



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RAPPORT D'EVALUATION

Indications de
l'échographie de
contraste lors de
suspicion de
carcinome
hépatocellulaire (CHC)
chez un adulte à haut
risque (cirrhose, VHB,
antécédent de CHC)

Validé par le Collège le 10 octobre 2024

Descriptif de la publication

Titre	Indications de l'échographie de contraste lors de suspicion de carcinome hépatocellulaire (CHC) chez un adulte à haut risque (cirrhose, VHB, antécédent de CHC)
Méthode de travail	Revue systématique des méta-analyses publiées (<i>umbrella review</i>) ; revue systématique des essais diagnostiques avec méta-analyses et modélisations probabilistes ; recueil de l'opinion des professionnels et patients consultés comme experts ou parties prenantes.
Objectif(s)	Ce rapport vise à clarifier la place de l'échographie de contraste au sein des stratégies de caractérisation chez les sujets à haut risque de CHC ainsi qu'à définir les conditions de réalisation de cet acte et à apprécier le bien-fondé de son inscription à la CCAM.
Cibles concernées	Patients à haut risque de CHC et professionnels de santé concernés par la caractérisation de tumeurs hépatiques (radiologues, hépato-gastroentérologues / oncologues, anatomopathologistes, 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 de service, SEAP), 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). Nous remercions le Pr Michel CUCHERAT (PU-PH de Pharmacologie, faculté de médecine Laennec, Lyon) pour sa relecture des méta-analyses diagnostiques. Les figures de ce rapport ont été réalisées par Dominique TESSIER (chef de projet, SEAP) à l'aide des logiciels <i>R</i> et <i>Biorender</i> .
Conflits d'intérêts	Les experts consultés ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts. Ces déclarations, consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr , ont été analysées selon le guide de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts ainsi déclarés ont été considérés compatibles avec la participation des experts à ce travail.
Validation	Version du 10 octobre 2024.

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 – octobre 2024 – ISBN : 978-2-11-172672-7

Sommaire

Acronymes et sigles	4
Résumé	5
1. Contexte	8
2. Périmètre et méthode d'évaluation	15
3. Intérêt diagnostique	20
4. Sécurité	64
5. Enjeux organisationnels	71
6. Préférence et attente des patients	76
7. Conditions de réalisation	80
8. Positions professionnelles concernant les indications évaluées	88
9. Conclusions et perspectives	92
Table des annexes	97
Références bibliographiques	198
Consultations mises en œuvre	221

Acronymes et sigles

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ACR	<i>American College of Radiology</i>
AFEF	Association française pour l'étude du foie
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CDU-HGE	Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie
CERF	Collège des enseignants de radiologie de France
CHC	Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECUS	Échographie avec utilisation de produit de contraste ultrasonore
EFSUMB	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
G4	Conseil national professionnel de radiologie et d'imagerie médicale
LI-RADS	<i>Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS®)</i>
MA	Méta-analyse
PBH	Ponction biopsie hépatique
PDCHS	Produit de contraste hépatospécifique
PDCI	Produit de contraste iodé
PDCGe	Produit de contraste gadoliné extracellulaire
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
TNCD	Thésaurus national de cancérologie digestive

Résumé

Demande

• Le CNP de radiologie (G4) a demandé à la HAS d'évaluer le bénéfice/risque d'une échographie de contraste du foie (ECUS) mise en œuvre après une IRM (indication 1) ou un scanner multiphasique (indication 2) non concluants¹ auprès d'adultes à haut risque de carcinome hépatocellulaire² (CHC) présentant un à deux nodules supra-centimétriques (figure 1). Le bienfondé de l'inscription de l'ECUS à la CCAM dans ces indications doit être apprécié à cette issue.

Méthode

- La balance bénéfice/risque de l'ECUS a été évaluée dans ces indications :
 - à partir de cinq champs ciblant l'intérêt diagnostique de l'ECUS, sa sécurité, ses enjeux organisationnels, ses autres enjeux pour le patient ainsi que ses conditions de réalisation ;
 - en comparant l'ECUS aux alternatives et références déjà validées, prises en charge et mises en œuvre en pratique (IRM ou scanner multiphasique, analyse histologique) ;
 - en couplant l'analyse des essais publiés (2000-2024 ; 3 111 références identifiées) au recueil de l'opinion des professionnels et patients concernés ;
 - et en conduisant une méta-revue systématique³ conforme aux standards internationaux en vigueur (PRISMA-S ; PRIOR, ROBIS ; PRISMA-DTA, QUADAS 2, Cochrane Handbook, GRADE, Eunetha).

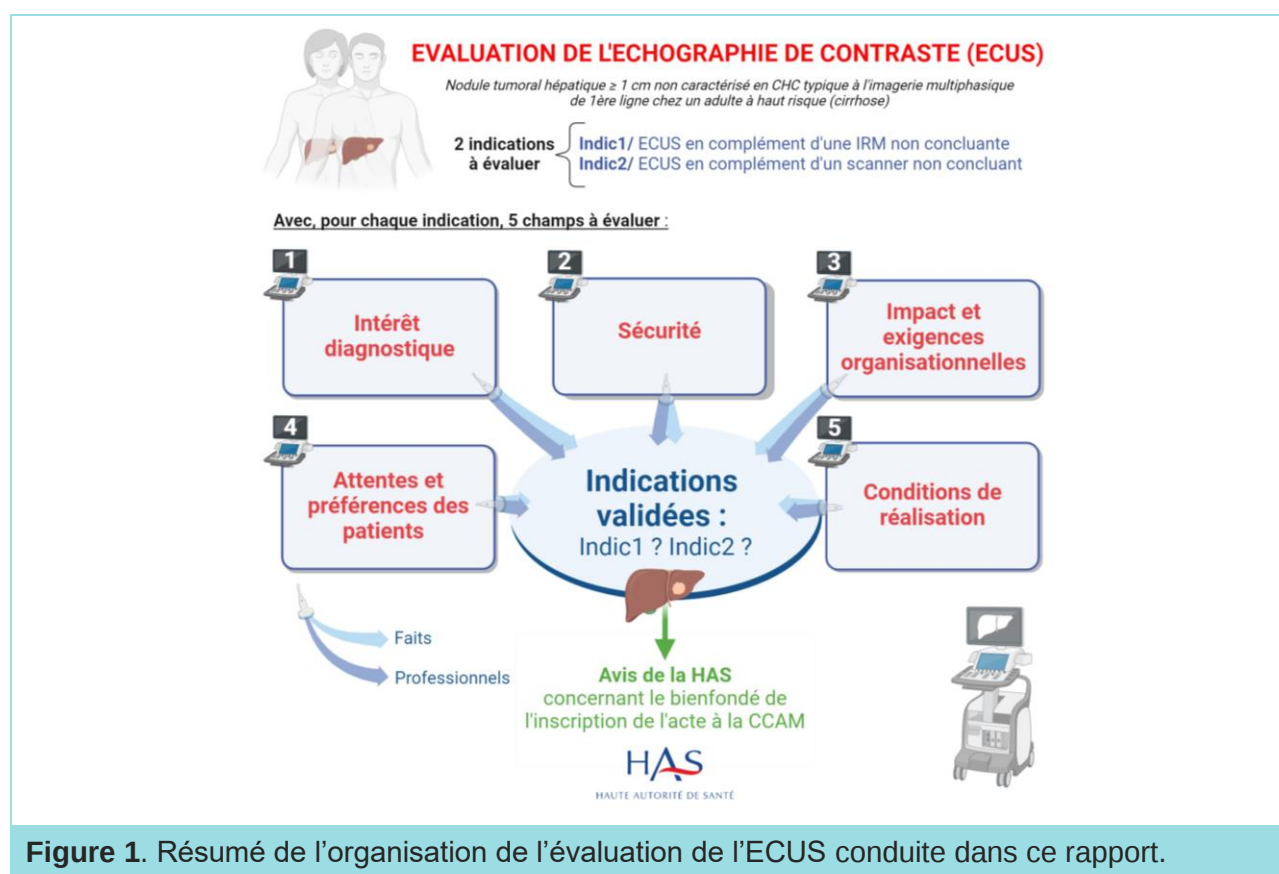


Figure 1. Résumé de l'organisation de l'évaluation de l'ECUS conduite dans ce rapport.

¹ IRM ou scanner non concluants : examens techniquement adéquats n'ayant pas caractérisé le nodule examiné en CHC typique.

² Adultes présentant un nodule ≥ 1 cm en contexte de cirrhose, d'hépatite chronique virale B ou d'antécédent de CHC (cf. p 92).

³ Revue systématique des méta-analyses publiées (*umbrella review*) couplée à une revue systématique et méta-analyse par modèles hiérarchiques bivariés des essais diagnostiques publiés.

