



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

SYNTHESE

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 document est une forme abrégée du rapport d'évaluation publié sur le site de la HAS et dont l'objectif est de : – clarifier la place de l'échographie de contraste au sein des stratégies de caractérisation de nodules découverts de façon fortuite auprès d'adultes sans cirrhose ni cancer ; – définir les conditions de réalisation de l'échographie de contraste ; – et apprécier 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 digestifs, anatomo-pathologistes, chirurgiens viscéraux, médecins généralistes et manipulateurs en électroradiologie) ; industriels impliqués par la distribution du SonoVue® en France (Bracco Imaging®) 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 réalisée 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 conduites dans le cadre de cette évaluation 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 durant cette évaluation 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 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 :

Abréviations

AFEF	Association française pour l'étude du foie
AH	Adénome hépatocellulaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECUS	Échographie avec injection de produit 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
IRM	Imagerie par résonance magnétique
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
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Contexte

• Jusqu'à 10 à 30 % des explorations abdominales par imagerie pourraient s'accompagner d'une détection de nodules tumoraux hépatiques dont le type lésionnel va déterminer la prise en charge¹. Lorsque cette détection survient de façon fortuite chez l'adulte sans cirrhose ni cancer, et donc en l'absence de facteur de risque de tumeur maligne, une large majorité des nodules se révèlent bénins et sans risque évolutif². Les démarches de caractérisation lésionnelle qui s'y rapportent poursuivent alors un double objectif, à savoir : identifier la minorité de lésions à risque évolutif³ afin d'éviter qu'elles ne progressent sans traitement ni surveillance ; ne pas exposer par la même les lésions sans risque évolutif qui sont majoritaires à un excès d'examens tout particulièrement invasifs.

• Dans cette logique, la caractérisation des nodules de découverte fortuite s'appuie en 1^{er} lieu sur des examens d'imagerie dont le choix suit une hiérarchie bien codifiée qui est guidée par une recherche de performances et de sécurité optimales (AFEf, EASL, SFR ; figure 1) :

- parmi les modalités à l'origine de la détection fortuite⁴, il est considéré que **l'échographie** peut suffire, en l'absence de stéatose, à la caractérisation des kystes et hémangiomes typiques (< 3 cm) qui correspondent aux deux types lésionnels les plus fréquents ;
- pour les lésions non caractérisées dès leur détection, il est recommandé de recourir à une modalité d'**imagerie multiphasique** qui implique l'injection intraveineuse d'un produit de contraste et l'analyse d'au moins trois phases vasculaires hépatiques ; l'**IRM** avec produit de contraste gadoliné extracellulaire constitue la modalité envisagée en 1^{ère} intention à cet effet ; cette place tient à son caractère non irradiant, à sa capacité d'exploration globale du foie sans limite de nombre de lésions ainsi qu'à ses performances de caractérisation jugées les plus élevées et polyvalentes parmi les modalités d'imagerie multiphasique, faisant de cette IRM la référence pour caractériser les tumeurs bénignes typiques⁵ ; le scanner avec produit de contraste iodé et l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique constituent quant à eux les alternatives multiphasiques également prises en charge par l'Assurance maladie ;
- **l'analyse histologique**, qui nécessite un prélèvement invasif, est réservée en corollaire aux lésions accessibles que l'imagerie ne permet pas de caractériser, aux suspicions de métastases sans primitif connu ainsi qu'aux suspicions de tumeurs malignes primitives sur foie sain pour lesquelles la caractérisation histologique demeure la référence exigée.

• **L'échographie de contraste (ECUS)** est une modalité multiphasique d'échographie qui a été développée depuis une vingtaine d'années, comme alternative à l'IRM et au scanner. Cette modalité s'appuie sur l'injection intraveineuse de *SonoVue*[®] qui est le seul produit de contraste autorisé en France et uniquement chez l'adulte pour ce qui concerne la caractérisation des lésions hépatiques. Le *SonoVue*[®] 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 selon le Conseil national professionnel de radiologie (G4). Ce dernier a estimé que près de 12 000 actes d'ECUS du foie seraient désormais réalisés chaque année en France dans près d'une centaine de centres.

¹ Approche conservatrice, surveillance, arrêt des contraceptifs, résection ? Cf. annexe 2 du rapport publié en parallèle.

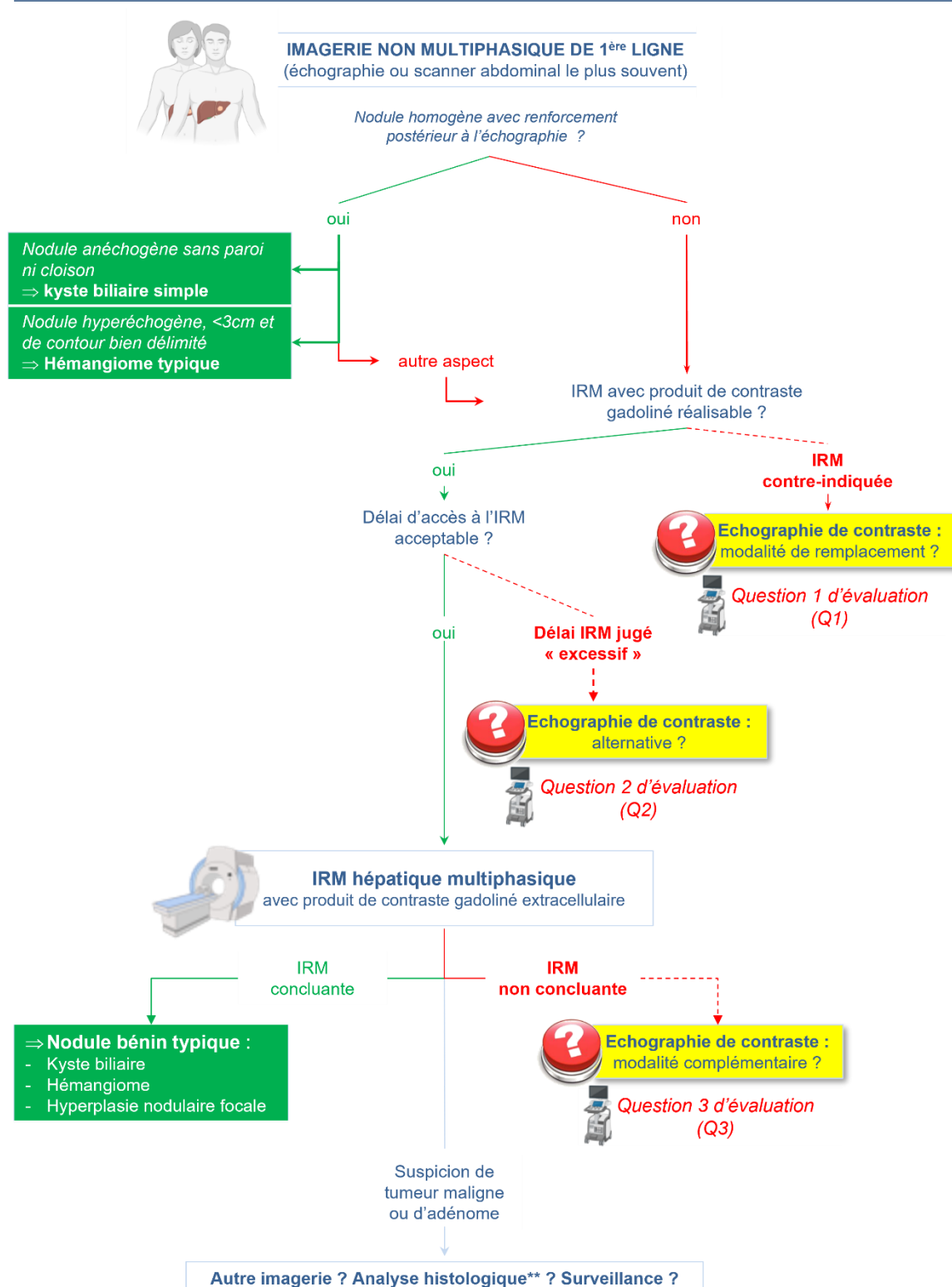
² 1 à 3 % des lésions détectées de façon fortuite pourraient être malignes (estimation émise par l'un des experts consultés).

³ Lésions malignes et certains sous-types d'adénomes hépatocellulaires.

⁴ Modalités d'imagerie non multiphasique (échographie ou scanner abdominal principalement).

⁵ Kystes, hémangiomes, hyperplasies nodulaires focales (HNF) et adénome inactivé HNF-1 α .

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.

Origine, périmètre et méthode d'évaluation

- S'inscrivant dans ce contexte, le Conseil national professionnel de radiologie (G4) a demandé à la HAS d'évaluer l'intérêt et la place que pourrait avoir l'ECUS au sein des stratégies de caractérisation des tumeurs hépatiques qui ont été détectées de façon fortuite chez l'adulte sans cirrhose ni cancer. Il est attendu que la HAS précise à cette issue le bienfondé de l'inscription de cet acte à la CCAM.
- Pour répondre à cette demande et conformément au [cadrage publié](#), l'intérêt de l'ECUS a été évalué dans **trois indications** qui ont été exprimées en fonction de contraintes variées portant sur l'IRM de référence (figures 1 et 2). Ce travail a ainsi évalué l'intérêt d'une ECUS mise en œuvre : **i)** pour remplacer une IRM contre-indiquée (question 1, **Q1**) ; **ii)** pour se substituer à une IRM dont le délai d'attente serait jugé « excessif » (**Q2**) ; **iii)** ou pour compléter une IRM non concluante (**Q3**).
- La **balance bénéfice/risque** de l'ECUS a été appréciée dans ces trois indications :
 - par comparaison aux pratiques en vigueur (IRM/scanner multiphasiques, analyse histologique) ;
 - à partir de cinq champs ciblant l'intérêt diagnostique, la sécurité, les enjeux organisationnels, les préférences et attentes des patients ainsi que les conditions de réalisation de l'ECUS ;
 - en couplant l'analyse des essais publiés sur toute la période de développement de l'ECUS (recherche systématique dont la sensibilité a été optimisée⁶, 01/01/2000-06/12/2022, n=2 761) au recueil de l'opinion des professionnels et patients concernés (11 experts⁷ et 8 parties prenantes consultées⁸) ;
 - et en se conformant aux standards internationaux (Cochrane, PRISMA-DTA, QUADAS 2, Eunetha).

