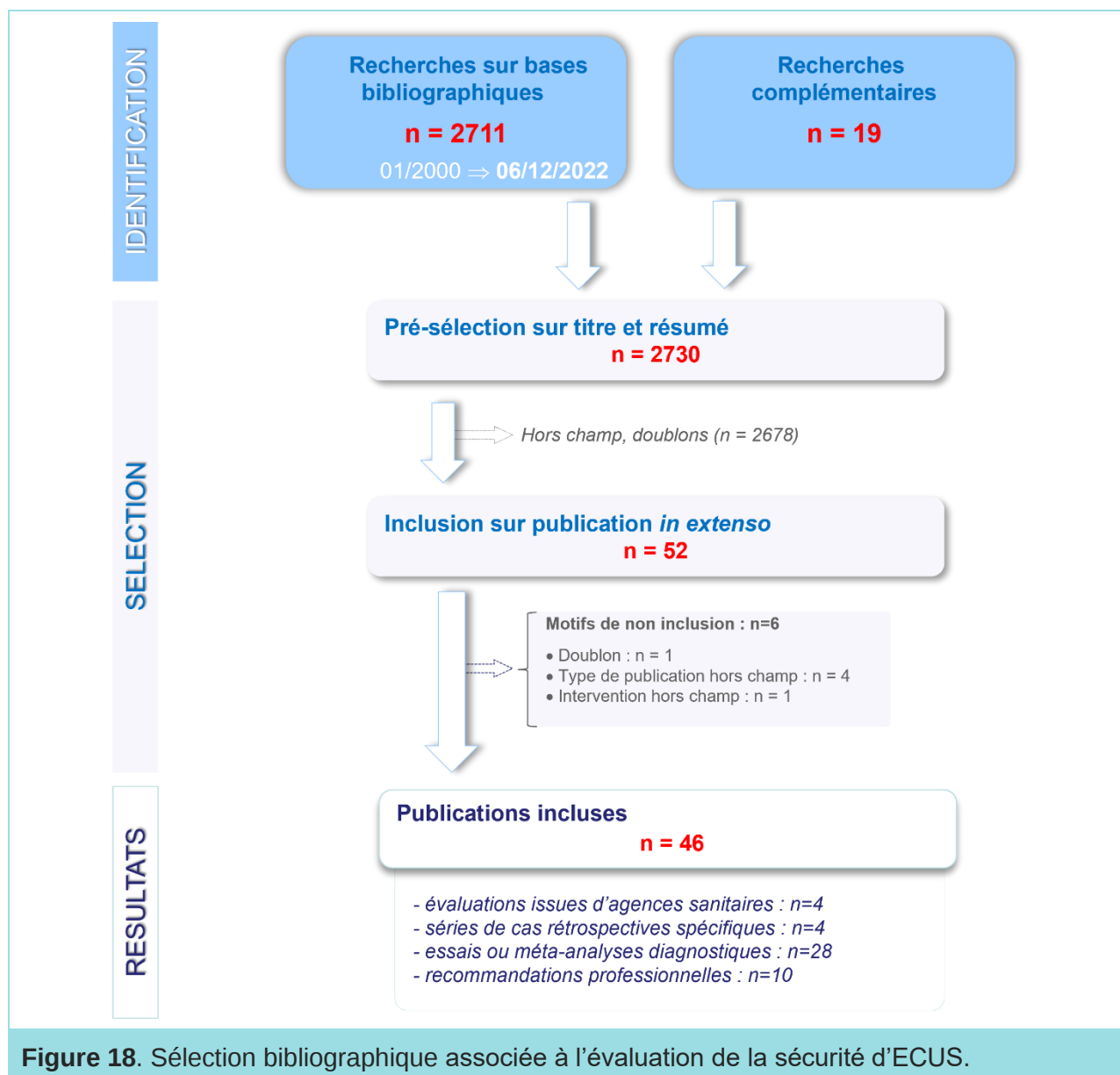
³⁹⁴ Le délai pris en compte a été fixé lors du cadrage en accord avec les experts professionnels consultés.

Tableau 33. Risques de biais et réserves d'applicabilité exprimés par domaine du QUADAS-2.

	Domaine 1		Domaine 2		Domaine 3		Dom. 4
	Biais	Applicabilité	Biais	Applicabilité	Biais	Applicabilité	Biais
Bertin <i>et al.</i> (2014)	✖	✔	?	✖	?	✔	✔
Denis de Senneville <i>et al.</i> (2020)	✖	✔	✖	✖	?	?	?
Kim <i>et al.</i> (2008)	✖	✔	?	✖	✔	?	✖
Kong <i>et al.</i> (2015)	✖	✔	?	✖	✔	-	✔
Lin <i>et al.</i> (2007)	✖	?	?	?	?	-	?
Negrao de Figueiredo <i>et al.</i> (2020)	✖	✖	✖	✔	?	?	✔
Pei <i>et al.</i> (2013)	✖	✖	?	✖	✔	✔	?
Roche <i>et al.</i> (2015)	✖	✔	?	✖	✔	?	?
Soussan <i>et al.</i> (2010)	✔	?	✔	✔	?	?	✔
Wang <i>et al.</i> (2013)	✖	✔	?	?	✔	-	?

Symboles utilisés : ✔, risque de biais ou réserve d'applicabilité faible / ?, risque de biais ou réserve d'applicabilité incertain / ✖, risque de biais ou réserve d'applicabilité élevé.

Annexe 7. Evaluation de la sécurité de l'ECUS



► Liste et motif de non-inclusion des publications examinées *in extenso*

Tableau 34. Liste des publications examinées *in extenso* et des motifs associés de non-inclusion.

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Torzilli et al.	(352)	Doublon (reprise des résultats de l'analyse conduite en 2004 par l'EMA).
Solivetti et al.	(353)	Type de publication hors champ (cas clinique).
Ionescu et al.	(354)	Type de publication hors champ (cas clinique).
Levano et al.	(355)	Type de publication hors champ (cas clinique).
Chou et al.	(356)	Intervention hors champ (ECUS impliquant le Sonazoïde et non le SonoVue®).
Coudray et al.	(357)	Type de publication hors champ (cas clinique).

Annexe 8. Aspects organisationnels

• **Amendement apporté au protocole.** Les critères définis lors du cadrage avec les professionnels prévoyaient de ne sélectionner que les essais dont les sujets présentaient des nodules hépatiques détectés de façon fortuite en l'absence de cirrhose ou de cancer (contexte cible de ce rapport) et le cas échéant que des enquêtes de pratique françaises. À défaut de publication répondant à ces critères, il a été décidé, comme pour l'évaluation de l'intérêt diagnostique d'ECUS, d'élargir la sélection aux essais ayant recouru au recrutement de populations mixtes (nodules détectés de façon fortuite ou lors du suivi de cirrhose et/ou de cancer) ainsi qu'aux enquêtes de pratique de toute nationalité. Cet amendement permet de s'adapter à l'absence de données françaises et reflète au plus large l'état des connaissances acquises ; il expose en contrepartie à une difficulté accrue de jugement de l'applicabilité des données ainsi réunies qui ne seront pas spécifiques du contexte médical ciblé ni le reflet des pratiques françaises au centre des préoccupations de ce rapport.

► Motifs de non-inclusion des essais examinés sur publication *in extenso*

IRM-Gd : IRM multiphasique avec injection de gadolinium / HNF : hyperplasie nodulaire focale

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Martie <i>et al.</i>	(306)	Population hors champ (sélection rétrospective de lésions bénignes).
Catalano <i>et al.</i>	(358)	Population hors champ (48 % des lésions décrites hors champ de la caractérisation initiale).
Sirli <i>et al.</i>	(234)	Publication hors champ (essai médico-économique sans donnée originale, doublon partiel d'un essai publié la même année (231)).
Sporea <i>et al.</i>	(231)	Population hors champ (près de 25 % des lésions hors champ de la caractérisation initiale).
Romanini <i>et al.</i>	(272)	Publication hors champ (essai médico-économique sans donnée originale).
Rettenbacher <i>et al.</i>	(359)	Publication hors champ (revue narrative).
Won <i>et al.</i>	(360)	Critère hors champ (enquête de pratique sans critère organisationnel).
Giesel <i>et al.</i>	(361)	Publication hors champ (essai médico-économique sans donnée originale).
Faccioli <i>et al.</i>	(362)	Publication hors champ (essai médico-économique sans donnée originale).

Annexe 9. Enjeux patients associés à l'ECUS

► Liste et motif de non-inclusion des publications examinées in extenso

Tableau 35. Liste des publications examinées *in extenso* et des motifs associés de non-inclusion.

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
<i>Tranquart et al.</i>	(226)	<i>Population hors champ (inclusion en contexte de suivi de cancer ou de cirrhose)</i>
<i>Catalano et al.</i>	(358)	<i>Critères hors champ (absence de critères patients).</i>
<i>Deng et al.</i>	(363)	<i>Critères hors champ (absence de critères patients).</i>

Annexe 10. Conditions de réalisation de l'ECUS

► Formation de l'opérateur : recommandations émises par l'EFSUMB

- Ces recommandations, reproduites ici dans leur intégralité, sont publiées sur le site de l'EFSUMB (197, 198).

"MINIMUM TRAINING REQUIREMENTS FOR THE PRACTICE OF MEDICAL ULTRASOUND IN EUROPE Appendix 14: (CEUS) CONTRAST ENHANCED ULTRASOUND

- This curriculum is intended for physicians who perform CEUS scans in a clinical setting.
- The curriculum includes standards for theoretical and practical skills. Standard skills are graded into 3 levels based on experience and difficulty of the scan or procedure.

Level 1 Training and Practice

- In accordance with EFSUMB's Minimal US Training Recommendations, there are three levels of practice of conventional US. Minimum level 2 is recommended before beginning to learn the practice of CEUS. Minimum level 3 is recommended before teaching the practice of CEUS.
- Whilst it would be unrealistic to expect every speciality group in every European country to agree upon the precise definitions of the levels of practice, it is hoped that certain principles concerning CEUS examination and documentation techniques may be accepted. Recommendations for the minimum training requirements for CEUS can then be based on these principles.

Level 2 Knowledge Base

- The training requisite to this level of practice would be gained during a period of sub-speciality training lead by a level 3 capable CEUS examiner, eventually at an especially appointed CEUS training centre, including bedside practical supervision and off-line screen diagnostic discussions.
- Practice of CEUS at this level requires the following abilities:
 - basic knowledge about contrast agents available in Europe
 - in-depth knowledge and understanding of the technology of ultrasound equipment for contrast imaging
 - indications and contraindications for the use of CA
 - artifacts linked to the use of CA
 - to be prepared for the rare advent of an allergoid reaction caused by the CA
 - to understand the effect on the CA used by exposure to ultrasound
 - knowledge about different ways for application of CA
 - to understand the degradation of the CA over time following injection
 - to acquire cine clips of the target area in a systematic manner, instantly adjusted to findings in all diagnostic relevant phases
 - to assess the technical quality and dependability of the exam
 - to recognize and correctly diagnose most pathology of the target lesion or area

- to recognize when the clinical situation or technical conditions of instrumentation require a more experienced practitioner and/or technically superior environment
 - to recognize when you have insufficient knowledge and a referral to a more experienced practitioner is required
 - knowledge of the composition of pharmacological dynamics, pharmacological kinetics and dynamics in Europe.
- After proper education the trainee is able to:
 - perform a thorough ultrasound CEUS examination of the liver and/or kidney according to the present EFSUMB Minimum Requirements including documentation of appropriate cine loop storage during all relevant contrast phases
 - recognise focal lesions and vascular disorders and be proficient in identifying appropriately the conditions for CEUS investigation.
 - recognise effect of treatment by CEUS
 - write an appropriate report
 - critically compare CEUS findings to other imaging modalities (CT, MRI, PET).

Level 3 Training and Practice

- This is an advanced level of practice and it is desirable:
 - to give off-line second opinions on exams by level 2 CEUS practitioners
 - to perform technically difficult CEUS exams referred by level 2 examiners
 - to perform specialized CEUS examinations
 - to perform advanced CEUS-guided invasive procedures
 - to conduct substantial research in CEUS
 - to teach CEUS at all levels
 - to be aware of and to pursue developments in CEUS.

General recommendations

- For each level of ultrasound practice, national and/or European speciality groups should formulate a detailed syllabus with comprehensive recommendations for necessary amounts of practical experience (target numbers) including cine documentation. The documentation of systematically acquired cine clips facilitates off-line assessment of the trainee's practical and diagnostic qualifications, with adjustment of the required training period in the individual case
 - examinations should encompass the full range of pathological conditions of the liver and/or kidney
 - trainees should attend an appropriate theoretical course before starting practical work. Training phase at the clinical site of level 3 CEUS centre
 - training at level 2 should be supervised by a CEUS experienced practitioner over a time that should be defined by the national societies
 - a log book listing of the types of examinations undertaken should be kept
 - during the course of training the competency assessment sheet (see CEUS Recommendation Appendix 1) should be completed as this will determine in which area(s) the trainee can practice independently

- appropriate documentation of cine loops. Documented cine loops with pathological findings including a written report should be sent to a level 3 site for re-evaluation.
- For a more detailed outline of CEUS technique, tips and tricks look at CEUS Recommendation Appendix 2.

Maintenance of skills

- Having been assessed as competent to practice there will be a need for continued medical education (CME) and continued professional development (CPD) and maintenance of practical skills.
- Practitioners should:
 - after the practical training period it is recommended to get a second opinion on a CEUS examination by communicating with a level 3 site on the basis of stored cine loops for example via internet
 - include CEUS in their ongoing continued medical education (CME)
 - participate in multidisciplinary meetings
 - keep up to date with relevant literature.
- Whilst every attempt has been made to provide accurate and useful information, neither EFSUMB nor members of EFSUMB nor other persons or institutions contributing to the formation of these guidelines make any warranty, express or implied, with regard to accuracy, omissions and usefulness of the information herein. Furthermore, the same parties do not assume liability with respect to the use, or subsequent damages resulting from the use of the information contained in these guidelines”.

Annexe 11. Recommandations professionnelles

Recommandations de l'AFEF (2020 ; (17))

• Les recommandations ciblent « le diagnostic et le suivi non-invasif d'une tumeur bénigne du foie ». Chacune de ces recommandations a été gradée par une lettre et un chiffre ; la lettre représente le niveau de preuve de la recommandation (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).

Angiome hépatique (accords forts)

- L'échographie hépatique permet de faire le diagnostic d'angiome pour les nodules de moins de 3 cm, sans hépatopathie sous-jacente, sans antécédent de cancer (C1).
- Dans les autres cas, l'IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium est l'examen de référence pour le diagnostic non-invasif (C1).
- La surveillance d'un angiome hépatique typique chez un patient sans cirrhose n'est pas nécessaire (C1).

Hyperplasie nodulaire focale (accords forts)

- L'IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium est l'examen de référence pour le diagnostic non-invasif d'hyperplasie nodulaire focale (C1).
- **L'échographie de contraste peut être utilisée pour le diagnostic non-invasif d'hyperplasie nodulaire focale devant une lésion de petite taille** (inférieure à 3 cm) (C1).
- L'IRM hépatique avec produit de contraste hépato-biliaire doit être effectuée si tous les critères pour le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale ne sont pas présents à l'IRM sans et avec injection de gadolinium (C1).
- La surveillance d'une hyperplasie nodulaire focale typique n'est pas nécessaire (C1).

Adénome hépatique (accords forts)

- Même si l'histologie est l'examen de référence pour le diagnostic d'adénome hépatocellulaire, dans certains cas, un diagnostic non-invasif d'adénome hépatocellulaire inactivé HNF1A par IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium peut être proposé en réunion de concertation pluridisciplinaire (C2).
- Une surveillance radiologique est nécessaire pour les adénomes hépatocellulaires ne nécessitant pas de traitement (C2).
- La modalité et la durée de la surveillance doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (D2).

Kyste biliaire simple du foie (accords forts)

- L'échographie hépatique est suffisante pour le diagnostic de kyste biliaire simple si l'imagerie est typique et le patient asymptomatique (C1).
- Quel que soit l'examen d'imagerie, la présence de septa, fenestration, calcification, d'un contenu hétérogène ou d'une paroi irrégulière doit faire suspecter un diagnostic différentiel et doit nécessiter un avis spécialisé (C1).

- La surveillance d'un kyste biliaire simple chez un patient asymptomatique n'est pas nécessaire (C1).

Ponction biopsie hépatique

- La ponction-biopsie en foie tumoral et non tumoral doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée si l'imagerie n'est pas typique d'angiome ou d'hyperplasie nodulaire focale (C1).
- Il n'y a pas de place pour la ponction-biopsie hépatique, ni pour la ponction du kyste dans le diagnostic de kyste biliaire simple (C1).
- L'histologie (associée à l'immunohistochimie) (biopsie ou pièce chirurgicale) est la référence pour le diagnostic d'adénome hépatocellulaire, même si, dans certains cas, un diagnostic non-invasif par IRM d'adénome hépatocellulaire inactivé HNF1A peut être proposé. La réalisation d'une ponction-biopsie en foie tumoral et non tumoral doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée (C1).

Recommandations détaillées de l'EASL (2016 ; (19))

- Sont analysées ici les « Recommandations de pratique clinique de l'EASL sur la prise en charge des tumeurs bénignes du foie ».
- Gradations utilisées (adaptées du système *GRADE*)
 - Niveau de preuve : I : études contrôlées, randomisées ; II-1 : études contrôlées sans randomisation ; II-2 : études analytiques de cohorte ou cas-témoins ; II-2 : études de plusieurs séries chronologiques, expériences importantes non contrôlées ; III : opinions des experts, épidémiologie descriptive
 - Grade de recommandation
 - « 1 » : recommandation forte (les facteurs influençant la force de la recommandation incluaient la qualité de la preuve, les résultats présumés importants pour le patient et le coût)
 - « 2 » : recommandation plus faible (en présence d'une variabilité dans les choix et données ou d'une incertitude, une recommandation faible est retenue) ; recommandations plus incertaines (en présence d'un coût ou consommation de ressources plus élevés).

Hémangiomes hépatiques

- Chez les patients ayant un foie normal ou sain, une lésion hyperéchogène est probablement un hémangiome hépatique. Avec des caractéristiques radiologiques typiques (hyperéchogène homogène, bien limité, renforcement postérieur et absence de signe du halo) pour une lésion de moins de 3 cm, l'échographie est suffisante pour établir le diagnostic (niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1).
- **Chez les patients suivis en oncologie ou chez ceux présentant une maladie hépatique sous-jacente, l'imagerie avec injection de produit de contraste (CEUS, TDM ou IRM) est nécessaire** (niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1).
- Le diagnostic par l'imagerie avec injection de produit de contraste est établi sur la base d'un profil vasculaire typique caractérisé par un rehaussement périphérique et en mottes à la phase artérielle suivi d'un rehaussement central à la phase tardive. L'IRM fournit des informations supplémentaires sous la forme d'un signal au niveau de la lésion sur les séquences pondérées en T1 et en T2 et des séquences de diffusion (niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1).

- Compte tenu de son évolution bénigne, le suivi en imagerie n'est pas indiqué en cas d'hémangiome typique (niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1).
- La grossesse et les contraceptifs oraux ne sont pas contre-indiqués (niveau de preuve III, grade de recommandation 2).
- Une prise en charge conservatrice est indiquée pour les cas typiques (niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1).
- En présence d'un syndrome de Kasabach-Merrit, de lésions augmentant de taille ou de lésions symptomatiques par compression – se référer à une RCP des tumeurs bénignes du foie (niveau de preuve III, grade de recommandation 1).

Hyperplasie nodulaire focale

- **L'ECUS, la TDM ou l'IRM CEUS permettent de poser le diagnostic d'une HNF avec près de 100 % de spécificité quand les critères radiologiques typiques sont combinés entre eux** (niveau de preuve II-2, grade recommandation 1).
- **L'imagerie par IRM a la performance diagnostique globale la plus élevée. L'ECUS a la précision diagnostique la plus élevée en cas d'HNF inférieure à 3 cm** (niveau de preuve II-2, grade recommandation 1).
- Le suivi n'est pas nécessaire en cas de lésion typique d'HNF à moins d'une maladie vasculaire hépatique sous-jacente (niveau de preuve III, grade recommandation 2).
- Le traitement n'est pas recommandé (niveau de preuve II-3, grade de recommandation 2).
- Si l'imagerie est atypique ou si le patient est symptomatique, il faut référer le dossier à une MDT experte sur les tumeurs bénignes du foie (niveau de preuve III, grade de recommandation 1).

Adénome hépatocellulaire

- L'IRM est supérieure à toutes les autres modalités d'imagerie et permet de définir le sous-type de l'AH dans près de 80 % des cas compte tenu de ses propriétés intrinsèques de détection des tissus graisseux et vasculaires (niveau de preuve II-2, grade de recommandation 1).
- L'identification d'un AH associé à une mutation HNF-1 α ou d'un l'AH inflammatoire est possible en imagerie par IRM avec une spécificité de > 90 %. En revanche, l'identification d'un AH avec activation de la β -caténine et sa distinction avec un AH inclassé ou un carcinome hépatocellulaire ne sont possibles par aucune technique d'imagerie (niveaux de preuve II-2, grade 1).
- Les décisions thérapeutiques sont prises sur la base des paramètres suivants : le sexe, la taille et le profil de progression (niveau de preuve III, grade 2).
- Une fois le diagnostic d'AH posé, les changements des habitudes de vie telles que l'arrêt de la CO et la perte de poids doivent être conseillés aux patients (niveau de preuve II-2, grade 1).
- La résection de l'AH est recommandée indépendamment de la taille chez les hommes et dans tous les cas de mutation démontrée de la β -caténine (niveau de preuve II-3, grade 2).
- Chez les femmes, une période de six mois d'observation après les modifications des habitudes de vie est conseillée et la résection est indiquée en cas de lésion d'une taille égale ou supérieure à 5 cm et en cas d'augmentation continue de la taille (niveau de preuve II-3, grade 2).
- Chez les femmes, les lésions de moins de 5 cm doivent être réévaluées à un an puis tous les ans par imagerie (niveau de preuve III, catégorie de recommandation 2).

- Un AH hémorragique avec instabilité hémodynamique doit être traité par embolisation et la lésion résiduelle visible sur l'imagerie de suivi est une indication de résection (niveau de preuve III, catégorie de recommandation 2).

Principales recommandations détaillées de l'EFSUMB (2020 ; (67))

Differences between CEUS and other contrast-enhanced imaging modalities (CECT, CEMRI)

- **CEUS is recommended in patients with inconclusive findings at CT or MR imaging** (LoE 2, strong recommendation);
- **CEUS should be considered as first contrast imaging modality in patients with renal insufficiency** (LoE 5, strong recommendation).

Characterization of FLL in the non-cirrhotic liver

- **CEUS is recommended as the first-line imaging technique for the characterization of incidentally detected, indeterminate FLL³⁹⁵ at US in patients with non-cirrhotic liver and without a history or clinical suspicion of malignancy** (LoE 1, strong recommendation);
- **CEUS is recommended for the characterization of FLL in the non-cirrhotic liver in patients with inconclusive findings at CT or MR imaging (LoE 2, strong recommendation) and is suggested if biopsy of the FLL was inconclusive** (LoE 5, weak recommendation);
- **CEUS is recommended to characterize FLL in the non-cirrhotic liver if both CT and MR imaging are contraindicated** (LoE 5, strong recommendation);
- **If CEUS has definitively characterized a benign FLL, further investigations are not recommended to confirm the diagnosis** (LoE 1, strong recommendation);
- **CEUS can be used to characterize hepatic abscess in the appropriate clinical setting** (LoE 2, weak recommendation).

Recommandations émises par la SFR (Guide de bon usage des examens d'imagerie, 2013 ; (60))

Situation clinique : lésion hépatique de découverte fortuite en échographie – caractérisation

- IRM abdominale (recommandation : indiqué ; grade B) : examen de première intention permettant dans la majorité des cas la caractérisation lésionnelle.
- **Échographie de contraste du foie (recommandation : indiqué ; grade B) : possible en première intention au décours de l'échographie ayant découvert la lésion.**
- Scanner hépatique (recommandation : indiqué seulement dans des cas particuliers ; grade B) : Performances inférieures à l'IRM et examen irradiant. Réservé uniquement en cas de contre-indication à l'IRM et d'échographie de contraste non accessible.

³⁹⁵ FLL : focal liver lesion.

Annexe 12. Expertise professionnelle recueillie durant évaluation

A/ Modalités de recueil d'expertise

Principes

• Un rapport provisoire comprenant l'analyse factuelle menée par la HAS en conformité avec le cadrage publié a été adressé aux experts. Ce rapport a été accompagné d'un questionnaire comprenant des questions ouvertes ainsi que des affirmations soumises à cotation. Cette consultation a permis aux experts d'exprimer leur opinion sur chaque champ évalué ; ils ont pu ainsi préciser les recommandations publiées et interpréter les faits analysés en les replaçant notamment en contexte de pratique française (exhaustivité, représentativité, validité, taille d'effet). Une période de trois mois a été consacrée à cette consultation (juillet-septembre 2022).

Méthode de cotation appliquée

• La méthode de cotation utilisée lors d'évaluation d'actes ne recherche pas un consensus mais vise à optimiser le recueil de l'avis d'experts afin d'établir s'il existe à l'échelle collective un accord, un désaccord ou une incertitude prédominante pour des aspects clés d'évaluation. La cotation en un seul tour est à ce titre privilégiée et elle est interprétée à partir de règles proches de celles du consensus formalisé³⁹⁶ (HAS, 2015).

• Chaque affirmation soumise à cotation a été associée à une échelle discrète graduée de 1 à 9 permettant à chaque expert de juger cette affirmation « totalement appropriée » (valeur 9), « totalement inappropriée » (valeur 1) ou « incertaine » (valeur 5) ; les valeurs 2 à 8 ont permis quant à elles d'exprimer l'ensemble des jugements intermédiaires possibles. Chaque expert pouvait ainsi exprimer son accord avec l'affirmation formulée au travers des valeurs 7 à 9, son incertitude au travers des valeurs 4 à 6 et son désaccord au travers des valeurs 1 à 3. A ces valeurs s'ajoutait une possibilité de réponse « sans opinion » que les experts ne devaient privilégier qu'en dernier recours lorsqu'ils estimaient que l'affirmation à coter dépasse leur champ de compétence (cf. 1.6). Chaque expert ne devait choisir en définitive qu'une seule des réponses possibles³⁹⁷.

• Après réception de l'ensemble des expertises, chaque affirmation soumise à cotation a été interprétée sous les conditions suivantes :

- il existe au plus une valeur manquante³⁹⁸ si moins de dix experts ont répondu ou au plus deux au-delà de dix experts sinon la cotation a été jugée impossible ;
- en l'absence de toute valeur manquante, une unique valeur extrême³⁹⁹ a pu être exclue ;
- pour chaque affirmation, il existe au moins six cotations émises après décompte des non-répondeurs⁴⁰⁰, des sans opinion⁴⁰¹ et de la valeur manquante ou extrême exclue.

³⁹⁶ [Haute Autorité de Santé - Recommandations par consensus formalisé \(RCF\) \(has-sante.fr\)](#)

³⁹⁷ Les cotations situées entre deux chiffres ou englobant deux chiffres ne sont en particulier pas acceptées.

³⁹⁸ Valeur manquante : « non-réponse à l'une des propositions alors que l'expert interrogé a rempli et transmis son questionnaire » (HAS, 2010).

³⁹⁹ Conformément à la méthode recommandation par consensus formalisé, une valeur minimale a été exclue si la médiane observée est supérieure à 5 ou une valeur maximale a été exclue si la médiane observée est inférieure ou égale à 5.

⁴⁰⁰ Un expert est considéré comme « non-répondeur » lorsqu'interrogé après avoir accepté de participer à l'évaluation, cet expert ne répond à aucune question ; ces non-répondeurs sont exclus de l'analyse.

⁴⁰¹ Les experts répondant à une affirmation soumise à cotation en indiquant « sans opinion » (en premier lieu lorsque l'affirmation concernée sort à leur sens de leur périmètre d'expertise) ne sont pas considérés comme valeurs manquantes. Cette règle s'applique à l'évaluation d'actes qui implique une expertise collective pluridisciplinaire.