Résultats

- Les faits et opinions réunis dans ce rapport associent l'ECUS aux bénéfices/risques suivants :

- **intérêt diagnostique :**

- sous réserve de données de faible à très faible niveau de preuve⁴ (12 essais, 1 286 sujets, 1 539 lésions), les méta-analyses et modélisations réalisées associent l'ECUS, l'IRM et le scanner de 2^e ligne à des performances de caractérisation superposables et limitées ;
 - à cette place, l'ECUS de 2^e ligne ne caractériserait en effet comme typique qu'une minorité des CHC non reconnus comme tel en 1^{ère} ligne (ECUS, sensibilité moyenne⁵ $\approx$ 0,40 [0,25-0,50] ; spécificité moyenne $\approx$ 0,90 [0,86-0,95]) ; elle ne permettrait ainsi ni d'affirmer ni d'exclure avec certitude un CHC, ses valeurs prédictives positives/négatives étant insuffisantes à cet effet⁶ (VPP $\approx$ 0,75 / VPN $\approx$ 0,70) ;
 - l'ECUS pourrait en revanche contribuer à trier les lésions de 2^e ligne selon un risque croissant de CHC ce qui pourrait permettre de proportionner en conséquence leur prise en charge en RCP (ponction-biopsie ? surveillance⁷ ?) ; l'ECUS pourrait ainsi associer une minorité des lésions de 2^e ligne ($\approx$ 20 %) au risque le plus élevé de CHC après avoir permis d'identifier auprès d'elles les critères majeurs de ce type lésionnel⁸ (VPP $\approx$ 0,75) ; l'intérêt d'une ponction-biopsie pourrait alors y être tout particulièrement discuté ;
 - l'ECUS présente une limite qui ne transparaît pas dans ces estimations et qui tient au fait que jusqu'à 25 % des lésions détectées à l'IRM ou au scanner pourraient ne pas être visibles à l'ECUS (limite objectivée notamment dans un essai multicentrique français (PHRC)) ;
- s'appuyant sur la revue des méta-analyses publiées conduite dans ce rapport et ayant associé l'ECUS de 1^{ère} ligne à une sensibilité modérée (0,69-0,78) et à une spécificité élevée mais imparfaite (0,88-0,95), les professionnels consultés ont élargi le périmètre de ce rapport pour considérer que l'ECUS pourrait constituer une alternative envisageable en 1^{ère} ligne en cas de contre-indication à l'IRM et au scanner multiphasiques ;

- **sécurité :** l'ECUS est très rarement associée à un effet indésirable grave ($\leq$ 1/10 000) ; son profil de sécurité est considéré comme comparable à celui de l'IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire et comme plus favorable que celui du scanner avec produit de contraste iodé⁹ ou que celui de l'IRM avec produit de contraste gadoliné hépatospcifique¹⁰ ; l'ECUS avec injection de SonoVue® est en outre moins fréquemment associée à des effets indésirables graves que la ponction-biopsie hépatique ;
- **impact organisationnel :** en l'absence d'enquête de pratique, la diffusion, l'accessibilité et l'influence de l'ECUS sur les délais de caractérisation restent inconnues en France ;
- **préférences des patients :** les préférences des patients à haut risque de CHC en matière de modalités de caractérisation ne sont pas connues ; il est néanmoins estimé que 1 à 10 % des procédures IRM pourraient être refusées ou incomplètes en raison de manifestations de claustrophobie.

⁴ Nombre limité d'essais à risque incertain à élevé de biais et associés à une hétérogénéité élevée et inexpliquée.

⁵ Estimations moyennes approximatives présentées ici ; cf. estimations détaillées en p 38-43.

⁶ Estimations moyennes approximatives présentées ici ; cf. estimations détaillées en p 49-54.

⁷ Répétition d'une nouvelle modalité d'imagerie multiphasique sous 3 mois (cf. p 11).

⁸ Rehaussement artériel (ni en anneau, ni en mottes périphériques discontinues) suivi par un lavage modéré et tardif ($>$ 60 s).

⁹ ECUS : examen ni irradiant, ni néphrotoxique et possiblement associé à un moindre risque de réaction d'hypersensibilité grave.

¹⁰ ECUS : examen non néphrotoxique et sans risque d'accumulation tissulaire au niveau cérébral.

Conclusions

- Les faits et opinions réunis conduisent à conclure que l'ECUS présente une balance bénéfices/risques favorable et constitue une alternative envisageable dans les indications suivantes :

✓ Caractérisation non invasive de 2^e ligne

- Une ECUS peut être mise en œuvre en 2^e ligne chez les sujets à haut risque de CHC pour préciser la caractérisation de 1 à 2 nodules ≥ 1 cm présentant à l'IRM ou au scanner multiphasique :

- un seul critère majeur de CHC¹¹ ;
- ou aucun critère majeur de CHC sur un examen complet mais de qualité insuffisante et non corrigible par sa simple réitération¹².

- A cette 2^e ligne :

- l'ECUS n'est pas indiquée si l'IRM ou le scanner suspectent une lésion maligne autre qu'un CHC ;
- une IRM ou un scanner peuvent lui être préférés si la visibilité du nodule à l'échographie n'est pas certaine¹³ ;
- dans les autres cas, la modalité choisie (IRM, scanner, ECUS) diffère de celle non concluante en 1^{ère} ligne et dépend de son accessibilité et de ses contre-indications.

✓ Caractérisation non invasive de 1^{ère} ligne

- Une ECUS peut être envisagée en 1^{ère} ligne chez les sujets à haut risque de CHC pour caractériser 1 à 2 nodules ≥ 1 cm en cas de contre-indication à l'IRM et au scanner multiphasiques.

Conditions de mise en œuvre

- La mise en œuvre d'une ECUS dans ces indications nécessite :

- d'appliquer les conditions de réalisation définies dans ce rapport en accord avec les professionnels ce qui sous-tend notamment un respect des contre-indications et précautions d'emploi du SonoVue[®] ainsi que l'implication d'un radiologue spécifiquement formé à cet acte (limiter la variabilité inter-opérateur) et assisté d'un professionnel de santé habilité à injecter le produit de contraste¹⁴ ;
- de recourir à son issue à une RCP afin de définir la prise en charge optimale du patient.

- La population cible à associer à ces indications d'ECUS demeure inconnue.

¹¹ Rehaussement artériel ou lavage isolé non périphérique portal ou tardif.

¹² Caractérisation perçue comme incertaine en raison de la qualité insuffisante de l'examen d'imagerie en coupe ; causes possibles de qualité d'examen insuffisante : mouvements respiratoires non contenus, claustrophobie,

¹³ Jusqu'à 25 % des nodules détectés à l'IRM ou au scanner pourraient ne pas être visibles à l'échographie (cf. p 51).

¹⁴ Manipulateur en électroradiologie médicale (MERM), infirmier diplômé d'état (IDE), médecin.

1. Contexte

Le conseil national professionnel de radiologie (G4) a demandé à la HAS d'évaluer le bénéfice/risque d'une échographie de contraste du foie (ECUS) qui serait mise en œuvre pour caractériser des nodules tumoraux ayant été détectés auprès d'adultes à haut risque de carcinome hépatocellulaire (CHC), en 1^{er} lieu en raison d'une cirrhose (1). La HAS doit apprécier à cette issue le bienfondé de la prise en charge de cet acte par la collectivité au travers de son inscription à la CCAM (art. L.161-37/162-1-7, code de la sécurité sociale). Cette évaluation complète la 1^{ère} que la HAS a consacrée aux nodules détectés de façon fortuite sur foie sain (2).