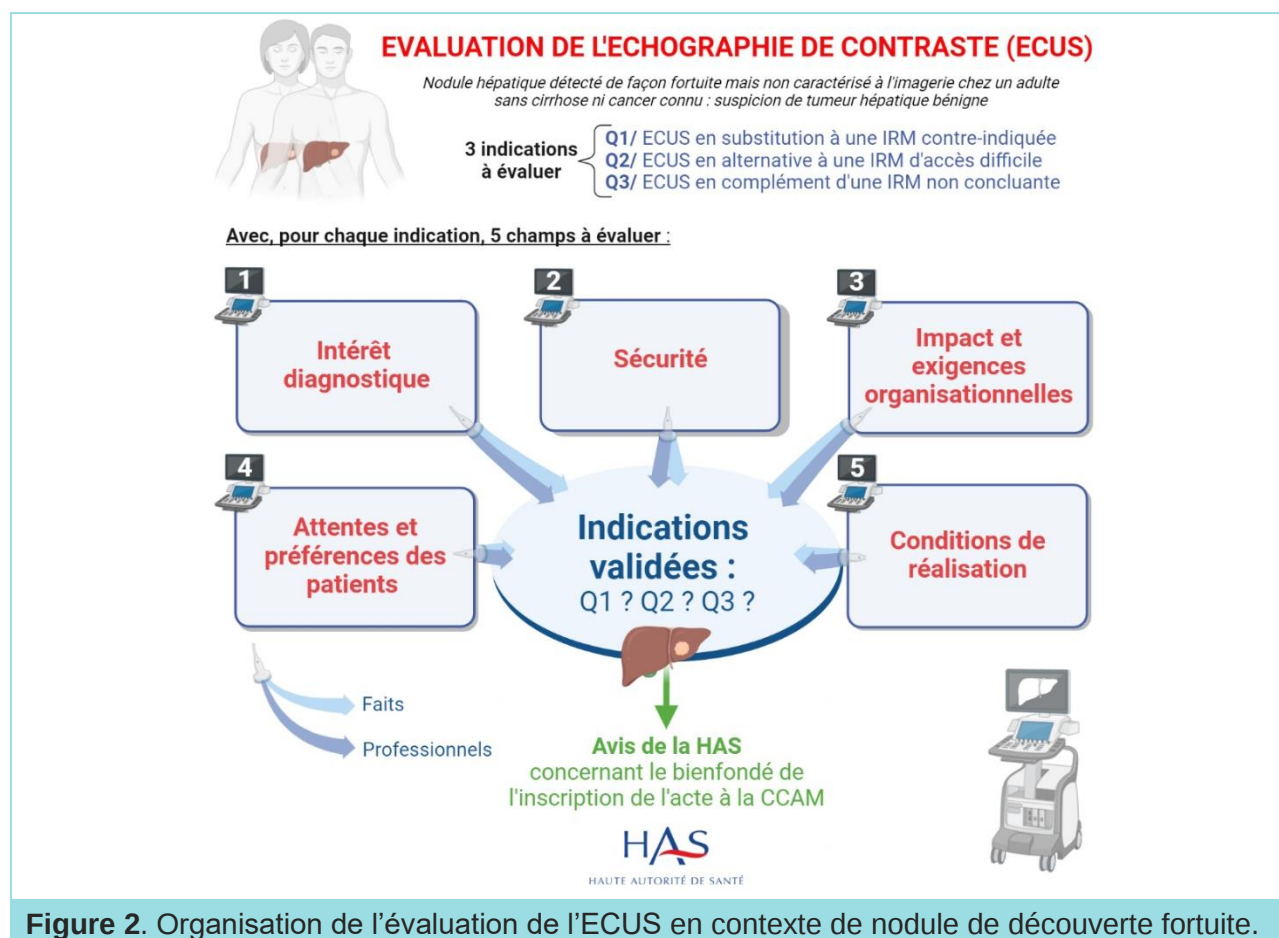


Figure 2. Organisation de l'évaluation de l'ECUS en contexte de nodule de découverte fortuite.

⁶ Medline, Cochrane Library, CRD databases et Prospero ainsi que 32 sites internet professionnels et institutionnels.

⁷ 3 radiologues, 2 hépato-gastroentérologues, 2 chirurgiens viscéraux, 2 anatomo-pathologistes et 2 manipulateurs.

⁸ G4, CNP-HGE, CNPCVD, CNPath, CNPME ; Transhépate, SOS hépatites ; France Assos Santé (Le Lien).

Résultats d'évaluation

1) Intérêt diagnostique lors de lésion fortuite chez l'adulte sans cirrhose ni cancer

► ECUS conduite en 2^{ème} ligne (Q1, Q2)

Questionnement d'évaluation : *si une ECUS venait à être mise en œuvre après imagerie initiale non concluante et à la place d'une IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire contre-indiquée (Q1) ou difficile d'accès (Q2), pourrait-elle réduire la part de lésions indéterminées en caractérisant correctement leur nature (sensibilité/spécificité maligne/bénigne, critère principal) voire leur type lésionnel (sensibilité par type lésionnel, critère secondaire) ? Ses capacités de caractérisation 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 est l'autre alternative envisageable ?*

• En l'absence de méta-analyse actualisée répondant à ce questionnement⁹, la HAS a réalisé cette synthèse. Les performances d'ECUS¹⁰ ont été ainsi estimées en sélectionnant les essais ayant inclus des sujets adultes présentant des nodules non caractérisés à l'imagerie non multiphasique initiale et ayant été référés à une analyse histologique (lésions malignes) et/ou à une IRM avec gadolinium extracellulaire (lésions bénignes typiques) voire à un scanner avec produit de contraste iodé (métastases) pour caractériser ces lésions (référence composite imparfaite). Le cadrage réalisé prévoyait de ne sélectionner que des essais ayant inclus des sujets sans cirrhose ni cancer ; constatant toutefois que les essais publiés ont quasi-exclusivement amalgamé ce profil avec des sujets suivis pour cirrhose ou cancer, le protocole prévu a été amendé pour élargir la sélection à ces essais.

• Dans ce contexte de détection fortuite, il est attendu que l'ECUS caractérise la nature bénigne et le type lésionnel des tumeurs concernées (kystes, hémangiomes, hyperplasies nodulaires focales) afin de pouvoir mettre fin aux démarches de caractérisation (figure 3) ; il est attendu en parallèle que l'ECUS suspecte la nature maligne éventuelle d'une tumeur mais pas qu'elle en caractérise le type lésionnel, cette fonction relevant sur foie sain d'une analyse histologique (cf. p4). Dans cette logique, la capacité de l'ECUS à caractériser la nature maligne (sensibilité) ou bénigne (spécificité) des lésions a été estimée comme critère principal par méta-analyse bivariée et modèles à effets aléatoires¹¹ ; les sensibilités de caractérisation de l'ECUS exprimées par type lésionnel ont été estimées en parallèle comme critères secondaires par méta-analyses univariées¹² et modèle à effets aléatoires.

• **Vingt-deux essais** ont pu être sélectionnés parmi près de 2 750 publications identifiées. Ces essais ont été quasi-exclusivement conduits en centres experts hospitalo-universitaires. Ils ont inclus **7 026 adultes** référés en raison de lésions focales hépatiques (n=7 247) incomplètement caractérisées par échographie abdominale (20/22 essais). Ces lésions étaient de relative grande taille (diamètre moyen, 38 mm), majoritairement malignes (57 %) et dominées dans 80 % des cas par quatre types lésionnels impliquant des carcinomes hépatocellulaires, des métastases, des hémangiomes et des hyperplasies nodulaires focales (HNF) ; les essais publiés ne reflètent ainsi qu'imparfaitement la très large majorité de lésions bénignes attendues en contexte de lésion de découverte fortuite

⁹ Six méta-analyses identifiées, toutes associées à des recherches bibliographiques caduques (≥ 5 ans), en partie divergentes et n'ayant pas tenu compte d'au moins 30 % des effectifs de lésions associées aux essais récents identifiés dans cette évaluation.

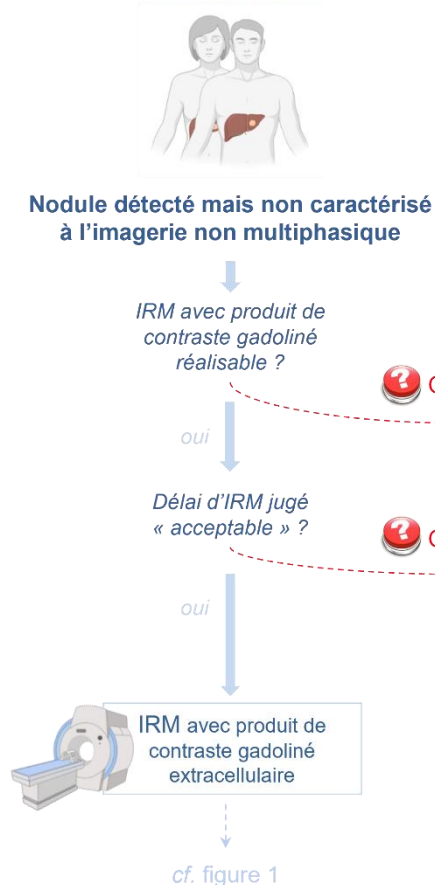
¹⁰ Examen réalisé à l'aide d'un agent de contraste de seconde génération et ayant été interprété sans assistance informatique à partir d'une analyse morphologique bidimensionnelle des trois phases vasculaires hépatiques.