• Pour refléter l'avis collectif des experts consultés, **chaque affirmation soumise à cotation a alors été jugée appropriée, inappropriée ou incertaine** en fonction des règles suivantes d'interprétation :

COTATIONS			CONCLUSIONS ÉMISES	
<i>nombre</i>	<i>médiane</i>	<i>étendue</i>	<i>Définition du niveau d'accord entre experts</i>	<i>Qualification de l'affirmation</i>
≥ 6	≥ 7	7-9	<i>accord fort</i>	Appropriée
		5-9	<i>accord relatif</i>	
≥ 6	≤ 3	1-3	<i>accord fort</i>	Inappropriée
		1-5	<i>accord relatif</i>	
≥ 6	[3,5 – 6,5]	4-6	<i>accord fort</i>	Incertaine
	autres cas de figure		<i>désaccord</i>	

B/ Retranscription intégrale des réponses apportées au questionnaire par les experts professionnels consultés

1) Contexte, périmètre, méthode	p 161
2) Intérêt diagnostique de l'ECUS	p 162
3) Sécurité de l'ECUS	p 174
4) Enjeux organisationnels liés à l'ECUS	p 179
5) Préférences et attentes des patients	p 181
6) Conditions générales de réalisation	p 184
7) Indications et populations cible	p 196
8) Observations générales	p 202

1) Contexte, périmètre, méthode

1.1	Avez-vous des commentaires à apporter aux deux premières parties de contexte et de méthode qui reprennent les éléments validés lors du cadrage ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Le texte est très clair. Les figures sont très lisibles. Voici des commentaires mineurs Oui. - Je ne suis pas que l'abréviation ECUS soit la plus adaptée. Je comprends l'analogie avec le CEUS anglais mais de quoi ECUS est-il l'acronyme ? Pourquoi pas EDEC ou EdC ou ECO (par exemple) ? - Préférer le terme « kyste hépatique » à « kyste biliaire » qui est impropre.
Expert 4	Non. Sous réserve des figures auxquelles je n'ai pas accès dans le dossier adressé.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Il aurait été intéressant d'accéder à la bibliographie portant sur la différence de performance diagnostic entre échographie abdominale standard et TDM non injecté sur la détection de lésion hépatique fortuite. En effet, le type, la prévalence, la répartition en fonction des localisations de ces lésions doivent varier entre ces deux modalités. Oui. Je n'ai pas observé (tableau 3) dans les analyses de sensibilité, une analyse en fonction de ces deux groupes : recrutement par échographie abdominale ou tomodensitométrie sans injection. Vraisemblablement que le manque de donnée sur patient issu d'un recrutement par TDM non injecté a conduit à ce choix. A priori, il est peu probable d'observer des différences, cependant si possible une vérification apporterait un plus.
Expert 11	Non.

2) Intérêt diagnostique de l'ECUS

2.1. Questions 1A et 2A d'évaluation : ECUS mise en œuvre en 2^{ème} ligne après imagerie non injectée non concluante lors de nodule détecté de façon fortuite chez un adulte sans cirrhose ni cancer connu

2.1.1	Avez-vous connaissance d'essais diagnostiques qui répondent aux critères de sélection formulés et qui n'auraient pas été identifiés dans le rapport ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Oui. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20069427/ <i>Note après consultation : ne présentant pas de sensibilité/spécificité de malignité, cette référence n'a pas pu être sélectionnée pour les deux premières indications (Q1, Q2) ; elle a pu en revanche être analysée dans la troisième indication (Q3).</i>
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

2.1.2	Avez-vous des compléments à apporter à l'analyse effectuée du contexte et de la validité des essais sélectionnés ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Oui. Il me semble que le cadre de la présente analyse est : lésions de découverte fortuite, pas de cancer et pas de maladie du foie. Je ne vois pas spécifiquement ce critère dans la méthode de recherche. Est-ce que cela a été appliqué, et est-ce que les études incluses ont été évaluées pour cela (excluant celles avec des patients cancéreux ou ayant une maladie chronique du foie) ? J'en doute à la vue des lésions incluses (beaucoup de cancers)
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

2.1.3	Avez-vous des commentaires à apporter aux résultats de méta-analyse ?	
<i>Expert 1</i>	Non.	
<i>Expert 2</i>	Non.	
<i>Expert 3</i>	Oui.	Cf. commentaire ci-dessus. Je ne pense pas que les études puissent permettre de répondre à la question dans le contexte de la découverte fortuite stricte. La surveillance d'une maladie du foie n'est pas une circonstance de découverte fortuite.
<i>Expert 4</i>	Non.	
<i>Expert 5</i>	Non.	
<i>Expert 6</i>	Non.	
<i>Expert 7</i>	Non.	
<i>Expert 8</i>	Non.	
<i>Expert 9</i>	Non.	
<i>Expert 10</i>	Non.	
<i>Expert 11</i>	Non.	

2.1.4	Les performances diagnostiques d'ECUS estimées dans la méta-analyse de la HAS vous semblent-elles refléter celles que vous observez en pratique ?	
<i>Expert 1</i>	Oui.	
<i>Expert 2</i>	Oui.	
<i>Expert 3</i>	Oui.	Mais ils ne reflètent pas le contexte de la découverte fortuite.
<i>Expert 4</i>	Oui.	En pratique clinique courante, le critère le plus important est la spécificité du caractère bénin de la lésion et encore plus la spécificité sur le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale. En effet, en cas de doute sur le caractère malin de la lésion, la balance bénéfice-risque est nettement en faveur de la biopsie hépatique. Lorsque le diagnostic d'adénome est suspecté, la balance bénéfice-risque pour différencier les adénomes à risque évolutif et les adénomes sans risque évolutif est également en faveur de la biopsie échoguidée afin d'avoir une analyse histologique fine et la recherche de mutations génétiques.
<i>Expert 5</i>	Oui.	
<i>Expert 6</i>	Sans opinion.	Pas de pratique de l'ECUS dans mon centre.
<i>Expert 7</i>	Oui.	
<i>Expert 8</i>	Sans opinion.	Hors champ de ma spécialité.
<i>Expert 9</i>	Sans opinion.	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
<i>Expert 10</i>	Incertain.	Le rôle du manipulateur d'électroradiologie (MERM) spécifiquement formé à l'échographie demeure l'acquisition. Par conséquent, je ne me prononcerai pas, bien qu'il semble exister une cohérence.
<i>Expert 11</i>	Sans opinion.	Le MERM en échographie ne participe pas au diagnostic médical.

2.1.5	Les capacités de caractérisation notamment des hyperplasies nodulaires focales (HNF) et des carcinomes hépatocellulaires (CHC) par ECUS sont associées à une hétérogénéité inter-essais majeure. Comment l'expliquez-vous et quelles conséquences pratiques en tirez-vous ?
<i>Expert 1</i>	<u>HNF</u> : l'hétérogénéité inter-essais pourrait s'expliquer par la taille de l'HNF comme cela est précisé dans le texte (lésion > 3 cm). Pour les suspicions d'HNF lésions > à 3 cm associée à un foie adjacent d'aspect normal, il semble pertinent de proposer une imagerie multiphasique en coupe : CT. <u>CHC</u> : l'hétérogénéité inter-essais pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité tumorale du CHC dépendant de son grade de différenciation avec une vascularisation tumorale variable ainsi que par un parenchyme hépatique adjacent de foie d'hépatopathie chronique. Pour les suspicions de CHC en général associé à un foie d'hépatopathie chronique en échographie, il faut réaliser un scanner multiphasique et non une ECUS.
<i>Expert 2</i>	<u>HNF</u> : le centrage et la qualité de l'examen doivent être parfaits pour affirmer l'HNF <u>CHC</u> : le profil typique avec hypervascularisation - lavage tardif est moins souvent retrouvé qu'en IRM et au scanner. Le lavage tardif est présent pour les lésions plus agressives, donc rarement pour les petites lésions.
<i>Expert 3</i>	<u>HNF</u> : inclusions de populations hétérogènes, inclusions de lésions typiques ou atypiques en imagerie en coupe. Inclusion de lésion de taille et localisation variables ; en pratique l'écho de contraste doit être réservée aux lésions restant indéterminées, échogènes, de taille inférieures à 30-35 mm. <u>CHC</u> : inclusion de populations trop hétérogènes, ayant ou pas une maladie du foie, et à des stades très variés ; l'écho de contraste doit être réservée aux patients ayant un risque élevé de CHC (cirrhose, VHB ou antécédent de CHC selon l'AASLD, ou seulement cirrhose selon l'EASL). Mélange également de patients inclus dans le cas de programme de dépistage ou pas.
<i>Expert 4</i>	<u>HNF</u> : cette hétérogénéité peut être liée à la taille du nodule : plus le nodule est petit, plus il est difficile de mettre en évidence la cicatrice centrale qui est le signe pathognomonique de l'HNF. <u>CHC</u> : il y a différents types de CHC avec des comportements vasculaires parfois différents. Il est plus difficile de conclure sur un foie cirrhotique très hétérogène, en particulier lorsqu'il s'agit de différencier un nodule dysplasique d'un CHC. L'aspect échographique sous-jacent du foie même non cirrhotique (par exemple, stéatose hétérogène) peut être source d'hétérogénéité des résultats également.
<i>Expert 5</i>	<u>HNF</u> : diamètre très hétérogènes des lésions dans les essais. L'ECUS n'a de valeur que pour les petites lésions. <u>CHC</u> : la place de l'ECUS n'est pour moi pas dans la caractérisation de malignité ou bénignité d'une lésion car cela est très bien fait par le scanner ou l'IRM bien faite qui apportent en plus un bilan d'extension de la maladie.
<i>Expert 6</i>	<u>HNF</u> : examen opérateur dépendant ; atypie de l'HNF ; courbe d'apprentissage de l'ECUS non exclue de l'analyse. <u>CHC</u> : examen opérateur dépendant ; atypie du CHC et notamment en termes d'hypervascularisation (caractère peu hypervasculaire de certains CHC ; zone de nécrose partielle ou totale (spontanée) du CHC) ; courbe d'apprentissage de l'ECUS non exclue de l'analyse ; caractère très fibreux des cholangiocarcinomes ; hétérogénéité de vascularisation intra-tumorale.
<i>Expert 7</i>	<u>HNF</u> : résultats très hétérogènes <u>CHC</u> : notion de temporalité, hétérogénéité des résultats
<i>Expert 8</i>	<u>HNF / CHC</u> : hors champ de ma spécialité.
<i>Expert 9</i>	<u>HNF / CHC</u> : hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
<i>Expert 10</i>	<u>HNF</u> : cicatrice centrale (sémiologie typique) parfois difficilement explorable <u>CHC</u> : probablement en lien avec le caractère pathologique du foie associé au CHC (stéatose ?). Défaut de formation et de pratique auprès de personnel non experts
<i>Expert 11</i>	<u>HNF / CHC</u> : sans opinion.

2.1.6	Validez-vous l'hypothèse considérant que 5 à 20 % des nodules hépatiques de découverte fortuite adressés à une ECUS de 2^{ème} ligne pourraient être malins ? <i>Cette hypothèse s'appuie notamment sur un essai français en tenant compte de son imprécision (large intervalle de pourcentages pris volontairement en compte). Cette hypothèse part au-delà du principe que le risque de malignité augmente après identification des kystes et angiomes typiques à l'imagerie non injectée de 1^{ère} ligne ; La probabilité de 5 à 20 % de malignité en 2^{ème} ligne est dès lors plus élevée que la prévalence attendue de lésions malignes en population générale (= probabilité de malignité en 1^{ère} ligne).</i>	
Expert 1	Oui.	Un examen de deuxième intention car la lésion n'est pas caractérisable avec l'échographie abdominale de 1 ^{ère} ligne augmente le risque de découverte de lésion maligne
Expert 2	Oui.	Plutôt < 10 %
Expert 3	Non.	99 % des lésions hépatiques de découverte en écho fortuite sont bénignes. 97 % si on prend en compte CT et IRM. Passer à 5 % ou même 20 % de malignité signifierait une extrême sélection de cas rares ou atypiques, ce qui n'est pas le cas en pratique clinique SI les critères de sélection de population, de contexte et de lésions sont respectés.
Expert 4	Incertain.	
Expert 5	Oui.	
Expert 6	Oui.	
Expert 7	Oui.	
Expert 8	Sans opinion.	Hors champ de ma spécialité.
Expert 9	Sans opinion.	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	Sans opinion.	Dans la pratique courante, le rôle du MERM n'est pas la caractérisation des lésions.
Expert 11	Sans opinion.	

2.1.7	Affirmation soumise à cotation « L'ECUS pourrait permettre de caractériser la nature bénigne et le type lésionnel d'une majorité des nodules hépatiques qui ont été détectés de façon fortuite à l'échographie chez des adultes sans cirrhose ni cancer (faible niveau d'évidence) ». <i>Cette affirmation synthétise les résultats de méta-analyse, les comparaisons directes entre l'ECUS et l'échographie abdominale et les modélisations mises en œuvre. L'utilisation du conditionnel et la précision faisant état de « faible niveau d'évidence » soulignent les réserves majeures auxquelles sont soumis ces résultats (risque élevé de biais, réserve majeure d'applicabilité (populations mixtes incluant une majorité de lésions malignes), hétérogénéité élevée des sensibilités de caractérisation de certains types lésionnels).</i>	
Expert 1	9	
Expert 2	8	
Expert 3	8	Elle pourrait en effet pour la très grande majorité des lésions, attendues que 99 % sont bénignes, que les kystes et les hémangiomes représentent l'immense majorité, et que les HNF sont également caractérisables dans un certain nombre de cas.

Expert 4	7	Je pense que le diagnostic de bénignité dépend du type lésionnel. Le but est de pouvoir confirmer les lésions absolument bénignes : kyste biliaire, angiome et HNF. Pour les lésions intermédiaires (adénomes), il est difficile de toute façon de se contenter de l'ECUS. C'est dans ce cas qu'il sera utile de discuter de la biopsie hépatique pour préciser le type d'adénome et son caractère évolutif potentiel. La formulation utilisée ici fait prévaloir la nature bénigne sur le type lésionnel, ce qui ne correspond pas à l'approche clinique pratique.
Expert 5	5	
Expert 6	7	
Expert 7	3	
Expert 8	5	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	9	La synthèse de la littérature et la pratique courante oriente vers cette conclusion.
Expert 11	Sans opinion	

2.1.8	Affirmation soumise à cotation <i>« Lors de tumeur hépatique détectée de façon fortuite chez l'adulte sans cirrhose ni cancer connu, l'ECUS pourrait induire une faible perte de chance diagnostique par rapport à l'IRM multiphasique et l'analyse histologique, en raison notamment de l'omission de la malignité d'une minorité de lésions (faible niveau d'évidence) ».</i> <i>Cette affirmation synthétise les résultats de méta-analyse, les comparaisons directes entre l'ECUS et l'IRM et les modélisations mises en œuvre. Elle reprend les mêmes réserves que celles détaillées pour l'affirmation 2.1.7.</i>	
Expert 1	8	La réserve est qu'il faut que le patient ait 1 lésion à caractériser ou au maximum 2 lésions, mais dès qu'il y a plus de deux lésions de découverte fortuite, il est préférable de faire un scanner multiphasique dans ce contexte.
Expert 2	8	L'écho de contraste ne peut se substituer à l'IRM qui devra être réalisée à un moment ou à un autre. Peut permettre de temporiser.
Expert 3	8	-
Expert 4	8	La phrase est vraie mais la dernière partie « en raison ... lésions » est un peu difficile à comprendre à la 1 ^{re} lecture. Cette remarque est un point de détail.
Expert 5	7	
Expert 6	7	
Expert 7	7	
Expert 8	6	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	7	La différence de performance diagnostic de l'ECUS sur les nodules malins, ainsi que l'hétérogénéité de diagnostic des CHC orientent vers une discrète perte de chance.
Expert 11	Sans opinion	

2.1.9	Affirmation soumise à cotation	
	« Lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte sans cirrhose ni cancer connu, l'ECUS pourrait présenter des performances de caractérisation comparables si ce n'est meilleures que celles du scanner multiphasique (faible niveau d'évidence) ». <i>Cette affirmation reprend les mêmes principes que ceux énoncés pour les affirmations 2.1.7 et 2.1.8. Elle tient compte en plus du fait que le scanner n'était pas la référence des types bénins dans les essais et que les écarts observés de sensibilité/spécificité entre ces modalités sont les plus importants mais demeurent pour autant peu nombreux (imprécis) et associés à des réserves majeures.</i>	
Expert 1	8	La limite est la caractérisation des adénomes hépatiques et de leurs sous-types.
Expert 2	6	La qualité de l'échographie avec contraste dépend de l'échographe utilisée, et de la profondeur de la lésion.
Expert 3	6	Il est difficile de répondre à cette question, le grand avantage de l'écho de contraste étant le caractère « temps réel ». Mais nous manquons de données.
Expert 4	7	En théorie, cette affirmation est justifiée lorsque le radiologue est expérimenté. Il ne faudrait pas que les lecteurs comprennent que l'ECUS peut remplacer le TDM multiphasique dans toutes les circonstances. Pour un radiologue peu expérimenté, le TDM est préférable à une ECUS
Expert 5	9	
Expert 6	7	Hétérogénéité inter essai majeur à prendre en compte, par ex pour la caractérisation des HNF.
Expert 7	7	
Expert 8	7	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	6	L'IRM demeure le gold standard en imagerie selon la littérature. La discrète diminution de performance diagnostique de l'ECUS s'approche à priori de celle de la TDM multiphasique.
Expert 11	Sans opinion	

2.1.10	Existe-t-il selon vous d'autres opinions clé d'expertise professionnelle qu'il conviendrait de formaliser par cotation pour cette sous-partie diagnostique ? <i>Veuillez consulter les indications soumises à validation (partie 7 de ce questionnaire) avant de répondre à cette interrogation.</i>	
Expert 1	Non.	
Expert 2	/	
Expert 3	Non.	
Expert 4	Oui.	Il me semble souhaitable de faire allusion à l'expertise du radiologue qui pratique l'ECUS.
Expert 5	Oui.	Privilégier l'imagerie en coupe permettant un bilan d'extension en cas de lésion maligne et une relecture en RCP dans un centre spécialisé.
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Non.	
Expert 9	Non.	

Expert 10	Non.
Expert 11	/

2.1.11	Avez-vous d'autres commentaires à formuler au sujet de cette sous-partie diagnostique (Q1A/Q2A) ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

2.2. Questions 3A d'évaluation : ECUS mise en œuvre en 3^{ème} ligne après IRM multiphasique non concluante lors de nodule détecté de façon fortuite chez un adulte sans cirrhose ni cancer connu

2.2.1	Avez-vous connaissance d'essais diagnostiques qui répondent aux critères de sélection formulés et qui n'auraient pas été identifiés dans le rapport ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	/
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

2.2.2	Avez-vous des compléments à apporter à l'évaluation des données publiées comparant l'ECUS et l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Oui. L'un ne peut pas remplacer l'autre. Mis à part les lésions typiques d'HNF avec cicatrice centrale, il paraît difficile de raisonner sans ces 2 examens examinés conjointement par le même opérateur.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

2.2.3	Avez-vous des compléments à apporter à l'évaluation des données publiées comparant l'ECUS et l'analyse histologique ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.

Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

2.2.4	Quel jugement portez-vous sur l'intérêt diagnostique d'une ECUS mise en œuvre après une IRM avec gadolinium extracellulaire non concluante ?
Expert 1	Je suis d'accord avec le fait que la réalisation d'une ECUS après une IRM-Gd non concluante n'améliore qu'à la marge la caractérisation des lésions incertaines et que la biopsie tumorale de ces lésions atypiques reste la norme dans ce contexte.
Expert 2	C'est un examen indispensable si la lésion ne mesure pas plus de 5 cm de diamètre.
Expert 3	Intérêt fort si lésion de taille < 30-35mm et visible.
Expert 4	Finalement, les chiffres des études de Tselikas et Bröker sont en faveur de l'utilisation de l'ECUS pour ne pas ignorer un adénome (par rapport à une HNF) d'autant plus que les lésions mesurent plus de 35 mm (pas d'adénome ignoré dans ce cas), ce qui éviterait l'IRM HS.
Expert 5	Intérêt diagnostique évident mais sans doute limité aux patients avec nodule unique et inférieur à 3.5 cm. En dehors de cette situation l'ECUS nécessite plusieurs injections donc augmente les risques et le temps d'examen. Il devient alors plus simple de faire une IRM avec PDCG-HS.
Expert 6	Après IRM avec gadolinium extracellulaire non concluante je privilégierai une IRM-HS (multihance) plutôt qu'une ECUS ; l'ECUS ne doit rester qu'une aide complémentaire pour étayer un faisceau d'arguments en faveur de tel ou tel diagnostic.
Expert 7	Perte de temps avant biopsie.
Expert 8	Hors champ de ma spécialité.
Expert 9	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	Au vu du caractère non ionisant de l'ECUS et sa faible toxicité pharmacologique, l'ECUS semble adaptée pour compléter une IRM-gd non concluante.
Expert 11	Sans opinion.

2.2.5	Avez-vous d'autres commentaires à formuler au sujet de cette sous-partie diagnostique (Q3A) ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Oui. En plus de l'injection de produit de contraste, l'analyse écho doppler complémentaire (recherche d'une artère centrale) et une élastographie lésionnelle augmentent la confiance diagnostique. C'est un examen complet.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.

Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

2.3. Questions 1A/2A/3A d'évaluation : opinions externes publiées

2.3.1	Certaines recommandations présentent la définition de la nature lésionnelle (malin/bénin) comme cible de la caractérisation par ECUS, d'autres ne parlent que de types lésionnels précis (cf. p 49 du rapport). Ces positionnements n'ont pas été perçus comme contradictoires mais comme le reflet d'attentes variables selon la situation clinique rencontrée, comme l'illustrent notamment les algorithmes diagnostiques présentés dans le rapport provisoire (figures 2 et 3). En l'absence de cirrhose ou de cancer connu, il semble en effet attendu que l'ECUS suspecte la nature maligne éventuelle d'une lésion mais pas qu'elle en caractérise le type lésionnel exact (cette fonction relève d'une analyse histologique) ; à l'inverse, il est attendu que l'ECUS certifie la nature bénigne d'une lésion et en précise par la même son type lésionnel afin de pouvoir mettre fin aux démarches de caractérisation. Êtes-vous d'accord avec cette interprétation ? Estimez-vous nécessaire de l'explicitier davantage dans le rapport ?
Expert 1	En accord avec cette interprétation ; à expliciter davantage dans le rapport : l'ECUS peut certifier la nature bénigne d'une lésion et en préciser en général le type lésionnel mais en cas d'incertitude ou de suspicion d'adénome hépatique le recours à une IRM-Gd ou HS est indispensable
Expert 2	En accord avec cette interprétation ; à expliciter davantage dans le rapport : il s'agit d'une interprétation complémentaire de l'IRM.
Expert 3	En accord avec cette interprétation.
Expert 4	À expliciter davantage dans le rapport : les objectifs de recommandations diffèrent selon la société savante qui les émet : le but du radiologue est de répondre à une question à court terme du clinicien. Si la lésion est maligne ou indéterminée, la biopsie est indiquée. Si elle est bénigne, il n'est pas nécessaire de la biopsier. Le but de l'hépatologue est de répondre, en plus de la précédente, à des questions à plus long terme : quel est le risque évolutif à long terme chez le patient ? Ceci implique de définir un diagnostic, l'HNF n'ayant pas de potentiel évolutif péjoratif alors que l'adénome en a (et ce potentiel est variable selon le type d'adénome qui va être déterminé au mieux par l'aspect histologique et les résultats de recherche de mutation d'après la biopsie hépatique). Devant ce type de lésion, le but de l'hépatologue va être 1/ détecter une éventuelle malignité (dans ce cas, biopsie hépatique) ; 2/ de diagnostiquer une HNF avec certitude (importance de la spécificité, puisque le diagnostic de certitude de ce diagnostic signifie l'arrêt des explorations et du suivi) 3/ de diagnostiquer une lésions non HNF-typique pour laquelle dans une minorité des cas, les imageries seront suffisantes pour ne pas biopsier s'il s'agit d'adénome stéatosique typique et les autres qu'il faudra biopsier pour définir leur potentiel malin ou hémorragique et par conséquent, le traitement (exérèse ou suivi).
Expert 5	En accord avec cette interprétation ; à expliciter davantage dans le rapport : comme indiqué plus haut, la définition de la nature lésionnelle est plus simple par scanner injecté triphasique.
Expert 6	En accord avec cette interprétation ; forme actuelle du rapport suffisante.
Expert 7	En désaccord avec cette interprétation. Le diagnostic histologique reste difficile dans certaines situations. L'ECUS ne semble pas apporter un avantage dans ces situations.
Expert 8	En accord avec cette interprétation ; forme actuelle du rapport suffisante.

Expert 9	Sans opinion, hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	En accord avec cette interprétation ; forme actuelle du rapport suffisante.
Expert 11	/

2.3.2	Comment interprétez-vous la diversité des positions professionnelles concernant la place de l'ECUS pour la caractérisation d'angiomes ?
Expert 1	Les angiomes peuvent être atypiques en échographie allant dans les angiomes fibreux à montrer un lavage en ECUS. L'analyse du signal en particulier du T2 en IRM indépendamment de la dynamique vasculaire est une aide précieuse au diagnostic pour la caractérisation de ces angiomes atypiques.
Expert 2	Peut-être en raison des limites techniques de l'écho de contraste pour les lésions situées à plus de 10 cm en profondeur. Par ailleurs il paraît logique d'avoir une IRM dès que la lésion est de taille conséquente > 3 cm.
Expert 3	Préférez le terme « hémangiome » à « angiome » Explications possibles : expérience personnelle +++ ; type de société savante (les sociétés d'échographies sont pour et les autres moins) ; inclusions de populations hétérogènes.
Expert 4	Le but du radiologue est de répondre à une question à court terme du clinicien. Le but de l'hépatologue sur la réponse du radiologue va être à plus long terme. Cf réponse à la question précédente.
Expert 5	Ne sais pas répondre mais une lésion bénigne atypique nécessite une IRM bien faite possiblement ré-interprétable par un radiologue de centre expert.
Expert 6	Performance élevée de l'IRM dans ce contexte (très bonnes sensibilités et spécificités du fait d'une sémiologie radiologique et de vascularisation caractéristique), à mettre en balance avec un accès restreint à une ECUS dans certains centres
Expert 7	Désaccord entre experts radiologues
Expert 8	Hors champ de ma spécialité.
Expert 9	Sans opinion (hors champ de ma spécialité (anatomopathologie)).
Expert 10	Sans opinion.
Expert 11	Sans opinion.

2.3.3	Lors de suspicion d'hyperplasie nodulaire focale (HNF), considérez-vous que les estimations diagnostiques disponibles et les opinions publiées doivent conduire à limiter le recours à une ECUS aux seules lésions de moins de 3 cm ? <i>Une telle orientation serait en accord avec les recommandations émises notamment par l'AFEF en France⁴⁰². Cf. le questionnaire avec cotation 7.5 impliquant pour partie cette notion de seuil de 3 cm.</i>
Expert 1	Oui. La recherche de l'hypermétabolisme des HNF peut être plus sensible à l'ECUS qu'à l'IRM pour les lésions de petite taille.
Expert 2	Oui.
Expert 3	Oui. Au-delà le bénéfice vs agent de contraste hépato-spécifique est en défaveur.

⁴⁰² « L'échographie de contraste peut être utilisée pour le diagnostic non-invasif d'hyperplasie nodulaire focale devant une lésion de petite taille (inférieure à 3 cm) (C1) » (AFEF, 2020).

<i>Expert 4</i>	Incertain.	En théorie, oui. En pratique, on peut dans certains cas, avoir besoin d'une ECUS en plus d'un TDM si l'IRM est contre-indiquée, même si le diagnostic de certitude n'est fait qu'à 90 %. Dans ce cas, on peut avoir recours à un suivi rapproché et pas à une biopsie hépatique, sans perte de chance pour le patient. Il faudrait que ce recours soit possible par exemple chez des patients polyopathologiques (pace-maker ou autre matériel métallique contre-indiquant l'IRM par exemple).
<i>Expert 5</i>	Oui.	
<i>Expert 6</i>	Sans opinion.	
<i>Expert 7</i>	Oui.	
<i>Expert 8</i>	Sans opinion.	Hors champ de ma spécialité.
<i>Expert 9</i>	Sans opinion.	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
<i>Expert 10</i>	Non.	Les arguments présentés semblent faibles (1 seul essai).
<i>Expert 11</i>	Sans opinion.	

2.3.4	Avez-vous d'autres commentaires à apporter au sujet des opinions professionnelles publiées ?	
<i>Expert 1</i>	Non.	
<i>Expert 2</i>	Non.	
<i>Expert 3</i>	Non.	
<i>Expert 4</i>	Non.	
<i>Expert 5</i>	Non.	
<i>Expert 6</i>	Non.	
<i>Expert 7</i>	Non.	
<i>Expert 8</i>	Non.	
<i>Expert 9</i>	Non.	
<i>Expert 10</i>	Non.	
<i>Expert 11</i>	Non.	

3) Sécurité de l'ECUS

3.1	Des publications importantes portant sur la sécurité de l'ECUS du foie avec injection de SonoVue® ont-elles été omises ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	/

3.2	Estimez-vous que les données de recherche clinique et de pharmacovigilance disponibles permettent d'établir un profil de sécurité précis et fiable de l'ECUS du foie avec injection de SonoVue® ?
Expert 1	Oui.
Expert 2	Oui.
Expert 3	Oui.
Expert 4	Oui.
Expert 5	Oui.
Expert 6	Oui.
Expert 7	Oui.
Expert 8	Oui.
Expert 9	Sans opinion. Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	Oui. L'AMM date depuis de nombreuses années. Le recul international est important.
Expert 11	Sans opinion.

3.3	Le profil de sécurité de l'ECUS du foie avec injection de SonoVue® établi à partir des données publiées reflète-t-il votre pratique ?
Expert 1	Oui.
Expert 2	Oui.
Expert 3	Oui.
Expert 4	Oui.
Expert 5	Oui.