- **La cirrhose constitue le stade ultime d'évolution d'hépatopathies chroniques très diverses.** En France, elle est principalement due à une consommation excessive d'alcool (50-75 %), à une stéatopathie métabolique (MAFLD) ou encore à une hépatite virale (VHC/VHB) (3, 4). L'importance épidémiologique de la cirrhose reste vraisemblablement sous-estimée en raison notamment de son caractère asymptomatique dans sa forme compensée¹⁵ (6). Sous cette réserve, il est considéré que la cirrhose concernerait au moins 200 000 sujets en France ; et plus largement jusqu'à 400 000 à 500 000 sujets pourraient présenter une hépatopathie chronique avancée c'est-à-dire une maladie du foie associée à une fibrose sévère (F3) ou à une cirrhose (F4) (4, 6-8). Le recours aux soins hospitaliers pour cirrhose est fréquent, représentant près de 15 % de l'activité d'hépatogastroentérologie (≈ 55 000 séjours /an) (6) ainsi que le 5^e poste de dépenses par pathologie digestive (≈ 265 millions € /an) (3). La présente demande d'évaluation s'inscrit ainsi dans un enjeu sanitaire et assurantiel important.
- **La cirrhose est à l'origine de 16 000 décès par an en France, principalement en raison de complications néoplasiques** (8-11). La cirrhose est en effet un facteur de risque majeur de cancer du foie (TNCD, 2023 (12) ; AFEF, 2020 (7) ; CERF, 2019 (13) ; ESMO, 2019 (14) ; CDU-HGE, 2022 (8, 15) ; EASL, 2018 (16) ; AASLD, 2018 (17) ; APASL, 2017 (18)). Toute détection de nodule tumoral sur cirrhose nécessite de ce fait d'adresser le patient en milieu spécialisé pour que ce nodule soit caractérisé et que l'hépatopathie sous-jacente soit évaluée. Ces démarches font appel à des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui regroupent des compétences en hépatogastroentérologie, oncologie, radiologie, chirurgie/transplantation et anatomo-cytopathologie (AFEF (2020), TNCD (2023)).
- **La présence d'une cirrhose constitue un élément clé d'orientation diagnostique ; les types lésionnels prédominants y sont en effet malins et différents de ceux rencontrés sur foie sain :**
 - le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le type malin le plus fréquent sur cirrhose, sa prédominance étant d'autant plus marquée que le nodule est de grande taille (> 2-3 cm) ; le CHC survient dans plus de 90 % des cas à partir d'une maladie chronique et avancée du foie ; il s'agit d'un cancer de pronostic réservé¹⁶ qui constitue désormais la 1^{ère} cause de mortalité lors de cirrhose¹⁷ (TNCD, 2023 ; (6, 11, 20-29)) ; 2nd primitif sur foie sain, le cholangiocarcinome l'est également sur cirrhose où il n'impliquerait toutefois, dans sa forme

¹⁵ Le diagnostic de cirrhose se ferait dans les 2/3 des cas à un stade décompensée avec complications (5).

¹⁶ CHC ≈ 70 % des cancers primitifs du foie (3^{ème} rang des cancers digestifs) ; 10 500 nouveaux cas et 8 700 décès en 2018 en France ; survie médiane ≈ 9 mois ; survie à 5 ans ≈ 10 à 15 % (19).

¹⁷ Risque annuel de survenue de CHC lors de cirrhose ≈ 2 à 6 %.

minoritaire intrahépatique¹⁸ (CCIH) à différencier des CHC, que 1 à 2 % des nodules détectés (EFSUMB, 2020 (30), TNCD, 2023 ; (31-33)) ; il existe en outre des formes mixtes associant ces deux types primitifs et dénommées hépato-cholangiocarcinome (cCHC-CCIH) ; d'autres types malins sont enfin plus minoritairement rencontrés¹⁹ ;

- les nodules de régénération et de dysplasie ne surviennent quant à eux qu'en présence d'une maladie chronique et avancée du foie ; parmi eux, les nodules de dysplasie de haut grade constituent des précurseurs potentiels de CHC (23) ;
- les lésions bénignes notamment hépatocytaires²⁰ se retrouvent également sur cirrhose mais elles y sont bien moins fréquentes que sur foie sain, notamment parce qu'elles impliquent surtout des femmes de moins de 50 ans alors que la cirrhose concerne en majorité des hommes de plus de 50 ans.

• Tenant compte de ce risque accru de cancer primitif sur cirrhose, **de nombreux organismes professionnels, notamment français, recommandent de conduire dans ce contexte un dépistage semestriel** par échographie afin de détecter les éventuels CHC à un stade précoce encore éligible aux traitements à visée curative (AFEF, 2020 ; TNCD, 2023 ; EASL, 2018 ; HAS, 2007 (34) ; (35) ; en pratique, ce dépistage pourrait n'être que minoritairement mis en œuvre.

• Compte tenu de ces éléments, **les nodules tumoraux supra-centimétriques²¹ détectés²² sur cirrhose sont en 1^{er} lieu suspects de malignité et tout particulièrement de CHC**. Leur caractérisation est associée à divers facteurs de complexité : les profils lésionnels des CHC sont tout d'abord variés et fonction de leur taille et degré de différenciation ; diverses similitudes rendent par ailleurs certaines distinctions complexes comme c'est par exemple le cas entre les nodules de régénération et ceux de dysplasie de bas grade ou encore entre ceux de dysplasie de haut grade et les CHC de petite taille bien différenciés²³. La caractérisation des nodules de petite taille sur cirrhose (1-3 cm) fait ainsi face aux difficultés et enjeux de caractérisation les plus importants²⁴.

• **La caractérisation des nodules sur cirrhose vise à ne pas omettre leur caractère malin ainsi qu'à identifier leur type lésionnel exact** afin de ne pas les laisser évoluer sans traitement ou surveillance adapté, souhaitant éviter ainsi toute perte de chance ; dans un équilibre complexe, cette caractérisation cherche par la même à ne pas exposer la minorité de types bénins à un excès d'examens notamment invasifs, afin d'éviter ici tout risque iatrogène sans bénéfice direct. S'ajoute à cela le fait que la ponction-biopsie hépatique avant analyse histologique (PBH) est un acte diagnostique invasif et imparfait (lésions < 2 cm, sensibilité ≈ 0,6-0,7 (TNCD, 2023 ; EASL, 2018)) : les nodules détectés ne sont en effet pas tous accessibles à ce geste qui peut être contre-indiqué, qui est à risque accru de complications lors de cirrhose et qui expose à un risque d'essaimage sur le trajet de ponction d'environ 1 à 3 % lors de CHC (TNCD, 2023 ; risque *a priori* sans répercussion sur l'évolution oncologique (36)). La prise en compte de ces éléments au cours des 20 dernières années a ainsi

¹⁸ Formes intra-hépatiques ≈ 20 % des cholangiocarcinomes (≈ 2 000 nouveaux cas/an) et 10-15 % des cancers primitifs du foie.

¹⁹ Notamment hémangio-endothéliome épithélioïde, angiosarcome, cystadénocarcinome biliaire et lymphome primitif du foie.

²⁰ Hyperplasies nodulaires focales (HNF) ou adénomes hépatocellulaires (2).

²¹ Les nodules infra-centimétriques lors de cirrhose, minoritairement malins, font 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 est recommandé de revenir à un dépistage semestriel par échographie (AFEF, 2020 ; TNCD, 2023).

²² Détection fortuite ou à la faveur d'un dépistage faisant appel à une modalité d'imagerie non multiphasique.

²³ Les modifications vasculaires typiques à l'imagerie sont souvent absentes des CHC de petite taille, bien différenciés.

²⁴ Notamment : identifier les dysplasies de haut grade comme telles pour en assurer la surveillance requise ; identifier les CHC de petite taille comme tels pour en assurer une détection précoce à un stade éligible aux traitements à visée curative.

conduit à associer l'imagerie à un rôle croissant (AFEF, 2020 ; TNCD, 2023 ; ESMO, 2019 ; EASL, 2018 ; AASLD, 2018 ; HAS, 2018, 2010 & 2007 (37-40) ; ACR, 2018, 2017 & 2014 (41-43) ; SFR, 2013 (44)) :

- un large consensus international recommande ainsi de caractériser en **1^{ère} intention** les nodules détectés sur cirrhose à l'aide d'une modalité d'**imagerie multiphasique en coupes fines** sans puis avec injection de produit de contraste et analyse d'au moins trois phases vasculaires hépatiques (phases artérielle, portale et tardive) ;
 - la capacité d'exploration hépatique globale de ces modalités leur permet d'améliorer la sensibilité de détection de l'imagerie non multiphasique initiale²⁵ et de contribuer par la même à l'éventuelle stadification tumorale ;
 - la priorité est donnée en France à l'IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire²⁶ (PDCGe) en raison de son caractère non irradiant et de ses performances jugées supérieures à égales à celles du scanner avec produit de contraste iodé (PDCI ; AFEF, 2020 ; TNCD, 2023 ; EASL, 2018 ; SFR, 2013 ; figure 2) ;
 - en cas d'aspect atypique, il est possible de recourir à une 2^{nde} modalité d'imagerie multiphasique pouvant notamment impliquer une IRM avec agent de contraste hépatospécifique²⁷ (PDCHS) ou un scanner avec PDCI (AFEF, 2020 ; TNCD, 2023 ; EASL, 2018) ;
- en complément, une **ponction-biopsie hépatique**²⁸ (PBH, ou parfois une résection hépatique) est tout particulièrement envisagée pour caractériser les CHC atypiques à l'imagerie (de 1^{ère} et/ou 2^e ligne) et est systématiquement envisagée pour les suspicions de tout autre cancer primitif (AFEF, 2020 ; EASL, 2018 ; TNCD, 2023 ; si la lésion cible n'est pas accessible à ce geste ou si celui-ci est contre-indiqué, une surveillance par imagerie peut être discutée ; figure 2) ;
 - en France, un recours plus systématique à une analyse histologique après imagerie est proposée dans certaines recommandations ; le thésaurus national de cancérologie digestive énonce ainsi que la « *preuve histologique doit être la référence pour le diagnostic de CHC, sauf en cas de contre-indication à une biopsie percutanée*²⁹ » (TNCD, 2023) ; à l'image des autres recommandations (AFEF, 2020 ; EASL, 2018), ce thésaurus n'écarte néanmoins pas la possibilité (« options ») de conclure en RCP à un CHC de manière non invasive (i.e., sans preuve histologique) pour les lésions supra-centimétriques présentant un aspect typique à l'IRM ou au scanner multiphasique (cf. ci-dessous) ;
 - les prochaines recommandations de l'AFEF, en cours de finalisation au moment de ce rapport, devraient également recommander de « *confirmer le diagnostic de CHC par une analyse histologique aussi souvent que possible, sans retarder la présentation en RCP en cas de CHC typique en imagerie* » (évolution annoncée par le CNP d'hépto-gastroentérologie (CNPHGE, annexe 8) ; au moment de ce rapport, les recommandations en vigueur de l'AFEF (2020) et de l'EASL (2018) ne préconisent pas de systématiser l'obtention d'une confirmation histologique pour les lésions supra-centimétriques présentant un aspect de CHC typique à l'imagerie multiphasique de 1^{ère} ou 2^e ligne).