¹¹ Logiciel R v 4.1.2, package mada v 0.5.10 et package lme4 v 1.1.28 ; l'hétérogénéité intra- et inter-essais a été appréciée à partir de l'étendue des intervalles de précision et prédiction associés.

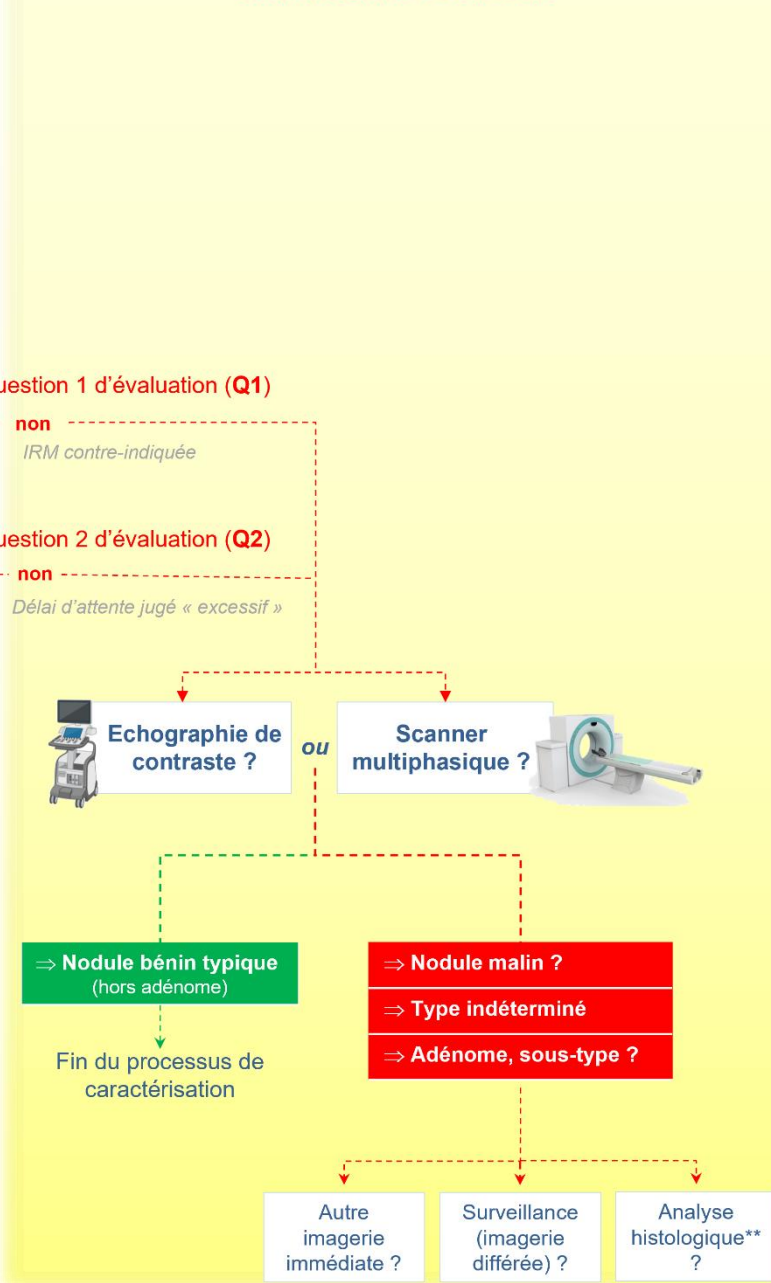
¹² Les résultats publiés n'ont pas permis d'expression conjointe de spécificité ce qui a contraint à des analyses univariées.

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 3. Stratégie de caractérisation par ECUS de 2^{ème} ligne évaluée en contexte d'IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire contre-indiquée (Q1) ou difficile d'accès (Q2).

- Les essais identifiés sont associés à des risques élevés de biais (10/22 essais) ainsi qu'à des réserves majeures d'applicabilité¹³ (16/22, QUADAS-2). Il existe dès lors un risque élevé pour que les estimations publiées puissent diverger des performances d'ECUS qui pourraient être observées en pratique, sans qu'il ne soit possible de prédire le sens de cette divergence (sur- ou sous-estimation ?).
- Sous ces réserves majeures, la capacité de l'ECUS à caractériser la malignité de lésions focales hépatiques apparaît élevée et associée à une hétérogénéité modérée (figure 4) :
 - les sensibilités (malignité) et spécificités (bénignité) « moyennes » d'ECUS ont été en effet estimées comme étant toutes deux proches de 0,9 (Se : 0,9 [0,87-0,93] ; Sp : 0,87 [0,84-0,89]) ;
 - la méta-analyse 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, l'ECUS pourrait présenter des sensibilité/spécificité supérieures à 0,7 et même potentiellement proches de 1 ;
 - les experts consultés ont considéré que ces estimations reflètent leur pratique.
- Les analyses de sensibilité (n=4) et en sous-groupes mises en œuvre (n=5) ont montré que ces estimations ne sont pas sensibles aux modalités de classement privilégiées¹⁴, aux essais d'inclusion discutable¹⁵ ainsi qu'aux variables cliniques et pratiques prises en compte¹⁶. Les estimations de cette méta-analyse convergent en outre avec celles des méta-analyses antérieures qu'elle actualise.

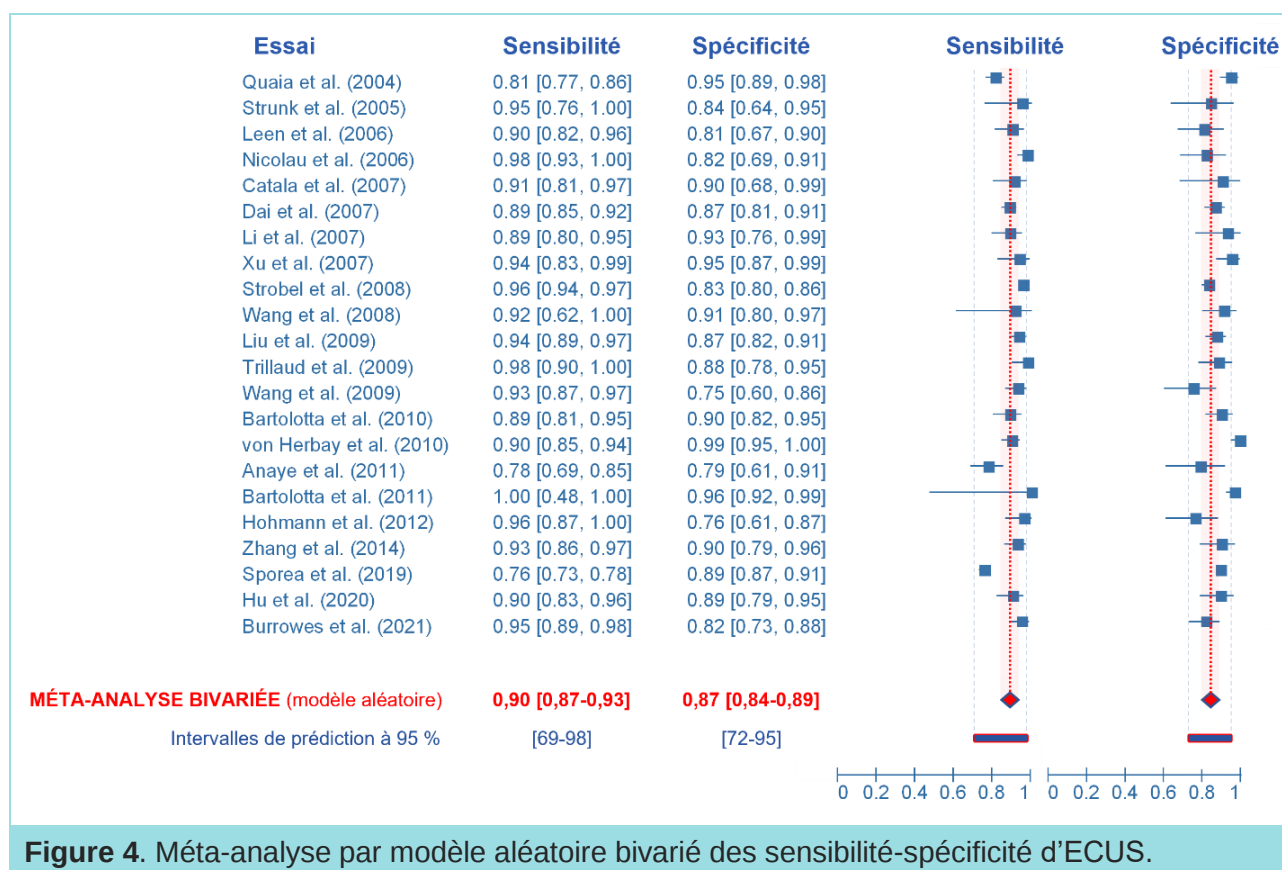


Figure 4. Méta-analyse par modèle aléatoire bivarié des sensibilité-spécificité d'ECUS.

¹³ Processus de sélection/vérification des examens d'ECUS inadéquat ; lésions majoritairement malignes ; minorité d'examen interprétés dans les conditions de la pratique (lecteur unique lors de l'examen avec possibilité de juger l'examen non concluant) ; critères d'interprétation imprécis ; modalités techniques et critères d'interprétation des examens de référence imprécis.