Expert 6	Sans opinion.	
Expert 7	Sans opinion.	Expérience du SonoVue supplantée par l'accès facile à l'IRM
Expert 8	Sans opinion.	Hors champ de ma spécialité.
Expert 9	Sans opinion.	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	Oui.	Je suis étonné de la fréquence des EI mineurs. Elle me semble surévaluée par rapport à notre pratique. À noter que la pose d'une voie veineuse périphérique, le jeûne accompagnant l'examen ou l'anxiété du patient dans un contexte de caractérisation d'une lésion hépatique en 2 ^e ou 3 ^e ligne peuvent être d'importants facteurs de confusion, et générateurs d'EI.
Expert 11	/	

3.4	Avez-vous des commentaires à apporter aux opinions analysées qui ont été émises par les agences sanitaires et par les organismes professionnels ?	
Expert 1	Non.	
Expert 2	Non.	
Expert 3	Non.	
Expert 4	Non.	
Expert 5	Non.	
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Non.	
Expert 9	Non.	
Expert 10	Non.	
Expert 11	Non.	

3.5	Affirmation soumise à cotation « L'ECUS du foie avec injection de SonoVue® est un acte sûr qui n'est que très rarement associé à un effet indésirable grave ($\leq 1/10\ 000$) ». <i>Cette affirmation reprend les estimations publiées notamment de pharmacovigilance ainsi que l'opinion émise par les agences sanitaires et par les recommandations professionnelles analysées.</i>	
Expert 1	9	
Expert 2	9	
Expert 3	9	
Expert 4	9	
Expert 5	9	
Expert 6	9	
Expert 7	9	
Expert 8	8	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).

Expert 10	9	En plus de 10 ans de pratique y compris sur d'autres localisations, je n'ai pas constaté d'effet secondaire majeur.
Expert 11	7	

3.6	Affirmation soumise à cotation <i>« En dehors de leurs contre-indications respectives, l'ECUS du foie avec injection de SonoVue® et l'IRM multiphasique avec injection de gadolinium extracellulaire présentent un profil de sécurité comparable ».</i> <i>Cette affirmation reprend l'opinion émise par les agences sanitaires et par les recommandations analysées.</i>	
Expert 1	9	
Expert 2	9	Voir supérieur. Contrairement aux gadolinés, je n'ai jamais rencontré de réaction allergique.
Expert 3	9	
Expert 4	9	
Expert 5	9	
Expert 6	9	
Expert 7	7	
Expert 8	8	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	1	Il est important de comparer également les équipements associés aux produits de contraste. L'IRM en lui-même présente un profil plus risqué : matériel magnétique implanté (prothèse ...), matériel électronique (pacemaker), présence d'éclat métallique, piercing ... pouvant aller des brûlures aux décès. De surcroît, le caractère nettement plus anxiogène, notamment chez les claustrophobes peut engendrer plus régulièrement des EI. À noter également la place de la magnéto protection à prendre en compte.
Expert 11	7	

3.7	Affirmation soumise à cotation <i>« N'étant ni irradiante ni néphrotoxique et étant associée à un risque possiblement moindre de réaction d'hypersensibilité grave, l'ECUS du foie avec injection de SonoVue® présente un profil de sécurité plus favorable que le scanner multiphasique avec produit de contraste iodé ».</i> <i>Cette affirmation reprend l'opinion émise par les agences sanitaires et par les recommandations analysées.</i>	
Expert 1	9	
Expert 2	9	
Expert 3	9	
Expert 4	9	Sans aucun doute ; c'est un des intérêts majeurs de cette technique (en particulier chez un patient insuffisant rénal quia de ce fait une contre-indication absolue au produit de contraste iodé et relative au gadolinium).
Expert 5	8	
Expert 6	9	

Expert 7	9	
Expert 8	6	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	9	En conformité avec les recommandations.
Expert 11	7	

3.8	Affirmation soumise à cotation <i>« Ne présentant ni néphrotoxicité ni risque d'accumulation tissulaire notamment au niveau cérébral, l'ECUS du foie avec injection de SonoVue® pourrait présenter un profil de sécurité plus favorable que l'IRM multiphasique avec injection de gadolinium hépato-spécifique ».</i> <i>Cette affirmation est formulée au conditionnel afin de tenir compte des incertitudes entourant cette comparaison de profils de sécurité.</i>	
Expert 1	6	
Expert 2	9	
Expert 3	4	L'accumulation tissulaire de produit hépato-spécifique est un fait. Dans quelle mesure est-ce un risque ? Aucune donnée ne permet de le dire. Donc incertitude par manque de données.
Expert 4	9	
Expert 5	7	
Expert 6	9	
Expert 7	9	
Expert 8	6	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	7	Je ne suis pas expert en accumulation tissulaire, mais les arguments sont en faveur d'un meilleur profil de sécurité du Sonovue.
Expert 11	Sans opinion	

3.9	Affirmation soumise à cotation <i>« L'échographie de contraste du foie avec injection de SonoVue® est moins fréquemment associée à des effets indésirables graves que la ponction-biopsie hépatique ».</i>	
Expert 1	9	
Expert 2	9	L'indication de biopsie hépatique n'est pas à positionner au même niveau que l'écho de contraste. C'est l'examen à réaliser quand on n'a pas de certitude obtenue avec le reste du bilan.
Expert 3	9	
Expert 4	9	
Expert 5	9	
Expert 6	9	
Expert 7	9	

Expert 8	7	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	9	La synthèse de la littérature proposée est cohérente avec la pratique. À noter que les effets indirects peuvent renforcer cette affirmation (arrêt des traitements anti coagulants pour la biopsie, augmentation de la consommation des antidouleurs, de l'anxiété ...).
Expert 11	9	

3.10	Existe-t-il selon vous d'autres opinions clé d'expertise professionnelle qu'il conviendrait de formaliser par cotation dans cette partie portant sur la sécurité de l'ECUS ?	
Expert 1	Non.	
Expert 2	Non.	
Expert 3	Non.	
Expert 4	Non.	
Expert 5	Non.	
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Non.	
Expert 9	Non.	
Expert 10	Non.	
Expert 11	Non.	

3.11	Avez-vous d'autres commentaires à apporter concernant cette partie sécurité ?	
Expert 1	Non.	
Expert 2	Non.	
Expert 3	Non.	
Expert 4	Non.	
Expert 5	Non.	
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Non.	
Expert 9	Non.	
Expert 10	Non.	
Expert 11	Non.	

4) Enjeux organisationnels liés à l'ECUS

4.1	Auriez-vous connaissance d'enquête de pratique française ayant recensé le nombre de centres réalisant des ECUS du foie ainsi que leur volume annuel d'activité ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non. Manque de données.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

4.2	Avez-vous des commentaires à apporter aux données et opinions analysées ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Oui. Cette opinion n'a pas beaucoup de valeur mais le délai moyen pour avoir une IRM dans les CHU parisiens sont facilement de 3 mois.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

4.3	Affirmation soumise à cotation « L'influence de l'ECUS sur les délais de caractérisation de nodules hépatiques de découverte fortuite n'est pas connue ». Cette affirmation tient compte de la recherche bibliographique réalisée.
Expert 1	9
Expert 2	4
Expert 3	8
Expert 4	9 Cela pourrait faire l'objet d'une étude de pratique.

Expert 5	9	
Expert 6	9	
Expert 7	8	
Expert 8	9	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	7	L'ECUS n'est pas un examen standard. Seul un groupe restreint de médecins radiologues réalisent cet examen. C'est un facteur limitant de l'offre de soin.
Expert 11	Sans opinion	

4.4	Avez-vous d'autres commentaires à apporter à cette partie ?	
Expert 1	Non.	
Expert 2	Non.	
Expert 3	Non.	
Expert 4	Non.	
Expert 5	Oui.	Sauf erreur de ma part, je n'ai à aucun moment vu d'analyse sur la relecture possible de l'ECUS et la capacité du radiologue qui relira cet examen de dire s'il a été correctement fait ou non. En effet, en RCP, à partir d'un scanner ou d'une IRM, il est facile de dire si l'absence de diagnostic est tout ou partie lié à un examen dont les conditions techniques n'ont pas été optimales, ce qui est un atout majeur.
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Non.	
Expert 9	Non.	
Expert 10	Oui.	Dans le cas d'une caractérisation d'un nodule hépatique non concluante à l'IRM, l'ECUS pourrait facilement être acquis par un binôme de manipulateur en électroradiologie dont un serait spécifiquement formé à l'échographie. L'interprétation médicale se réaliserait via l'enregistrement de boucle vidéo, tels que recommandé. L'ensemble des échographes sont adaptés à cette pratique. Et la cartographie d'autres lésions hépatiques serait réalisée par l'IRM. L'IRM ayant une meilleure sensibilité et spécificité, il n'y aurait aucune perte de chance pour le patient. Il est étonnant que cette option ne soit pas étudiée. Le flux et l'accès au soin seraient nettement accélérés. Par ailleurs de nombreux articles (ex https://link.springer.com/article/10.1007/s10396-020-01015-9 ou le site du RSNA destiné au patient, https://www.radiologyinfo.org/en/info/contrast-enhanced-ultrasound) relatent la manière dont l'échographie est pratiquée. Le sonographe est un paramédical spécifiquement formé aux ultrasons, ayant un niveau bac +5 (exemple australien). Mais on constate cette même organisation dans de nombreux pays, dont de nombreux pays européens. Malheureusement la situation en France est différente. Aujourd'hui les paramédicaux spécifiquement formés à l'échographie ne disposent pas de ce niveau d'étude (pas de formation validante de type LMD). De plus, le cadre législatif est régi par les protocoles de coopérations, et ceux-ci ne permettent pas aux paramédicaux d'accélérer le flux et l'accès au soin, car il se limite à l'acquisition des coupes de références (par ex : identifier la lésion ciblée afin de centrer les acquisitions, autoriser le patient à quitter la salle d'examen ... sont hors protocole de coopération). Il y a donc deux écueils en France pour les paramédicaux. Une formation incomplète (dont l'acquisition ECUS) et un cadre législatif inadapté. Pour y remédier, le CNP MERM est favorable à l'exercice des MERM en pratiques avancées. Le cadre réglementaire existe pour les paramédicaux en France depuis 2018, mais non appliqué auprès des manipulateurs d'électroradiologie et nécessiterait un renforcement de la formation selon le niveau recommandé défini par le G4 (cf. HAS 2014 protocole de coopération), à savoir un master. Voilà pourquoi je propose un commentaire en faveur d'une évolutivité réglementaire pour les MERM vers les pratiques avancées exerçant en échographie.
Expert 11	Non.	

5) Préférences et attentes des patients

5.1	Auriez-vous connaissance d'enquêtes de « préférences patients » pertinentes qui n'auraient pas été identifiées par la recherche bibliographique mise en œuvre ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

5.2	Avez-vous des commentaires à apporter aux données et opinions analysées ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Oui. En pratique clinique, le meilleur critère de choix pour le patient est d'avoir un diagnostic de certitude rapide.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

5.3	Les données publiées conduisent à estimer que 1 à 10 % des procédures d'IRM pourraient être refusées ou incomplètes en raison de manifestations de claustrophobie. Cette estimation vous paraît-elle transposable à la pratique française ?
Expert 1	Oui.
Expert 2	Oui.
Expert 3	Oui.

Expert 4	Oui.	Le délai pour disposer d'une IRM ouverte est beaucoup plus long que pour les IRM classiques. De plus, les IRM ouvertes sont rares (éloignées) et nécessitent parfois une participation financière du patient (délai moins long en privé avec dépassement d'honoraires)
Expert 5	Oui.	
Expert 6	Oui.	
Expert 7	/	Chiffre semblant inférieur à 5 % en France.
Expert 8	Oui.	
Expert 9	Sans opinion.	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	Oui.	Il s'agit d'une difficulté régulière. Pour autant, de nouvelles techniques (hypnose, distraction par écran amagnétique, IRM pour les enfants ...) permettent de réduire la claustrophobie.
Expert 11	Sans opinion.	

5.4	Affirmation soumise à cotation « Les préférences des patients en matière de modalités de caractérisation par imagerie ne sont pas connues en contexte de nodule hépatique de découverte fortuite ». <i>Cette affirmation tient compte des données identifiées.</i>	
Expert 1	8	A la préférence du patient, il faut mettre en balance le côté opérateur dépendant de l'ECUS et souvent une absence de relecture possible avec le partage plus simple pour les utilisateurs de l'imagerie en coupe.
Expert 2	Sans opinion	
Expert 3	8	
Expert 4	9	
Expert 5	9	
Expert 6	9	
Expert 7	9	
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	5	
Expert 11	Sans opinion	

5.5	Avez-vous d'autres commentaires à apporter à cette partie ?	
Expert 1	Non.	
Expert 2	Non.	
Expert 3	Non.	
Expert 4	Non.	
Expert 5	Non.	
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	

<i>Expert 8</i>	Non.
<i>Expert 9</i>	Non.
<i>Expert 10</i>	Oui. Malgré l'absence de littérature, l'ensemble des variables de satisfaction du patient (temps contact auprès du personnel soignant, délai RDV, délai compte rendu, caractère moins invasif de l'ECUS, salle d'examen moins anxiogène...) convergent vers une satisfaction du patient supérieure à l'ECUS versus les autres examens.
<i>Expert 11</i>	Non.

6) Conditions générales de réalisation

6.1. Prérequis à l'examen du foie par ECUS

6.1.1	Avez-vous des compléments à apporter aux conditions d'utilisation du SonoVue® qui ont été reprises de son RCP⁴⁰³ ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

6.1.2	L'indication validée par l'AMM ⁴⁰⁴ parle « d'examen <i>Doppler</i> » des micro-vaisseaux et non d'examen conduit en mode contraste. Cette formulation vous paraît-elle adéquate ?
Expert 1	Non. Le Doppler est basé sur un phénomène physique des ultrasons, ce n'est pas une injection de produit de contraste.
Expert 2	Non. Ce n'est effectivement pas une exploration doppler.
Expert 3	Non. Aucun rapport avec l'imagerie Doppler. L'échographie de contraste repose sur le principe de la diffusion de Mie.
Expert 4	Sans opinion. Je pense que l'opinion des radiologues sera préférable à la mienne sur cette dénomination.
Expert 5	Sans opinion.
Expert 6	Sans opinion.
Expert 7	Non.
Expert 8	Sans opinion. Hors champ de ma spécialité.
Expert 9	Sans opinion. Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	Non. Le Doppler est un abus de langage, correspondant à l'étude des mouvements.
Expert 11	Sans opinion.

⁴⁰³ Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

⁴⁰⁴ « SonoVue améliore la visualisation de la vascularisation des lésions du foie et du sein au cours des examens Doppler chez l'adulte, permettant une caractérisation plus spécifique des lésions » (EMA).

6.1.3	L’American College of Radiology a précisé⁴⁰⁵ que la contre-indication du SonoVue® lors de shunt cardiaque droit-gauche avait été levée aux USA. Cette contre-indication maintenue en Europe vous semble-t-elle justifiée ? Est-elle limitante en pratique ?
Expert 1	Contre-indication jugée justifiée et non limitante.
Expert 2	Sans opinion concernant son caractère justifiée ; contre-indication jugée non limitante.
Expert 3	Contre-indication jugée non justifiée et non limitante.
Expert 4	Incertain.
Expert 5	Sans opinion concernant son caractère justifiée ; contre-indication jugée non limitante.
Expert 6	Sans opinion.
Expert 7	Sans opinion.
Expert 8	Sans opinion (hors champ de ma spécialité).
Expert 9	Sans opinion (hors champ de ma spécialité (anatomopathologie)).
Expert 10	Justification de contre-indication jugée incertaine ; contre-indication jugée non limitante (la prévalence des shunt cardiaque est très faible).
Expert 11	Sans opinion.

6.1.4	Avez -vous des compléments à apporter aux contraintes ciblant l’environnement et l’équipement échographique nécessaires aux ECUS du foie ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Oui. Nécessité d’enregistrer la bande vidéo pour relecture.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

6.1.5	Quelles doivent-être selon vous la qualification (spécialité) et la formation spécifique de l’opérateur d’ECUS du foie ? <i>Veuillez le cas échéant référencer précisément les formations spécifiques mises en place en France notamment sous l’égide d’organismes professionnels.</i>
Expert 1	<u>Qualification</u> : radiologue <u>Formation</u> : échographie conventionnelle hépatique puis formation initiale et continue à l’ECUS hépatique dans un centre expert.

⁴⁰⁵ “Old labeling included a contraindication for patients with a known or suspected right-to-left or bidirectional shunt, but that labeling has been removed from the package inserts by the FDA, and it is no longer considered a contraindication”. (ACR, 2021)

Expert 2	<u>Qualification</u> : diplôme de radiologue. <u>Formation</u> : connaissance des maladies et des tumeurs hépatiques. Nécessité d'avoir réalisé un certain nombre d'exams en accompagnement.
Expert 3	<u>Qualification</u> : radiologue. <u>Formation</u> : en accord avec les formulations du document, formation en centre de référence à haut volume d'écho de contraste
Expert 4	<u>Qualification</u> : spécialité en radiologie ou en hépato-gastroentérologie. <u>Formation</u> : -si spécialité en radiologie, formation spécifique en échographie avec injection de produit de contraste (selon les recommandations des sociétés savantes) -si spécialité en hépatologie et gastro-entérologie, formation spécifique en échographie hépatique puis formation spécifique en échographie hépatique avec injection de produit de contraste (selon les recommandations des sociétés savantes mais je ne pense pas qu'elles existent actuellement – AFEF)
Expert 5	<u>Qualification</u> : radiologue. <u>Formation</u> : formation validante certifiée par société savante de radiologie puis nombre annuel d'examen suffisant.
Expert 6	<u>Qualification</u> : radiologue <u>Formation</u> : expertise en échographie conventionnelle puis formation théorique et pratique en ECUS et en produits de contraste (mode d'administration et contre-indications).
Expert 7	<u>Qualification</u> : spécialiste en hépato-gastro-entérologie. <u>Formation</u> : spécifique à l'échographie et à l'utilisation de l'ECUS.
Expert 8	<u>Qualification</u> : radiologue <u>Formation</u> : hors champ de ma spécialité.
Expert 9	<u>Qualification</u> : sans opinion (hors champ de ma spécialité). <u>Formation</u> : sans opinion (hors champ de ma spécialité).
Expert 10	<u>Qualification</u> : à mon sens, le diagnostic doit s'effectuer par un médecin spécialisé et expérimenté. À noter que celui-ci peut se réaliser à distance. <u>Formation</u> : Pour l'interprétation, un médecin spécialisé (bac +10) ; pour l'acquisition, un paramédical bac +5, niveau master pratique avancée.
Expert 11	<u>Qualification</u> : radiologue <u>Formation</u> : radiologue

6.1.6	Existe-t-il en France des formations de l'opérateur d'ECUS du foie qui répondent aux exigences formulées par l'EFSUMB ⁴⁰⁶ ?	
Expert 1	Oui.	Cours du CERF pour les internes DES d'imagerie médicale pour la partie théorique, puis stage au cours de l'internat ayant l'expertise en ECUS hépatique et pour les seniors des journées de formation continue organisées par les centres universitaires experts.
Expert 2	/	Je ne sais pas.
Expert 3	Non.	Pas dédiées comme telles mais il existe plusieurs centres à haut volume de ECUS hépatique.
Expert 4	/	Je ne réalise pas ce type d'acte ; je pense qu'il faut se fier à l'opinion des radiologues du groupe
Expert 5	Non.	
Expert 6	Non.	

⁴⁰⁶ European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB).

Expert 7	Non.
Expert 8	/ Hors champ de ma spécialité.
Expert 9	Sans opinion Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	Non.
Expert 11	/

6.1.7	Selon vous, quel nombre minimal d'examens hépatiques supervisés doit comprendre la formation de l'opérateur d'ECUS ? <i>Veuillez préciser si le nombre d'examens indiqué est consensuel (références de recommandations professionnelles à citer le cas échéant).</i>
Expert 1	<u>Nombre minimal</u> : pas de nombre d'examens minimal consensuel, en pratique environ 80 examens. <u>Justification</u> : au minimum 3 examens/semaine pendant 6 mois.
Expert 2	<u>Nombre minimal</u> : une centaine. <u>Justification</u> : le diagnostic d'HNF nécessite de l'expérience ; c'est souvent le moment de reprendre l'analyse des imageries antérieures.
Expert 3	<u>Nombre minimal</u> : nécessité d'apprentissage avancé de l'échographie dans un premier temps réalisation de $\geq$ (note : valeur non mentionnée) <u>Justification</u> : cette réponse est arbitraire.
Expert 4	<u>Nombre minimal</u> : je ne sais pas – il faut se référer aux recommandations des sociétés savantes de radiologie. <u>Justification</u> : /
Expert 5	<u>Nombre minimal</u> : 50-100 <u>Justification</u> : au minimum 1 examen par semaine pour maîtriser la technique et l'utilisation du produit de contraste dans un cadre sécurisé.
Expert 6	<u>Nombre minimal</u> : 50 <u>Justification</u> : variété des pathologies rencontrées qui impose un certain nombre d'examens pour avoir rencontré tout type de tumeur.
Expert 7	<u>Nombre minimal</u> : ? <u>Justification</u> : hors champ de compétence.
Expert 8	<u>Nombre minimal</u> : hors champ de ma spécialité <u>Justification</u> : hors champ de ma spécialité
Expert 9	<u>Nombre minimal</u> : hors champ de ma spécialité <u>Justification</u> : hors champ de ma spécialité
Expert 10	Sans opinion.
Expert 11	<u>Nombre minimal</u> : / <u>Justification</u> : /

6.1.8	Avez-vous des compléments à apporter au sujet de la formation et des connaissances nécessaires à l'opérateur d'ECUS ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Oui. Une connaissance spécialisée des tumeurs hépatiques est nécessaire non seulement en échographie mais aussi en imagerie en coupes.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.

Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Oui. Un renfort de la formation des MERM titulaires du DIU d'échographie est nécessaire.
Expert 11	Non.

6.1.9	La pratique d'ECUS du foie relève-t-elle de « centres experts » ? Veuillez définir le cas échéant les caractéristiques de ces centres experts.	
Expert 1	Oui.	<u>Justification</u> : expertise en pathologie hépatique nécessaire avec une expertise en échographie conventionnelle indispensable pour poser l'indication d'une ECUS (examen de 2ème ligne) et savoir l'interpréter. <u>Caractéristiques cibles</u> : les centres avec une forte activité de pathologie hépatobiliaire
Expert 2	Oui.	<u>Justification</u> : un scanner ou une IRM peut être relu. Une vidéo d'ECUS est plus difficile à réinterpréter, bien souvent il faut refaire l'examen.
Expert 3	Non.	Une fois passée la courbe d'apprentissage, rien n'empêche de réaliser des ECUS en centre non expert. Mais il faut alors avoir accès à un réseau / centre de recours pour avis, relecture des examens si besoin, transfert des cas difficiles ou atypiques malgré ECUS.
Expert 4	Non.	<u>Justification</u> : cela dépend plus du nombre de l'expérience du médecin qui réalise les examens et du nombre d'examens réalisés par an. <u>Caractéristiques cibles</u> : /
Expert 5	Oui.	<u>Justification</u> : indications peut importante en nombre, nécessitant un fort niveau d'expertise pour être réellement concluante. <u>Caractéristiques cibles</u> : centre bénéficiant d'une RCP dédiée aux tumeurs primitives hépatiques.
Expert 6	Oui.	<u>Justification</u> : indications d'ECUS liées à une activité de recours, nécessité d'un nombre suffisant et régulier d'examens pour se former et acquérir une expertise dans le domaine. <u>Caractéristiques cibles</u> : recrutement patients avec tumeur hépatique suffisant, plateau technique comportant TDM, IRM et possibilité de biopsie hépatique, réunion multidisciplinaire (RCP) hebdomadaire dédiée à la prise en charge des tumeurs du foie.
Expert 7	Oui.	<u>Justification</u> : / <u>Caractéristiques cibles</u> : forte activité hépatobiliaire
Expert 8	Incertain	<u>Justification</u> : certains radio avec sous spé hépatobiliaire compétents en ECUS pourraient également le faire sans notion de centre experts. <u>Caractéristiques cibles</u> : /
Expert 9		<u>Justification</u> : sans opinion (hors champ de ma spécialité (anatomopathologie)) <u>Caractéristiques cibles</u> : sans opinion
Expert 10	Oui.	<u>Justification</u> : nécessite une expérience spécifique <u>Caractéristiques cibles</u> : /
Expert 11	Sans opinion.	

6.2. Conduite et interprétation de l'examen

6.2.1	Avez-vous des compléments à apporter au sujet des préalables immédiats à l'examen d'ECUS ainsi qu'à la préparation et au positionnement du patient ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

6.2.2	Avez-vous des compléments à apporter au sujet des principaux réglages échographiques préconisés pour l'ECUS du foie ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Oui. L'indice mécanique de 1,9 est inadapté en échographie de contraste, il s'agit de la limite maximale en échographie standard (reco IM<2 pour la sécurité des patients). Pour l'ECUS il faut rester en indice mécanique bas. La focalisation unique n'est plus d'actualité. Plusieurs constructeurs proposent un champ multifocal sans perte de cadence.
Expert 11	Non.

6.2.3	Avez-vous des compléments à apporter à la chronologie décrite de l'examen d'ECUS du foie ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Oui. Idéalement la seringue injectant le contraste doit être dans l'axe de la voie veineuse, pour éviter de briser les bulles.
Expert 4	Non.

Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non. La première étape consiste à vérifier l'identité du patient. Ensuite, il est important d'analyser ses données médicales et notamment ses anciens examens (IRM). Si l'échographe le permet, on importe des anciens examens dans l'échographe afin d'effectuer une fusion, afin de certifier le centrage sur la lésion précédemment décrite. (Enregistrer une capture d'image du repérage).
Expert 11	Non.

6.2.4	L'injection du produit de contraste d'ECUS doit-elle être effectuée par une personne différente de l'opérateur de l'acquisition échographique ?
Expert 1	Oui, toujours. <u>Justification</u> : afin de pouvoir visualiser la phase artérielle (10- 20 secondes).
Expert 2	Oui, toujours. <u>Justification</u> : le rehaussement d'une HNF est très fugace, il faut être prêt à enregistrer dès les 1eres secondes du rehaussement, ce qui est incompatible avec une injection par l'opérateur.
Expert 3	Oui, toujours. <u>Justification</u> : importance de l'analyse très précoce de l'arrivée du contraste, qui peut être ratée si l'opérateur injecte lui-même.
Expert 4	Sans opinion.
Expert 5	Sans opinion.
Expert 6	Sans opinion.
Expert 7	Oui, toujours. <u>Justification</u> : /
Expert 8	Oui, parfois <u>Justification</u> : manip radio, interne.
Expert 9	Sans opinion. Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	Oui, toujours. <u>Justification</u> : comme vu dans le tableau, il n'y a que quelques secondes entre l'injection et le début de la phase artérielle. Il est impossible de réaliser cet examen seul de manière qualitative.
Expert 11	Oui, toujours. <u>Justification</u> : l'opérateur ne pourra pas réaliser l'échographie tout en injectant lui-même le produit de contraste au patient.

6.2.5	Quelle doit-être la qualification de la personne procédant à l'injection du produit de contraste lors d'ECUS ? A quelles étapes d'examen doit-elle rester présente ?
Expert 1	<u>Qualification</u> : manipulateur en radiologie ou à défaut aide-soignant. <u>Étapes d'examen</u> : préparation du patient avec la mise en place de la voie veineuse puis au départ de l'examen pour administrer le « Sonovue » et le bolus de chlorure de sodium. Éventuellement lors de la seconde injection si besoin. Afin après l'administration de « Sonovue » au bout des 30 minutes pour déperfusion le patient.
Expert 2	<u>Qualification</u> : infirmière, manipulatrice radio <u>Étapes d'examen</u> : du début à la fin (pose du cathéter, injection et préparation du produit)

Expert 3	<u>Qualification</u> : personnel de santé en capacité d'injecter (infirmière, manipulateur radio, médecin, etc) <u>Étapes d'examen</u> : idéalement assez longtemps pour réaliser une 2^e injection si nécessaire. Si impossibilité, présence nécessaire au moment des injections puis au décours pour retirer la voie
Expert 4	<u>Qualification</u> : / <u>Étapes d'examen</u> : /
Expert 5	<u>Qualification</u> : manip radio ou IDE <u>Étapes d'examen</u> : /
Expert 6	<u>Qualification</u> : médecin <u>Étapes d'examen</u> : pendant et après l'examen
Expert 7	<u>Qualification</u> : IDE ou manipulateur <u>Étapes d'examen</u> : Tout l'examen (surveillance clinique tolérance)
Expert 8	<u>Qualification</u> : sous surveillance médicale mais manip radio, interne <u>Étapes d'examen</u> : jusqu'à l'injection mais hors champ de ma spécialité
Expert 9	<u>Qualification</u> : sans opinion (hors champ de ma spécialité (anatomopathologie)) <u>Étapes d'examen</u> : sans opinion
Expert 10	<u>Qualification</u> : paramédical avec autorisation d'injection, soit manipulateur d'électroradiologie ou Infirmier. Cependant le MERM permet la préparation du patient, la gestion des données en imagerie, l'identito-vigilance ... <u>Étapes d'examen</u> : de l'installation (explication, gestion des données patients, pose de voie veineuse périphérique) jusqu'à la fin (déperfusion, nettoyage chariot...).
Expert 11	<u>Qualification</u> : manipulateur en radiologie, manipulateur en radiologie D.I.U échographie d'acquisition <u>Étapes d'examen</u> : il doit être présent pendant toute la durée de l'examen. Le MERM en échographie participe au réglage de l'appareil et à la détection des lésions même si, dans le cadre du protocole de coopération, il n'établit pas de diagnostic. Son rôle dans l'ECUS pourrait être mis en lumière et valorisé dans le cadre de pratiques avancées.