²⁵ L'échographie pourrait omettre la moitié des CHC de moins de 2 cm et 15 % de ceux toutes tailles confondues (AFEF, 2020).

²⁶ « En première intention, il est recommandé la réalisation d'une IRM multiphasique avec injection de produit de contraste extracellulaire (A1). En deuxième intention, il est recommandé la réalisation d'une IRM multiphasique avec agent de contraste hépatospécifique (B1) ou à défaut d'une TDM hépatique (B1) ou d'une échographie de contraste (B2) » (AFEF, 2020).

²⁷ La croissance d'un CHC s'accompagne d'une perte progressive de différenciation des cellules de *Küpffer* ; certains produits de contraste, associés à un passage interstitiel et à une captation par ces cellules de *Küpffer* exploitent cette modification en rendant le CHC moins visible que le tissu hépatique adjacent en phase post-vasculaire (agents concernés dits hépatospécifiques utilisés lors d'IRM ou d'ECUS (i.e., *Sonazoid*® non autorisé en France) ; EFSUMB, 2013).

²⁸ En cas d'analyse histologique non concluante, une 2^e PBH sous 3 à 4 mois peut être envisagée (EASL, 2018 ; (45)).

²⁹ Principale justification présentée à l'obtention d'une preuve histologique : « pourcentage significatif » de lésions caractérisées à tort en CHC à l'imagerie multiphasique (faux-positifs non quantifiés dans le document publié ; TNCD, 2023).

• **Un profil typique à l'imagerie multiphasique lors de cirrhose peut ainsi permettre de conclure à un CHC supra-centimétrique en RCP, sans preuve histologique :**

- le CHC est le seul cancer digestif pour lequel cette caractérisation probabiliste³⁰ et non invasive est rendue possible ;
- en Europe³¹ (EASL, 2018), cette caractérisation en CHC est affirmée à l'IRM ou au scanner en cas de rehaussement artériel du nodule supérieur à celui du foie adjacent et suivi par son lavage portal ou tardif (rehaussement + "wash-out" = critères majeurs de CHC à l'imagerie multiphasique) ;
- aux USA, des critères élargis ont été proposés pour répartir les lésions selon un risque croissant de CHC allant des catégories *Li-RADS 1* (LR-1, nodule certainement bénin) à *Li-RADS 5* (LR-5, CHC certain) (41) ; ces critères sont applicables auprès des sujets à « haut risque de CHC » (sujets présentant une cirrhose, une hépatite virale B chronique ou un antécédent de CHC) ; les critères *Li-RADS* de "CHC certain" (LR-5) reprennent ceux émis en Europe par l'EASL (cf. supra) tout en les élargissant pour rendre également possible de conclure à un CHC en cas de rehaussement artériel sans lavage s'accompagnant d'un rehaussement de capsule ou d'une croissance lésionnelle d'au moins 50 % sur au plus 6 mois³² ; la classification *Li-RADS* pourrait contribuer au-delà à améliorer la standardisation des comptes-rendus d'imagerie ainsi que la convergence de leur interprétation entre radiologues et non radiologues (46) ;
- en France, les recommandations émises s'appuient sur les critères majeurs de CHC de l'EASL (rehaussement artériel + lavage portal/tardif ; AFEF (2020), TNCD (2023)) et évoquent la diffusion croissante des critères *Li-RADS* sans toutefois en clarifier la place et l'impact.

• **Le diagnostic de CHC à l'imagerie (rehaussement + "wash-out" portal ou tardif) peut ainsi ne pas faire l'objet d'une vérification histologique systématique. Il est par conséquent essentiel d'en limiter les faux-positifs qui pourraient être source de traitements inappropriés à l'origine de perte de chance ou d'effets indésirables³³.** Les critères de CHC à l'imagerie ont évolué à cet effet au cours de la dernière décennie (AFEF, 2020 ; EASL, 2018 ; ACR, 2018) (11, 47). Deux voies de rattrapage existent pour compenser la potentielle perte de sensibilité qui pourrait en résulter :

- il est tout d'abord attendu que les CHC atypiques à l'imagerie soient orientés vers une ponction-biopsie (PBH) ou vers une surveillance trimestrielle rapprochée³⁴ (recall policy, figure 2) ;
- les CHC caractérisés à tort de bénins³⁵ pourraient quant à eux être rattrapés par le dépistage échographique semestriel qui est actuellement recommandé (cf. p 9).

³⁰ La preuve histologique de cancer primitif est exigée pour les autres cancers digestifs.

³¹ European Association for the Study of the Liver (EASL).

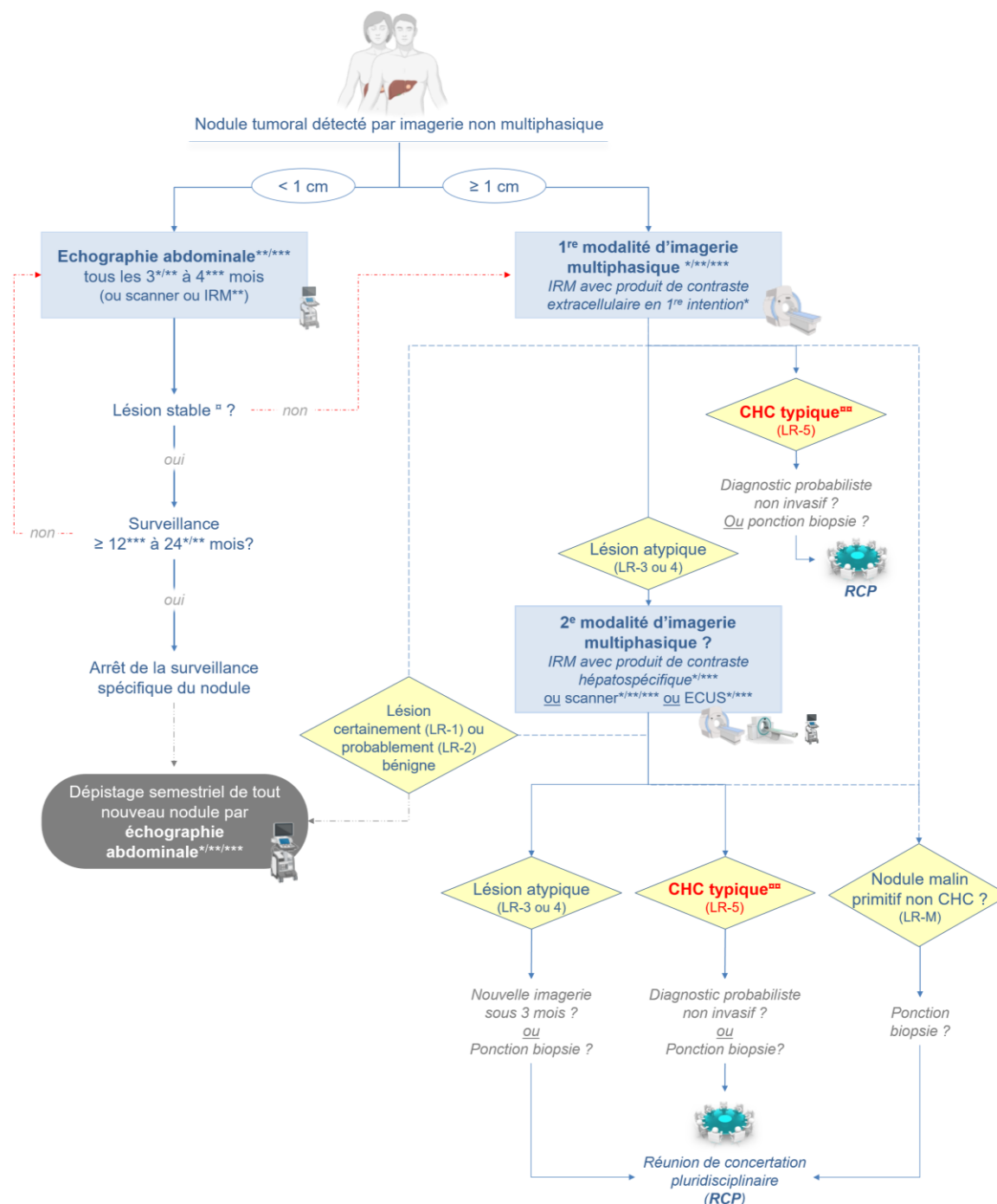
³² Le rehaussement augmenté à la phase artérielle est exigé au niveau européen comme pour l'algorithme *Li-RADS* ; pour les lésions de 10-19 mm, le rehaussement de capsule et le critère de croissance lésionnelle doivent être conjointement vérifiés. Des critères secondaires de CHC sont également pris en compte dans la classification *Li-RADS* ; ils ne permettent isolément aucun diagnostic de certitude mais leur présence augmenterait la probabilité de CHC (catégories LR-1 (0 % de CHC) à LR-5 (95 % CHC ; 98 % malin), avec une catégorie LR-M (37 % CHC ; 94 % malin)) ; ACR, AASLD, NCCN, 2018). L'EASL a réfuté en 2018 cet élargissement impliquant des critères secondaires qu'elle estime non validés, considérant en outre que les classes LR 2 à LR-4 sont liées à un risque certes croissant de CHC mais pour autant suffisamment élevé pour envisager une analyse histologique pour chacune d'elles, ce qui questionnerait alors la pertinence de cette stratification.