¹⁴ Sélection des performances minimales ou maximales d'ECUS lors de lecteurs multiples impliqués ; examens indéterminés d'ECUS assimilés à des examens positifs (exactitude diagnostique privilégiée) ou négatifs (orientation clinique privilégiée).

¹⁵ Essais à risque de biais d'incorporation ; résultats incertains d'un essai ayant présenté plusieurs estimations différentes.

¹⁶ Sujets sans cirrhose ni cancer vs populations mixtes ; lésions malignes majoritaires vs minoritaires ; diamètre lésionnel ≤ 3 cm vs > 3 cm vs non renseigné ; référence histologique majoritaire vs minoritaire vs non renseignée ; lecture vs relecture d'ECUS.

• Une méta-analyse exploratoire d'un sous-groupe d'essais¹⁷ a montré que l'ECUS pourrait apporter un gain de caractérisation systématique et parfois majeur après échographie : le taux moyen de lésions correctement caractérisées comme malignes ou bénignes pourrait en effet jusqu'à doubler après ECUS en passant en « moyenne » d'environ 45 % à près de 90 % (figure 5).

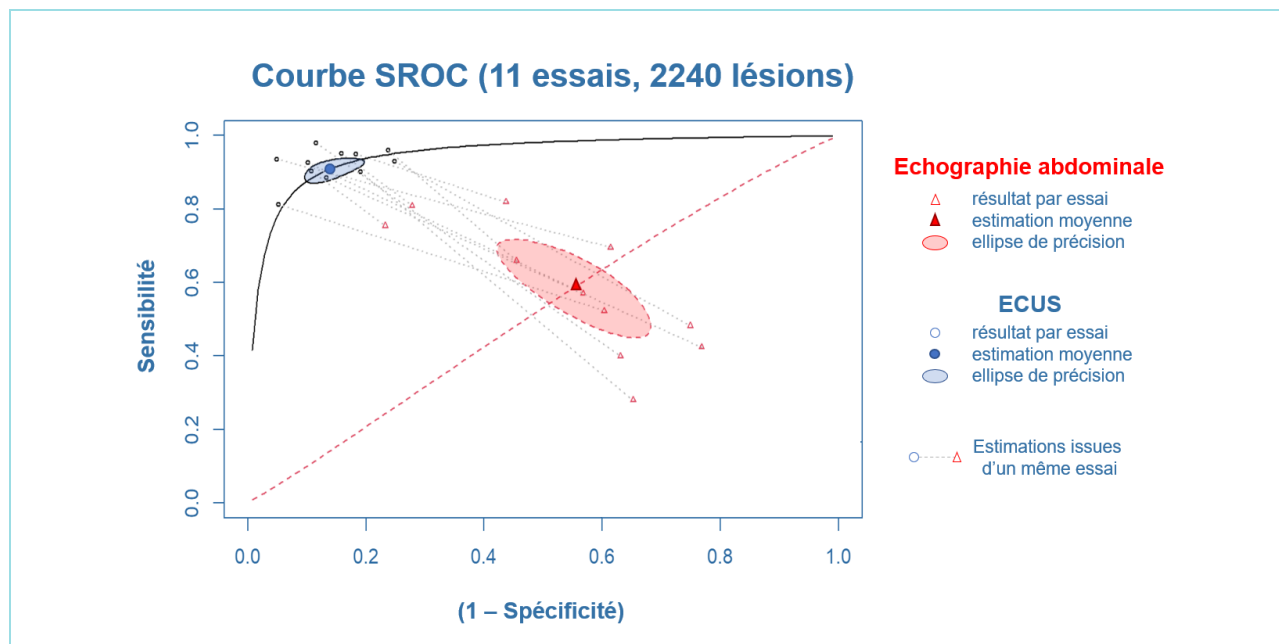


Figure 5. Méta-analyse exploratoire estimant les sensibilité-spécificité appariées de l'échographie abdominale et de l'ECUS pour caractériser la malignité (sensibilité) de lésions focales hépatiques.

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

- la 1^{ère} de ces comparaisons a été prise en compte dans la méta-analyse réalisée ; les performances d'ECUS y ont été en effet estimées en se référant à l'analyse histologique et/ou à l'IRM ou au scanner ; il a alors été observé une perte « moyenne » de 10 à 15 % de sensibilité/spécificité par rapport à cette référence composite ;
- la 2^{ème} comparaison a été rapportée par une minorité d'essais ($\leq 5/22$) qui se sont référés uniquement à l'analyse histologique dans un sous-groupe restreint de lésions (< 500/7 247) sélectionnées pour l'essentiel *a posteriori* en raison du caractère non concluant de l'IRM ou du scanner ; cette sélection *post-hoc* de situations par essence défavorables à l'IRM et/ou au scanner ne permet pas d'en tirer de conclusions formelles si ce n'est d'observer, de façon conservatrice, que ces comparaisons préliminaires ne sont pas défavorables à l'ECUS.

• Seuls huit des 22 essais identifiés ont estimé la capacité de l'ECUS à caractériser les types lésionnels des nodules bénins et malins observés. Leurs estimations tendent à montrer que l'ECUS pourrait correctement caractériser « en moyenne » près des 3/4 des types bénins observés¹⁸, avec un niveau de performance variable selon le type considéré. Cette capacité pourrait ainsi être maximale pour les hémangiomes (0,82 [0,74-0,87]), elle pourrait être élevée mais plus variable¹⁹ pour

¹⁷ 11 essais (2 240 lésions) rapportant les résultats requis. Échographie abdominale de 1^{ère} ligne : sensibilité (malignité) 0,59 [0,48-0,69], spécificité (bénignité) 0,44 [0,34-0,55], taux d'exactitude ((vrais positifs + vrais négatifs) / totalité des lésions) 0,52 [0,43-0,62] ; ECUS de 2^{ème} ligne appariée : Se 0,91 [0,88-0,93], Sp 0,86 [0,81-0,89], taux d'exactitude 0,89 [0,87-0,90].

¹⁸ Sensibilité = 0,77 [0,68-0,84] (8 essais, 906 lésions bénignes réunies ; intervalle de prédiction associé : 0,45-0,93).

¹⁹ Facteurs de variabilité décrits par les experts : taille, part de lésions atypiques, localisation, expérience de l'opérateur.

les hyperplasies nodulaires focales (HNF, 0,82 [0,64-0,92]) et elle n'a pas pu être méta-analysée par manque de données pour les adénomes. La capacité de l'ECUS à caractériser les types malins est d'un intérêt secondaire sur foie sain, elle n'est donc décrite que dans le rapport d'évaluation.

• En l'absence d'étude d'impact décisionnel ou d'utilité clinique, il a été réalisé une modélisation de l'orientation diagnostique à laquelle l'ECUS pourrait conduire si elle venait à être mise en œuvre en 2^{ème} ligne auprès d'adultes sans cirrhose ni cancer connu. Cette modélisation exploratoire s'est appuyée sur les estimations des méta-analyses réalisées, elle est par conséquent soumise aux mêmes réserves de validité ; cette modélisation a en outre considéré l'hypothèse pour partie incertaine²⁰ selon laquelle 5 à 20 % des lésions examinées en 2^{ème} ligne après imagerie non injectée non concluante pourraient être malignes. Il a alors été estimé sur cette base qu'en moyenne (figure 6) :

- 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 (VPN²¹ > 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 % < VPP²² < 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.

• Après prise en compte de ces faits, les experts consultés ont considéré que l'ECUS pourrait caractériser la nature bénigne et le type lésionnel d'une majorité de lésions (accord relatif²³) en exposant à cette occasion à une faible perte de chance par rapport à l'IRM multiphasique et à l'analyse histologique (omission possible de la malignité d'une minorité de lésions, accord fort²³) ; les experts ont estimé que l'ECUS pourrait présenter des performances comparables si ce n'est meilleures que celles du scanner multiphasique (accord relatif²³). 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 :

- ils ont ainsi rappelé que l'ECUS permet de caractériser au plus deux lésions au cours d'un examen (accord fort²³) ; ils ont jugé l'ECUS performante pour les lésions d'au plus 30 à 35 mm qui sont bien visibles à l'échographie et sont situées à une profondeur non excessive²⁴ ;
- en contexte de détection fortuite, les kystes, hémangiomes et hyperplasies nodulaires focales (HNF) constituent les types largement prédominants, pour lesquels l'ECUS est jugée la plus performante ; elle est par conséquent justifiée lorsque ces types bénins sont suspectés ;
- les experts ont réaffirmé que l'ECUS ne suffit pas au diagnostic d'adénome hépatocellulaire mais peut contribuer à l'exclure en identifiant les HNF typiques de moins de 3 cm (accord fort²³).

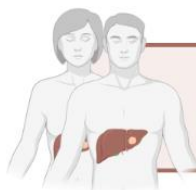
²⁰ Deux experts ont précisé qu'à leur sens un pourcentage d'au plus 5 à 10 % serait plus vraisemblable.

²¹ Autrement dit 1 à 2 % des lésions qualifiées de bénignes à l'ECUS pourraient impliquer en réalité une lésion maligne.

²² 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.

²³ 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 l'affirmation discutée comme étant « appropriée » (7-9), « inappropriée » (1-3) ou « incertaine » (4-6) ; sur cette base, il est considéré qu'une affirmation suscite un « accord fort » des experts lorsque toutes les cotations exprimées sont ≥ 7 ; l'accord entre experts est qualifié de relatif lorsque toutes les cotations exprimées sont ≥ 5 et leur médiane est ≥ 7.