6.2.6	Convient-il de préconiser l'utilisation de prolongateurs pour l'injection du SonoVue® ?	
Expert 1	Non.	Pas de destruction des microbulles.
Expert 2	Oui.	Prolongateurs le plus court possible.
Expert 3	Oui.	Mais courts.
Expert 4	Sans opinion.	
Expert 5	Sans opinion.	
Expert 6	Sans opinion.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Sans opinion.	Hors champ de ma spécialité.
Expert 9	Sans opinion.	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	Incertain	Dans une certaine situation, nous avons dû injecter le produit de contraste dans des prolongateurs. Sans aucune différence notable sur l'iconographie. Le bolus de sérum physiologique doit être augmenté.
Expert 11	Oui.	

6.2.7	L'adaptation de la posologie du SonoVue® à la « morphologie » du patient et notamment l'utilisation de demi-dose n'apparaît ni validée par l'AMM, ni consensuelle. Quelle est votre opinion à ce sujet ?
Expert 1	Pas d'utilisation de demi-dose mais administration d'une dose standard de « Sonovue » de 2.4 ml permettant une bonne visualisation de l'artérialisation des lésions.
Expert 2	Une demi-dose suffit dans tous les cas, et permet une réinjection souvent utile.
Expert 3	Les appareils actuels ont des performances très élevées, l'injection de ½ doses (voire moins) est donc largement suffisant pour l'analyse des lésions, et évite la « saturation » des images. En revanche, pas d'adaptation significative à la « morphologie » du patient
Expert 4	/
Expert 5	Sans opinion.
Expert 6	Sans opinion.
Expert 7	Sans opinion.
Expert 8	Sans opinion (hors champ de ma spécialité).
Expert 9	Sans opinion (hors champ de ma spécialité).
Expert 10	Je reste dans les recommandations.
Expert 11	Sans opinion.

6.2.8	Avez-vous des compléments ou corrections à apporter au profil vasculaire d'angiome décrit comme typique à l'ECUS ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Sans vascularisation intra-lésionnelle en imagerie Doppler. Attention, les machines les plus récentes utilisent des faisceaux obliques et croisés, rendant les renforcements postérieurs moins francs (parfois absents). Oui. A également été décrit un artéfact en miroir pour les lésions proches de la plèvre et du poumon. Éviter de dire « en mottes », restons objectifs et neutres, disons discontinue et globulaire par exemple.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

6.2.9	Avez-vous des compléments ou corrections à apporter au profil vasculaire d'hyperplasie nodulaire focale (HNF) décrit comme typique à l'ECUS ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.

Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

6.2.10	Avez-vous des compléments ou corrections à apporter au profil vasculaire de l'adénome hépatocellulaire à l'ECUS ?	
Expert 1	Non.	
Expert 2	Non.	
Expert 3	Oui.	- Ne pas indiquer centripète, mais plutôt un rehaussement hétérogène dès la phase artérielles, sans caractère spécifiquement centripète ou centrifuge. - En effet, l'aspect dépend un peu du sous type, sans grande différence en pratique clinique - A la phase tardive, je dirais plutôt lavage possible (pas fréquent)
Expert 4	Non.	
Expert 5	Non.	
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Non.	
Expert 9	Non.	
Expert 10	Non.	
Expert 11	Non.	

6.2.11	Avez-vous des compléments ou corrections à apporter aux profils vasculaires des lésions malignes à l'ECUS ?	
Expert 1	Non.	
Expert 2	Non.	
Expert 3	Oui.	Évitez de dire « en mottes ».
Expert 4	Non.	
Expert 5	Non.	
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Non.	
Expert 9	Non.	

Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

6.2.12	Avez-vous des compléments à apporter à la surveillance per- et post-examen préconisée ?	
Expert 1	Non.	
Expert 2	Non.	
Expert 3	/	
Expert 4	Non.	
Expert 5	Non.	
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Non.	
Expert 9	Non.	
Expert 10	Oui.	Cela paraît excessif, notamment sur les patients à haut risque vasculaire. Sur quel fondement scientifique ces pratiques se justifient-elles ?
Expert 11	Non.	

6.3. Compte-rendu et transmission de l'information

6.3.1	Avez-vous des compléments à apporter au contenu attendu du compte-rendu d'ECUS du foie ?	
Expert 1	Non.	
Expert 2	Non.	
Expert 3	Non.	
Expert 4	Non.	
Expert 5	Non.	
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Non.	
Expert 9	Non.	

<i>Expert 10</i>	Oui.	Conformément aux critères HAS compte rendu radiologique⁴⁰⁷ <u>5 critères administratifs</u> : identification du patient (nom, prénom, date de naissance, sexe) ; nom du médecin demandeur ; nom du radiologue ; date de l'examen ; date de saisie du Compte rendu radiologique. <u>6 critères techniques</u> (maximum) : appareillage utilisé (nom, marque, année de mise en service) ; libellé complet de l'examen ; utilisation du sonovue ; volume injecté ; nombre injection ; le numéro de lot du flacon « Sonovue » doit être tracé sur le compte rendu au même que les numéros de lot des produits de contraste iodés ou Gd. <u>5 critères cliniques</u> : région anatomique explorée ; indication (résumé du problème clinique pour lequel l'examen a été demandé) ; résultats de l'examen ; conclusion ; recherche de la comparaison avec les examens antérieurs. <u>2 critères de validation</u> : signature du valideur et/ou du MERM si acquisition des données ; date de validation du compte rendu radiologique.
<i>Expert 11</i>	Non.	

6.3.2	Avez-vous des compléments à apporter concernant la transmission d'information ?	
<i>Expert 1</i>	Non.	
<i>Expert 2</i>	Non.	
<i>Expert 3</i>	Non.	
<i>Expert 4</i>	Oui.	D'une façon générale, cette transmission est très personne-dépendante. Il faudrait que le radiologue ait une preuve qu'il a bien transmis le résultat de l'examen au médecin prescripteur lorsque la prise en charge est urgente +++++
<i>Expert 5</i>	Non.	
<i>Expert 6</i>	Non.	
<i>Expert 7</i>	Non.	
<i>Expert 8</i>	Non.	
<i>Expert 9</i>	Non.	
<i>Expert 10</i>	Oui.	Remplacer « les images peuvent être transmises sur film ou papier et archivées sur un PACS et transmises via le PACS » par « les images peuvent être transmises sur film, papier ou numérique et archivées sur un PACS et transmises via le PACS ».
<i>Expert 11</i>		

6.4. Observation générale

6.4.1	Avez-vous d'autres commentaires ou compléments à apporter à cette partie consacrée aux conditions générales de réalisation de l'ECUS ?	
<i>Expert 1</i>	Oui.	La réalisation de l'ECUS nécessite une programmation car elle nécessite du temps médecin et un accompagnement en termes de personnel non médical pour la réalisation de l'examen. Elle est difficilement faisable de façon fortuite au décours de l'échographie conventionnelle sans entraîner une désorganisation de la vacation d'échographie.
<i>Expert 2</i>	Non.	
<i>Expert 3</i>	Non.	
<i>Expert 4</i>	Non.	
<i>Expert 5</i>	Non.	

⁴⁰⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/6.2_indicateurs_cr_radiologie.pdf

Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

7) Indications et populations cible

7.1	Avez-vous des commentaires à apporter à l'analyse qui a été faite des opinions publiées au sujet des indications d'ECUS du foie ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

7.2	Avez-vous des compléments à apporter aux localisations et caractéristiques lésionnelles reconnues comme critiques à l'ECUS du foie ?
Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Non.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non.
Expert 6	Non.
Expert 7	Non.
Expert 8	Non.
Expert 9	Non.
Expert 10	Non.
Expert 11	Non.

7.3	Avez-vous des précisions à apporter aux contre-indications associées à l'IRM avec gadolinium ?	
Expert 1	Non.	
Expert 2	Non.	
Expert 3	Non.	
Expert 4	Non.	
Expert 5	Non.	
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Non.	
Expert 9	Non.	
Expert 10	Oui.	Nous ne pouvons pas nous limiter à un résumé des CI du Gadolinium. Bien que la liste soit longue, à mon sens, il est nécessaire de se caler aux limitations pharmacologiques.
Expert 11	Non.	

7.4	Affirmation soumise à cotation « Lors de suspicion de tumeur bénigne du foie nécessitant une exploration par imagerie avec produit de contraste chez un adulte sans cirrhose ni cancer connu, il convient de privilégier l'échographie de contraste au scanner multiphasique en cas de contre-indication absolue à l'IRM avec gadolinium ». <i>Cette affirmation valide la 1^{ère} indication évaluée dans le rapport (Q1). Elle tient compte à cet effet de l'ensemble des estimations observées pour considérer que la balance bénéfices diagnostiques et risques associés à l'ECUS est en définitive plus favorable que pour le scanner multiphasique. Cette affirmation rejoint en outre la formulation de l'EFSUMB qui est le seul organisme professionnel à avoir envisagé cette situation de contre-indication d'IRM.</i>	
Expert 1	9	
Expert 2	4	Ok pour les angiomes, mais concernant les suspicions d'HNF ou d'adénomes, il faut un complément par imagerie en coupe à un moment ou un autre. Les 2 sont complémentaires. Ces examens permettent de découvrir des lésions multiples souvent méconnues en échographie.
Expert 3	8	Si la lésion est visible / accessible en échographie. En effet les avantages théoriques sont le profil de tolérance, l'absence d'irradiation, les très bonnes performances pour les lésions les plus fréquentes.
Expert 4	8	
Expert 5	9	
Expert 6	8	
Expert 7	8	
Expert 8	8	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	8	Le rapport bénéfice-risque est en faveur de l'ECUS. Pour autant, l'accord est incomplet, car certaines localisations sont probablement mieux analysées en TDM. Autres points : l'examen initial de découverte fortuite : s'il s'agit d'une échographie standard, le confort patient permet de réaliser un ECUS rapidement (si MERM présent). A contrario, si l'examen initial est une TDM non injectée, il est pertinent de ne pas à nouveau irradié à nouveau le patient, et d'utiliser les données issues de ces séries de tomodensitométries.

Expert 11	Sans opinion
-----------	--------------

7.5	Affirmation soumise à cotation « Lors de suspicion de tumeur bénigne du foie nécessitant une exploration par imagerie avec produit de contraste chez un adulte sans cirrhose ni cancer connu, il est possible de privilégier un recours à une échographie de contraste lorsque le délai d'attente d'IRM excède 6 semaines et que cette suspicion ne cible pas une lésion hépatocellulaire de plus de 3 cm ». Cette affirmation valide la 2^{ème} indication évaluée dans le rapport (Q2) en tenant compte à cet effet de l'ensemble des données d'efficacité-sécurité réunies. Cette indication ouvre ainsi la possibilité de recourir à une ECUS dès la 2^{ème} ligne, sans contredire le statut de référence de l'IRM multiphasique validée notamment par l'AFEf (objectif : assurer la cohérence de cette évaluation avec les recommandations françaises en vigueur). Sur la forme, cette affirmation reprend la formulation de l'AMM (lésion nécessitant une exploration avec contraste), le délai maximal préconisé par le NHS (seule référence disponible pour ce critère) et la notion de seuil de 3 cm pour les lésions hépatocellulaires bénignes. Elle considère en outre implicitement que si la suspicion cible une lésion maligne et non bénigne, il convient de ne pas substituer l'IRM par une ECUS, en raison notamment des avantages associés à l'IRM et qui ont été rappelés dans le contexte du rapport. Cette formulation valide en outre implicitement le recours possible à l'ECUS pour la caractérisation d'angiomes typiques (explicitation ainsi des indications de l'ECUS vis-à-vis des recommandations de l'AFEf en vigueur).
Expert 1	9
Expert 2	9 L'IRM sera malgré tout nécessaire par la suite. Lorsque l'on valide l'abstention, l'absence de surveillance pour une tumeur bénigne du foie (hors angiome), il me paraît nécessaire d'avoir une IRM de référence quel que soit son délai de réalisation, en complément de l'écho de contraste.
Expert 3	8 Recommandation pragmatique.
Expert 4	8
Expert 5	3 Désaccord sur le délai d'attente de l'IRM qui selon moi peut être allongé à 12 semaines si on est bien dans le cadre de la caractérisation d'une lésion bénigne (en accord avec les recommandations internationales des tumeurs atypiques sur cirrhose).
Expert 6	8
Expert 7	3 IRM ++
Expert 8	8
Expert 9	Sans opinion Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	1 Le délai d'attente peut être modifié, en fonction des choix de priorisation des examens. Une organisation permettant des plages spécifiques à 1 sem ou 15 jours, (avec règle pour combler ces plages si absence de demande de caractérisation) permettrait de réduire les délais IRM.
Expert 11	Sans opinion

7.6	Affirmation soumise à cotation « L'IRM avec gadolinium hépato-spécifique doit être privilégiée à l'échographie de contraste chez l'adulte sans cirrhose ni cancer connu lorsqu'une lésion hépatocellulaire d'allure bénigne ne réunit pas tous les critères typiques à l'IRM avec gadolinium extracellulaire (faible niveau d'évidence) ». Cette affirmation tient compte des données identifiées qui n'apparaissent pas favorables à un recours privilégié à l'ECUS à cette place.
-----	--

Expert 1	9	
Expert 2	5	Je réalise en 1 ^{ère} intention une écho de contraste si lésion < 5 cm, et si cet examen ne m'apporte pas la conviction de la nature de la lésion, je réalise une IRM avec produit hépato-spécifique.
Expert 3	9	La valeur de l'ECUS est indiscutable pour les hémangiomes, ou son caractère 'temps réel' apporte beaucoup. Pour les lésions hépatocytaires bénignes, on sait sa valeur dans les HNF de petite taille. Toutefois, elle est moins utile pour les HNF de grande taille et peu utile pour les adénomes. Ainsi, l'IRM avec agents hépato-spécifiques paraît plus adapté (et sans doute plus cout-efficace) devant une lésion d'allure hépatocytaire restant indéterminée.
Expert 4	8	
Expert 5	9	
Expert 6	9	
Expert 7	8	
Expert 8	8	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	Sans opinion	Se référer aux experts médicaux.
Expert 11	Sans opinion	

7.7	Affirmation soumise à cotation « L'ECUS ne suffit pas au diagnostic d'adénome hépatocellulaire mais contribue à l'exclure en cas d'hyperplasie nodulaire focale de moins de 3 cm présentant un aspect typique ». <i>Cette affirmation tient compte des positionnements professionnels en vigueur.</i>	
Expert 1	9	
Expert 2	9	
Expert 3	8	
Expert 4	8	
Expert 5	9	
Expert 6	9	
Expert 7	8	
Expert 8	7	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	Sans opinion	Se référer aux experts médicaux.
Expert 11	Sans opinion	

7.8	Affirmation soumise à cotation « L'ECUS permet de caractériser au plus deux nodules hépatiques au cours d'un même examen ». <i>Cette affirmation tient compte de la possibilité selon l'AMM d'administrer uniquement une seconde dose de SonoVue® au cours du même examen.</i>	
Expert 1	9	

Expert 2	9	
Expert 3	8	Même s'il est possible d'injecter désormais des 1/3 de doses.
Expert 4	8	
Expert 5	9	
Expert 6	8	
Expert 7	9	
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	Sans opinion	Hors champ de ma spécialité (anatomopathologie).
Expert 10	1	Plusieurs lésions peuvent être dans le même champ d'acquisition. Une injection permettant de caractériser plusieurs lésions. Par ailleurs, je n'ai pas lu de contre-indication permettant plusieurs injections successives de Sonovue.
Expert 11	Sans opinion	

7.9	Seriez-vous en mesure de préciser les populations cibles à associer aux diverses indications d'ECUS que vous avez jugé valides ? <i>Veuillez expliciter les modalités de vos estimations.</i>	
Expert 1	<u>Indication Q1</u> (IRM contre-indiquée) : femme avec suspicion d'HNF <u>Indication Q2</u> (IRM difficile d'accès) : femme avec suspicion d'HNF <u>Indication Q3</u> (IRM non concluante) : suspicion d'HNF ou d'adénome hépatique	
Expert 2	<u>Indication Q1</u> (IRM contre-indiquée) : ECUS à associer à un scanner <u>Indication Q2</u> (IRM difficile d'accès) : ECUS à réaliser dans l'attente de l'IRM <u>Indication Q3</u> (IRM non concluante) : oui tout à fait	
Expert 3	<u>Indication Q1</u> (IRM contre-indiquée) : Lésion de découverte fortuite stricte. Pas de maladie du foie. Pas de cancer. Lésion visible en échographie. Surtout si suspicion forte d'hémangiome ou d'HNF de <30mm. <u>Indication Q2</u> (IRM difficile d'accès) : Lésion de découverte fortuite stricte. Pas de maladie du foie. Pas de cancer. Lésion visible en échographie. Surtout si suspicion forte d'hémangiome ou d'HNF de <30mm. Contre-indication à une IRM (claustrophobie majeure, allergie vraie aux agents de contraste, matériel métallique mobile, etc) <u>Indication Q3</u> (IRM non concluante) : Lésion de découverte fortuite stricte. Pas de maladie du foie. Pas de cancer. Lésion visible en échographie. Lésion restant indéterminée malgré une IRM avec agents extracellulaire de première ligne. Surtout si suspicion forte d'hémangiome.	
Expert 4	<u>Indication Q1</u> (IRM contre-indiquée) : / <u>Indication Q2</u> (IRM difficile d'accès) : / <u>Indication Q3</u> (IRM non concluante) : /	
Expert 5	<u>Indication Q1</u> (IRM contre-indiquée) : uniquement après non-caractérisation par un scanner multiphasique ou en cas de contre-indication de celui-ci. Donc ECUS en troisième ligne. <u>Indication Q2</u> (IRM difficile d'accès) : Cette indication ne devrait pas être retenue car la lésion étant à priori bénigne au scanner initial, les délais sont toujours « raisonnable » (< 3 mois). <u>Indication Q3</u> (IRM non concluante) : limités aux cas de CI d'IRM (claustrophobie) et à l'injection de PDCG-HS.	
Expert 6	<u>Indication Q1</u> (IRM contre-indiquée) : pas opinion. <u>Indication Q2</u> (IRM difficile d'accès) : pas opinion. <u>Indication Q3</u> (IRM non concluante) : pas opinion.	

<i>Expert 7</i>	<u>Indication Q1</u> (IRM contre-indiquée) : Tout patient avec CI au Gadolinium <u>Indication Q2</u> (IRM difficile d'accès) : Temps d'accès à l'IRM > 6 semaines. <u>Indication Q3</u> (IRM non concluante) : ?
<i>Expert 8</i>	<u>Indication Q1</u> (IRM contre-indiquée) : / <u>Indication Q2</u> (IRM difficile d'accès) : / <u>Indication Q3</u> (IRM non concluante) : /
<i>Expert 9</i>	<u>Indication Q1</u> (IRM contre-indiquée) : sans opinion (hors champ de ma spécialité) <u>Indication Q2</u> (IRM difficile d'accès) : sans opinion <u>Indication Q3</u> (IRM non concluante) : sans opinion
<i>Expert 10</i>	<u>Indication Q1</u> (IRM contre-indiquée) : / <u>Indication Q2</u> (IRM difficile d'accès) : / <u>Indication Q3</u> (IRM non concluante) : /
<i>Expert 11</i>	<u>Indication Q1</u> (IRM contre-indiquée) : / <u>Indication Q2</u> (IRM difficile d'accès) : / <u>Indication Q3</u> (IRM non concluante) : /

7.10	Avez-vous d'autres commentaires ou compléments à apporter à cette partie ?
<i>Expert 1</i>	Non.
<i>Expert 2</i>	Non.
<i>Expert 3</i>	Non.
<i>Expert 4</i>	Non.
<i>Expert 5</i>	Non.
<i>Expert 6</i>	Non.
<i>Expert 7</i>	Non.
<i>Expert 8</i>	Non.
<i>Expert 9</i>	Non.
<i>Expert 10</i>	Non.
<i>Expert 11</i>	Non.

8) Observations générales

8.1	La note de cadrage publiée a été intitulée : « <i>Indications de l'échographie de contraste du foie pour caractériser les nodules tumoraux détectés de façon fortuite chez l'adulte sans cirrhose ni cancer</i> ». Pour se rapprocher des recommandations de l'AFE⁴⁰⁸, le titre du rapport a été changé en « <i>Indications de l'échographie de contraste lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte</i> ». Jugez-vous ce nouveau titre de rapport plus explicite ?	
Expert 1	Oui.	
Expert 2	Oui.	
Expert 3	Non.	Car alors tout le contexte (fondamental) est absent.
Expert 4	Oui.	
Expert 5	Oui.	
Expert 6	Oui.	
Expert 7	Oui.	
Expert 8	Non.	Perte de la notion de l'absence de cirrhose ou de cancer ; titre proposé « <i>Indications de l'échographie de contraste lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte sans cirrhose ni cancer</i> »
Expert 9	Sans opinion.	
Expert 10	Oui.	
Expert 11	Oui.	

8.2	Auriez-vous d'autres remarques générales à formuler ?	
Expert 1	Non.	
Expert 2	Non.	
Expert 3	Oui.	L'élastographie est absente du document. Elle est pourtant aisément réalisable en échographie. Je sais que c'est un autre sujet mais c'est aussi un outil qui permet de s'assurer de l'absence de maladie du foie chez des sujets dont on ne connaît pas les antécédents ou la qualité du parenchyme hépatique. Peut-être faut-il mentionner qu'une dureté du foie <8 kPA et l'absence de stéatose sont deux éléments importants du raisonnement.
Expert 4	Non.	
Expert 5	Non.	
Expert 6	Non.	
Expert 7	Non.	
Expert 8	Non.	
Expert 9	Non.	
Expert 10	Non.	
Expert 11	Oui.	Le MERM en échographie participe au réglage de l'appareil et à la détection des lésions hépatiques même si, dans le cadre du protocole de coopération, il n'établit pas de diagnostic. Son rôle dans l'ECUS pourrait être mis en lumière et valorisé dans le cadre de pratiques avancées.

⁴⁰⁸ Chapitre 11, « *Diagnostic et suivi non-invasif d'une tumeur bénigne du foie* » (AFE⁴⁰⁸, 2020).

Annexe 13. Parties prenantes consultées durant évaluation.

• La liste des parties prenantes consultées durant cette évaluation figure en p 240. L'intégralité de leurs réponses est retranscrite dans cette partie qui présente également les notes que la HAS y a apporté en commentaire.

A/ Conseils nationaux professionnels d'hépatogastroentérologie (CNPHE) et de radiologie et d'imagerie médicale (G4)

1) Contexte, périmètre, méthode

1	Avez-vous des commentaires à apporter aux deux premières parties du rapport d'évaluation qui reprennent les éléments de contexte, de périmètre et de méthode qui ont été validés par le collège de la HAS lors de la phase de cadrage ?
CNPHE	Non.
G4	Oui. P 6 « l'existence de tumeurs rare (bénigne ou maligne) est possible » <i>(note apportée par la HAS : cette formulation a été ajoutée au contexte pour y insister sur le fait que les types lésionnels cités sont les principaux rencontrés ; un second renvoi à l'annexe 1 présentant une liste plus large des divers types lésionnels rencontrés a également été ajouté).</i> P7 le scanner sans injection isolée n'a aucune utilité dans la caractérisation des tumeurs hépatiques et ne peut être considéré comme examen de 1^{ère} ligne <i>(note apportée par la HAS : l'ambiguïté potentielle que souhaite prévenir cette remarque a été prise en compte en centrant le propos concerné sur l'échographie abdominale (cf. contexte)).</i> P7 Attention la notion d'aspect typique de lésion hépatique ne peut être valable que sur foie sain. Il y a actuellement 15 à 20% de foie stéatosique qui modifie cet aspect typique. <i>(note apportée par la HAS : cette limite a été exprimée plus explicitement en soulignant que les notions d'aspect typique mentionnées dans le contexte ciblent effectivement le « foie sain (sans cirrhose ni stéatose) » (cf. contexte)).</i> P8 « l'objectivation d'un lavage tardif » ATTENTION ne serait-ce pas plutôt un « remplissage tardif » <i>(note apportée par la HAS : il a été souligné que la diffusion interstitielle des agents de contraste non strictement vasculaires peut masquer l'objectivation d'un lavage tardif (du fait d'un pseudo-remplissage tardif comme l'expriment les auteurs de la référence associée à cette limite) (cf. contexte)).</i> P 9-10 Il manque une utilisation majeure qui est l'utilisation en un temps de l'écho de contraste après la découverte fortuite d'une lésion focale hépatique en échographie hépatique. Avec 2 justifications majeures : - Simplicité de la prise en charge en un temps. Diagnostic immédiat, ou pour le moins éléments permettant de préciser le degré de suspicion de malignité et donc définir le délai nécessaire de réalisation de l'IRM. - La prise en charge psychologique optimale d'un patient à qui on va annoncer une tumeur hépatique et pour qui on va proposer un examen pour affirmer la bénignité à 2 - 6 mois (délais d'obtention d'une IRM pour une tumeur probablement bénigne en province). Cette possibilité de réaliser une ECUS en 2^{ème} ligne immédiate correspond à une stratégie classique d'utilisation de techniques d'exploration en radiologie. <i>(note apportée par la HAS : le périmètre évalué est celui qui a été prévu au cadrage en cohérence avec les recommandations en vigueur et en accord avec les professionnels consultés dont le G4 qui n'avait fait aucune remarque à ce sujet lors de sa consultation ; au demeurant, les indications évaluées, qui ont été exprimées en fonction de limites de l'IRM recommandée en 1^{ère} intention, ne s'opposent pas à la réalisation d'une ECUS en 2^{ème} ligne immédiate notamment lorsqu'une contre-indication à l'IRM est connue. Cette possibilité a été explicitée dans les conclusions du rapport.)</i>

P 10 : Algorithme décisionnel : l'IRM avec Gd Extracellulaire toujours cité comme première intention : La possibilité d'utiliser en première intention des produits de contraste hépatospécifiques doit être mentionnée car cette indication d'impose dans la pratique clinique et dans les recommandations internationales notamment lorsque la question porte sur une suspicion de lésion hépatocytaire bénigne (HNF versus adénome hépatocellulaire).

(note apportée par la HAS : comme le souligne le G4 dans une autre de ses réponses, les places des IRM avec produits de contraste gadolinés extracellulaire et hépato-spécifique dans la stratégie de caractérisation ne sont pas l'objet de cette évaluation ; les places de ces deux modalités dans ce rapport sont dès lors celles qui ont été présentées lors du cadrage en s'appuyant sur les recommandations en vigueur ainsi que sur les AMM des produits gadolinés ; ce positionnement n'avait pas suscité de remarque lors du cadrage, notamment du G4 ; si le G4 estime que ce positionnement nécessite d'être clarifié, il a notamment la possibilité de solliciter spécifiquement la HAS à ce sujet ; cette perspective a été soulignée en conclusion du rapport).

P 12 : L'optimisation de la sensibilité pour caractérisation des lésions malignes est naturellement souhaitable. Mais la spécificité pour le diagnostic formel des lésions bénignes de type HNF est également important.

(note apportée par la HAS : cette importance conjointe a été exprimée à plusieurs reprises dans ce rapport, notamment par les experts consultés (cf. 3.3.2.1) ; cet enjeu a d'ailleurs motivé un amendement au protocole afin d'élargir la recherche bibliographique et éclairer au mieux l'enjeu de distinction des HNF et adénomes (cf. 3.1.2.4)).

P12 et P16 risques : limitation de dispo car pas de cotation donc pas de développement (cercle vicieux)

(note apportée par la HAS : cette position du G4 figure déjà explicitement dans le contexte du rapport).

P 14 On ne trouve nulle part la place du patient dans les intérêts potentiels de l'ECUS. La notion d'attente avec un diagnostic de tumeur incertain n'est pas évoquée ! P 14 : phrase « Cette indication concerne les territoires sanitaires où l'offre IRM est en tension » . Il ne faut pas restreindre le champ à des territoires dits « en tension » qui ne sont d'ailleurs pas définis. La taille de la lésion, son accessibilité échographique, et le diagnostic probable peuvent justifier l'ECUS comme alternative à l'IRM.

(note apportée par la HAS : ces enjeux font l'objet de plusieurs parties spécifiques d'évaluation (parties 5 et 6) ; la nécessité de clarifier la notion « d'offre IRM en tension » a été explicitement formulée comme besoin d'évaluation dès le cadrage et dans ce rapport (cf. 2.3.1.1) et de nombreuses recherches bibliographiques et interrogations ont été entreprises pour préciser cette notion (cf. partie 5) ; face aux inconnues persistantes, la nécessité de préciser l'état des pratiques a été proposée comme l'une des perspectives attendues dont le G4 a validé l'intérêt dans la suite de ce questionnaire. Les caractéristiques lésionnelles comme critères d'indication ont été évoquées en outre dans chaque questionnement (cf. 2.3) et elles ont été précisées auprès des experts puis reprises dans les conclusions formulées qui ont été transmises au G4).