³³ Perte de chance : autre cancer traité à tort comme un CHC ; effets indésirables : nodule bénin traité à tort pour CHC.

³⁴ La surveillance trimestrielle (échographie, IRM, scanner) vise à identifier précocement toute évolution du nodule atypique (taille, aspect) et à détecter tout nouveau nodule : elle associe donc un objectif de détection et de caractérisation.

³⁵ Faux-négatif d'imagerie pouvant entraîner un retard au diagnostic et au traitement.

Suspicion de carcinome hépatocellulaire (CHC) chez un adulte à haut risque



Recommandations de l'AEEF (*), du TNCD(**), de l'EASL (***)
 LR-2 à 5, LR-M : catégories LI-RADS à l'IRM ou au scanner (ACR, 2018).
 □ : lésion dont la taille reste < 1 cm et dont l'aspect est inchangé
 □□ : lésion ≥ 1 cm + hyper-rehaussement artériel + lavage portal et/ou tardif (EASL) ou classés LR-5 (ACR)

Figure 2. Représentation simplifiée de la stratégie de caractérisation d'un nodule tumoral détecté chez un adulte à haut risque de carcinome hépatocellulaire.

• **L'IRM et le scanner multiphasiques se révèlent parfois non concluants ou présentent des limites** ³⁶ qui peuvent motiver le besoin d'une autre alternative d'imagerie comme intermédiaire de 2^e ligne avant toute éventuelle analyse histologique. L'échographie de contraste (ECUS) a été notamment développée à cet effet au cours des deux dernières décennies. Cette modalité multiphasique d'échographie nécessite une trentaine de minutes ainsi que l'injection d'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 il l'est uniquement chez l'adulte pour ce qui concerne la caractérisation de lésions hépatiques (48-53). 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, selon le G4, en limiter la diffusion.

• **L'ECUS a pour atout** de présenter une résolution temporelle élevée qui pourrait lui permettre de compléter l'IRM de référence en identifiant certains rehaussements artériels fugaces (30) ; le *SonoVue*[®] utilisé en France est en outre strictement vasculaire ce qui prévient toute diffusion interstitielle pouvant masquer l'objectivation d'un lavage tardif, comme il est parfois le cas à l'IRM ou au scanner (54) ; l'ECUS a également pour atout d'être ni néphrotoxique ni irradiante. **Elle a en revanche pour limites** ses contre-indications au *SonoVue*[®] chez les patients présentant un état cardiopulmonaire instable, son accessibilité actuellement limitée (cf. p 81), son contenu enregistré non exhaustif dépendant des choix de l'opérateur, sa capacité à ne caractériser qu'au plus deux nodules au cours d'un même examen, ainsi que son caractère potentiellement sous-optimal lors de lésions profondes, de stéatose ou encore d'ascite massive (52, 55-59).

• **Contrairement à l'IRM et au scanner, les critères de CHC supra-centimétriques typiques à l'ECUS sont identiques entre les recommandations françaises** (AFEF, 2020), **européennes** (EASL, 2018) **et américaines** (ECUS LI-RADS v2017, (52)). Chez un sujet à surrisque³⁷, un nodule supra-centimétrique est ainsi caractérisé en CHC à l'ECUS s'il présente un rehaussement artériel (ni périphérique ni en mottes discontinues) suivi par un lavage modéré et tardif (> 60 s).

• **Cette évaluation de l'ECUS se trouve confrontée à deux complexités contextuelles :**

- la 1^{ère} est propre à l'ECUS et tient au fait que cette modalité a fait et fait encore l'objet, et notamment en France, de recommandations oscillantes voire opposées (cf. partie 8) ;
- la 2^{nde} complexité est générale ; elle tient au caractère mouvant et en partie incertain voire divergent des recommandations consacrées à la caractérisation des nodules chez les sujets à haut risque de CHC (cirrhose en 1^{er} lieu)
 - le diagnostic de CHC par imagerie y est dûment présenté comme probabiliste mais les niveaux de risque post-imagerie attendus pour conclure à un CHC ou l'exclure ne sont définis dans aucune recommandation à l'exception partielle de celles de l'*American College of Radiology* (ACR, LI-RADS) qui associent un "CHC certain" (LR-5) à une probabilité post-IRM ou scanner de 0,95 (la transposabilité de ce seuil décisionnel en Europe et en France n'est pas précisée dans les recommandations publiées) ; plus largement, l'évolution des probabilités de CHC entre 1^{ère} et éventuelle 2^e ligne d'imagerie n'est décrite dans aucune

³⁶ Examens contre-indiqués, non concluants ou difficile d'accès (délai d'attente) (1).

³⁷ Définition variable du surrisque : sujet cirrhotique (EASL) ; sujet avec hépatopathie chronique avancée (AFEF) ; sujet avec cirrhose ou hépatite chronique virale B ou antécédent de CHC (ACR, LI-RADS).

recommandation et notamment pas dans celles de l'ACR qui n'évoquent pas de 2^e ligne d'imagerie (7, 41, 60) ; il convient en effet de confirmer que la probabilité pré-test élevée invoquée pour justifier d'une caractérisation par imagerie sans preuve histologique en 1^{ère} ligne³⁸ est tout autant présente en 2^e ligne (EASL, 2018) ; il manque ainsi à ce rapport un référentiel consensuel et général (*i.e.*, non spécifique d'un examen) qui ait défini les probabilités requises pour conclure à un CHC ou pour poursuivre ou arrêter les démarches de caractérisation (seuils décisionnels) ;

- les recommandations en vigueur (AFEF (2020), TNCD (2023), EASL (2018)) ou à venir (AFEF, 2024) associent variablement la caractérisation en CHC à une nécessité de preuve histologique (*cf.* p 10) ; cette inconstance ne permet pas de lier un examen d'imagerie comme l'ECUS à un bénéfice médical univoque ; il s'agit là d'une contrainte et limite pour l'évaluation à mener ;
- les recommandations émises ont enfin recours à des variations sémantiques qui n'apparaissent pas neutres ; la plupart conditionnent en effet l'application des critères de CHC de l'imagerie à la présence d'une cirrhose (≈ 200 000 sujets en France, *cf.* p 8 ; TNCD, 2023 ; ACR, 2020 ; EASL, 2018 ; SFR, 2013) ; celles de l'AFEF étendent cette application aux « *hépatopathie chronique avancée/cirrhose* » ciblant ainsi potentiellement une population plus large (≈ 400 000 à 500 000 sujets en France) ; il est ainsi nécessaire de clarifier à l'issue de ce rapport auprès de quelle population les critères de caractérisation des CHC à l'ECUS peuvent être appliqués.

³⁸ "The higher pre-test probability is also the reason why a non-invasive diagnosis is only accepted by the European Association for the Study of the Liver (EASL) in cirrhotic patients" (EASL, 2018).