²⁴ Profondeur maximale de 10 cm mentionnée, en cohérence avec les recommandations publiées.



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

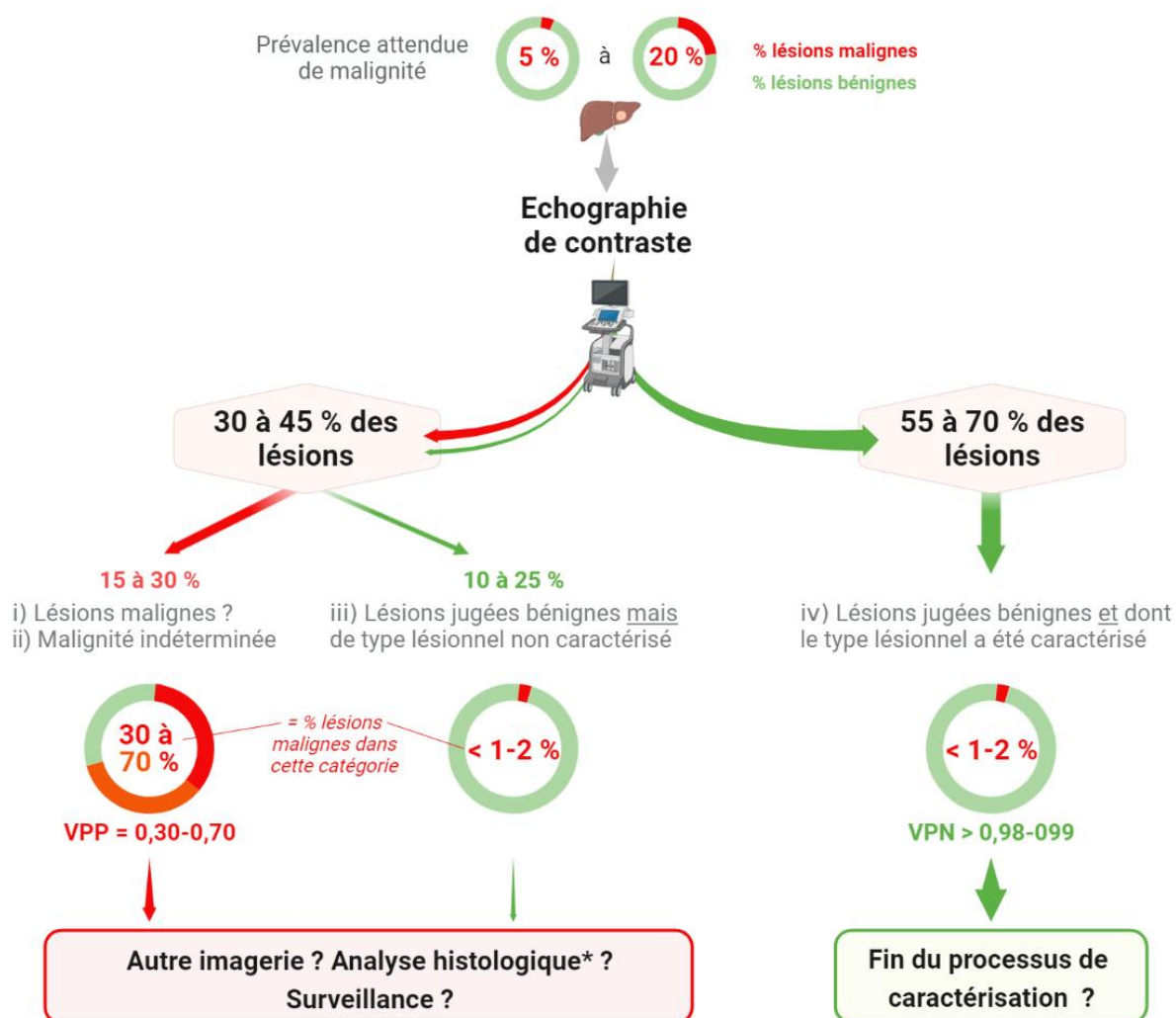


Figure 6. Modélisation exploratoire de l'orientation diagnostique qui pourrait être attendue après une ECUS mise en œuvre en 2^{ème} ligne pour caractériser des lésions hépatiques détectées de façon fortuite. VPP/VPN : valeur prédictive positive/négative * : décision prise en réunion de concertation pluridisciplinaire (AFEF, 2020).

► ECUS conduite en 3^{ème} ligne (Q3)

Questionnement d'évaluation : *si une ECUS venait à être mise en œuvre après une IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire non concluante (Q3, figure 7), pourrait-elle permettre de réduire la part de lésions indéterminées en caractérisant correctement leur nature (sensibilité/spécificité maligne/bénigne, critère principal) voire leur type lésionnel (sensibilité par type lésionnel, critère secondaire) ? Ses capacités de caractérisation sont-elles comparables à celles des autres alternatives (IRM avec produit de contraste hépato-spécifique, analyse histologique) ?*

- Pour répondre à ce questionnement, les critères définis lors de la phase de cadrage prévoyaient de sélectionner les essais diagnostiques « transversaux²⁵ » ayant inclus des sujets sans cirrhose ni cancer présentant des lésions non caractérisées à l'IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire et ayant estimé les performances d'ECUS en fonction d'examens de référence indépendants. À défaut d'essai de ce type, la sélection a dû être élargie aux essais rétrospectifs de « type cas-témoins²⁶ » ayant tenu compte pour partie des observations d'ECUS pour définir la caractérisation de référence (risque de biais d'incorporation). Cet amendement du protocole de sélection a conduit à identifier trois essais ; cette indication ne fait donc l'objet que de données préliminaires.
- Deux des essais identifiés ont comparé l'ECUS à l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique (IRM-HS). Ces essais monocentriques ont procédé à une sélection rétrospective²⁷ de 210 sujets sans cirrhose ni cancer ne présentant que des hyperplasies nodulaires focales (HNF) ou des adénomes hépatocellulaires (AH) ayant été jugés atypiques à une IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire avant d'être explorés par ECUS et IRM-HS. Dans ces essais, le statut lésionnel de référence (HNF vs AH) a été défini en réunion de concertation pluridisciplinaire à partir d'analyses histologiques ou à partir des examens d'imagerie mis en œuvre dont l'ECUS et l'IRM-HS, notamment lorsqu'elles étaient concordantes. Les indices diagnostiques reconstitués pour ces deux modalités se situent par conséquent à mi-chemin entre des concordances et des sensibilités/spécificités ce qui en complexifie et limite l'interprétation. Plusieurs modalités de mise en œuvre de ces essais pourraient en outre les avoir amenés à surestimer les capacités de caractérisation d'ECUS (risque élevé de biais²⁸, QUADAS-2). Sous ces réserves majeures de validité, ces deux essais ont fait état de comparaisons préliminaires mais convergentes qui conduisent à estimer que l'ECUS et l'IRM-HS pourraient caractériser une large majorité des HNF (> 75 %) en n'exposant qu'une minorité des AH (< 5-10 %) à une caractérisation erronée en HNF²⁹. Bien que n'autorisant aucune comparaison définitive, ces observations ont associé l'ECUS à des taux d'erreurs³⁰ ou d'incertitude³¹ de caractérisation plus élevés que pour l'IRM-HS³². Les capacités de l'ECUS à distinguer les HNF des AH pourraient en outre être dépendantes de la taille des lésions et être

²⁵ 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.

²⁶ Essai cas-témoins ('case-control type study', 'two gate design', 'two-group test accuracy study') : sélection des "malades" et "non-malades" en fonction de critères d'éligibilité distincts, ce statut étant le plus souvent connu avant inclusion.

²⁷ Recrutement rétrospectif sur bases portant sur une période de 3 à 7 ans.

²⁸ Essais de type cas-témoins ; sélection restreinte à certains types lésionnels (HNF, AH) ; prise en compte pour partie des examens évalués pour définir le statut lésionnel de référence (risque de biais d'incorporation) ; exclusion dans l'un des essais des discordances d'ECUS et d'IRM-HS non tranchées par analyse histologique.

²⁹ La distinction de lésions hépatocellulaires bénignes (HNF vs AH) vise à éviter des procédures de ponction-biopsie ou de surveillance non pertinentes pour les HNF sans exposer les AH à un risque de perte de chance par défaut ou retard de diagnostic et donc de traitement pour les sous-types d'AH qui le nécessiteraient.

³⁰ Erreurs de caractérisation : AH $\Rightarrow$ HNF, 5-12 vs 0-5 % (ECUS vs IRM-HS).

³¹ Incertitude de caractérisation : 8-20 vs 1-2 % (ECUS vs IRM-HS).

³² L'ECUS et l'IRM-HS étaient discordantes pour 13 à 27 % des lésions examinées.

significativement inférieures à celles de l'IRM-HS pour les lésions de plus de 35 mm. Au vu de ces résultats, les auteurs de ces essais ont suggéré de privilégier l'IRM-HS pour les lésions hépatocellulaires d'allure bénigne incomplètement caractérisées à l'IRM avec produit de contraste gadoliné extra-cellulaire quelle que soit leur taille ou au minimum pour celles de plus de 35 mm.