La modélisation de ECUS en 2nd ligne immédiate puis IRM si : i) suspicion de lésion maligne, ou ii) lésions bénignes mais non caractérisées précisément, ou iii) non caractérisable aurait été intéressante pour évaluer la stratégie d'utilisation de l'ECUS. Les données recueillies dans le chapitre « intérêt diag de l'ECUS » permettraient sans doute de faire cette analyse.

(note apportée par la HAS : il n'a pas été identifié de données notamment d'impact décisionnel qui auraient pu permettre cette modélisation sur trois lignes d'exploration (imagerie initiale puis ECUS ± IRM multiphasique) ; la modélisation de l'ECUS en seconde ligne immédiate a en revanche déjà été réalisée à partir d'hypothèses dont les limites ont été présentées (cf. 3.1.2.5)).

P 15 : Figure 2 : la croix sur l'IRM avec Gd Extracellulaire n'est pas claire ; elle laisse à penser que l'ECUS se substituerait systématiquement à l'IRM même réalisée dans des délais raisonnables. *(note apportée par la HAS : cette croix a été retirée pour prévenir toute erreur de compréhension).*

P 17 : Figure 3 : Le diagnostic histologique ne devrait pas être proposé en comparateur, la littérature montrant que le recours à la biopsie dirigée ne peut être envisagé avant ECUS et/ou IRM avec agent de contraste hépatospécifique.

(note apportée par la HAS : la figure 3 résume le processus de caractérisation dans lequel l'analyse histologique peut être envisagée comme référence des types malins suspectés sur foie sain, conformément aux recommandations en vigueur et au cadrage préalablement validé).

2) Intérêt diagnostique de l'ECUS

2	Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet de l'évaluation de l'intérêt diagnostique de l'ECUS mise en œuvre en 2ème ligne après imagerie non injectée non concluante lors de nodule détecté de façon fortuite chez un adulte sans cirrhose ni cancer connu (Q1A/Q2A) ?
CNPHGE	Non.
G4	Non.

3	Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet de l'évaluation de l'intérêt diagnostique de l'ECUS mise en œuvre en 3ème ligne après IRM multiphasique non concluante (Q3A) ?
CNPHGE	Non.
G4	Oui. Biais d'analyse des reco non signalé : AFEF et EASL = sociétés d'hépatologie, pertinence dans les stratégies de techniques discutables ACR : Pas d'écho de contraste aux USA jusqu'à récemment (3-4 ans environ). <i>(note apportée par la HAS : les recommandations françaises (AFEF, 2020) et européennes (EASL, 2016) ont impliqué des experts radiologues, y compris français dans les recommandations de l'EASL. Les recommandations de l'EASL ont été présentées lors du cadrage, sans susciter de commentaire et elles étaient directement mentionnées par le G4 dans sa demande d'évaluation ; les recommandations de l'AFEF sont quant à elles pluridisciplinaires et plusieurs de ses coauteurs sont membre du bureau de la société d'imagerie abdominale et digestive (SIAD). N'identifiant sur cette base pas de « biais » constitué, la retranscription qui en a été faite au titre de contexte d'évaluation n'a pas été modifiée).</i> En accord avec les propos recueillis auprès des experts.

3) Sécurité de l'ECUS

4	Avez-vous des compléments à apporter à la partie du rapport évaluant la sécurité de l'ECUS ?
CNPHGE	Non.
G4	Oui. P 59 l'avis des expert concernant les risques de l'injection de Gd est assez discordant avec les faits rapportés par l'EMA. Ainsi : - Il est étonnant de rapporter que seul les Gd HS sont associés à une accumulation dans l'organisme. Tous les Gd (HS et extra cellulaire) sont associés à cette accumulation. - Le fait que les Gd HS soient des linéaires et donc susceptibles d'un risque plus élevé de FNS n'est pas rappelé. <i>(note apportée par la HAS : les positions exprimées par les experts sur ce champ l'ont été avec un accord fort et en s'appuyant notamment sur les positions de l'EMA (cf. 4.3.3). Ce rapport a en effet retranscrit plusieurs publications de l'EMA, rappelant explicitement à cette occasion que tous les produits de contraste à base de gadolinium (PDCG) sont associés à un risque d'accumulation tissulaire (cf. 4.3.2, « l'EMA a également conclu que les PDCG hépato-spécifiques pouvaient induire une accumulation de gadolinium dans les tissus dont le cerveau » en plus grande quantité et pendant une durée plus longue » que le PDCG extracellulaires, sans mise en évidence clinique à ce stade d'un effet nocif pour les patients »). De même le risque accru de fibrose néphrogénique systémique (FNS) figure explicitement dans le rapport (cf. 4.3.2, « les PDCG sont associés à un risque de néphrotoxicité caractérisée par la survenue de cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ; l'EMA a considéré, qu'en raison de leur structure différente, les PDCG-HS sont plus à risque de FNS ; MULTIHANCE et PRIMOVIST sont ainsi associés à un « risque modéré » de FNS alors que les PDCG extracellulaires sont associés à un « risque faible »).</i>

4) Enjeux organisationnels liés à l'ECUS

5	Auriez-vous connaissance d'enquêtes de pratique française ayant recensé le nombre de centres réalisant des ECUS du foie ainsi que leur volume annuel d'activité ?
CNPHGE	Non.
G4	Non. Les données doivent être disponibles auprès de la société Bracco qui est le seul fournisseur de produit de contraste échographique en France.

6	Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet des délais d'attente d'IRM en France ?
CNPHGE	Non.
G4	Oui. Les enquêtes réalisées par l'ARS Pays de Loire avec une méthodologie de scénario (5 scénario cancéro, chronique, dégénératif...) ont rapporté des délais supérieurs à 50j Surtout, la possibilité de réaliser une ECUS ne doit pas être contrainte par un délai théorique d'attente de rendez-vous d'IRM. Les caractéristiques de la lésion, sa taille, et la probabilité diagnostique (forte probabilité d'HNF par exemple) peuvent justifier une ECUS même si les délais d'accès sont inférieurs aux seuils cités. <i>(note apportée par la HAS : conformément au cadrage, deux des trois indications évaluées dans ce rapport (Q1, Q3) ne dépendent pas d'un délai d'attente d'IRM).</i>

7	Auriez-vous connaissance de consensus professionnels publiés et en 1er lieu français qui n'aient pas été identifiés et qui aient proposé un délai d'attente consensuel d'IRM au-delà duquel le recours à une ECUS peut être privilégié lors de suspicion de tumeur bénigne chez l'adulte sans cirrhose ni cancer ?
CNPHGE	Non.
G4	Non.

8	Avez-vous d'autres commentaires à apporter à cette partie ?
CNPHGE	Non.
G4	Oui. P 60 Un examen de radiologie ne se prescrit pas il se demande <i>(note apportée par la HAS : cette précision a été reprise).</i> La programmation des IRM tient compte de l'urgence relative de la prise en soin du patient. La découverte fortuite d'une lésion focale hépatique sans contexte, chez un patient jeune, et donc très vraisemblablement bénigne (même si possiblement évolutive (AH) n'est pas une priorité. Le délai d'obtention de l'IRM sera donc long. C'est un élément non remonté et pourtant important. <i>(note apportée par la HAS : cette position du G4 a été rapportée dans l'argumentaire d'évaluation (cf. 5.3.2)).</i> La phrase « L'un des experts, radiologue, a en outre souligné que la réalisation d'ECUS devrait idéalement être programmée compte tenu du temps que nécessite cet examen... » repose peut-être sur l'organisation particulière de ce médecin et de son environnement de travail. D'autres modèles d'organisation existent tel que plusieurs échographes cote à cote dont l'un assurant les demandes urgences. Dans ce modèle la réalisation de l'ECUS dans le même temps que la découverte ne pose aucun problème. D'autres organisations, même à un seul échographe, autorisent la caractérisation en un temps. <i>(note apportée par la HAS : ce point de vue complémentaire du G4 a été rapporté dans l'argumentaire).</i>

5) Préférences et attentes des patients

9	Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet des préférences et attentes des patients ?
CNPHGE	Non.
G4	Non.

6) Conditions générales de réalisation

6.1 Prérequis à l'examen du foie par ECUS

10	Avez-vous des compléments à apporter aux conditions d'utilisation du SonoVue décrites dans le rapport et qui ont été reprises de son RCP ?
CNPHGE	Non.
G4	Oui. La seule formation spécifiquement dédiée à l'ECUS en pathologie tumorale hépatique est « les Ateliers d'échographie de contraste » organisés annuellement par la Société d'imagerie abdominale et digestive (la SIAD). La définition de « centre expert » est difficile et ne correspond pas à une définition claire. <i>(note apportée par la HAS : ces précisions ont été rapportées dans l'argumentaire d'évaluation, cf. partie 7).</i>

11	Avez -vous des compléments à apporter aux contraintes ciblant l'environnement et l'équipement échographique nécessaires aux ECUS du foie ?
CNPHGE	Non.
G4	Non.

12	Quelles doivent-être selon vous la qualification (spécialité) et la formation spécifique de l'opérateur d'ECUS du foie ? Veuillez le cas échéant référencer précisément les formations spécifiques mises en place en France notamment sous l'égide de votre CNP.
CNPHGE	<u>Qualification</u> : radiologie <u>Formation</u> : non qualifié pour répondre
G4	<u>Qualification</u> : radiologue <u>Formation</u> : mention imagerie digestive

13	Existe-t-il en France des formations de l'opérateur d'ECUS du foie qui répondent aux exigences formulées par l'EFSUMB ?
CNPHGE	Non qualifié pour répondre.
G4	La formation initiale en radiologie inclue de manière explicite la formation à l'ECUS depuis la R3C dans la phase de consolidation, mention abdominale (programme du collège des enseignants en radiologie français – CERF). S'agissant de la FMC, la seule formation spécifiquement dédiée à l'ECUS en pathologie tumorale hépatique est « les Ateliers d'échographie de contraste » organisée par la SIAD, filiale spécialisée d'organe de la SFR). <i>(note apportée par la HAS : ces précisions ont été rapportées dans l'argumentaire d'évaluation).</i>

14	Selon vous, quel nombre minimal d'examens hépatiques supervisés doit comprendre la formation de l'opérateur d'ECUS ? Veuillez préciser si le nombre d'examens indiqué est consensuel (références de recommandations professionnelles à citer le cas échéant).
CNPHGE	<u>Nombre minimal</u> : non qualifié pour répondre. <u>Justification</u> : non qualifié pour répondre.
G4	<u>Nombre minimal</u> : Pas de nombre minimal indiqué dans les référentiels de formation <u>Justification</u> : Au sein des centres accueillant des docteurs juniors radiologues DES de radiologie en mention imagerie abdominale, environ 40 ECUS sont réalisées pendant un semestre de formation. <i>(note apportée par la HAS : ces précisions ont été rapportées dans l'argumentaire d'évaluation).</i>

15	Avez-vous des compléments à apporter au sujet de la formation et des connaissances nécessaires à l'opérateur d'ECUS ?
CNPHGE	Non.
G4	Non.

16	La pratique d'ECUS du foie relève-t-elle de « centres experts » ? Veuillez définir le cas échéant les caractéristiques de ces centres experts.
CNPHGE	<u>Réponse</u> (choix : oui/non/incertain) : non. <u>Justifications</u> : Le matériel et l'environnement nécessaires sont peu contraignants, ce qui doit permettre de diffuser la technologie afin de faciliter le diagnostic des lésions hépatiques. Il ne s'agit pas de « centres experts » mais plutôt de « radiologues experts » dont on a besoin. <i>(note apportée par la HAS : cette position du CNPHGE a été rapportée dans l'argumentaire d'évaluation (cf. 7.3.3)).</i>
G4	<u>Réponse</u> (choix : oui/non/incertain) : incertain. <u>Justifications</u> : L'opérateur doit être formé et pratiquer régulièrement l'ECUS. Il doit pouvoir confronter ses résultats à d'autres examens (CT, MR) si besoin. Mis il n'a pas besoin d'être dans un centre expert (il peut être en cabinet) s'il est en lien régulier avec un centre expert. La notion de centre expert risque de limiter l'accès à l'ECUS alors que sa simplicité et sa rapidité d'accès sont un avantage potentiel important. Les besoins d'accès à l'ECUS ne peuvent être restreints aux centres experts. La nécessité de pouvoir faire bénéficier d'un accès des patients à l'ECUS y compris dans des territoires avec délais d'accès long à l'IRM en est une illustration implicite. La question de la remontée des dossiers en RCP centre expert en revanche est bien explicitée dans le rapport <u>Caractéristiques cibles des centres experts</u> : <i>(note : champ de réponse non rempli).</i> <i>(note apportée par la HAS : cette position du G4 a été rapportée dans l'argumentaire d'évaluation (cf. 7.3.3)).</i>

6.2 Conduite et interprétation de l'examen

17	Avez-vous des commentaires ou compléments à apporter au sujet de la conduite et interprétation de l'examen d'ECUS ?
CNPHGE	Non.
G4	Non.

6.3 Compte-rendu et transmission de l'information

18	Avez-vous des commentaires ou compléments à apporter au sujet du compte-rendu d'ECUS du foie ou au sujet de la nature de l'information transmise ?
CNPHGE	Ajouter la qualité et la fiabilité de l'examen : facilité de visualisation de la lésion, qualité de la prise de contraste, qualité de la visualisation des différents temps d'examen (artériel, portal, tardif), et tout autre indice ou information pertinents. <i>(note apportée par la HAS : cette position du CNPHGE a été rapportée dans l'argumentaire d'évaluation (cf. 7.5)).</i>
G4	Non.

6.4 Autres

19	Avez-vous d'autres commentaires ou compléments à apporter à la partie du rapport consacrée aux conditions de réalisation de l'ECUS ?
CNPHGE	Non.
G4	La notion de surveillance médicale étroite de 30min repose sur les études initiales et les rapports faits sur l'échographie cardiaque. Elle n'est pas réaliste en pratique d'ECUS hépatique ou les phénomènes d'hypersensibilité décrits surviennent dans les 1ere minutes post injection. Une surveillance de 15min post injection paraît largement suffisante en pratique quotidienne. <i>(note apportée par la HAS : cette opinion du G4 a été rapportée dans l'argumentaire d'évaluation (cf. 7.4.6)).</i>

7) Indications et populations cibles

20	Avez-vous des commentaires ou compléments à apporter aux positions des experts consultés et aux indications qui ont été formulées en accord avec eux ?
CNPHGE	Oui. P 84 du rapport « L'analyse histologique, mise en œuvre notamment après ponction-biopsie, doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (...) en cas de suspicion d'adénome hépatocellulaire pour préciser son sous-type ». Ceci sous-entend que le seul intérêt de la biopsie est de préciser le sous-type de n'adénome. Le sous-typage des adénomes, qui nécessite le recours à la biologie moléculaire dans certains cas, n'est pas une obligation pour la prise en charge des adénomes en pratique clinique et doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas (recommandations EASL 2016 et recommandations AFEF 2020). Nous proposons de changer la phrase en « L'analyse histologique, mise en œuvre notamment après ponction-biopsie, doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (...) en cas de suspicion d'adénome hépatocellulaire pour confirmer le diagnostic et éventuellement préciser son sous-type ». <i>(note apportée par la HAS : cette précision a été apportée à la retranscription des recommandations publiées (cf. 8.3.1)).</i>
G4	Oui. « l'échographie sans produit de contraste suffit au diagnostic d'hémangiome typique de moins de 3 cm et à celui de kyste simple typique » Ceci ne tient pas compte de l'augmentation majeure du nombre de patient avec une stéatose hépatique (15-20 % en France). Dans ce cas l'échographie mode B est prise en défaut. Ces recommandations émanent de sociétés savantes d'Hépatologie et non de radiologie. L'usage de l'ECUS en un temps après découverte de la lésion hépatique est une stratégie qui devrait être proposée. Elle a un rôle psychologique important pour le patient, elle permet un diagnostic de certitude rapide ou une orientation sur l'examen à faire et son délai. (rôle de filtre majeur dans la situation française de défaut d'accès à l'IRM). <i>(note apportée par la HAS : les recommandations prises en compte sont pluridisciplinaires et émanent d'organismes professionnels d'hépatologie et d'imagerie ; la retranscription qui en a été faite a souligné que ces recommandations ciblent le contexte de « nodule détecté de façon fortuite chez un patient adulte sans cancer ni hépatopathie chronique » ; la remarque du G4 soulignant la</i>

« prise à défaut » de l'échographie en mode B a été rapporté dans la partie concernée en stipulant qu'absence d'hépatopathie chronique sous-tend explicitement une absence de cirrhose ou stéatose (cf. 8.3.1)).

De nombreuses autres situations ne sont pas évoquées comme la découverte fortuite d'une lésion hépatique sur un examen (CT le plus souvent) injecté mais réalisé pour un autre propos que la recherche d'une pathologie hépatique et ne comportant pas une technique adaptée (3 phases). La réalisation d'un second CT ou d'une IRM dans ces situations peut être considérée comme disproportionnée. Encore une fois le rôle de l'ECUS en filtre permet à moindre coût et moindre risque d'obtenir dans un certain nombre de cas un diagnostic de certitude et dans tous les cas une orientation quant au délai de réalisation d'un examen IRM si besoin.

Les indications en radiologie interventionnelle ne sont absolument pas citées alors que celles dans le cadre des lésions malignes le sont.

(note apportée par la HAS : les indications évaluées sont toutes celles qui ont été prévues au cadrage et ont été présentées au G4 lors de cette phase sans susciter de remarque de sa part quant à leur périmètre. Le rôle d'ECUS comme filtre orientant le délai de réalisation d'un examen IRM n'a par ailleurs pas été identifié dans les recommandations émises. La demande d'évaluation du G4 n'a en outre pas ciblé les indications de radiologie interventionnelle. Enfin, un second rapport en contexte de cirrhose va compléter celui-ci. Au demeurant, les indications formulées en concertation avec les experts n'ont pas exclu les contextes de détection fortuite par une modalité d'imagerie injectée non multiphasique (« Lors de suspicion de tumeur bénigne du foie de découverte fortuite nécessitant une exploration par imagerie avec produit de contraste chez un adulte sans cirrhose ni cancer connu », cf. 8.3.2). Il a enfin été plus largement pris soin d'exprimer sur l'ensemble du rapport que la détection fortuite de lésion hépatique pouvait s'effectuer par « imagerie non multiphasique » chez un sujet sans cirrhose ni cancer connu).

21

Seriez-vous en mesure d'estimer le volume annuel d'actes prévisionnels à associer aux indications d'ECUS formulées en accord avec les experts ?

CNPHGE

Non.

G4

Non.

Cette évaluation requiert le recours aux bases de données CNAM (en estimant le diagnostic de lésion hépatocytaire bénigne du foie en France et en intégrant alors le pourcentage qui ne seront pas caractérisés par une IRM Hépatique en première intention).

8) Conclusions provisoires

22

Avez-vous des commentaires ou compléments à apporter aux conclusions provisoires qui ont été formulées ?

CNPHGE

Non.

G4

Oui. Plusieurs limites :

- Toutes les hypothèses d'usage ne sont pas évoquées

(note apportée par la HAS : toutes les hypothèses émises lors du cadrage ont été évaluées dans ce rapport ; un second rapport en contexte de cirrhose doit compléter ce rapport).

- l'analyse de la place de l'IRM avec produit de contraste hépatospécifique n'était pas l'objet du rapport mais celle-ci est parfois malgré tout mentionnée dans les stratégies thérapeutiques comme systématiquement réalisée en seconde intention après une première IRM – ce qui n'est pas exact – sans apprécier non plus les difficultés d'analyse de celle-ci – la fixation à la phase HB d'une proportion importante d'adénomes, souvent sur foie stéatosique ou altéré, (risque de confusion avec une HNF) ne semble pas être prise en compte.

(note apportée par la HAS : ces remarques émises à plusieurs reprises par le G4 au sujet de l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique ont conduit à préciser en conclusion qu'une évaluation de cet acte pourrait constituer une perspective potentielle, une demande en ce sens du G4 pouvant y contribuer).

- Les avis collégiaux et les recommandations des experts sont incomplètes mais justes et préférables aux avis individuels.

- L'ECUS peut être proposée en alternative à l'IRM même sans justifier d'une « anxiété particulière des patients » comporte une dimension subjective qui n'a pas été évaluée dans le rapport

(note apportée par la HAS : les experts et toutes les autres parties prenantes consultées, professionnels comme patients, n'ont émis aucune réserve à ce sujet ; le G4 a précisé dans une réponse précédente (question 8) que la caractérisation d'une lésion focale hépatique chez un sujet jeune est très vraisemblablement bénigne et « n'est pas une priorité ». L'anxiété des patients constitue dès lors l'une des raisons d'envisager une alternative à une IRM dont le délai d'attente est prolongé. L'appréciation de cette anxiété est du ressort du colloque singulier avec le patient que le praticien informera par la même des limites potentielles associées à cette substitution comme cela a été détaillé dans les conclusions présentées au G4).

23

Avez-vous des commentaires ou compléments à apporter aux perspectives formulées ?

CNPHGE

Non.

Oui.

La première phrase mentionnant explicitement « l'IRM avec produit de contraste extracellulaire en première intention » pourrait être modifiée en « IRM hépatique avec injection de produit de contraste gadoliné ». La possibilité d'utiliser d'emblée un agent de contraste hépatospcifique versus un chélate de Gd extra cellulaire n'a pas fait l'objet de l'étude de ce rapport. Dans la revue de l'EASL parue en 2016, la sensibilité plus élevée de l'IRM avec agent de contraste hépatospcifique pour le diagnostic d'HNF a été soulignée et ce diagnostic présomptif peut faire réaliser une IRM avec agent de contraste hépatospcifique en première intention.

(note apportée par la HAS : tenant compte du fait que l'IRM hépatique multiphasique n'est pas l'objet de ce rapport, l'expression « IRM multiphasique avec produit de contraste gadoliné » a été privilégiée, la suite de la conclusion proposée s'appuyant déjà sur cette formulation générale)

G4

Page 90 : « Cet examen d'ECUS est ainsi conduit par un radiologue spécifiquement formé et assisté par un professionnel de santé habilité à injecter le produit de contraste (manipulateur en électroradiologie médicale (MERM) ou un infirmier diplômé d'état (IDE) notamment). » Cette phrase est potentiellement restrictive l'injection pouvant être réalisée aussi par un médecin (sans doute implicite mais peut être à clarifier). La réalisation de l'échographie par le médecin seul sans aide même si elle est inconfortable doit être possible

(note apportée par la HAS : l'expression « professionnel de santé » a été utilisé dans le sens formulé par la remarque du G4 et donc dans son acception législative large qui implique notamment les médecins ; pour éviter néanmoins tout implicite, l'énonciation « manipulateur en électroradiologie médicale (MERM) ou un infirmier diplômé d'état (IDE) notamment » a été modifiée en « manipulateur en électroradiologie médicale (MERM), infirmier diplômé d'état (IDE), médecin) ; la nécessité que l'opérateur d'ECUS soit assisté fait l'objet d'un accord unanime des experts consultés (cf. 7.4.5) et était directement soulignée dans la demande initiale du G4 ; cette nécessité a dès lors été maintenue).

Page 90 : « Conformément aux améliorations préconisées dans le dernier plan cancer, le recensement des centres proposant une RCP consacrée aux tumeurs hépatiques primitives et conduisant une activité de caractérisation par IRM hépato-spécifique et/ou ECUS, actuellement absent, pourrait améliorer et accélérer le parcours de soin des patients concernés. » : l'organisation territoriale de l'ECUS ne doit pas être limitée aux seuls centres expert assurant les RCP ; les pratiques en IRM avec produit de contraste hépatospcifique sont en essor y compris auprès de centres dépourvus de RCP tumeurs du foie.

(note apportée par la HAS : il a été exprimé à l'issue des consultations le fait que, conformément à l'avis émis par les experts, la pratique d'ECUS relève de radiologues spécifiquement formés bénéficiant d'une RCP dédiée aux tumeurs hépatiques primitives ou ayant au minimum accès à des centres de recours pour relecture d'examens complexes et transfert éventuel de situations difficiles ou atypiques).

Des précisions quant à la formation nécessaire et réaliser pour la pratique de l'ECUS ainsi que la réalisation d'une enquête de pratique paraissent effectivement des étapes utiles.

Une cotation adaptée est une perspective urgente

9) Observations générales

24

Auriez-vous d'autres remarques générales à exprimer ?

<i>CNPHGE</i>	Non.
<i>G4</i>	Beau travail d'analyse de la HAS. Recommandations un peu « étroites ».

B/ Conseils nationaux professionnels d'anatomie et cytologie pathologiques (CNPath), des manipulateurs d'électroradiologie médicale (CNPMM), fédérations Transhépate, SOS hépatites et Le Lien

Le CNP de chirurgie viscérale et digestive (CNPCVD) a proposé des experts qui ont été consultés mais il n'a pas souhaité répondre à ce questionnaire qui lui a été adressé. Le Collège de la médecine générale a également été sollicité mais il n'a pas souhaité participer à cette évaluation (cf. p 240).

1) Contexte, périmètre, méthode

1	Avez-vous des commentaires à apporter aux deux premières parties du rapport d'évaluation qui reprennent les éléments de contexte, de périmètre et de méthode qui ont été validés par le collège de la HAS lors de la phase de cadrage ?
CNPath	Non.
CNPMM	Non.
Transhépate	Non.
SOS hépatites	Non.
Le Lien	Oui. Pour la population indemne de maladie chronique avancée du foie ou de cancer associée, l'affirmation selon laquelle toute tumeur de découverte fortuite, le rapport commence par justifier un protocole incluant une caractérisation constituant un « complément indissociable de leur détection ». La lecture peut suggérer l'indication systématique d'un examen « complémentaire » (IRM, ECUS notamment). <i>(note apportée par la HAS : le bienfondé de la systématisation de la caractérisation de tout nodule détecté est un questionnement médical général qui dépasse le champ de ce rapport ; cette notion générale a par conséquent été reformulée sans implicite de systématisation (cf. contexte)).</i> Or dans la recommandation de l'ACR de 2017 sur la gestion des incidentalomes du foie détecté au Scanner (Management of Incidental Liver Lesions on CT: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee; Gore et Coll. JACR, 2017). On distingue des catégories pour lesquelles des examens complémentaires et un suivi ne sont pas nécessaires « Benign, No further follow-up » après l'examen ayant permis la détection d'une tumeur isolée dans le foie (ici après CT) notamment pour les incidentalomes de petite taille chez une population sans facteurs de risque (correspondant a priori à la population indemne dans le présent rapport). <i>(note apportée par la HAS : la publication citée n'est pas une recommandation de l'American College of Radiology mais un « White Paper⁴⁰⁹ ». Elle soulève la possibilité de ne pas poursuivre les démarches de caractérisation pour le cas particulier des lésions infracentimétriques détectées par scanner chez des sujets, semble-t-il de moins de 40 ans, sans cancer, ni dysfonction hépatique, ni hépatopathie chronique⁴¹⁰ et ne faisant pas usage de stéroïdes anabolisants. Cette orientation n'est que peu argumentée dans cette publication : le niveau de risque de malignité associé n'est en effet pas estimé ou discuté ; aucune référence spécifique n'y est associée ; et diverses caractéristiques lésionnelles pour lesquelles il serait préférable de poursuivre les explorations sont énoncées⁴¹¹. Cette publication de 2017 ne traite en outre pas de l'ECUS, l'utilisation du Lumason® (nom commercial du SonoVue® aux USA) n'ayant été autorisée par la FDA qu'à la fin 2016 pour ce qui concerne l'exploration hépatique. Ce seuil centimétrique n'est pas évoqué par les recommandations françaises et européennes en vigueur en contexte de nodule de découverte fortuite (AFEF, SFR, EASL, EFSUMB) ; il l'est</i>

⁴⁰⁹ « This algorithm and set of recommendations does not represent policy of the ACR Practice Guidelines or the ACR Appropriateness Criteria » (5).

⁴¹⁰ I.e., hépatite, stéatohépatite alcoolique ou non, cholangite sclérosante, cirrhose biliaire primitive (CBP), kyste du cholédoque, hémochromatose, autre hépatopathie héréditaire.