2. Périmètre et méthode d'évaluation

2.1. Périmètre général

2.1.1. Indications à évaluer

• La demande du G4, l'analyse du contexte de soins et les consultations professionnelles mises en œuvre lors du cadrage ont permis d'identifier deux indications d'ECUS à évaluer **chez l'adulte présentant un haut risque de carcinome hépatocellulaire (CHC), en 1^{er} lieu en raison d'une cirrhose** (1). Ce rapport évalue ainsi la balance bénéfice/risque d'une **ECUS qui serait mise en œuvre en 2^e ligne** pour caractériser des nodules tumoraux (≤ 2 nodules, ≥ 1 cm) n'ayant pas été classés en CHC typiques³⁹ :

1. à l'IRM multiphasique avec produit de contraste gadoliné (1^{ère} et principale indication, indic1) ;
2. ou au scanner multiphasique avec produit de contraste iodé (scanner mis en œuvre en particulier auprès de sujets présentant une contre-indication à l'IRM⁴⁰ ; 2^e indication (indic2)).

2.1.2. Objectifs et enjeu d'évaluation

- Cette évaluation complète celle que la HAS a consacré aux nodules de découverte fortuite chez l'adulte sans cirrhose ni cancer (2). Elle s'inscrit plus largement dans une dynamique internationale marquée par une augmentation de la prévalence des maladies chroniques du foie pouvant s'accompagner de nodules, ce qui rend l'amélioration de la fiabilité de leur caractérisation d'autant plus importante (61-63).
- Cette évaluation a pour but de préciser la balance bénéfice/risque comparative de l'ECUS, de clarifier sa place au sein des stratégies de caractérisation auprès des sujets à haut risque de CHC et de définir ses conditions de réalisation afin d'apprécier à cette issue le bien-fondé de son inscription à la CCAM. Le G4 estime que cette inscription pourrait renforcer l'accessibilité à cette modalité en France⁴¹.

2.1.3. Cibles

- **Patients** présentant un haut risque de CHC en 1^{er} lieu en raison d'une cirrhose.
- **Professionnels de santé** impliqués par la caractérisation de nodules hépatiques lors de cirrhose, à savoir radiologues, hépato-gastroentérologues/oncologues, anatomo-pathologistes, chirurgiens viscéraux, médecins généralistes et manipulateurs en électroradiologie médicale.
- **Industriels** concernés par la distribution du SonoVue® en France (*Bracco Imaging*®) ou par celle des modules d'échographe nécessaires à l'imagerie de contraste.

³⁹ Examens multiphasiques préalables techniquement adéquats.

⁴⁰ Compte tenu de la priorité accordée à l'IRM dans les recommandations (cf. p 10), le scanner peut constituer la 1^{re} modalité d'imagerie mise en œuvre lorsque l'IRM est contre-indiquée.

⁴¹ Actes impliquant en France avant inscription une centaine de centres et près de 12 000 actes selon le G4 (précision issue de sa demande d'évaluation).

2.2. Méthode générale

• Ce rapport associe une analyse de la littérature médicale au recueil de l'opinion d'experts et de parties prenantes impliquant professionnels et patients concernés (64).

2.2.1. Recherche systématique et analyse des faits publiés

• Une recherche bibliographique systématique a été mise en œuvre en ciblant toute la période de développement de l'ECUS (01/2000- 12/08/2024) ; les modalités de cette recherche et de la sélection associée sont détaillées dans la suite de ce rapport (annexes 1 à 3).

• L'intérêt diagnostique de l'ECUS a été estimé en appliquant les standards méthodologiques internationaux en vigueur (PRISMA-S, PRIOR, ROBIS, PRISMA-DTA, QUADAS 2, Cochrane, GRADE, Eunetha ; annexes 1 à 3). L'impact organisationnel de l'ECUS a été évalué quant à lui selon la méthode dédiée de la HAS (65).

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

• Durant cette évaluation et conformément au cadrage publié, des **professionnels de santé**⁴² ont été sollicités comme experts ou parties prenantes⁴³ du diagnostic de nodules hépatiques (annexes 7 et 8). Le recueil de leur opinion argumentée a contribué à préciser les recommandations publiées ainsi qu'à interpréter les faits analysés en les replaçant dans le contexte de pratique français (exhaustivité, validité, représentativité, interprétation de la taille d'effet). Plusieurs **associations de patients** ont également été sollicitées afin d'apporter leur contribution⁴⁴ (tableau 1).

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

Experts consultés	Parties prenantes sollicitées ⁴⁵
Radiologue	CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4)
Hépatogastroentérologue, oncologue digestif	CNP d'hépatogastroentérologie (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)
	France Assos Santé

2.2.3. Processus de validation

• Les faits analysés et opinions recueillies durant cette évaluation ont été réunis dans ce rapport. Celui-ci a été examiné par la commission d'évaluation des technologies de santé diagnostiques, pronostiques et prédictives puis validé par le Collège qui a formulé l'avis de la HAS.

⁴² Le Collège de la médecine générale (CMG) n'a pas souhaité participer à l'évaluation de ce sujet.

⁴³ Conformément au décret n°2013-413 (JORF n°0116 du 22 mai 2013).

⁴⁴ Aucun patient n'a répondu à l'appel public à candidature.

⁴⁵ Le CNP-CVD, Transhépate et France Assos Santé n'ont pas répondu à leur sollicitation (annexe 8).

2.3. Problématique médicale d'évaluation

Acte à évaluer	• ECUS mise en œuvre après injection d'un agent de contraste de 2^{nde} génération et interprétée sans assistance informatique, à partir d'une analyse morphologique des 3 phases vasculaires, en appliquant les critères de caractérisation⁴⁶ des CHC de l'EASL ou de l'ACR (LI-RADS).
Indications à évaluer	• ECUS mise en œuvre auprès d'adultes présentant un haut risque de CHC (cirrhose en 1^{er} lieu) afin de caractériser des nodules tumoraux ≥ 1 cm, isolés (≤ 2), non traités et suspects de CHC : ➔ en complément d'une IRM avec produit de contraste gadoliné non concluante (indic 1) ; ➔ en complément d'un scanner avec produit de contraste iodé non concluant⁴⁷ (indic 2). • Sont entendus par IRM ou scanner non concluants des examens techniquement adéquats n'ayant pas caractérisé le nodule examiné en CHC typique (figure 3).
Orientations diagnostiques attendues de l'ECUS (figure 3)	• Un recours à l'ECUS de 2^e ligne dans ces indications (<i>add-on</i>) pourrait permettre : – <u>d'orienter vers une RCP tout en les distinguant</u> i) les CHC jugés typiques afin de préciser leur prise en charge⁴⁸ ; ii) les suspicions d'autres types malins primitifs afin d'évaluer la possibilité d'une analyse histologique exigée par leur caractérisation (cf. p 10) ; et iii) les lésions restant indéterminées afin de décider d'éventuels compléments de caractérisation ou de surveillance⁴⁹ ; – <u>de mettre fin aux démarches de caractérisation</u> des nodules jugés bénins sans risque évolutif.
Comparateurs diagnostiques (AFEF, 2020 ; cf. p 10)	• <u>Scanner multiphasique avec produit de contraste iodé (PDCI) ou IRM multiphasique avec produit de contraste gadoliné (PDCG) hépatospécifique</u> : alternatives après IRM avec PDCG non concluante (indic 1). • <u>IRM multiphasique avec PDCG extracellulaire</u> : alternative de 1^{ère} intention après scanner avec PDCI non concluant (indic 2).
Standards de référence : composites et imparfaits	• <u>Analyse histologique</u> : référence invasive et imparfaite de caractérisation des CHC, des autres types malins primitifs et des lésions atypiques à l'imagerie (cf. p 10). • <u>IRM / scanner multiphasiques</u> : références imparfaites de caractérisation des CHC supra-centimétriques présentant les critères majeurs énoncés par l'EASL/AFEF/TNCD ou LI-RADS.
Bénéfices attendus de l'ECUS	• L'ECUS de 2^e ligne pourrait réduire la part de lésions sans caractérisation certaine et soumises à des procédures de biopsie ou de surveillance ; elle constituerait à cet effet : - une alternative non irradiante (vs scanner), non invasive (vs ponction-biopsie) et sans risque d'accumulation tissulaire de produit de contraste (vs IRM hépatospécifique (cf. p 10)) ; - et plus largement une alternative aux contre-indications de l'IRM, des PDC gadolinés ou iodés (scanner) ainsi qu'aux impossibilités de ponction-biopsie hépatique⁵⁰. • L'ECUS doit améliorer pour ce faire la sensibilité de caractérisation des CHC par imagerie sans induire d'excès de faux-positifs venant s'ajouter à ceux de 1^{ère} ligne : la valeur prédictive positive (VPP) d'ECUS doit excéder à cet effet un niveau minimal actuellement non défini dans les recommandations publiées, qu'il convient donc, à défaut, de discuter avec les experts consultés durant cette évaluation.