- Le 3^{ème} essai identifié a comparé l'ECUS à une analyse histologique. Cet essai conduit sur deux ans dans deux centres experts hospitalo-universitaires français s'est référé en partie à cette analyse histologique pour estimer l'apport diagnostique que pourrait avoir une ECUS après une IRM avec produit de contraste gadoliné extra-cellulaire non concluante. Cet essai a inclus 47 sujets adultes n'ayant ni cancer, ni cirrhose et présentant 50 nodules de relative grande taille³³, quasi-exclusivement bénins et dominés par des lésions hépatocellulaires (70 % HNF/AH). Les estimations diagnostiques associées à cet essai sont issues d'une réinterprétation par deux experts placés en insu de la caractérisation initiale de référence. Sous la réserve d'une validité d'essai jugée incertaine³⁴ (QUADAS-2), la réalisation d'une ECUS après IRM avec produit de contraste gadoliné extra-cellulaire non concluante n'a amélioré dans cet essai les « sensibilités » de cette IRM (0,52/0,66) que de 2 à 14 % laissant ainsi près du tiers des lésions sans caractérisation certaine après cette 3^{ème} ligne d'imagerie³⁵. Ces observations ont ainsi associé l'ECUS de 3^{ème} ligne à une rentabilité diagnostique incertaine et possiblement limitée : selon ces données, seule une ECUS sur quatre à une sur quatorze³⁶ pourrait en effet compléter de manière effective la caractérisation d'IRM avec produit de contraste gadoliné extra-cellulaire non concluantes.

- Après prise en compte de ces faits, et en cohérence avec les recommandations émises à ce sujet³⁷, les experts consultés ont considéré que l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique doit être privilégiée à l'ECUS lorsqu'une lésion hépatocellulaire d'allure bénigne ne réunit pas tous les critères typiques à l'IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire (accord fort²³). Ce positionnement a été précisé par un expert qui a souligné que l'ECUS est « *moins utile pour les hyperplasies nodulaires focales de grande taille et peu utile pour le adénomes* », l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique paraissant « *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* ». Un seul expert a témoigné en définitive de son incertitude sur ce champ, indiquant privilégier une ECUS en 1^{ère} intention pour les lésions de moins de 5 cm et ne recourir à une IRM avec produit de contraste hépato-spécifique qu'en cas d'incertitude.

³³ ≈ 5 cm en moyenne.

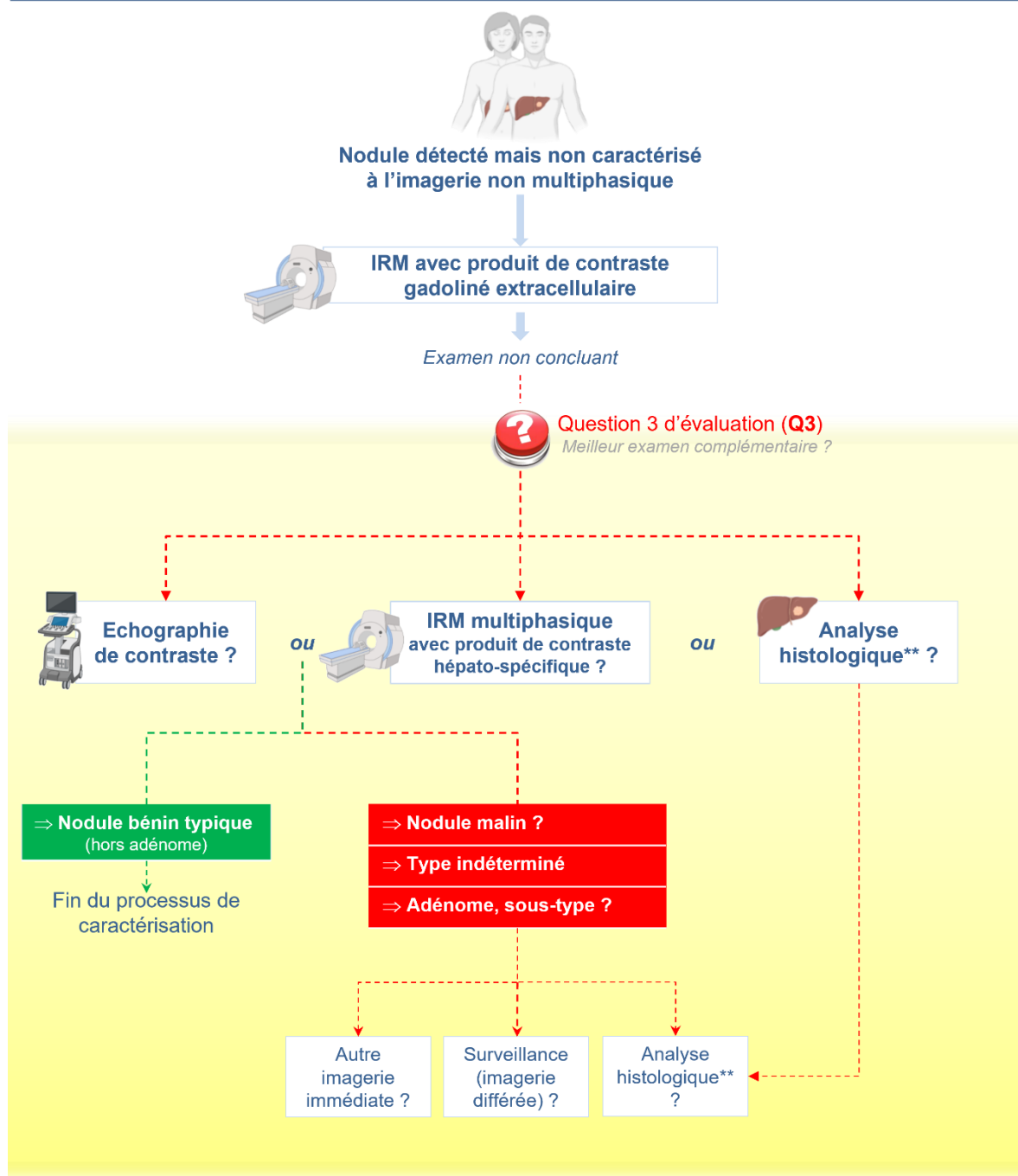
³⁴ Estimations à risque incertain de biais : *processus d'inclusion et de caractérisation imprécis ; part indéfinie de lésions caractérisées par ECUS en l'absence d'analyse histologique (risque de biais d'incorporation)*. Motifs d'application incertaine : *essais réalisés en centre experts ; processus de caractérisation imprécis et donc incomplètement reproductible ; nodules de grande taille majoritaires (> 3 cm)*.

³⁵ Relecteur 1 : IRM, Se = 0,66 [0,51-0,79] ; IRM + ECUS, Se = 0,68 [0,53-0,80]. Relecteur 2 : IRM, Se = 0,52 [0,37-0,66] ; IRM + ECUS, Se = 0,64 [0,49-0,77].

³⁶ Lecteur 1 : 1/14 ECUS contributives (0,25 [0,002-0,34]) ; lecteur 2 : 6/24 ECUS contributives (0,07 [0,1-0,47]).

³⁷ AFEF : société française d'hépatologie (association française pour l'étude du foie ; 2020).

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

2) Sécurité

Questionnement : *L'ECUS pourrait-elle induire de moindres effets indésirables que le scanner avec produit de contraste iodé (Q1, Q2), que l'IRM avec produit de contraste gadoliné (Q2-Q3) ou que les biopsies nécessaires aux analyses histologiques (Q3) ?*

- Le profil de sécurité de l'ECUS est assimilable à celui du *SonoVue*[®] dont elle est indissociable et qui est le seul produit de contraste autorisé en France. Ce profil a été établi à partir de 46 publications incluant deux rapports de l'EMA et de la FDA (75 essais, ≈ 7 000 sujets ; notifications de pharmacovigilance issues de près de 2,5 millions de patients), deux rapports de la HAS et du NICE, quatre séries de cas (n≈ 402 000), les 22 essais diagnostiques évalués (n=7 026), six méta-analyses diagnostiques antérieures et dix positionnements professionnels (AFEF, SFR, EASL, EFSUMB, ACR).
- Sous les réserves de données n'émanant ni de registres ni d'essais randomisés et à partir d'examens conformes aux précautions d'emploi et contre-indications prévues, il est estimé que :
 - **jusqu'à 1 examen d'ECUS sur 10** (5,2-10,7 %) pourrait être associé à un **effet indésirable** (EI) imputé au *SonoVue*[®], la quasi-totalité de ces EI ayant connu une résolution spontanée rapide et sans effet résiduel (EI dominés par des céphalées, des nausées ou une gêne thoracique) ;
 - **près de 1 examen d'ECUS sur 10 000** pourrait s'accompagner d'un **EI grave** imputable au *SonoVue*[®], ce type d'EI survenant le plus souvent dans les 30 minutes après injection sous forme de réaction d'hypersensibilité immédiate ou d'EI cardiaque grave³⁸ ;
 - **moins de 1 examen d'ECUS sur 100 000** pourrait s'accompagner d'un **EI léthal** possiblement imputable au *SonoVue*[®], l'incertitude provenant du fait que ces EI ont été observés en présence de comorbidités sévères souvent cardiaques ayant pu conduire au décès³⁹ ; ce taux pourrait être moitié moindre que celui associé aux produits de contraste iodés⁴⁰.
- Les agences sanitaires ont jugé le *SonoVue*[®] sûr (EMA) et lié à un rapport efficacité/effets indésirables important⁴¹ (HAS), comparable si ce n'est meilleur que pour l'IRM ou le scanner injectés (NICE). Les consensus professionnels émis à l'étranger ont jugé le *SonoVue*[®] sûr, bien toléré, sans toxicité propre connue en particulier rénale et associé à un taux d'EI allergiques similaire à celui des produits gadolinés et possiblement moindre que pour les produits iodés (EFSUMB, ACR). L'ECUS est en outre non irradiante contrairement au scanner hépatique multiphasique qui est associé à un intervalle de dose efficace de 5 à 10 mSv voire de plus de 10 mSv (classes III à IV, SFR, ACR).
- Les experts consultés ont considéré que les nombreuses données disponibles et l'expérience pratique acquise sur deux décennies ont permis d'établir un profil de sécurité de l'ECUS du foie avec injection de *SonoVue*[®] qui est précis, fiable et conforme à leur pratique. Ils ont estimé : que l'ECUS du foie est un acte sûr qui n'est que très rarement associé à un effet indésirable grave (accord fort²³) ; qu'en dehors de leurs contre-indications respectives, l'ECUS et l'IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire présentent des profils de sécurité comparables (accord fort²³) ; qu'étant ni irradiante, ni néphrotoxique et étant associée à un risque possiblement moindre de réaction d'hypersensibilité grave, l'ECUS présente un profil de sécurité plus favorable que le scanner multiphasique avec produit de contraste iodé (accord fort²³) ; et que l'ECUS est moins fréquemment associée à des effets indésirables graves que la ponction-biopsie hépatique (accord fort²³).