⁴¹¹ "In a low-risk patient, an incidental hepatic lesion <1 cm generally does not require further workup and can be considered benign. Radiologists should feel comfortable deviating from this recommendation in instances in which such lesions have suspicious features (ie, ill-defined margins, heterogeneous density, mural thickening or nodularity, or thick septa). In these instances, MRI should be considered" (5).

	en revanche pour le contexte de cirrhose (AFEF, EASL) pour lequel il est exprimé que les critères non invasifs de carcinome hépatocellulaire ne sont validés à l'imagerie multiphasique que pour les lésions de 1 cm et plus (une surveillance initiale renforcée par échographie des nodules infracentimétriques y est alors préconisée (examen trimestriel et non semestriel⁴¹²)). Ces éléments convergent ainsi pour considérer qu'il existe un intérêt potentiel à clarifier la démarche à privilégier pour les lésions infracentimétriques détectées de façon fortuite chez des sujets sans cirrhose ni cancer. Cette perspective générale, qui dépasse le cadre de l'ECUS et donc de cette évaluation, a été soulignée comme perspective en conclusion de ce rapport).
--	---

2) Intérêt diagnostique de l'ECUS

2	Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet de l'évaluation de l'intérêt diagnostique de l'ECUS mise en œuvre lors de nodule détecté de façon fortuite chez un adulte sans cirrhose ni cancer connu (Q1A/Q2A/Q3A) ?
CNPath	Non.
CNPMEM	Non.
Transhépate	Rappeler que la pathologie cancéreuse du foie est devenu la première indication de Transplantation (voir rapport ABM) et que le dernier rapport de l'OMS prévoit une augmentation importante du nombre de cancer du foie à l'horizon 2040 + 50%. C'est un réel enjeu de santé
SOS hépatites	Non.
Le Lien	Oui. Dans la mesure ou la quasi-totalité des essais (20/22 essais) a amalgamé la population à risque et la population considérée à risque faible, il ne semble pas possible d'évaluer l'impact final de la mise en place plus ou moins systématique de protocole de caractérisation pour la population susceptible de présenter la majorité des incidentalomes (la population indemne concernée par ce rapport). Un plus grand recours à la caractérisation des tumeurs (incidentalomes) de petite taille dans la population indemne, asymptomatique et sans facteur de risque, peut faire courir un risque de surdiagnostic et le surtraitement et induire une anxiété et une iatrogénie. <i>(note apportée par la HAS : ces positions ont été ajoutées dans les parties concernées (cf. 3.3.2 et 6.3.2)).</i>

3) Sécurité de l'ECUS

3	Avez-vous des compléments à apporter à la partie du rapport évaluant la sécurité de l'ECUS ?
CNPath	Non.
CNPMEM	Non.
Transhépate	Non.
SOS hépatites	Non.
Le Lien	Non.

4) Enjeux organisationnels liés à l'ECUS

⁴¹² 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) (2).

4	Avez-vous d'autres commentaires à apporter à l'évaluation des enjeux organisationnels liés à l'ECUS ?
CNPath	Non.
CNPMEM	Dans les opinions professionnelles recueillies, nous n'avons pas lu que la mise en place des pratiques avancées auprès des manipulateurs d'électroradiologie en échographie, permettrait de réduire les délais d'accès à cet examen et de se rapprocher des objectifs du plan cancer 2014-2019. <i>(note apportée par la HAS : cette position a été ajoutée dans la partie concernée (cf. 5.3.2)).</i>
Transhépate	Non.
SOS hépatites	Oui. L'ECUS doit être programmée dans des conditions favorables de temps, d'environnement et de sécurité. <i>(note apportée par la HAS : cette position a été ajoutée dans la partie concernée (cf. 5.3.2)).</i>
Le Lien	Non.

5) Préférences et attentes des patients

5	Avez-vous des compléments à apporter ou des commentaires à formuler au sujet des préférences et attentes des patients ?
CNPath	Non.
CNPMEM	Non.
Transhépate	Un patient est toujours favorable à une action la moins invasive, mais il est peut se soumettre à plus si on lui explique le bénéfice / risque. <i>(note apportée par la HAS : cette position a été ajoutée dans la partie concernée (cf. 6.3.2)).</i>
SOS hépatites	Oui. L'ECUS peut être anticipée du fait de l'anxiété des patients, si IRM contre-indiqué ou tardive si les lésions sont bien visibles et bien définies à l'échographie : inf. à 30 mm, 1 à 2 lésions et pas trop profondes. <i>(note apportée par la HAS : cette position a été ajoutée dans la partie concernée (cf. 6.3.2)).</i>
Le Lien	Oui. Pour la population indemne chez qui des incidentalomes <2 cm sont fortuitement découvert, l'information donnée doit permettre de présenter l'absence de démonstration de l'efficacité thérapeutique de la mise en œuvre d'un protocole de caractérisation reposant sur des examens complémentaires, ainsi que le risque de surdiagnostic et d'iatrogénie (biopsies inutiles) <i>(note apportée par la HAS : cette position a été ajoutée dans la partie concernée (cf. 6.3.2)).</i>

6) Conditions générales de réalisation

6	Avez-vous d'autres commentaires ou compléments à apporter à la partie consacrée aux conditions de réalisation de l'ECUS ?
CNPath	Non.
CNPMEM	Non.
Transhépate	Importance est relevée de la formation du personnel exécutant.
SOS hépatites	Oui. Les conditions de sécurité doivent être respectées surtout chez les patients à risque et dans un environnement favorable <i>(note apportée par la HAS : cette position a été ajoutée dans la partie concernée (cf. 7.4.6)).</i>
Le Lien	Non.

7) Indications et populations cible

7	Avez-vous des commentaires ou compléments à apporter aux positions des experts consultés et aux indications qui ont été formulées en accord avec eux ?
CNPath	Non.
CNPMEM	Non.
Transhépate	Non.
SOS hépatites	Non.
Le Lien	Non.

8) Conclusions provisoires

8	Avez-vous des commentaires ou compléments à apporter aux conclusions provisoires qui ont été formulées ?
CNPath	Non.
CNPMEM	Non.
Transhépate	Non.
SOS hépatites	Non.
Le Lien	Oui. Nos commentaires concernent les découvertes fortuites d'incidentalomes exclusivement dans la population indemne de maladies chroniques avancées du foie ou de cancer du foie, asymptomatique et sans facteurs de risque. La population cible définie par les experts pour l'indication d'ECUS (21.000 actes annuels) ne semble ne pas concerner avant tout cette population si l'on tient compte de l'incidence élevée des incidentalomes dans le foie (entre 10 % et 30 % des personnes de plus de 40 ans.) L'impact d'un plus grand recours à la caractérisation présentée dans le rapport comme un « complément indissociable » de la détection dans cette population indemne est inconnu (nombre de biopsies en fonction de la valeur prédictive de ECUS, balance bénéfice-risque, efficacité thérapeutique « finale » exprimée par les indicateurs pertinents). Il existerait une incertitude sur l'efficacité diagnostique de la caractérisation tissulaire par imagerie dans cette sous-population présentant des tumeurs de moins de 2 cm. Les tumeurs de <1 cm ne permettraient pas une exploration complémentaire par ECUS compte tenu des limites techniques et ce point devrait mieux ressortir dans le rapport. Si l'attente principale des patients est de souhaiter un « diagnostic de certitude rapide », il conviendrait là-aussi de mieux différencier les attentes des personnes appartenant à la population indemne, asymptomatique et sans facteur de risque. L'information de la population indemne doit inclure la communication non-biaisée des incertitudes existantes sur les effets « en vie réelle » des examens complémentaires éventuels (qualité de vie, espérance de vie). L'anxiété générée par la démarche doit être prise en compte, notamment pour assurer un parcours patient adapté et si possible sans délais trop importants. L'évaluation de la HAS devrait sans doute plus explicitement émettre des recommandations spécifiques en cas de petites tumeurs découvertes fortuitement dans la population sans facteurs de risque (distinguant si besoin les moins et les plus de 40 ans s'il on suit les recommandations de l'ACR), et ce, quelle que soit la modalité utilisée à l'origine de la détection de l'incidentalome dans le foie (CT, IRM, Echographie abdominale). <i>(note apportée par la HAS : cette position a été ajoutée en perspective).</i>

9	Avez-vous des commentaires ou compléments à apporter aux perspectives formulées ?
CNPath	Non.

CNPMEM	Non.
Transhépate	Non.
SOS hépatites	Non.
Le Lien	Oui. Les précisions attendues sur les attentes et les préférences des patients doivent s'appliquer différemment aux deux groupes distincts de personnes : les personnes à risque (maladies chroniques du foie et cancer ; symptomatiques) et les personnes indemnes sans facteurs de risque. Elles doivent notamment inclure une réflexion sur l'information à apporter aux personnes quant à l'impact attendu grâce à la mise en œuvre d'un protocole de caractérisation tissulaire complémentaire et, pour la population indemne, l'information aux personnes devra, si nécessaire, rendre compte du niveau d'incertitude existant, notamment sur l'impact en termes de qualité de vie et d'espérance de vie (bénéfice attendu). Des études prospectives restent indispensables pour mieux préciser la place des examens complémentaires pour la caractérisation de tumeurs isolés (incidentalomes) dans la population indemne sans facteurs de risque et éviter la cascade d'examens et l'augmentation potentielle du nombre des biopsies inutiles.

9) Observations générales

10	Auriez-vous d'autres remarques générales à exprimer ?
CNPath	Non.
CNPMEM	Non.
Transhépate	A la lecture de ce rapport dense, et n'ayant pas toutes les compétences statistiques pour valider ou contredire les données. Cette nouvelle technique paraît prometteuse et intéressante. Tout ce qui peut faciliter le diagnostic avant un état avancé est bon à envisager <i>(note apportée par la HAS : cette position a été ajoutée dans la partie concernée (cf. 8.3.2.2)).</i>
SOS hépatites	Oui. Les recommandations préconisées par les experts et par la HAS devraient permettre le développement de l'ECUS ainsi que la formation des médecins à cette technique. En complément aux autres techniques radiologiques, elle permet d'améliorer la prise en charge des patients ayant une tumeur du foie de découverte fortuite sans cirrhose avec marqueurs tumoraux négatifs. Elle complète donc un arsenal diagnostique qui est variable selon le territoire <i>(note apportée par la HAS : cette position a été ajoutée dans la partie concernée (cf. 8.3.2.2)).</i>
Le Lien	Non.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Indications de l'échographie de contraste du foie pour caractériser les nodules tumoraux détectés de façon fortuite chez l'adulte sans cirrhose ni cancer [Note de cadrage]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/cadrage_ecus_nodule_fortuit_mel_novembre2020_vdef.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Indications de l'échographie de contraste du foie pour caractériser les nodules tumoraux détectés lors du suivi de cirrhose chez l'adulte [Note de cadrage]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/cadrage_ecus_nodule_cirrhose_mel_novembre2020_vdef.pdf
3. Tran Cao HS, Marcal LP, Mason MC, Yedururi S, Joechle K, Wei SH, *et al.* Benign hepatic incidentalomas. *Curr Probl Surg* 2019;56(9):100642.
<http://dx.doi.org/10.1067/j.cpsurg.2019.05.002>
4. O'Sullivan JW, Muntinga T, Grigg S, Ioannidis JPA. Prevalence and outcomes of incidental imaging findings: umbrella review. *BMJ* 2018;361:k2387.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k2387>
5. Gore RM, Pickhardt PJ, Morteale 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>
6. Gupta RT. Case-based approach to the incidental liver lesion. Managing incidental findings: a practical and current approach. Module 1 : Liver [En ligne] 2017.
http://www.arrs.org/ARRSLIVE/Education/OnlineCourses/OC_C17?hkey=d19f83a8-4030-4a0d-a18d-ec77468a7efa
7. Scharitzer M, Tamandl D, Ba-Ssalamah A. Zufallsbefunde von Leber, Gallensystem, Pankreas und Milz bei asymptomatischen Patienten. *Bewertung und Managementempfehlung. Radiologe* 2017;57:270-8.
8. Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, Oetzuerk S, Seufferlein T, Haenle MM, *et al.* Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol* 2016;41(1):25-32.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00261-015-0605-7>
9. Willits I, Burn J, Cole H, Hoare T, Sims A. What proportions of focal liver lesions detected by unenhanced ultrasound are inconclusive? *Ultrasound* 2015;23(2):78-84.
<http://dx.doi.org/10.1177/1742271x14562995>
10. Hitzeman N, Cotton E. Incidentalomas: initial management. *Am Fam Physician* 2014;90(11):784-9.
11. Dietrich CF, Sharma M, Gibson RN, Schreiber-Dietrich D, Jenssen C. Fortuitously discovered liver lesions. *World J Gastroenterol* 2013;19(21):3173-88.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i21.3173>
12. Koea JB. Hepatic incidentaloma: the rule of tens. *HPB* 2013;15(5):379-83.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00595.x>
13. Ehrl D, Rothaug K, Herzog P, Hofer B, Rau HG. "Incidentaloma" of the liver: management of a diagnostic and therapeutic dilemma. *HPB Surg* 2012;2012:891787.
<http://dx.doi.org/10.1155/2012/891787>
14. Völk M, Strotzer M, Lenhart M, Techert J, Seitz J, Feuerbach S. Frequency of benign hepatic lesions incidentally detected with contrast-enhanced thin-section portal venous phase spiral CT. *Acta Radiol* 2001;42(2):172-5.
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0455.2001.042002172.x>
15. Collège des universitaires français d'hépatogastroentérologie (HGE). Les objectifs de connaissances en hépatogastroentérologie pour le deuxième cycle des études médicales Paris; 2021.
<https://www.snfge.org/content/document-source-national-dsn-de-la-cdu-hge>
16. 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.
17. Association française de l'étude du foie, De Lédinghen 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>
18. Collégiale des universitaires en Hépatogastroentérologie. Item 301 - UE9 - Tumeurs du foie, primitives et secondaires. Dans: *Hépatogastroentérologie. Chirurgie digestive*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. p. 353-68.
19. 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.
20. 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>

21. Blaise L, Sutter O, Zioli M, Nault JC. Diagnostic des tumeurs hépatiques bénignes. *Rev Prat* 2018;68(10):1119-24.
22. Nault JC. Adénomes hépatocellulaires. *Encyclop Méd Chir Hépatologie* 2017;7-034-D-13.
23. Abou Ali E, Sutter O, Nault JC. Tumeurs hépatiques bénignes. *Encyclop Méd Chir Traité de Médecine Akos* 2017;4-0395.
24. Husainy MA, Sayyed F, Peddu P. Typical and atypical benign liver lesions: A review. *Clin Imaging* 2017;44:79-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimaq.2017.05.002>
25. Grazioli L, Ambrosini R, Frittoli B, Grazioli M, Morone M. Primary benign liver lesions. *Eur J Radiol* 2017;95:378-98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.028>
26. Hayes AJ, Mole DJ. Benign liver lesions. *Surgery* 2017;35(12):700-6.
27. Nault JC, Calderaro J, Seror O, Zucman-Rossi J, Trinchet JC. Tumeurs hépatiques bénignes. *Rev Prat Méd Gen* 2015;29(944):495-7.
28. Arrivé L, Wendum D. Hyperplasie nodulaire focale. *Encyclop Méd Chir Hépatologie* 2015;7-034-D-12.
29. Blanc JF. Les adénomes hépatocellulaires : une entité multiple, une prise en charge personnalisée. *Hépatogastro* 2015;22:718-27.
30. Barbier L, Lagadec M, Dokmak S, Ronot M, Soubrane O, Sauvanet A. Kystes et abcès hépatiques. *Rev Prat* 2015;65(9):1183-7.
31. Aussilhou B, Farges O. Kystes hépatiques de découverte fortuite. *Rev Prat Méd Gen* 2011;25(856):146-7.
32. Ronot M, Lagadec M, Vilgrain V. Nodule hépatique de découverte fortuite. *Rev Prat Méd Gen* 2014;28(920):326-7.
33. Bell JAF, Kaye TL, Guthrie JA. Imaging the liver and biliary tract. *Medicine* 2019;47(11).
34. Boraschi P. Special issue "Liver Imaging". *Eur J Radiol* 2017;96:39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.09.011>
35. Aubé C, Association française de formation en hépatogastro-entérologie. Nouvelles perspectives de l'échographie en pathologie hépatique. POST'U 2015 [En ligne] 2015. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/nouvelles-perspectives-de-lechographie-en-pathologie-hepatique/
36. Laurent V, Mathias J, Ganne PA, Bruot O, Regent D. Approche diagnostique devant une tumeur supposée bénigne du foie. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32(5 Pt 2):S182-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gcb.2008.04.009>
37. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008;48(3):808-18. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22417>
38. 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>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. Fenouix C, Tournigand C, Luciani A, Laurent A, Kempf E. Métastases hépatiques. *Encyclop Méd Chir Traité de Médecine Akos* 2019;4-0404.
43. Trillaud H. Métastases hépatiques : quel est l'apport de la radiologie interventionnelle ? *Rev Prat* 2018;68(3):243-7.
44. Lincke T, Zech CJ. Liver metastases : detection and staging. *Eur J Radiol* 2017;97:76-82.
45. Kaur H, Hindman NM, Al-Refaie WB, Arif-Tiwari H, Cash BD, Chernyak V, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Suspected Liver Metastases. *J Am Coll Radiol* 2017;14(5S):S314-S25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.037>
46. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal

- cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422.
<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw235>
47. Fowler KJ, Brown JJ, Narra VR. Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: approach to imaging diagnosis. *Hepatology* 2011;54(6):2227-37.
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24679>
48. 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>
49. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(15):1450-62.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1713263>
50. 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>
51. 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>
52. Fron C, Blanc JF. Carcinome hépatocellulaire. *Encyclop Méd Chir Traité de Médecine Akos* 2017;4-0400.
53. Cassinotto C. Diagnostic du carcinome hépatocellulaire : apport de l'imagerie. *Encyclop Méd Chir Hépatologie* 2017;7-038-A-18.
54. Fares N, Peron JM. Epidémiologie, histoire naturelle, et facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire. *Rev Prat* 2013;63(2):216-7, 20-2.
55. 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>
56. 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>
57. 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)
58. Radiology; ACo. Liver lesion—initial characterization. ACR Appropriateness Criteria® [En ligne] 2014.
<https://acsearch.acr.org/docs/69472/Narrative/>
59. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1328-47; quiz 48.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.213>
60. Société Française de Radiologie, Société française de médecine nucléaire, Haute Autorité de Santé, Haute Autorité de sûreté nucléaire. Lésion hépatique de découverte fortuite en échographie - caractérisation. 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.
61. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit. Sonovue. London: EMA; 2018.
62. 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
63. Précetti S, Vullierme MP, Vilgrain V. Échographie de contraste et pathologie hépatique [En ligne] 2007.
<http://hepatoweb.com/congres/beaujon2007/Vilgrain.pdf>
64. 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>
65. 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>
66. 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>
67. Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, Berzigotti A, Burns PN, Cantisani V, *et al.* Guidelines and Good clinical practice recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver-Update 2020 WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med Biol* 2020;46(10):2579-604.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030>
68. Wilson SR, Burns PN, Kono Y. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver masses: A success story. *Ultrasound Med Biol* 2020;46(5):1059-70.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.12.021>

69. Battaglia V, Cervelli R. Liver investigations: Updating on US technique and contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Eur J Radiol* 2017;96:65-73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.029>
70. 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. *Med Princip Pract* : 2016;25(5):399-407.
<http://dx.doi.org/10.1159/000447670>
71. Vilgrain V, Ronot M. Imagerie des tumeurs bénignes hépatocellulaires. *Hépatogastro* 2015;22:739-45.
72. 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
73. Haute Autorité de Santé. Cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des technologies de santé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/guide_methodologique_impacts_organisationnels.pdf
74. McInnes MD, Bossuyt PM. Pitfalls of Systematic Reviews and Meta-Analyses in Imaging Research. *Radiology* 2015;277(1):13-21.
<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015142779>
75. Correas JM, Claudon M, Lefèvre F, Hélénon O, Cattin F, Vilgrain V. Les produits de contraste en échographie. *J Radiol* 2000;81:423-32.
76. Guang Y, Xie L, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnosis value of focal liver lesions with SonoVue®-enhanced ultrasound compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced MRI: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(11):1595-605.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00432-011-1035-8>
77. Xie L, Guang Y, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging for focal liver lesions: a meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2011;37(6):854-61.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.03.006>
78. Friedrich-Rust M, Klopffleisch T, Nierhoff J, Herrmann E, Vermehren J, Schneider MD, *et al.* Contrast-Enhanced Ultrasound for the differentiation of benign and malignant focal liver lesions: A meta-analysis. *Liver Int* 2013;33(5):739-55.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1111/liv.12115>
79. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue(R) (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013;17(16):1-243.
<http://dx.doi.org/10.3310/hta17160>
80. Wu M, Li L, Wang J, Zhang Y, Guo Q, Li X, *et al.* Contrast-enhanced US for characterization of focal liver lesions: a comprehensive meta-analysis. *Eur Radiol* 2018;28(5):2077-88.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5152-x>
81. Huang R, Jiang L, Xu Y, Gong Y, Ran H, Wang Z, *et al.* Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound and shear wave elastography in differentiating benign and malignant lesions: A network meta-analysis. *Front Oncol* 2019;9:102.
<http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00102>
82. 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>
83. Bossuyt PM, Leeflang 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>
84. Reitsma JB, Rutjes AWS, Whiting P, Vlassov VV, Leeflang 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
85. 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>
86. Bossuyt PM, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leeflang 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>
87. Deeks JJ, Bossuyt PM. Evaluating diagnostic tests. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MMG, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2021.

88. Bossuyt PMM. Understanding the design of test accuracy studies. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PMM, Leeflang MMG, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2021.
89. Dinnes J, Deeks JJ, Leeflang MMG, Li T. Collecting data. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PMM, Leeflang MMG, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2021.
90. Macaskill P, Takwoingi Y, Deeks JJ, Gatsonis C. Understanding meta-analysis. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PMM, Leeflang MMG, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2021.
91. Takwoingi Y, Dendukuri N, Schiller I, Rücker G, Jones HE, Partlett C, *et al.* Undertaking meta-analysis. Draft version (27 September 2021). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PMM, Leeflang MMG, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2021. <https://training.cochrane.org/11-undertaking-meta-analysis>
92. McInnes MDF, Moher D, Thoms 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>
93. Salameh JP, Bossuyt PM, McGrath TA, Thoms BD, Hyde CJ, Macaskill P, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies (PRISMA-DTA): explanation, elaboration, and checklist. *BMJ* 2020;370:m2632. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2632>
94. 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
95. 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>
96. McGrath TA, McInnes MDF, Langer FW, Hong J, Korevaar DA, Bossuyt PMM. Treatment of multiple test readers in diagnostic accuracy systematic reviews-meta-analyses of imaging studies. *Eur J Radiol* 2017;93:59-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.05.032>
97. Shinkins B, Thompson M, Mallett S, Perera R. Diagnostic accuracy studies: how to report and analyse inconclusive test results. *BMJ* 2013;346:f2778. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f2778>
98. Landsheer JA. The clinical relevance of methods for handling inconclusive medical test results: quantification of uncertainty in medical decision-making and screening. *Diagnostics* 2018;8(2). <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics8020032>
99. Bernatik T, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, Strobel D. Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography--lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization of liver tumors. *Ultraschall Med* 2010;31(6):577-81. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245649>
100. Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI--a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Med* 2010;31(5):492-9. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245591>
101. Seitz K, Strobel D, Bernatik T, Blank W, Friedrich-Rust M, Herbay A, *et al.* Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall Med* 2009;30(4):383-9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109673>
102. Strobel D, Bernatik T, Blank W, Schuler A, Greis C, Dietrich CF, *et al.* Diagnostic accuracy of CEUS in the differential diagnosis of small (≤ 20 mm) and subcentimetric (≤ 10 mm) focal liver lesions in comparison with histology. Results of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall in der Medizin* 2011;32(6):593-7. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1271114>
103. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich CF, von Herbay A, *et al.* Tumor-specific vascularization pattern of liver metastasis, hepatocellular carcinoma, hemangioma and focal nodular hyperplasia in the differential diagnosis of 1,349 liver lesions in contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Ultraschall Med* 2009;30(4):376-82. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109672>
104. Sporea I, Badea R, Popescu A, Spârchez Z, Sirli RL, Dănilă M, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the evaluation of focal liver lesions - a prospective multicenter study of its usefulness in clinical practice. *Ultraschall in der Medizin* 2014;35(3):259-66. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1355728>
105. Şirli R, Sporea I, Popescu A, Dănilă M, Săndulescu DL, Săftoiu A, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound for the assessment of focal nodular hyperplasia - results of a multicentre study. *Med Ultrason* 2021;23(2):140-6. <http://dx.doi.org/10.11152/mu-2912>
106. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, *et al.* Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004;232(2):420-30. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2322031401>

107. Strunk H, Börner N, Stuckmann G, Fröhlich E, Hadizadeh D. [Contrast-enhanced "low MI real-time" sonography for the assessment of the malignancy of focal liver lesions]. *RoFo* 2005;177(10):1394-404.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-858319>
108. Leen E, Ceccotti P, Kalogeropoulou C, Angerson WJ, Moug SJ, Horgan PG. Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography. *Am J Roentgenol* 2006;186(6):1551-9.
<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.05.0138>
109. Nicolau C, Vilana R, Catalá V, Bianchi L, Gilabert R, García A, *et al.* Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *Am J Roentgenol* 2006;186(1):158-67.
<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.04.1009>
110. Catala V, Nicolau C, Vilana R, Pages M, Bianchi L, Sanchez M, *et al.* Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2007;17(4):1066-73.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-006-0444-6>
111. Dai Y, Chen MH, Yin SS, Yan K, Fan ZH, Wu W, *et al.* Focal liver lesions: can SonoVue-enhanced ultrasound be used to differentiate malignant from benign lesions? *Invest Radiol* 2007;42(8):596-603.
<http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e318050ab29>
112. Li R, Guo Y, Hua X, He Y, Ding J, Guo A, *et al.* Characterization of focal liver lesions: comparison of pulse-inversion harmonic contrast-enhanced sonography with contrast-enhanced CT. *J Clin Ultrasound* 2007;35(3):109-17.
<http://dx.doi.org/10.1002/jcu.20310>
113. Xu J, Wu Y, Dong F. Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in differentiating benign and malignant focal liver lesions. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2007;27(6):703-5.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11596-007-0622-z>
114. Strobel D, Seitz K, Blank W, Schuler A, Dietrich C, von Herbay A, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions--diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial). *Ultraschall in der Medizin* 2008;29(5):499-505.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1027806>
115. Wang ZL, Tang J, Weskott HP, Li JL, Wang W, Luo YK, *et al.* Undetermined focal liver lesions on gray-scale ultrasound in patients with fatty liver: characterization with contrast-enhanced ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(10):1511-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05435.x>
116. Liu GJ, Xu HX, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY, *et al.* Does the echogenicity of focal liver lesions on baseline gray-scale ultrasound interfere with the diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound? *Eur Radiol* 2009;19(5):1214-22.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-008-1251-z>
117. Trillaud H, Bruel JM, Valette PJ, Vilgrain V, Schmutz G, Oyen R, *et al.* Characterization of focal liver lesions with SonoVue-enhanced sonography: international multicenter-study in comparison to CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2009;15(30):3748-56.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.3748>
118. Wang WP, Wu Y, Luo Y, Li R, Zhou XD, Zhang J, *et al.* Clinical value of contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of focal liver lesions: a prospective multicenter trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8(4):370-6.
119. Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, La Grutta L, De Maria M, Lagalla R. Characterisation of focal liver lesions undetermined at grey-scale US: contrast-enhanced US versus 64-row MDCT and MRI with liver-specific contrast agent. *La Radiologia medica* 2010;115(5):714-31.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11547-010-0506-3>
120. von Herbay A, Westendorff J, Gregor M. Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue: differentiation between benign and malignant focal liver lesions in 317 patients. *J Clin Ultrasound* 2010;38(1):1-9.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/jcu.20626>
121. Anaye A, Perrenoud G, Rognin N, Arditi M, Mercier L, Frinking P, *et al.* Differentiation of focal liver lesions: usefulness of parametric imaging with contrast-enhanced US. *Radiology* 2011;261(1):300-10.
<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.11101866>
122. Bartolotta TV, Taibbi A, Midiri M, Matranga D, Solbiati L, Lagalla R. Indeterminate focal liver lesions incidentally discovered at gray-scale US: role of contrast-enhanced sonography. *Invest Radiol* 2011;46(2):106-15.
<http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181f44184>
123. Hohmann J, Skrok J, Basilico R, Jennett M, Müller A, Wolf K-J, *et al.* Characterisation of focal liver lesions with unenhanced and contrast enhanced low MI real time ultrasound: on-site unblinded versus off-site blinded reading. *Eur J Radiol* 2012;81(3):e317-24.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.10.015>
124. Zhang P, Zhou P, Tian SM, Qian Y, Li JL, Li RZ. Diagnostic performance of contrast-enhanced sonography and acoustic radiation force impulse imaging in solid liver lesions. *J Ultrasound Med* 2014;33(2):205-14.
<http://dx.doi.org/10.7863/ultra.33.2.205>
125. Sporea I, Săndulescu DL, Șirli R, Popescu A, Daniilă M, Spârchez Z, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of malignant versus benign focal liver lesions in a prospective multicenter experience - The SRUMB Study. *J Gastrointest Liver Dis* 2019;28:191-6.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.15403/jgld-180>
126. Hu J, Zhou ZY, Ran HL, Yuan XC, Zeng X, Zhang ZY. Diagnosis of liver tumors by multimodal ultrasound imaging. *Medicine* 2020;99(32):e21652.
<http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000021652>