⁴⁶ Critères du CHC (AFEF, 2020) : hypervascularisation artérielle suivie d'un lavage modéré, tardif (> 60 s (EASL)) ni en cible, ni périphérique discontinu (CEUS LI-RADS).

⁴⁷ Compte tenu de la priorité accordée à l'IRM dans les recommandations en vigueur (cf. p. 10), le scanner pourrait tout particulièrement avoir été mis en œuvre en 1^{ère} ligne lorsque l'IRM est contre-indiquée.

⁴⁸ Recours à (une confirmation par ponction-biopsie) ou (diagnostic probabiliste de CHC privilégié conduisant à la mise en œuvre sans biopsie préalable d'un bilan nécessaire à la discussion thérapeutique) ?

⁴⁹ Compléments envisageables : autre imagerie immédiate ? Analyse histologique ? Nouvelle imagerie sous quelques mois ?

⁵⁰ Lésion cible non accessible ou procédure contre-indiquée.

Risques et limites potentiels de l'ECUS	• Le SonoVue® injecté lors d'ECUS présente des effets indésirables dont il convient de comparer la fréquence et la gravité à ceux liés aux produits gadolinés (IRM) et iodés (scanner) ainsi qu'à ceux de la ponction-biopsie. • Dans certains territoires sanitaires, l'accessibilité à l'ECUS pourrait être limitée et possiblement moindre que pour l'IRM ou le scanner.
Questionnements à évaluer	• Lors de nodule tumoral supra-centimétrique non caractérisé en CHC typique à l'issue d'une IRM multiphasique avec PDC gadoliné (indic 1) ou d'un scanner avec PDC iodé (indic 2) et chez un adulte présentant un haut risque de CHC en 1^{er} lieu en raison d'une cirrhose : – Intérêt diagnostique et impact décisionnel de l'ECUS de 2^e ligne (Qa) : • <i>L'ECUS permet-elle d'améliorer la sensibilité de caractérisation des CHC sans induire un excès de faux-positifs ? (⇒ ECUS : modalité d'imagerie pertinente ?)</i> • <i>Ses performances sont-elles similaires ou supérieures à celles des autres alternatives d'imagerie ? (⇒ ECUS : meilleure alternative d'imagerie ?)</i> – Sécurité (Qb) : <i>au-delà de son caractère non irradiant, l'ECUS pourrait-elle induire de moindres effets indésirables que l'IRM avec produit de contraste gadoliné, que le scanner avec produit de contraste iodé⁵¹ et que la ponction-biopsie ?</i> – Contexte organisationnel (Qc) : <i>l'ECUS permet-elle de réduire le délai de caractérisation ou d'attente d'examen par rapport à l'IRM ou au scanner actuellement privilégiés ? Est-elle associée au-delà à de moindres contraintes organisationnelles⁵² que l'IRM ou le scanner ?</i> – Préférences et attentes des patients (Qd) : <i>les patients expriment-ils dans ce contexte une préférence pour certaines modalités de caractérisation ? La fréquence et les motifs de refus de certaines modalités de caractérisation sont-ils connus (refus notamment d'IRM par claustrophobie) ?</i> – Conditions de réalisation⁵³ (Qe) : <i>en cas d'intérêt comparatif favorable (Qa-b-c-d) quels caractères lésionnels⁵⁴ doivent-être associés aux indications de l'ECUS ?</i>

⁵¹ Nature, fréquence et conséquences médicales des effets indésirables à évaluer.

⁵² Durée de réalisation, environnement requis, accessibilité, effectifs et qualification des opérateurs requis, ...

⁵³ Conditions générales de réalisation de l'ECUS devant être également définies : 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 ?

⁵⁴ Nombre, taille et aspects à l'imagerie multiphasique initiale ?

Suspicion de carcinome hépatocellulaire (CHC) chez un adulte à haut risque (cirrhose)

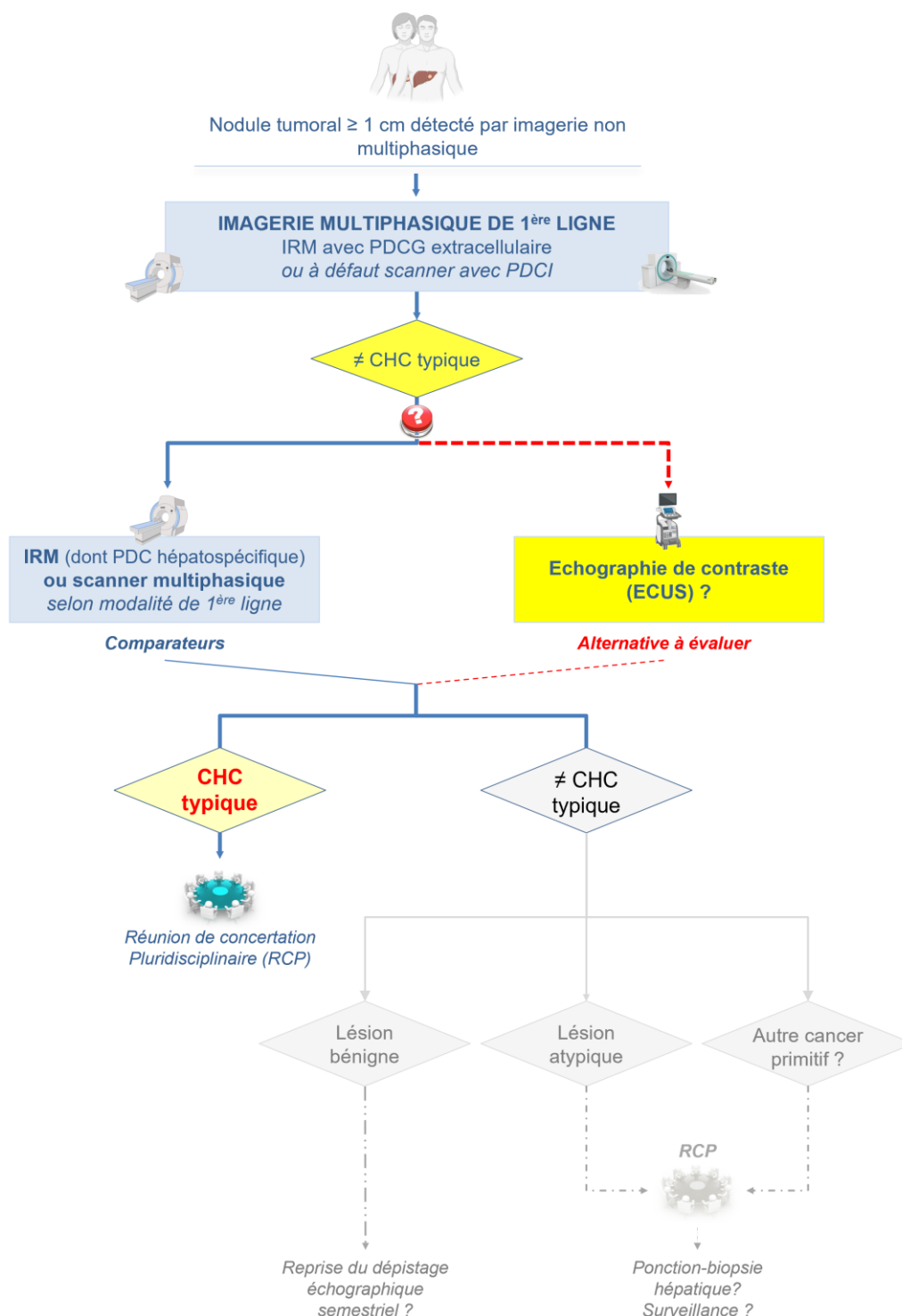


Figure 3. Stratégie de caractérisation par ECUS à évaluer après IRM avec PDC gadoliné (indic1) ou après scanner avec PDC iodé (indic2) ne concluant pas à un CHC typique.

3. Intérêt diagnostique

3.1. Périmètre et méthode

3.1.1. Questionnements à évaluer (rappel, cf. p 18)

Si une ECUS est mise en œuvre chez un adulte à haut risque (cirrhose) présentant un nodule tumoral ≥ 1 cm non caractérisé en CHC typique par une IRM avec PDC gadoliné ou par un scanner avec PDC iodé :

- 1) *Améliore-t-elle la sensibilité de caractérisation des CHC sans induire un excès de faux-positifs ? ($\Rightarrow$ ECUS : modalité d'imagerie pertinente ?)*
- 2) *Ses performances sont-elles similaires ou supérieures à celles des autres alternatives d'imagerie ? ($\Rightarrow$ ECUS : meilleure alternative d'imagerie ?)*

3.1.2. Méthode : une évaluation par méta-revue systématique

- Pour répondre à ces questionnements, l'intérêt diagnostique de l'ECUS a été évalué à partir de trois revues complémentaires impliquant :
 - une revue systématique des méta-analyses (MA) publiées (*umbrella review*) ;
 - une revue systématique et méta-analyse (MA) des essais publiés répondant aux questions évaluées (ECUS après IRM ou scanner ne caractérisant pas la lésion en CHC typique) ;
 - et une revue de la littérature grise (recommandations professionnelles, HTA d'agences étrangères).
- Chacune de ces revues a appliqué les standards méthodologiques internationaux en vigueur.