³⁸ « hypotensions sévères, bradycardies, arrêt cardiaques et infarctus du myocarde » (HAS, 2005).

³⁹ Infarctus récent ou ischémie myocardique sévère, pontages coronariens multiples, ...

⁴⁰ Soit 0,0006 % (14/2 447 083) pour le *SonoVue*[®] vs 0,001 % pour les produits de contraste iodés (EMA, 2014).

⁴¹ Service médical rendu qualifié d'important (HAS, 2018).

3) Enjeux organisationnels

Questionnement d'évaluation : *L'ECUS pourrait-elle permettre de réduire les délais de caractérisation par rapport à l'IRM ou au scanner actuellement privilégiés (Q2) ? Est-elle associée à de moindres contraintes organisationnelles que l'IRM et le scanner ?*

- L'état de diffusion et d'accessibilité de l'ECUS en France n'a fait l'objet d'aucune enquête de pratique ; il n'a en outre été identifié aucune étude qui ait comparé les délais de caractérisation par ECUS, IRM ou scanner. Les experts consultés ont jugé à ce titre que l'influence de l'ECUS sur les délais de caractérisation de nodules de découverte fortuite n'est pas connue (accord fort²³).
- Les experts ont souligné la potentielle moindre facilité à partager l'examen d'ECUS que pour l'IRM et le scanner ainsi que la plus grande difficulté à juger de sa qualité ce qui pourrait parfois contraindre à devoir réitérer l'examen. 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 si l'absence de caractérisation certaine est le fait d'un examen techniquement inadéquat ou celui du caractère atypique de la lésion, la prise en charge variant en conséquence.
- La question de la réalisation immédiate ou différée et programmée de l'ECUS après échographie de détection suscite des positions variées : l'un des experts, radiologue, a ainsi estimé que cette réalisation devrait être idéalement programmée compte tenu de la durée de l'ECUS (≈ 30 min) et de la nécessité de ne pas désorganiser la vacation d'échographie ; l'une des associations de patients a témoigné de sa préoccupation d'une réalisation « *programmée dans des conditions favorables de temps, d'environnement et de sécurité* » ; le Conseil national professionnel de radiologie (G4) a considéré quant à lui que certaines organisations⁴² peuvent permettre cette réalisation immédiate.
- Les agences sanitaires et les organismes professionnels⁴³ n'ont émis aucune recommandation quant au délai maximal à associer à la caractérisation de nodules hépatiques. Le ministère de la santé a recommandé de son côté, dans le dernier plan cancer, que le délai moyen d'accès à l'IRM n'excède pas 20 jours pour « *les situations les plus critiques susceptibles d'entraîner une perte de chance* », ce qui pourrait correspondre pour ce rapport aux nodules hépatiques suspectés comme malins à l'imagerie. Le NHS a considéré quant à lui que le délai d'attente d'imagerie et notamment d'IRM ne devrait pas excéder deux semaines au Royaume-Uni lors de suspicion de cancer et six semaines dans les autres cas de figure. Le G4 a souligné à ce sujet 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* ».
- Par comparaison, l'IRM multiphasique de référence fait l'objet de deux contraintes organisationnelles principales qui concernent son accessibilité limitée dans certains territoires sanitaires ainsi que ses contre-indications spécifiques impliquant notamment les manifestations de claustrophobie (cf. partie suivante). Aucune enquête de pratique française n'a précisé à ce sujet le délai d'attente d'IRM associé au contexte de caractérisation de nodules hépatiques. À défaut, il convient de rappeler que les enquêtes de l'INCa (2013) et du SNITEM (2018) qui ont été réalisées sur cas fictif en contexte oncologique non hépatique ont estimé que le délai moyen d'attente d'IRM était de 25 à 30 jours au niveau national, avec de larges variations de 18 à 38 jours observées au niveau régional.

⁴² Échographe dédié aux demandes urgentes ou disponibilité simultanée de plusieurs échographes.

⁴³ INCa, HAS, NICE ; AFEF, EASL, EFSUMB, ACR, SFR.

4) Préférences et attentes exprimées par les patients

Questionnement d'évaluation : *Les patients expriment-ils une préférence pour certaines modalités d'imagerie multiphasique (Q1-Q3) ? La fréquence et les motifs de refus de certaines modalités d'imagerie sont-ils connus (refus notamment d'IRM par claustrophobie (Q1)) ?*

- Les préférences et attentes des patients en pratique française n'ont fait l'objet d'aucune publication qui ait pu être identifiée. Une seule enquête déclarative réalisée au Royaume-Uni auprès d'adultes volontaires en majorité sains et sans expérience d'exploration de nodules hépatiques (n=504) a pu être identifiée ; dans cette enquête, les sujets interrogés ont indiqué qu'en théorie ils privilégieraient par ordre décroissant la sécurité, le caractère concluant immédiat et enfin le « confort⁴⁴ » d'examens d'imagerie. Les organismes professionnels français, européens et nord-américains n'ont quant à eux pas publié d'analyse ou de préconisation concernant les préférences et attentes des patients en matière de caractérisation de nodules hépatiques. Sur cette base, les experts consultés ont considéré 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 fort²³).
- En l'absence d'enquête de pratique française, une recherche bibliographique complémentaire a été mise en œuvre afin de préciser la fréquence de survenue des manifestations de claustrophobie lors d'IRM. La sélection d'une méta-analyse récente (2015, 18 essais, 121 158 examens) et de deux publications ultérieures ayant impliqué plus de 5 000 sujets (n=6 520 et n=648 756) a ainsi permis d'estimer que de 1 à 10 % des explorations par IRM, toutes indications confondues, pourraient être refusées, incomplètes ou modifiées en raison de manifestations de claustrophobie. Les experts consultés ont estimé que ces estimations étaient transposables à la pratique française.
- Les associations de patients consultées ont rappelé que la préférence spontanée des patients pour les examens non invasifs peut évoluer en fonction des bénéfices/risques d'exploration qui leur sont expliquées. Il a également été 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) ». Il a été enfin mentionné que la nécessité d'ECUS peut être anticipée en pratique (contre-indication ou difficulté d'accès à l'IRM, anxiété des patients).

5) Conditions de réalisation

Questionnement d'évaluation : *Quelles conditions d'administration du SonoVue® doivent être respectées ? Quelles doivent être la qualification et formation des opérateurs ? Quelles exigences techniques doivent être satisfaites ? Quels principes d'interprétation doivent être pris en compte ? Quel contenu convient-il d'associer au compte-rendu d'examen ?*

- Les conditions de réalisation de l'ECUS ont été précisées à partir de 23 publications ayant impliqué des consensus professionnels (SFR, EFSUMB, ACR, AFEF) et les directives de l'EMA concernant le SonoVue®. Ces données ont été précisées par les experts et les parties prenantes consultés.
- La conduite d'ECUS du foie s'appuie ainsi sur les principales conditions de réalisation suivantes :

⁴⁴ Exploration sur équipement échographique avec interaction directe vs exploration sans interaction sur équipement IRM/TDM.

- l'administration de SonoVue® doit respecter les contre-indications et précautions d'emploi qui ont été prévues à son AMM et qui ciblent en premier lieu diverses comorbidités cardiopulmonaires⁴⁵ ; l'existence d'un risque d'hypersensibilité même sans exposition préalable nécessite qu'un équipement d'urgence et du personnel formé soient accessibles lors de l'examen et qu'une surveillance soit conduite sur les 30 minutes après injection ;
- aucun examen biologique préalable à l'ECUS n'est spécifiquement requis et un jeûne de six heures est présenté comme souhaitable ; l'échographe utilisé doit disposer d'un module contraste permettant la conduite d'un examen à bas index mécanique⁴⁶ ;
- aucun consensus professionnel français n'a défini la qualification et les connaissances qui sont nécessaires à l'opérateur d'ECUS du foie ; en cette absence, les consensus publiés à l'étranger (*EFSUMB, ACR*) et les consultations professionnelles mises en œuvre ont convergé pour établir que cet opérateur doit être un radiologue formé à l'échographie hépatique conventionnelle et de contraste ; cet opérateur doit acquérir à cet effet une connaissance théorique et pratique des diverses maladies et tumeurs hépatiques rencontrées ainsi que des produits de contraste et aspects techniques propres à cette pratique ; l'enseignement requis est accessible en formation initiale en 5^{ème} année de DES pour les radiologues s'inscrivant à la mention « abdo-digestif » (surspécialité optionnelle d'organe) ; le nombre et le périmètre des examens d'ECUS nécessaires à cet effet devront être précisés par les organismes professionnels concernés ; il leur incombera aussi de clarifier les modalités qui pourraient permettre aux radiologues d'acquérir de telles compétences en formation continue⁴⁷ ;
- l'activité d'ECUS ne peut être limitée à des « centres experts » dont il n'existe pas de définition consensuelle en date de cette évaluation ; l'opérateur d'ECUS doit en revanche pouvoir avoir accès, comme l'ont souligné les experts consultés, 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 par ailleurs 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 ;
- d'un point de vue pratique, l'examen d'ECUS commence par la pose d'une voie veineuse puis par le repérage en mode B/Doppler du plan optimal de visualisation de la lésion ; un double affichage en mode B et contraste est ensuite privilégié ; l'injection intraveineuse du SonoVue® à la posologie de 2,4 mL est réalisée par un professionnel de santé différent de l'opérateur d'ECUS⁴⁸ ; une acquisition en continue est ensuite initiée et couplée à un enregistrement vidéo numérique qui débute à l'arrivée des microbulles au niveau de la lésion et se poursuit jusqu'au pic de rehaussement ; un balayage discontinu est alors privilégié et associé à un enregistrement d'images et de courtes boucles vidéo toutes les 30 à 60 secondes, jusqu'à disparition du produit de contraste ($t_0 + 4$ à 8 min), à la recherche

⁴⁵ Cf. résumé des caractéristiques du SonoVue® ; pour rappel, les principales contre-indications sont : i) hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ; ii) shunt droit-gauche ; 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 ».