127. Burrowes DP, Medellin A, Harris AC, Milot L, Lethebe BC, Wilson SR. Characterization of focal liver masses: a multicenter comparison of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1002/jum.15644>
128. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S. A systematic review classifies sources of bias and variation in diagnostic test accuracy studies. *J Clin Epidemiol* 2013;66(10):1093-104.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.05.014>
129. Rutjes AW, Reitsma JB, Di Nisio M, Smidt N, van Rijn JC, Bossuyt PM. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies. *Can Med Assoc J* 2006;174(4):469-76.
<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.050090>
130. Bertin C, Egels S, Wagner M, Huynh-Charlier I, Vilgrain V, Lucidarme O. Contrast-enhanced ultrasound of focal nodular hyperplasia: a matter of size. *Eur Radiol* 2014;24(10):2561-71.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3280-0>
131. Denis de Senneville B, Frulio N, Laumonier H, Salut C, Lafitte L, Trillaud H. Liver contrast-enhanced sonography: computer-assisted differentiation between focal nodular hyperplasia and inflammatory hepatocellular adenoma by reference to microbubble transport patterns. *Eur Radiol* 2020;30(5):2995-3003.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06566-1>
132. Kim TK, Jang HJ, Burns PN, Murphy-Lavallee J, Wilson SR. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography. *Am J Roentgenol* 2008;190(1):58-66.
<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.07.2493>
133. Kong W-T, Wang W-P, Huang B-J, Ding H, Mao F, Si Q. Contrast-enhanced ultrasound in combination with color Doppler ultrasound can improve the diagnostic performance of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Ultrason Med Biol* 2015;41(4):944-51.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.012>
134. Lin LW, Yang JJ, Lin XY, Xue ES, He YM, Gao SD, *et al.* Effect of fatty liver background on contrast-enhanced ultrasonographic appearance of focal nodular hyperplasia. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6(6):610-5.
135. Negrão de Figueiredo G, Mueller-Peltzer K, Schwarze V, Marschner C, Zhang L, Rübenthaler J, *et al.* Long-term study analysis of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of focal nodular hyperplasia. *Clin Hemorheol Microcirc* 2020;74(4):441-52.
<http://dx.doi.org/10.3233/ch-190710>
136. Pei XQ, Liu LZ, Xiong YH, Zou RH, Chen MS, Li AH, *et al.* Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasonography: differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2013;86(1023):20120536.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20120536>
137. Roche V, Pigneur F, Tselikas L, Roux M, Baranes L, Djabbari M, *et al.* Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol* 2015;25(1):186-95.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00330-014-3363-y>
138. Soussan M, Aubé C, Bahrami S, Boursier J, Valla DC, Vilgrain V. Incidental focal solid liver lesions: diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and MR imaging. *Eur Radiol* 2010;20(7):1715-25.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1700-3>
139. Wang W, Chen L-D, Lu M-D, Liu G-J, Shen S-L, Xu Z-F, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound features of histologically proven focal nodular hyperplasia: diagnostic performance compared with contrast-enhanced CT. *Eur Radiol* 2013;23(9):2546-54.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00330-013-2849-3>
140. Ungermann L, Eliás P, Zizka J, Ryska P, Klzo L. Focal nodular hyperplasia: spoke-wheel arterial pattern and other signs on dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2007;63(2):290-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.01.026>
141. Bartolotta TV, Taibbi A, Matranga D, Malizia G, Lagalla R, Midiri M. Hepatic focal nodular hyperplasia: contrast-enhanced ultrasound findings with emphasis on lesion size, depth and liver echogenicity. *Eur Radiol* 2010;20(9):2248-56.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00330-010-1775-x>
142. Tselikas L, Pigneur F, Roux M, Baranes L, Costentin C, Roche V, *et al.* Impact of hepatobiliary phase liver MRI versus Contrast-Enhanced Ultrasound after an inconclusive extracellular gadolinium-based contrast-enhanced MRI for the diagnosis of benign hepatocellular tumors. *Abdominal Radiol* 2017;42(3):825-32.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s00261-016-0921-6>
143. Bröker MEE, Taimr P, de Vries M, Braun LMM, de Man RA, Ijzermans JNM, *et al.* Performance of contrast-enhanced sonography versus MRI With a liver-specific contrast agent for diagnosis of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia. *Am J Roentgenol* 2020;214(1):81-9.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.2214/AJR.19.21251>
144. Société française de Radiologie. Digestif. Dans: Guide pratique d'imagerie diagnostique à l'usage des médecins radiologue. Paris: SFR; 2013.
http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2013/20130222-140219-813/src/htm_fullText/fr/131_166_Abdomen.pdf
145. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria® Liver Lesion-Initial Characterization. Reston: ACR; 2020.
<https://acsearch.acr.org/docs/69472/Narrative/>
146. National Institute for Health and Care Excellence. SonoVue (sulphur hexafluoride microbubbles) – contrast

agent for contrast-enhanced ultrasound imaging of the liver.
London: NICE; 2012.
<https://www.nice.org.uk/guidance/dg5>

147. European Medicines Agency. SonoVue. Assessment report. London: EMA; 2014.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sonovue-h-c-303-ii-0025-epar-assessment-report-variation_en.pdf

148. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of translational Sciences, Office of Biostatistics. Lumason (sulfur hexafluoride microspheres for injectable suspension). Statistical review and evaluation clinical studies : FDA; 2016.
<https://www.fda.gov/media/103029/download>

149. Food and Drug Administration. LUMASON (sulfur hexafluoride lipid-type A microspheres) for injectable suspension, for intravenous use or intravesical use. Highlights of prescribing information. Silver Spring: FDA; 2016.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/203684s002lbl.pdf

150. Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence. Avis du 30 mai 2018. SONOVUE 8 µl/ml, poudre et solvant pour dispersion injectable. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16549_SONOVUE_PIS_Avis1_RI_CT16549.pdf

151. Shang Y, Xie X, Luo Y, Nie F, Luo Y, Jing X, *et al*. Safety findings after intravenous administration of sulfur hexafluoride microbubbles to 463,434 examinations at 24 centers. *Eur Radiol* 2022.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-022-09108-4>

152. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the use of SonoVue contrast agent: Characteristics and nursing care experience. *Medicine* 2019;98(44):e17745.
<http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000017745>

153. Tang C, Fang K, Guo Y, Li R, Fan X, Chen P, *et al*. Safety of Sulfur Hexafluoride microbubbles in sonography of abdominal and superficial organs: retrospective analysis of 30,222 cases. *J Ultrasound Med* 2017;36(3):531-8.
<http://dx.doi.org/10.7863/ultra.15.11075>

154. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006;32(9):1369-75.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031>

155. American College of Radiology, Committee on drugs and Contrast Media. ACR Manual on Contrast Media. Reston: ACR; 2021.
https://www.acr.org/-/media/ACR/files/clinical-resources/contrast_media.pdf

156. American College of Radiology, ACR Committee on drugs and contrast media. ACR manual on contrast media. Version 10.3. Washington: ACR; 2020.
<https://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual>

157. Barr RG, Wilson SR, Lyshchik A, McCarville B, Darge K, Grant E, *et al*. Contrast -enhanced ultrasound: state of the art in North America. *Ultrasound quarterly* 2020;36(3):206-17. <http://dx.doi.org/10.1097/ruq.0000000000000514>

158. Italian Society of Ultrasound in Medicine and Biology, Vidili G, De Sio I, D'Onofrio M, Mirk P, Bertolotto M, *et al*. SIUMB guidelines and recommendations for the correct use of ultrasound in the management of patients with focal liver disease. *J Ultrasound* 2019;22(1):41-51.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40477-018-0343-0>

159. Société française de Radiologie. Utilisation des produits de contraste en Imagerie Médicale. Fiche information patients. Paris: SFR; 2010.
<http://www.sfrnet.org/Data/upload/documents/Fiches%20infos%20patients/2010%20fiche%20info%20patient%20PDC.pdf>

160. Barr RG, Wilson SR, Lyshchik A, McCarville B, Darge K, Grant E, *et al*. Contrast-enhanced Ultrasound-State of the Art in North America: Society of Radiologists in Ultrasound White Paper. *Ultrasound quarterly* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1097/ruq.0000000000000515>

161. 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>

162. Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence. Avis du 16 décembre. Acide gadoxétique. PRIMOVIST 0,25 mmol/mL, solution injectable, seringue préremplie. Première évaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18845_PRIMOVIST_PIC_INS_AvisDef_CT18845.pdf

163. Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence. Avis du 25 juillet. Acide gadobénique. MULTIHANCE 0,5 mmol/mL, solution injectable. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15715_MULTIHANCE_PIC_Avis2_CT14732_CT15715.pdf

164. 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

165. 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>

166. European Medicines Agency. Assessment report for Gadolinium-containing contrast agents. London: EMA; 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-h-31-1097-assessment-report_en.pdf

167. Ministère des solidarités et de la santé. MULTIHANCE 0,5 mmol/mL, solution injectable. Base de données publique des médicaments [En ligne] 2020. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67189273&typedoc=R>

168. Ministère des solidarités et de la santé. PRIMOVIST 0,25 mmol/mL, solution injectable en seringue préremplie. Base de données publique des médicaments [En ligne] 2020. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67189273&typedoc=R>

169. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Association française pour l'étude du Foie, Bedossa P, Cherqui D, Degos F, Denninger MH, *et al.* Ponction Biopsie Hépatique. Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique. Paris: SNFGE; 2002. https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/ponction-biopsie-hepatique_afef-snfge-mars_2002.pdf

170. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22742>

171. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, *et al.* Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019;25(40):6041-52. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6041>

172. Midia M, Odedra D, Shuster A, Midia R, Muir J. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review. *Diagn Interv Radiol* 2019;25(1):71-80. <http://dx.doi.org/10.5152/dir.2018.17525>

173. Cartier V, Crouan A, Esvan M, Oberti F, Michalak S, Gallix B, *et al.* Suspicious liver nodule in chronic liver disease: Usefulness of a second biopsy. *Diagn Interv Imaging* 2018;99(7-8):493-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2017.12.014>

174. Sparchez Z, Mocan T. Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2018;10(7):452-61. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v10.i7.452>

175. Tapper EB, Lok AS. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2017;377(8):756-68. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1610570>

176. Mueller M, Kratzer W, Oeztuerk S, Wilhelm M, Mason RA, Mao R, *et al.* Percutaneous ultrasonographically guided liver punctures: an analysis of 1961 patients over a period of ten years. *BMC Gastroenterol* 2012;12:173. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-12-173>

177. Rastegar RF, Hou D, Harris A, Yoshida E, Lum B, Ho S, *et al.* Is a liver biopsy necessary? Investigation of a suspected hepatocellular carcinoma: a pictorial essay of hepatocellular carcinoma and the revised American Association for the Study of Liver Disease criteria. *Can Assoc Radiol J* 2012;63(4):329-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carj.2011.09.004>

178. Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camus C, Jianrong Y, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Transplantation* 2008;86(8):1068-76. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318187754c>

179. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995;36(3):437-41. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.36.3.437>

180. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *New Engl J Med* 2001;344(7):495-500. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200102153440706>

181. Streb JW, Tchelepi H, Malhi H, Deurdulian C, Grant EG. Retrospective analysis of contrast-enhanced ultrasonography effectiveness in reducing time to diagnosis and imaging-related expenditures at a single large United States County Hospital. *Ultrasound Q* 2019;35(2):99-102. <http://dx.doi.org/10.1097/rug.0000000000000375>

182. Lanka B, Jang HJ, Kim TK, Burns PN, Wilson SR. Impact of contrast-enhanced ultrasonography in a tertiary clinical practice. *J Ultrasound Med* 2007;26(12):1703-14. <http://dx.doi.org/10.7863/jum.2007.26.12.1703>

183. Smith AB, Filby A, Carr LM. Heterogeneity in patient diagnostic pathways: an example from contrast-enhanced ultrasound diagnostic scans for focal liver lesions. *BMC Res Notes* 2014;7:199. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-199>

184. Lorusso A, Quaia E, Poillucci G, Stacul F, Grisi G, Cova MA. Activity-based cost analysis of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) related to the diagnostic impact in focal liver lesion characterisation. *Insights into imaging* 2015;6(4):499-508. <http://dx.doi.org/10.1007/s13244-015-0402-4>

185. Schiele G, Weickert U. Ist die Kontrastmittelsonographie im klinischen Alltag eine robuste Methode? Eine retrospektive Analyse über 6 Monate. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2013;138(20):1044-9. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1332922>

186. Institut national du cancer. Enquête sur les délais de rendez-vous pour une IRM en 2013. Dans le cadre d'un

- bilan d'extension pour cancer du sein, utérus ou prostate /Août 2014, appui à la décision. Boulogne Billancourt: INCA; 2015.
<https://www.e-cancer.fr/content/download/118034/1407692/file/Enquete-delais-rdv-IRM-2013.pdf>
187. CEMKA. IRM et délais d'attente en chiffre. Extrait de l'étude CEMKA [En ligne] 2018.
<https://www.snitem.fr/publications/fiches-et-syntheses/irm-et-delais-dattente-les-chiffres-2018/>
188. CEMKA, Syndicat national de l'industrie des technologies médicales. Les insuffisances en matière d'équipements d'imagerie médicale en France : Etude sur les délais d'attente pour un rendez-vous IRM en 2018. Bourg La Reine: CEMKA; 2018.
<https://www.snitem.fr/publications/fiches-et-syntheses/irm-et-delais-dattente-les-chiffres-2018/>
189. Ministère des affaires sociales et de la santé, Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche. Plan Cancer 2014-2019. 4ème rapport au président de la République. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Paris; 2014.
https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/104072/file/Plan_cancer_2014-2019-PNRT_compressed.pdf
190. NHS National Medical Director. Clinically-led Review of NHS Access standards. Interim report from the NHS National Medical Director. London: NHS; 2019.
<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/CRS-Interim-Report.pdf>
191. Institut national du cancer, La ligue contre le cancer. L'imagerie par résonance magnétique (IRM). Boulogne Billancourt: INCA; 2020.
<https://www.e-cancer.fr/content/download/303615/4331407/file/FicheIRM-2020.pdf>
192. 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/GUIALDFOIE10.pdf>
193. Whitty J, Filby A, Smith AB, Carr LM. consumer preferences for scanning modality to diagnose focal liver lesions. *Int J Technol Assess Health Care* 2015;31(1-2):27-35.
<http://dx.doi.org/10.1017/s0266462315000239>
194. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Murphy F. Claustrophobia in magnetic resonance imaging: A systematic review and meta-analysis. *Radiography* 2015;21(2):e59-e63.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.radi.2014.12.004>
195. Napp AE, Enders J, Roehle R, Diederichs G, Rief M, Zimmermann E, *et al.* Analysis and prediction of claustrophobia during MR Imaging with the Claustrophobia Questionnaire: An Observational Prospective 18-month Single-Center Study of 6500 Patients. *Radiology* 2017;283(1):148-57.
<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2016160476>
196. Hudson DM, Heales C, Meertens R. Review of claustrophobia incidence in MRI: A service evaluation of current rates across a multi-centre service. *Radiography* 2022.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radi.2022.02.010>
197. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Minimum training requirements for the practice of medical ultrasound in Europe. Appendix 14: (CEUS) Contrast Enhanced Ultrasound : EFSUMB; 2010.
<https://efsumb.org/wp-content/uploads/2020/12/Appendix-14-Minimum-Training-CEUS-2010.pdf>
198. European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Minimum training requirements for the practice of medical ultrasound in Europe. Appendix 5: Gastroenterological Ultrasound : EFSUMB; 2006.
<https://efsumb.org/wp-content/uploads/2020/12/2009-04-14apx5.pdf>
199. American College of Radiology. ACR–AIUM–SRU Practice Parameter for the Performance of Contrast Enhanced Ultrasound. Reston: ACR; 2019.
<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/CEUS.pdf>
200. American College of Radiology. ACR–AIUM–SPR–SRU practice parameter for the performance of an ultrasound examination of the abdomen and/or retroperitoneum [En ligne] 2017.
<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/US-Abd-Retro.pdf>
201. American College of Radiology (ACR), Society for Pediatric Radiology (SPR), Society of Radiologists in Ultrasound (SRU). ACR – SPR –SRU Practice parameter for the performing and interpreting diagnostic ultrasound examinations : ACR; 2017.
<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/us-perf-interpret.pdf>
202. Huynh-Charlier I, Lucidarme O. Comment je fais une échographie de contraste hépatique? *Journal d'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle* 2018;221-4.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jidi.2018.06.001>
203. Vilgrain V, Zappa M, Hakime A, Sibert A, Vullierme MP. Imagerie hépatique: pièges, pseudolésions et pseudotumeurs. *J Radiol* 2007;88(7-8 Pt 2):1104-20.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363\(07\)89922-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363(07)89922-7)
204. Quaia E, Alaimo V, Baratella E, Pizzolato R, Cester G, Medeot A, *et al.* Effect of observer experience in the differentiation between benign and malignant liver tumors after ultrasound contrast agent injection. *J Ultrasound Med* 2010;29(1):25-36.
<http://dx.doi.org/10.7863/jum.2010.29.1.25>
205. Société française de Radiologie, Dietemann JL, Vetter D. Contre-indications et précautions à prendre en rapport avec une exploration IRM. Dans le "Guide pratique

d'imagerie diagnostique à l'usage des médecins radiologues" [En ligne] 2013.

http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2013/20130222-140219-813/src/htm_fullText/fr/055_076_Contre-indica.pdf

206. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la compatibilité IRM des dispositifs médicaux par la CNEDiMTS. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.

https://www.has-sante.fr/cms/p_3264825/fr/evaluation-de-la-compatibilite-irm-des-dispositifs-medicaux-implantables-par-la-cnedimts

207. 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.

208. 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.

209. Pariente A. Cirrhose et complications. *Rev Prat* 2018;68:e-135- e-47.

210. 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>

211. 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>

212. 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>

213. Duvoux C. Transplantation et carcinome hépatocellulaire. *Post'U* 2016:215.

214. 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>

215. 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. 5me

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>

216. Ganne-Carrié N. Cirrhose [dossier]. *Rev Prat* 2017;67:725-30.

217. Ganne-Carié N. Comment améliorer le dépistage de l'hépatocarcinome ? *Post'U* 2017:191.

218. 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.

219. 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>

220. 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>

221. Konopke R, Bunk A, Kersting S. The role of contrast-enhanced ultrasound for focal liver lesion detection: an overview. *Ultrasound Med Biol* 2007;33(10):1515-26.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.04.009>

222. Konopke R, Kersting S, Saeger HD, Bunk A. [Detection of liver lesions by contrast-enhanced ultrasound -- comparison to intraoperative findings]. *Ultraschall Med* 2005;26(2):107-13.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-858095>

223. Liu GJ, Wang W, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Zheng YL, *et al.* Real-time contrast-enhanced ultrasound imaging of focal liver lesions in fatty liver. *Clin Imaging* 2010;34(3):211-21.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2009.07.003>

224. Xu HX, Liu GJ, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, *et al.* Characterization of focal liver lesions using contrast-enhanced sonography with a low mechanical index mode and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent. *J Clin Ultrasound* 2006;34(6):261-72.
<http://dx.doi.org/10.1002/jcu.20234>

225. Xu HX, Liu GJ, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, *et al.* Characterization of small focal liver lesions using real-time contrast-enhanced sonography: diagnostic performance analysis in 200 patients. *J Ultrasound Med* 2006;25(3):349-61.
<http://dx.doi.org/10.7863/jum.2006.25.3.349>

226. Tranquart F, Correas JM, Ladam Marcus V, Manzoni P, Vilgrain V, Aube C, *et al.* Echographie de contraste temps réel dans la prise en charge diagnostique des lésions nodulaires hépatiques: évaluation des performances diagnostiques et de l'impact économique sur une étude multicentrique française. *J Radiol* 2009;90(1 Pt 2):109-22.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363\(09\)70089-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363(09)70089-7)

227. Tranquart F, Le Gouge A, Correias JM, Ladam Marcus V, Manzoni P, Vilgrain V, *et al.* Role of contrast-enhanced ultrasound in the blinded assessment of focal liver lesions in comparison with MDCT and CEMRI : Results from a multicentre clinical trial. *Eur J Cancer Suppl* 2008;6(11):9-15.
228. Sandulescu L, Badea R, Sporea I, Popescu A, Socaciu M, Saftoiu A. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of focal liver lesions - a multicenter trial in Romania. *Med Ultrason* 2011;13(3):258-9.
229. Sporea I, Badea R, Martie A, Sirli R, Socaciu M, Popescu A, *et al.* Contrast enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions. *Med Ultrason* 2011;13(1):38-44.
230. Sporea I, Martie A, Bota S, Sirli R, Popescu A, Dănila M. Characterization of focal liver lesions using contrast enhanced ultrasound as a first line method: a large monocentric experience. *J Gastrointest Liver Dis : JGLD* 2014;23(1):57-63.
231. Sporea I, Sirli R, Martie A, Popescu A, Danila M. How useful is contrast enhanced ultrasonography for the characterization of focal liver lesions? *Gastrointest Liver Dis* 2010;19(4):393-8.
232. Ladam-Marcus V, Mac G, Job L, Piot-Veron S, Marcus C, Hoeffel C. Performance de l'échographie de contraste en pathologie hépatique: synthèse de la littérature. *J Radiol* 2009;90(1 Pt 2):93-106; quiz 7-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363\(09\)70087-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363(09)70087-3)
233. Sporea I, Badea R, Martie A, Dumitru E, Ioanițescu S, Șirli R, *et al.* Contrast enhanced ultrasound for the evaluation of focal liver lesions in daily practice. A multicentre study. *Med Ultrason* 2012;14(2):95-100.
234. Sirli R, Sporea I, Martie A, Popescu A, Dănilă M. Contrast enhanced ultrasound in focal liver lesions--a cost efficiency study. *Med Ultrason* 2010;12(4):280-5.
235. Clevert DA, Jung EM, Stock KF, Weckbach S, Feuerbach S, Reiser M, *et al.* Evaluation of malignant liver tumors: biphasic MS-CT versus quantitative contrast harmonic imaging ultrasound. *Z Gastroenterol* 2009;47(12):1195-202.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109396>
236. D'Onofrio M, Martone E, Faccioli N, Zamboni G, Malagò R, Mucelli RP. Focal liver lesions: sinusoidal phase of CEUS. *Abdom Imaging* 2006;31(5):529-36.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00261-005-0066-5>
237. Hsiao CY, Chen PD, Huang KW. A Prospective Assessment of the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, dynamic computed tomography and magnetic resonance imaging for patients with small liver tumors. *J Clin Med* 2019;8(9).
<http://dx.doi.org/10.3390/jcm8091353>
238. Jung EM, Clevert DA, Schreyer AG, Schmitt S, Rennert J, Kubale R, *et al.* Evaluation of quantitative contrast harmonic imaging to assess malignancy of liver tumors: a prospective controlled two-center study. *World J Gastroenterol* 2007;13(47):6356-64.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v13.i47.6356>
239. Luo W, Numata K, Kondo M, Morimoto M, Sugimori K, Hirasawa K, *et al.* Sonazoid-enhanced ultrasonography for evaluation of the enhancement patterns of focal liver tumors in the late phase by intermittent imaging with a high mechanical index. *J Ultrasound Med* 2009;28(4):439-48.
<http://dx.doi.org/10.7863/jum.2009.28.4.439>
240. Patel S, Saito A, Yoneda Y, Hayano T, Shiratori K. Comparing enhancement and washout patterns of hepatic lesions between sonazoid-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography. *J Med Ultrason* (2001) 2010;37(4):167-73.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10396-010-0277-4>
241. von Herbay A, Vogt C, Willers R, Häussinger D. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. *J Ultrasound Med* 2004;23(12):1557-68.
<http://dx.doi.org/10.7863/jum.2004.23.12.1557>
242. Leen E, Angerson WJ, Yarmenitis S, Bongartz G, Blomley M, Del Maschio A, *et al.* Multi-centre clinical study evaluating the efficacy of SonoVue (BR1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal hepatic lesions. *Eur J Radiol* 2002;41(3):200-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0720-048x\(01\)00457-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0720-048x(01)00457-0)
243. Celli N, Gaiani S, Piscaglia F, Zironi G, Camaggi V, Leoni S, *et al.* Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(1):3-14.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.meg.0000250585.53608.3c>
244. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Cantisani V, Morana G, *et al.* Malignant focal liver lesions at contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance with hepatospecific contrast agent. *Ultrasound* 2014;22(2):91-8.
<http://dx.doi.org/10.1177/1742271x13513888>
245. Lu Q, Zhang XL, Han H, Huang BJ, Ding H, Wang WP. Value of perfusion parameters for differentiating hepatocellular carcinoma and liver metastasis with hypervascularity and a normal hepatic background on contrast-enhanced ultrasound imaging. *J Ultrasound Med* 2019;38(10):2601-8.
<http://dx.doi.org/10.1002/jum.14957>
246. Quaia E, Bertolotto M, Calderan L, Mosconi E, Mucelli RP. US characterization of focal hepatic lesions with intermittent high-acoustic-power mode and contrast material. *Acad Radiol* 2003;10(7):739-50.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1076-6332\(03\)80119-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1076-6332(03)80119-8)
247. Moriyasu F, Itoh K. Efficacy of perflubutane microbubble-enhanced ultrasound in the characterization

and detection of focal liver lesions: phase 3 multicenter clinical trial. *Am J Roentgenol* 2009;193(1):86-95.
<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.08.1618>

248. Luo BM, Wen YL, Yang HY, Zhi H, Ou B, Ma JH, *et al.* Differentiation between malignant and benign nodules in the liver: use of contrast C3-MODE technology. *World J Gastroenterol* 2005;11(16):2402-7.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i16.2402>

249. Kim SH, Lee JM, Lee JY, Han JK, An SK, Han CJ, *et al.* Value of contrast-enhanced sonography for the characterization of focal hepatic lesions in patients with diffuse liver disease: receiver operating characteristic analysis. *Am J Roentgenol* 2005;184(4):1077-84.
<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.184.4.01841077>

250. Bryant TH, Blomley MJ, Albrecht T, Sidhu PS, Leen EL, Basilico R, *et al.* Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study. *Radiology* 2004;232(3):799-809.
<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2323030596>

251. Klein D, Jenett M, Gassel HJ, Sandstede J, Hahn D. Quantitative dynamic contrast-enhanced sonography of hepatic tumors. *Eur Radiol* 2004;14(6):1082-91.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-004-2299-z>

252. Dietrich CF, Ignee A, Trojan J, Fellbaum C, Schuessler G. Improved characterisation of histologically proven liver tumours by contrast enhanced ultrasonography during the portal venous and specific late phase of SHU 508A. *Gut* 2004;53(3):401-5.
<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.026260>

253. Wang WP, Ding H, Qi Q, Mao F, Xu ZZ, Kudo M. Characterization of focal hepatic lesions with contrast-enhanced C-cube gray scale ultrasonography. *World J Gastroenterol* 2003;9(8):1667-74.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v9.i8.1667>

254. von Herbay A, Vogt C, Häussinger D. Pulse inversion sonography in the early phase of the sonographic contrast agent Levovist: differentiation between benign and malignant focal liver lesions. *J Ultrasound Med* 2002;21(11):1191-200.
<http://dx.doi.org/10.7863/jum.2002.21.11.1191>

255. von Herbay A, Vogt C, Häussinger D. Late-phase pulse-inversion sonography using the contrast agent levovist: differentiation between benign and malignant focal lesions of the liver. *Am J Roentgenol* 2002;179(5):1273-9.
<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.179.5.1791273>

256. Isozaki T, Numata K, Kiba T, Hara K, Morimoto M, Sakaguchi T, *et al.* Differential diagnosis of hepatic tumors by using contrast enhancement patterns at US. *Radiology* 2003;229(3):798-805.
<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2293020858>

257. Numata K, Isozaki T, Morimoto M, Sugimori K, Kunisaki R, Morizane T, *et al.* Prospective study of differential diagnosis of hepatic tumors by pattern-based classification

of contrast-enhanced sonography. *World J Gastroenterol* 2006;12(39):6290-8.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v12.i39.6290>

258. Suzuki S, Iijima H, Moriyasu F, Sasaki S, Yanagisawa K, Miyahara T, *et al.* Differential diagnosis of hepatic nodules using delayed parenchymal phase imaging of levovist contrast ultrasound: comparative study with SPIO-MRI. *Hepatol Res* 2004;29(2):122-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hepres.2004.02.010>

259. Gatos I, Tsantis S, Spiliopoulos S, Skouroliahou A, Theotokas I, Zoumpoulis P, *et al.* A new automated quantification algorithm for the detection and evaluation of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound. *Med Phys* 2015;42(7):3948-59.
<http://dx.doi.org/10.1118/1.4921753>

260. Kondo S, Takagi K, Nishida M, Iwai T, Kudo Y, Ogawa K, *et al.* Computer-Aided Diagnosis of Focal Liver Lesions Using Contrast-Enhanced Ultrasonography With Perflubutane Microbubbles. *IEEE Trans Med Imaging* 2017;36(7):1427-37.
<http://dx.doi.org/10.1109/tmi.2017.2659734>

261. Streba CT, Ionescu M, Gheonea DI, Sandulescu L, Ciurea T, Saftoiu A, *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography parameters in neural network diagnosis of liver tumors. *World J Gastroenterol* 2012;18(32):4427-34.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i32.4427>

262. Rognin NG, Arditi M, Mercier L, Frinking PJ, Schneider M, Perrenoud G, *et al.* Parametric imaging for characterizing focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasound. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control* 2010;57(11):2503-11.
<http://dx.doi.org/10.1109/tuffc.2010.1716>

263. Inoue T, Kudo M, Maenishi O, Komuta M, Nakashima O, Kojiro M, *et al.* Value of liver parenchymal phase contrast-enhanced sonography to diagnose premalignant and borderline lesions and overt hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 2009;192(3):698-705.
<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.07.3282>

264. Sugimoto K, Shiraishi J, Moriyasu F, Doi K. Computer-aided diagnosis of focal liver lesions by use of physicians' subjective classification of echogenic patterns in baseline and contrast-enhanced ultrasonography. *Acad Radiol* 2009;16(4):401-11.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2008.09.018>

265. Shiraishi J, Sugimoto K, Moriyasu F, Kamiyama N, Doi K. Computer-aided diagnosis for the classification of focal liver lesions by use of contrast-enhanced ultrasonography. *Med Phys* 2008;35(5):1734-46.
<http://dx.doi.org/10.1118/1.2900109>

266. Karabacakoglu A, Karakose S, Cil AS, Kaya A. Contrast media-enhanced power Doppler sonography for evaluation of hemangiomas and malignant tumors in the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(1):92-8.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.2003.02900.x>

267. Beissert M, Delorme S, Mutze S, Lees WR, Bahner ML, Filimonow S, *et al.* Comparison of B-mode and conventional colour/power Doppler ultrasound, contrast-enhanced Doppler ultrasound and spiral CT in the diagnosis of focal lesions of the liver: Results of a multicentre study. *Ultraschall in der Medizin* 2002;23(4):245-50.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-34051>
268. Fracanzani AL, Burdick L, Borzio M, Roncalli M, Bonelli N, Borzio F, *et al.* Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2001;34(6):1109-12.
<http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2001.29373>
269. Schwarz S, Clevert DA, Ingris M, Geyer T, Schwarze V, Rübenthaler J, *et al.* Quantitative Analysis of the Time-Intensity Curve of Contrast-Enhanced Ultrasound of the Liver: Differentiation of Benign and Malignant Liver Lesions. *Diagnostics* 2021;11(7).
<http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11071244>
270. Zuber-Jerger I, Schacherer D, Woenckhaus M, Jung EM, Schölmerich J, Klebl F. Contrast-enhanced ultrasound in diagnosing liver malignancy. *Clin Hemorheol Microcirc* 2009;43(1-2):109-18.
<http://dx.doi.org/10.3233/ch-2009-1225>
271. Peschl R, Werle A, Mathis G. Differential diagnosis of focal liver lesions in signal-enhanced ultrasound using BR 1, a second-generation ultrasound signal enhancer. *Dig Dis* 2004;22(1):73-80.
<http://dx.doi.org/10.1159/000078738>
272. Romanini L, Passamonti M, Aiani L, Cabassa P, Raieli G, Montermini I, *et al.* Economic assessment of contrast-enhanced ultrasonography for evaluation of focal liver lesions: a multicentre Italian experience. *Eur Radiol* 2007;17 Suppl 6:F99-106.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10406-007-0234-5>
273. Smajerova M, Petrasova H, Little J, Ovesna P, Andrasina T, Valek V, *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography in the evaluation of incidental focal liver lesions: A cost-effectiveness analysis. *World J Gastroenterol* 2016;22(38):8605-14.
274. Wu JP, Shu R, Zhao YZ, Ma GL, Xue W, He QJ, *et al.* Comparison of contrast-enhanced ultrasonography with virtual touch tissue quantification in the evaluation of focal liver lesions. *J Clin Ultrasound* 2016;44(6):347-53.
<http://dx.doi.org/10.1002/jcu.22335>
275. Passamonti M, Vercelli A, Azzaretti A, Rodolico G, Calliada F. Characterization of focal liver lesions with a new ultrasound contrast agent using continuous low acoustic power imaging: comparison with contrast enhanced spiral CT. *La Radiologia medica* 2005;109(4):358-69.
276. Cokkinos DD, Blomley MJ, Harvey CJ, Lim A, Cunningham C, Cosgrove DO. Can contrast-enhanced ultrasonography characterize focal liver lesions and differentiate between benign and malignant, thus providing a one-stop imaging service for patients?. *J Ultrasound* 2007;10(4):186-93.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jus.2007.09.002>
277. Ryu SW, Bok GH, Jang JY, Jeong SW, Ham NS, Kim JH, *et al.* Clinically useful diagnostic tool of contrast enhanced ultrasonography for focal liver masses: comparison to computed tomography and magnetic resonance imaging. *Gut and liver* 2014;8(3):292-7.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.5009/gnl.2014.8.3.292>
278. Sawatzki M, Meyenberger C, Brand S, Semela D. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has excellent diagnostic accuracy in differentiating focal liver lesions: results from a Swiss tertiary gastroenterological centre. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20087.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.4414/smw.2019.20087>
279. Hu HT, Wang W, Chen LD, Ruan SM, Chen SL, Li X, *et al.* Artificial intelligence assists identifying malignant versus benign liver lesions using contrast-enhanced ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1111/jgh.15522>
280. Hohmann J, Skrok J, Puls R, Albrecht T. [Characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced low MI real time ultrasound and SonoVue]. *Rofo* 2003;175(6):835-43.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-39923>
281. Strobel D, Raeker S, Martus P, Hahn EG, Becker D. Phase inversion harmonic imaging versus contrast-enhanced power Doppler sonography for the characterization of focal liver lesions. *Int J Colorectal Dis* 2003;18(1):63-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-002-0397-4>
282. Lemke AJ, Chopra SS, Hengst SA, Brinkmann MJ, Steinmüller T, Felix R. [Characterization of hepatic tumors with contrast-enhanced ultrasound and digital grey-scale analysis]. *Rofo* 2004;176(11):1607-16.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-813585>
283. Ooi CC, Low SC, Schneider-Kolsky M, Lombardo P, Lim SY, Abu Bakar R, *et al.* Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound in differentiating benign and malignant focal liver lesions: a retrospective study. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54(5):421-30.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1754-9485.2010.02195.x>
284. Beaton C, Cochlin D, Kumar N. Contrast enhanced ultrasound should be the initial radiological investigation to characterise focal liver lesions. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(1):43-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2009.07.187>
285. Soye JA, Mullan CP, Porter S, Beattie H, Bartrop AH, Nelson WM. The use of contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of focal liver lesions. *Ulster Med J* 2007;76(1):22-5.
286. Quaia E, De Paoli L, Angileri R, Cabibbo B, Cova MA. Indeterminate solid hepatic lesions identified on non-diagnostic contrast-enhanced computed tomography: assessment of the additional diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in the non-cirrhotic liver. *Eur J Radiol* 2014;83(3):456-62.

<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.12.012>

287. Bartolotta TV, Taibbi A, Galia M, Runza G, Matranga D, Midiri M, *et al.* Characterization of hypoechoic focal hepatic lesions in patients with fatty liver: diagnostic performance and confidence of contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2007;17(3):650-61.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-006-0432-x>

288. D'Onofrio M, Rozzanigo U, Masinielli BM, Caffarri S, Zogno A, Malagò R, *et al.* Hypoechoic focal liver lesions: characterization with contrast enhanced ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 2005;33(4):164-72.

<http://dx.doi.org/10.1002/jcu.20111>

289. Kong WT, Wang WP, Huang BJ, Ding H, Mao F. Value of wash-in and wash-out time in the diagnosis between hepatocellular carcinoma and other hepatic nodules with similar vascular pattern on contrast-enhanced ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(3):576-80.

<http://dx.doi.org/10.1111/jgh.12394>

290. Chami L, Lassau N, Malka D, Ducreux M, Bidault S, Roche A, *et al.* Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings. *Am J Roentgenol* 2008;190(3):683-90.

<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.07.2295>

291. Dai Y, Chen MH, Fan ZH, Yan K, Yin SS, Zhang XP. Diagnosis of small hepatic nodules detected by surveillance ultrasound in patients with cirrhosis: Comparison between contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced helical computed tomography. *Hepatol Res* 2008;38(3):281-90.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00269.x>

292. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol* 2006;16(7):1599-609.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-006-0192-7>

293. Quaia E, Alaimo V, Baratella E, Medeot A, Midiri M, Cova MA. The added diagnostic value of 64-row multidetector CT combined with contrast-enhanced US in the evaluation of hepatocellular nodule vascularity: implications in the diagnosis of malignancy in patients with liver cirrhosis. *Eur Radiol* 2009;19(3):651-63.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-008-1179-3>

294. D'Onofrio M, Faccioli N, Zamboni G, Malagò R, Caffarri S, Fattovich G, *et al.* Focal liver lesions in cirrhosis: value of contrast-enhanced ultrasonography compared with Doppler ultrasound and alpha-fetoprotein levels. *La Radiologia medica* 2008;113(7):978-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-008-0316-z>

295. Wang JH, Lu SN, Hung CH, Chen TY, Chen CH, Changchien CS, *et al.* Small hepatic nodules (< or =2 cm) in cirrhosis patients: characterization with contrast-enhanced ultrasonography. *Liver Int* 2006;26(8):928-34.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01318.x>

296. Quaia E, D'Onofrio M, Cabassa P, Vecchiato F, Caffarri S, Pittiani F, *et al.* Diagnostic value of hepatocellular nodule vascularity after microbubble injection for characterizing malignancy in patients with cirrhosis. *Am J Roentgenol* 2007;189(6):1474-83. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.07.2122>

297. Shan QY, Chen LD, Zhou LY, Wang Z, Liu GJ, Huang Y, *et al.* Focal lesions in fatty liver: if quantitative analysis facilitates the differentiation of atypical benign from malignant lesions. *Scientific reports* 2016;6:18640.

<http://dx.doi.org/10.1038/srep18640>

298. Jacob J, Deganello A, Sellars ME, Hadzic N, Sidhu PS. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) characterization of grey-scale sonographic indeterminate focal liver lesions in pediatric practice. *Ultraschall in der Medizin* 2013;34(6):529-40.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1355785>

299. Giorgio A, Calisti G, di Sarno A, Farella N, de Stefano G, Scognamiglio U, *et al.* Characterization of dysplastic nodules, early hepatocellular carcinoma and progressed hepatocellular carcinoma in cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *Anticancer Res* 2011;31(11):3977-82.

300. Jang HJ, Kim TK, Wilson SR. Small nodules (1-2 cm) in liver cirrhosis: characterization with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Radiol* 2009;72(3):418-24.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.08.011>

301. Liu J, Wang D, Li H, Li H, Zhou T, Zhao S, *et al.* Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of hyperechoic liver lesions. *medical science monitor : Int Med J Experiment Clin Res* 2015;21:2845-50.

<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.12659/MSM.894115>

302. Sun B, Lv Y, Xing D, Li J. Imaging performance and clinical value of contrast-enhanced ultrasonography and computed tomography in the diagnosis of liver cancer. *Oncology letters* 2018;15(5):7669-74.

<http://dx.doi.org/10.3892/ol.2018.8281>

303. Putz FJ, Verloh N, Erlmeier A, Schelker RC, Schreyer AG, Hautmann MG, *et al.* Influence of limited examination conditions on contrast-enhanced sonography for characterising liver lesions. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019;71(2):267-76.

<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.3233/CH-189417>

304. Beyer LP, Wassermann F, Pregler B, Michalik K, Rennert J, Wiesinger I, *et al.* Characterization of Focal Liver Lesions using CEUS and MRI with Liver-Specific Contrast Media: Experience of a Single Radiologic Center. *Ultraschall in der Medizin* 2017;38(6):619-25.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-105264>

305. Geyer T, Clevert DA, Schwarz S, Reidler P, Gassenmaier S, Knösel T, *et al.* Diagnostic Value of CEUS Prompting liver biopsy: histopathological correlation of hepatic lesions with ambiguous imaging characteristics. *Diagnostics* 2020;11(1).

<http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010035>

306. Martie A, Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M. The contribution of contrast enhanced ultrasound for the characterization of benign liver lesions in clinical practice - a monocentric experience. *Med Ultrason* 2012;14(4):283-7.
307. Lv K, Zhai H, Jiang Y, Liang P, Xu HX, Du L, *et al*. Prospective assessment of diagnostic efficacy and safety of Sonazoid(TM) and SonoVue(®) ultrasound contrast agents in patients with focal liver lesions. *Abdominal radiology* 2021. <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-021-03010-1>
308. Quaia E, Stacul F, Gaiani S, Ricci P, Passariello R, Curzio D, *et al*. Comparison of diagnostic performance of unenhanced vs SonoVue - enhanced ultrasonography in focal liver lesions characterization. The experience of three Italian centers. *La Radiologia medica* 2004;108(1-2):71-81.
309. Bleuzen A, Huang C, Olar M, Tchuenbou J, Tranquart F. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound in focal lesions of the liver using cadence contrast pulse sequencing. *Ultraschall Med* 2006;27(1):40-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2005-858944>
310. Bleuzen A, Tranquart F. Incidental liver lesions: diagnostic value of cadence contrast pulse sequencing (CPS) and SonoVue. *Eur Radiol* 2004;14 :P53-62. <http://dx.doi.org/10.1007/s10406-004-0079-0>
311. Burns PN, Wilson SR. Focal liver masses: enhancement patterns on contrast-enhanced images--concordance of US scans with CT scans and MR images. *Radiology* 2007;242(1):162-74. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2421051006>
312. Quaia E, Degobbi F, Tona G, Mosconi E, Bertolotto M, Pozzi Mucelli R. Differential patterns of contrast enhancement in different focal liver lesions after injection of the microbubble US contrast agent SonoVue. *La Radiologia medica* 2004;107(3):155-65.
313. Wu W, Chen MH, Yin SS, Yan K, Fan ZH, Yang W, *et al*. The role of contrast-enhanced sonography of focal liver lesions before percutaneous biopsy. *Am J Roentgenol* 2006;187(3):752-61. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.05.0535>
314. Zhou Y, Wang Y, Wang F, Zhang X, Ding J, Zhou H, *et al*. Additional Diagnostic Value of Fusion Imaging of CEUS and First CEUS of Invisible Hepatic Lesions ≤2 cm. *J Ultrasound Med* 2021;40(6):1173-81. <http://dx.doi.org/10.1002/jum.15498>
315. Wilson SR, Jang HJ, Kim TK, Burns PN. Diagnosis of focal liver masses on ultrasonography: comparison of unenhanced and contrast-enhanced scans. *J Ultrasound Med* 2007;26(6):775-87; quiz 88-90. <http://dx.doi.org/10.7863/jum.2007.26.6.775>
316. Joshi P, George RA, Tyagi AK, Sinha A. Efficacy of contrast enhanced grey scale ultrasound in characterisation of hepatic focal lesions: A pilot study. *Med J Armed Forces India* 2014;70(3):230-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.05.004>
317. Yang W, Chen MH, Wu W, Dai Y, Fan ZH. Effects of gray-scale ultrasonography immediate post-contrast on characterization of focal liver lesions. *BioMed research international* 2015;2015:193178. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/193178>
318. Fei X, Han P, Jiang B, Zhu L, Tian W, Sang M, *et al*. High frame rate contrast-enhanced ultrasound helps differentiate malignant and benign focal liver lesions. *J Clin Translat Hepatol* 2022;10(1):26-33. <http://dx.doi.org/10.14218/jcth.2020.00172>
319. Zhang G, Liu D. Comparative the clinical value of contrast-enhanced ultrasonography, enhancement CT and MRI for diagnosing of liver lesions. *Clin Hemorheol Microcirc* 2022;80(3):241-51. <http://dx.doi.org/10.3233/ch-211142>
320. Levine D, Bankier A, Halpern EF. Submissions to Radiology: our Top 10 list of statistical errors. *Radiology* 2009;253(2):288-90. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2532090759>
321. Auer TA, Fischer T, Garcia SRM, Penzkofer T, Jung EM, Hamm B, *et al*. Value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Focal Liver Lesions (FLL) with inconclusive findings on cross-sectional imaging. *Clin Hemorheol Microcirc* 2020;74(3):327-39. <http://dx.doi.org/10.3233/ch-190718>
322. Bartolotta TV, Taibbi A, Brancatelli G, Matranga D, Tumbarello M, Midiri M, *et al*. Imaging findings of hepatic focal nodular hyperplasia in men and women: are they really different? *La Radiologia medica* 2014;119(4):222-30. <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-013-0333-4>
323. Bhayana D, Kim TK, Jang HJ, Burns PN, Wilson SR. Hypervascular liver masses on contrast-enhanced ultrasound: the importance of washout. *Am J Roentgenol* 2010;194(4):977-83. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.09.3375>
324. Brunel T, Guibal A, Boularan C, Ducerf C, Mabrut JY, Bancel B, *et al*. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: The value of shear wave elastography for differential diagnosis. *Eur J Radiol* 2015;84(11):2059-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.07.029>
325. Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J, Fellbaum C, Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2005;78(932):704-7. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/88181612>
326. Ding H, Wang WP, Huang BJ, Wei RX, He NA, Qi Q, *et al*. Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. *J Ultrasound Med* 2005;24(3):285-97. <http://dx.doi.org/10.7863/jum.2005.24.3.285>
327. Dong Y, Zhu Z, Wang WP, Mao F, Ji ZB. Ultrasound features of hepatocellular adenoma and the additional value of contrast-enhanced ultrasound. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2016;15(1):48-54.

328. Garcovich M, Faccia M, Meloni F, Bertolini E, de Sio I, Calabria G, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound patterns of hepatocellular adenoma: an Italian multicenter experience. *J Ultrasound* 2019;22(2):157-65.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1007/s40477-018-0322-5>

329. Gorur Y, Coibion C, Magotteaux P. Contrast-enhanced ultrasound in hepatic focal nodular hyperplasia. *Rev Med Liege* 2012;67(3):113-7.

330. Gregory J, Paisant A, Paulatto L, Raynaud L, Bertin C, Kerbaol A, *et al.* Limited added value of contrast-enhanced ultrasound over B-mode for the subtyping of hepatocellular adenomas. *Eur J Radiol* 2020;128:109027.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109027>

331. Huang-Wei C, Bleuzen A, Bourlier P, Roumy J, Bouakaz A, Pourcelot L, *et al.* Differential diagnosis of focal nodular hyperplasia with quantitative parametric analysis in contrast-enhanced sonography. *Invest Radiol* 2006;41(3):363-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.rli.0000195835.56589.55>

332. Huang-Wei C, Bleuzen A, Olar M, Portalez D, Roumy J, Trillaud H, *et al.* Role of parametric imaging in contrast-enhanced sonography of hepatic focal nodular hyperplasia. *J Clin Ultrasound* 2006;34(8):367-73.
<http://dx.doi.org/10.1002/jcu.20256>

333. Laumonier H, Cailliez H, Balabaud C, Possenti L, Zucman-Rossi J, Bioulac-Sage P, *et al.* Role of contrast-enhanced sonography in differentiation of subtypes of hepatocellular adenoma: correlation with MRI findings. *Am J Roentgenol* 2012;199(2):341-8.
<http://dx.doi.org/10.2214/ajr.11.7046>

334. Lee J, Jeong WK, Lim HK, Kim AY. Focal nodular hyperplasia of the liver: contrast-enhanced ultrasonographic features with Sonazoid. *J Ultrasound Med* 2018;37(6):1473-80. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1002/jum.14490>

335. Li W, Wang W, Liu GJ, Chen LD, Wang Z, Huang Y, *et al.* Differentiation of atypical hepatocellular carcinoma from focal nodular hyperplasia: Diagnostic performance of contrast-enhanced US and microflow imaging. *Radiology* 2015;275(3):870-9.
<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.14140911>

336. Liu LP, Dong BW, Yu XL, Liang P, Zhang DK, An LC. Focal hypoechoic tumors of Fatty liver: characterization of conventional and contrast-enhanced ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2009;28(9):1133-42.
<http://dx.doi.org/10.7863/jum.2009.28.9.1133>

337. Manichon AF, Bancel B, Durieux-Millon M, Ducerf C, Mabrut JY, Lepogam MA, *et al.* Hepatocellular adenoma: evaluation with contrast-enhanced ultrasound and MRI and correlation with pathologic and phenotypic classification in 26 lesions. *HPB Surg* 2012;2012:418745.
<http://dx.doi.org/10.1155/2012/418745>

338. Nault JC, Blanc JF, Moga L, Calderaro J, Dao T, Guiu B, *et al.* non-invasive diagnosis and follow-up of benign liver tumours. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;101765.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101765>

339. Piscaglia F, Venturi A, Mancini M, Giangregorio F, Vidili G, Magnolfi F, *et al.* Diagnostic features of real-time contrast-enhanced ultrasound in focal nodular hyperplasia of the liver. *Ultraschall in der Medizin* 2010;31(3):276-82.
<http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109852>

340. Quaia E. Solid focal liver lesions indeterminate by contrast-enhanced CT or MR imaging: the added diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging* 2012;37(4):580-90.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00261-011-9788-8>

341. Ricci P, Cantisani V, D'Onofrio M, Sahani D, Pagliara E, Calliada F, *et al.* Behavior of hepatocellular adenoma on real-time low-mechanical index contrast-enhanced ultrasonography with a second-generation contrast agent. *J Ultrasound Med* 2008;27(12):1719-26.
<http://dx.doi.org/10.7863/jum.2008.27.12.1719>

342. Sandrose SW, Karstrup S, Gerke O, Rafaelsen S. Contrast enhanced ultrasound in ct-undetermined focal liver lesions. *Ultrasound Int Open* 2016;2(4):E129-E35.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-120272>

343. Taimr P, Bröcker MEE, Dwarkasing RS, Hansen BE, de Knecht RJ, De Man RA, *et al.* A model-based prediction of the probability of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia based on characteristics on contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2017;43(10):2144-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.05.011>

344. van den Esschert JW, van Gulik TM, Phoa SS. Imaging modalities for focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 2010;27(1):46-55.
<http://dx.doi.org/10.1159/000268407>

345. Wang W, Liu JY, Yang Z, Wang YF, Shen SL, Yi FL, *et al.* Hepatocellular adenoma: comparison between real-time contrast-enhanced ultrasound and dynamic computed tomography. *SpringerPlus* 2016;5(1):951.
<http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-2406-z>

346. Wu M, Zhou RH, Xu F, Li XP, Zhao P, Yuan R, *et al.* Multi-parameter ultrasound based on the logistic regression model in the differential diagnosis of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia. *World J Gastrointest Oncol* 2019;11(12):1193-205.
<http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v11.i12.1193>

347. Zhu XL, Chen P, Guo H, Zhang N, Hou WJ, Li XY, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of hepatic adenoma. *J Int Med Res* 2011;39(3):920-8.

348. Kang TW, Jeong WK, Kim YY, Min JH, Kim YK, Kim SH, *et al.* Comparison of super-resolution us and contrast material-enhanced us in detection of the spoke wheel sign in patients with focal nodular hyperplasia. *Radiology* 2021;298(1):82-90.

349. Myers L, Ahn J. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound for complex cystic focal liver lesions: blinded reader study. *Clin Liver Dis* 2020;24(3):389-403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2020.04.013>

350. Vidili G, Piscaglia F, Ainora ME, Solinas G, Sagrini E, Gianstefani A, *et al.* Focal nodular hyperplasia: new findings at Doppler ultrasonography. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(23):12288-95. http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202012_24020

351. He M, Zhu L, Huang M, Zhong L, Ye Z, Jiang TA-O. Comparison between sonovue and sonazoid contrast-enhanced ultrasound in characterization of focal nodular hyperplasia smaller Than 3 cm. *J Ultrasound Med* 2021; 40: 2095-2104.

352. Torzilli G. Adverse effects associated with SonoVue use. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(3):399-401. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.4.3.399>

353. Solivetti FM, Elia F, Musicco F, Bonagura AC, Di Leo N, Iera J, *et al.* Anaphylactic shock induced by sulphur hexafluoride in an individual with no history of heart disease: case report and literature review. *Ultraschall in der Medizin* 2012;33(6):597-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1313141>

354. Ionescu A. Bubble trouble: anaphylactic shock, threatened myocardial infarction, and transient renal failure after intravenous echo contrast for left ventricular cavity opacification preceding dobutamine stress echo. *Eur J Echocardiography* 2009;10(5):707-10. <http://dx.doi.org/10.1093/ejehocardi/jep073>

355. Levano JA, Jimenez MA, Laiseca A, Vives R. Anaphylactic shock due to SonoVue. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(3):208-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2011.12.011>

356. Chou YH, Liang JD, Wang SY, Hsu SJ, Hu JT, Yang SS, *et al.* Safety of perfluorobutane (Sonazoid) in characterizing focal liver lesions. *J Med Ultrasound* 2019;27(2):81-5. http://dx.doi.org/10.4103/jmu.Jmu_44_19

357. Coudray S, Fabre C, Aichoun I, Perez-Martin A. Anaphylactic shock with an ultrasound contrast agent. *J Med Vasc* 2017;42(6):384-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdmv.2017.10.001>

358. Catalano O, Sandomenico F, Nunziata A, Vallone P, Raso MM, Setola SV, *et al.* Source and clinical motivation of orders for contrast-enhanced sonography (CEUS) of the liver: A prospective single-center survey. *J Ultrasound* 2011;14(2):66-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jus.2011.04.005>

359. Rettenbacher T. Our experiences using contrast-enhanced ultrasound in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2005;15:E93-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10406-005-0170-1>

360. Won SY, Singh N, Lim BG, Stella D, Gibson R. Hepatic contrast-enhanced ultrasound: impact of its introduction in the Australian context. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58(1):38-45. <http://dx.doi.org/10.1111/1754-9485.12093>

361. Giesel FL, Delorme S, Sibbel R, Kauczor HU, Krix M. [Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of incidental liver lesions - an economical evaluation in comparison with multi-phase computed tomography]. *Ultraschall in der Medizin* 2009;30(3):259-68. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109449>

362. Faccioli N, D'Onofrio M, Comai A, Cugini C. Contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of benign focal liver lesions: activity-based cost analysis. *La Radiologia medica* 2007;112(6):810-20. <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-007-0185-x>

363. Deng Q, Zheng Y, Lu J, Zeng Z, Liu W. What factors predict physicians' utilization behavior of contrast-enhanced ultrasound? Evidence from the integration of the Theory of Planned Behavior and Technology Acceptance Model using a structural equation modeling approach. *BMC Med Inform Decis Mak* 2021;21(1):173. <http://dx.doi.org/10.1186/s12911-021-01540-8>

Consultations mises en œuvre

- La HAS tient à remercier l'ensemble des parties prenantes et experts cités ci-dessous.

Parties prenantes

- Les organismes professionnels et associations de patients et d'utilisateurs suivants ont été sollicités pour proposer des experts pouvant être consultés à titre individuel (cf. ci-dessous) ainsi que pour exprimer leur point de vue comme partie prenante⁴¹³ de la thématique évaluée :

- Conseil national professionnel de radiologie et d'imagerie médicale (G4) ;
- Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE) ;
- Conseil national professionnel d'anatomie et cytologie pathologiques (CNPath) ;
- Conseil national professionnel de chirurgie viscérale et digestive⁴¹⁴ (CNP-CVD) ;
- Collège de la médecine générale⁴¹⁵ ;
- Conseil national professionnel des manipulateurs d'électroradiologie médicale (CNPMEM) ;
- France Assos Santé qui a missionné l'association « Le Lien » ;
- Transhépatite (fédération nationale des malades et transplantés hépatiques) ;
- SOS hépatites (fédération hépatites et maladies du foie)

Professionnels consultés comme experts (groupe de travail)

- Les onze professionnels suivants ont été consultés comme experts⁴¹⁶ :
 - Pr Julien CALDERARO (anatomo-cytopathologiste, CHU Henri Mondor, Créteil) ;
 - Dr Diane COLLET-BENZAQUEN (anatomo-cytopathologiste, Technipath, Dommartin) ;
 - M. Guillaume DAVY (manipulateur d'électroradiologie, CHU de Poitiers) ;
 - Pr Thomas DECAENS (hépatogastroentérologue et oncologue digestif, CHU Grenoble Alpes) ;
 - Dr Hélène FONTAINE (hépatologue, hôpital Cochin, Paris) ;
 - Mme Fanny JOUJOU (manipulatrice en radiologie, spécialité échographie, hôpital Saint-Louis, Paris) ;
 - Pr Maïté LEWIN (radiologue, hôpital Paul Brousse, Villejuif) ;
 - Pr Francis NAVARRO (chirurgie digestive et viscérale, CHU de Montpellier) ;
 - Dr Agnès RODE (radiologue, hôpital Croix Rousse, Lyon) ;
 - Pr Maxime RNOT (radiologue, hôpital Beaujon, Clichy) ;
 - Pr Stéphanie TRUANT (chirurgie digestive et viscérale, hôpital Huriez, CHU de Lille).
- Ces experts ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts, qui ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts ainsi déclarés ont tous été considérés comme compatibles avec la participation à ce travail.
- La HAS a mis en œuvre deux appels publics à candidature afin d'identifier des patients et usagers souhaitant apporter leur contribution individuelle à l'évaluation présentée dans ce rapport. Ces appels qui ont été relayés auprès des associations concernées (cf. *supra*) n'ont pas reçu de réponse.

⁴¹³ « Personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de la décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences. » (charte de l'expertise sanitaire, décret n° 2013-413 du 21 mai 2013).

⁴¹⁴ Le CNPCVD a transmis à la HAS des noms d'experts dont deux ont été interrogés ; le CNPCVD n'a pas souhaité au-delà répondre comme partie prenante de la thématique évaluée.

⁴¹⁵ Partie prenante sollicitée mais n'ayant pas souhaité participer à ce travail ni proposer de noms d'experts ou de patients à consulter.

⁴¹⁶ Alors que la partie prenante a vocation à défendre un ou plusieurs intérêts, l'expert doit exprimer une opinion argumentée, objective, fondée sur des acquis scientifiques et son expérience, sans prendre en compte aucun intérêt.

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