⁴⁶ But : limiter la destruction des microbulles de SonoVue® par insonification.

⁴⁷ La SIAD organise ponctuellement des « ateliers d'échographie de contraste » ; les professionnels interrogés ont toutefois souligné que la formation de l'opérateur d'ECUS pourrait nécessiter un minimum de 40 à 100 examens supervisés, ces examens devant refléter la diversité des situations cliniques rencontrées (cf. rapport d'évaluation).

⁴⁸ Manipulateur en électroradiologie médicale (MERM), infirmier diplômé d'état (IDE), médecin.

notamment d'un éventuel lavage (*wash-out*) ; à cette issue, une 2^{nde} injection à la même dose peut être envisagée en cas d'acquisition incomplète, en cas de second nodule à caractériser ou en cas de lavage objectivé sur une zone ayant été préalablement jugée normale ;

- une fois ces acquisitions terminées, les images et boucles vidéo sont réexaminées afin d'analyser la morphologie lésionnelle et sa dynamique de prise de contraste en les comparant au tissu hépatique adjacent aux phases vasculaires artérielle, portale et tardive ; les modifications ainsi observées doivent être comparées à des profils de référence⁴⁹ (AEEF, EFSUMB, ACR, EASL) pour caractériser la nature (bénigne/maligne) et le type lésionnel du nodule examiné ;
- le compte-rendu d'ECUS comprend des renseignements administratifs, techniques et médicaux ainsi que des critères usuels de validation (*cf.* contenu détaillé dans l'argumentaire) ;
- la découverte d'une pathologie nécessitant une prise en charge urgente doit conduire à alerter le médecin prescripteur ; l'entretien avec le patient doit permettre enfin de transmettre « une information claire et raisonnable » (SFR, 2013).

6) Positions des professionnels consultés concernant les indications évaluées

• Considérant l'ensemble des faits réunis et se plaçant en continuité des recommandations émises en contexte de suspicion de tumeur hépatique bénigne émise auprès d'adultes sans cirrhose ni cancer connu, les experts consultés ont considéré que :

- il convient de privilégier l'ECUS au scanner multiphasique en cas de contre-indication à l'IRM avec produit de contraste gadoliné (accord fort²³) ;
- la possibilité de privilégier une ECUS lorsque le délai d'attente d'IRM excède 6 semaines et que la suspicion émise ne cible pas une lésion hépatocellulaire de plus de 3 cm suscite des divergences d'opinion⁵⁰ ; six experts se sont en effet déclarés favorables à cette substitution⁵¹ alors que trois autres ont fait part de leur désaccord avec ce principe (l'un d'eux invoquant les recommandations de l'EASL en contexte de cirrhose⁵² a considéré que l'attente d'IRM devait excéder douze semaines pour pouvoir privilégier l'ECUS ; un autre a considéré que des choix de priorisation peuvent réduire les délais d'IRM ; un dernier a indiqué continuer à privilégier l'IRM dans ces circonstances) ;
- les experts ont en outre considéré que l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique doit être privilégiée à l'ECUS lorsqu'une lésion hépatocellulaire d'allure bénigne ne réunit pas tous les critères typiques à l'IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire (accord fort²³).

• En l'absence de donnée de pratique, les experts et les parties prenantes consultés n'ont pas été en mesure d'estimer les populations cibles qu'il conviendrait d'associer à ces indications. Dans sa demande d'évaluation, le CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4) avait estimé⁵³, 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 selon ses estimations).

⁴⁹ Cf. rapport d'évaluation présentant la description détaillée de chacun de ces profils lésionnels.

⁵⁰ 9 cotations exprimées ; médiane : 8 ; étendue : 1-9.

⁵¹ Cotations toutes exprimées à 8 ou 9 par ces 6 experts.

⁵² Recommandations émises pour les lésions non caractérisées après IRM, scanner et analyse histologique (*cf.* rapport).

⁵³ Raisonnement et sources utilisés non détaillés.

Conclusions

Indications de l'ECUS lors de lésion de découverte fortuite

• Les faits et les opinions réunis en contexte de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez des adultes sans cirrhose ni cancer⁵⁴ conduisent à considérer que :

- l'IRM avec produit de contraste gadoliné demeure la modalité 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'ECUS⁵⁵ ;
- les faits publiés, nombreux et convergents mais liés à des réserves majeures de validité, et les opinions d'experts recueillies conduisent en revanche à considérer que l'ECUS présente une balance bénéfice/risque favorable et peut être dès lors 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® ;
 - une limite ou une contrainte s'exerce sur l'IRM multiphasique de référence à savoir
 - i) le patient présente une **contre-indication à l'IRM** avec injection de produit de contraste gadoliné⁵⁶ ; 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 sûr⁵⁷, de son absence de néphrotoxicité et de sa nature non irradiante ;
 - ii) le **délai d'accès à l'IRM excède 6 à 12 semaines** ; l'ECUS constitue ici une alternative⁵⁸ 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 limites⁵⁵ ;
 - iii) l'**IRM avec 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 par un radiologue spécifiquement formé, pour limiter notamment la variabilité inter-opérateur, doit se conformer aux conditions de réalisation qui ont été précisées en accord avec les professionnels consultés et qui ont été décrites dans le rapport d'évaluation.

⁵⁴ Lésion détectée de façon fortuite par imagerie non multiphasique (le plus souvent échographie ou scanner abdominal).

⁵⁵ 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 relecture 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.

⁵⁶ Contre-indications (CI) absolues (dispositifs implantés non IRM compatibles ; corps étrangers métalliques à risque, hypersensibilité ou insuffisance rénale sévère) ; CI relatives (grossesse, claustrophobie, période post-opératoire, éclats métalliques, dispositifs transdermiques, tatouages) ; cf. rapport d'évaluation, partie 8.3.1.4.

⁵⁷ Effets indésirables graves associés à moins de 1/10 000 examen d'échographie de contraste (cf. rapport, partie 4.2.2).

⁵⁸ Indication validée par une majorité d'experts mais pas à l'unanimité de ceux ayant été consultés (cf. p20).

Perspectives

A) Formalisation des conditions de formation de l'opérateur d'ECUS : il appartient aux organismes professionnels de clarifier les modalités de formation notamment continue⁵⁹ 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 des alternatives proposées en ce domaine. Il appartient aux organismes professionnels concernés et au ministère de la santé de se saisir de cette éventuelle perspective. Il conviendrait alors idéalement de recenser les centres conduisant une activité de caractérisation par IRM hépato-spécifique et/ou par ECUS ainsi que ceux proposant une réunion de concertation pluridisciplinaire 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 contraste⁶⁰, 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 en pratique l'IRM avec produit de contraste hépato-spécifique plutôt que celle avec produit de contraste gadoliné extracellulaire qui est présentée comme modalité de 1^{ère} intention dans les recommandations. Si le G4 confirme la nécessité de clarifier la hiérarchie de ces deux 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 ne précisent ni la pertinence médicale ni la validité de caractérisation par imagerie multiphasique des lésions infracentimétriques détectées de façon fortuite. Une publication 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. Évoquant cette position, l'une des associations de patients consultées 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 à ce questionnement dépasse le cadre de l'évaluation de l'ECUS ; il appartient 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

⁵⁹ Notamment nombre d'actes supervisés à prévoir en formation initiale ; modalités de formation continue.

⁶⁰ « 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 ».

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.

Consultations mises en œuvre

La HAS remercie l'ensemble des parties prenantes et experts cités ci-dessous.

Parties prenantes

• Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités afin de proposer des experts pouvant être consultés à titre individuel (*cf.* ci-dessous) ainsi que pour exprimer leur point de vue comme partie prenante⁶¹ 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 digestive⁶² (CNP-CVD) ;
- Collège de la médecine générale⁶³ ;
- Conseil national professionnel des manipulateurs d'électroradiologie médicale (CNPMEM) ;
- France Assos Santé qui a missionné l'association « Le Lien » ;
- Transhépate (fédération nationale des malades et transplantés hépatiques) ;
- SOS hépatites (fédération hépatites et maladies du foie).

Experts

• Les onze professionnels suivants ont été consultés comme experts :

- 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 cette synthèse. Ces appels qui ont été relayés auprès des associations concernées (*cf. supra*) n'ont pas reçu de réponse.

⁶¹ « 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).

⁶² Le CNP-CVD a transmis à la HAS des noms d'experts dont deux ont été interrogés ; le CNP-CVD n'a pas souhaité au-delà répondre comme partie prenante de la thématique évaluée.

⁶³ Partie prenante sollicitée mais n'ayant pas souhaité participer à ce travail ni proposer de noms d'experts à consulter.

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