3.2. Recherche bibliographique générale

- Conformément aux recommandations *PRISMA-S*⁵⁵ (66) et au protocole publié⁵⁶, une double recherche sur bases et de littérature grise a été menée (figure 4, annexe 1) :
 - la sensibilité de la recherche sur bases a été maximisée en ciblant toute la période de développement de l'ECUS (01/01/2000-12/08/2024), en ciblant plusieurs sources (*Medline, Cochrane Library, CRD databases*) et plusieurs langues de publication (anglais, français, allemand) ; en optimisant les équations formulées ; et en examinant les références citées par les publications incluses ;
 - la recherche de littérature grise a ciblé quant à elle 32 sites internet professionnels ou institutionnels (agences sanitaires françaises et étrangères, ministère de la santé ; liste de sites en annexe 1) ;
 - les professionnels de santé consultés durant cette évaluation ont également été invités à mentionner toute publication pertinente qui n'aurait pas été identifiée (annexe 1).

⁵⁵ *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses literature search extension (PRISMA-S)*.

⁵⁶ Cf. note de cadrage publié par la HAS (1).

MÉTA-REVUE SYSTÉMATIQUE DIAGNOSTIQUE

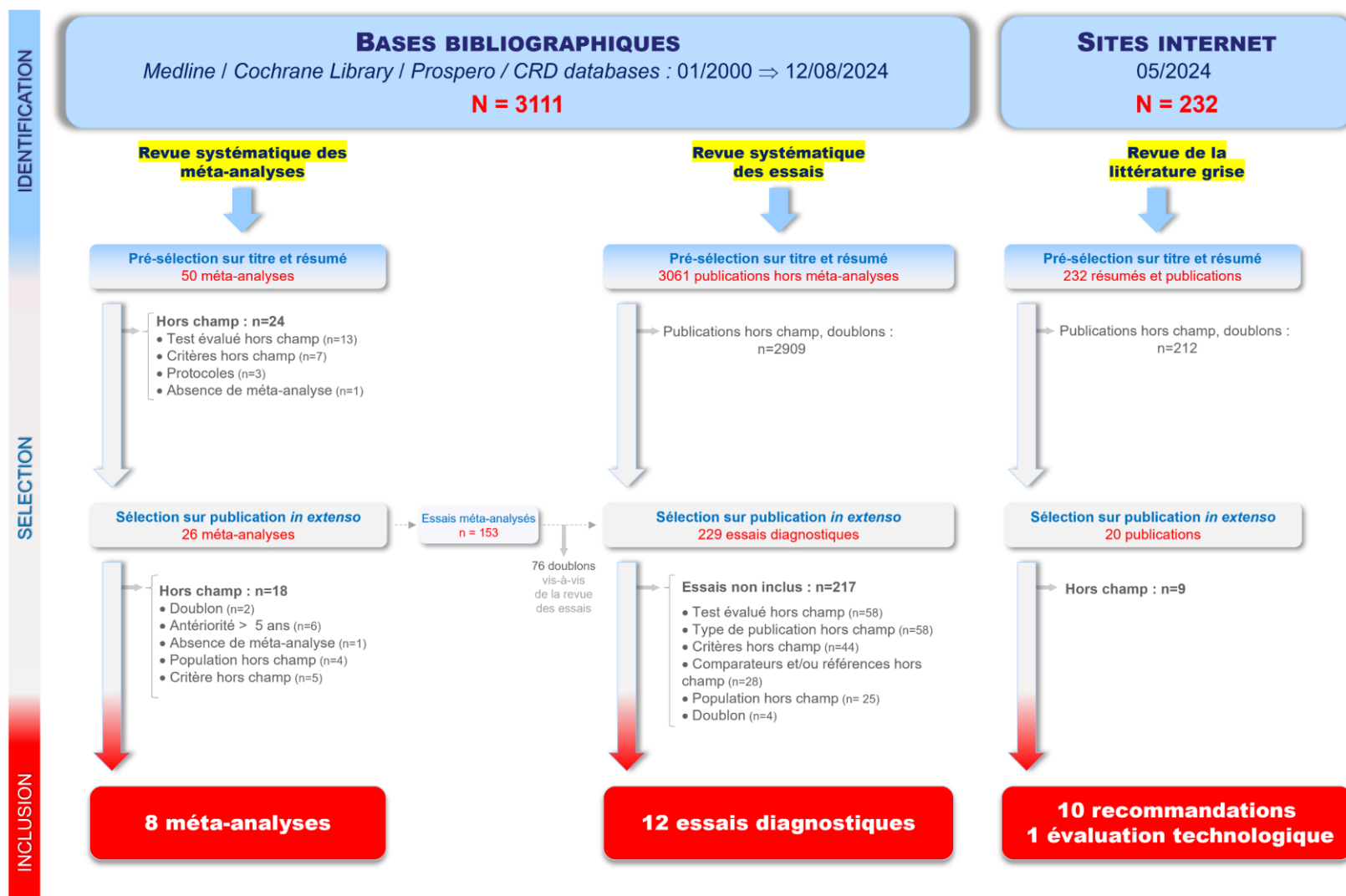


Figure 4. Intérêt de l'ECUS après IRM (indic 1) ou scanner multiphasique (indic 2) ne concluant pas à un CHC typique, sélection bibliographique.

3.3. Revue systématique des méta-analyses publiées

3.3.1. Méthode

- Cette "umbrella review" résume les résultats des MA⁵⁷ publiées ayant estimé les capacités de l'ECUS à caractériser les CHC auprès de sujets à surrisque de CHC⁵⁸. Les *PRIOR Statement*⁵⁹ (67) et les recommandations de la *Cochrane* y ont été appliqués (68).
- **Sélection** : ont été ainsi incluses à partir de la recherche générale i) les MA publiées dont la fin de recherche bibliographique date de moins de 5 ans⁶⁰ ii) ayant estimé les capacités de caractérisation des CHC par ECUS auprès de sujets à surrisque (cirrhose, antécédent de CHC, hépatite chronique virale B).
- **Critères évalués** : sensibilité/spécificité de l'ECUS à caractériser les CHC supra-centimétriques à partir des critères *LI-RADS* ou *EASL* (CHC typique vs non CHC typique), en se référant à une analyse histologique ou à des examens d'imagerie multiphasique.
- **Extraction** : les méthodes, données épidémio-cliniques, descriptions lésionnelles et performances méta-analysées ont fait l'objet d'une double extraction à partir de formulaires standardisés.
- **Validité** : la validité médicale (applicabilité) et méthodologique (risque de biais) des MA sélectionnées a été évaluée à partir des critères *ROBIS*⁶¹ adaptés au contexte évalué (70) (annexe 2).
- **Méthodes statistiques** : les estimations de chaque méta-analyse ont été reprises sans amalgame.

3.3.2. Résultats

► Sélection bibliographique

- Huit MA parmi 50 ont été sélectionnées (tableau 2, figure 4). Toutes ont été publiées de 2020 à 2022, l'une par la *Cochrane* (Fraquelli *et al.*, (71)) et les sept autres par des équipes asiatiques (72-78).
- Ces MA font état de critères d'inclusion proches mais peu explicites qui les ont conduites à des sélections divergentes (*cf.* validité) : elles ont en effet réuni 42 essais dont près de 60 % n'ont été inclus que par l'une d'elles (26/42 essais, tableau 2). Leur examen détaillé montre que plus de la moitié des essais de deux de ces MA sont redondants avec ceux des autres (Son *et al.*, Shin *et al.*, figure 5) ; une analyse approfondie a alors permis de constater qu'aucune de ces deux MA ne rapportaient d'essais qui n'aient pas été identifiés par les autres MA ; ces deux MA ont par conséquent été exclues. Cette démarche réduit la redondance d'inclusion entre MA sans la corriger complètement (six des 42 essais réunis ($\approx 15\%$) ont en effet été pris en compte par plus de la moitié des 6 MA restantes). L'objectif de cette *umbrella review* étant de dresser un état des lieux des connaissances acquises (*evidence map*), il a été décidé de ne pas procéder à une nouvelle MA unique de ces résultats mais plutôt de rapporter les estimations issues de chacune des six MA retenues, sous les réserves de redondance mentionnées.

⁵⁷ Face à la multitude de méta-analyses publiées et pour éclairer au mieux ce rapport, cette *umbrella review* élargit le questionnement évalué en ciblant toute estimation émise quelle que soit la ligne de mise en œuvre de l'ECUS (1^{ère} ou 2^e).

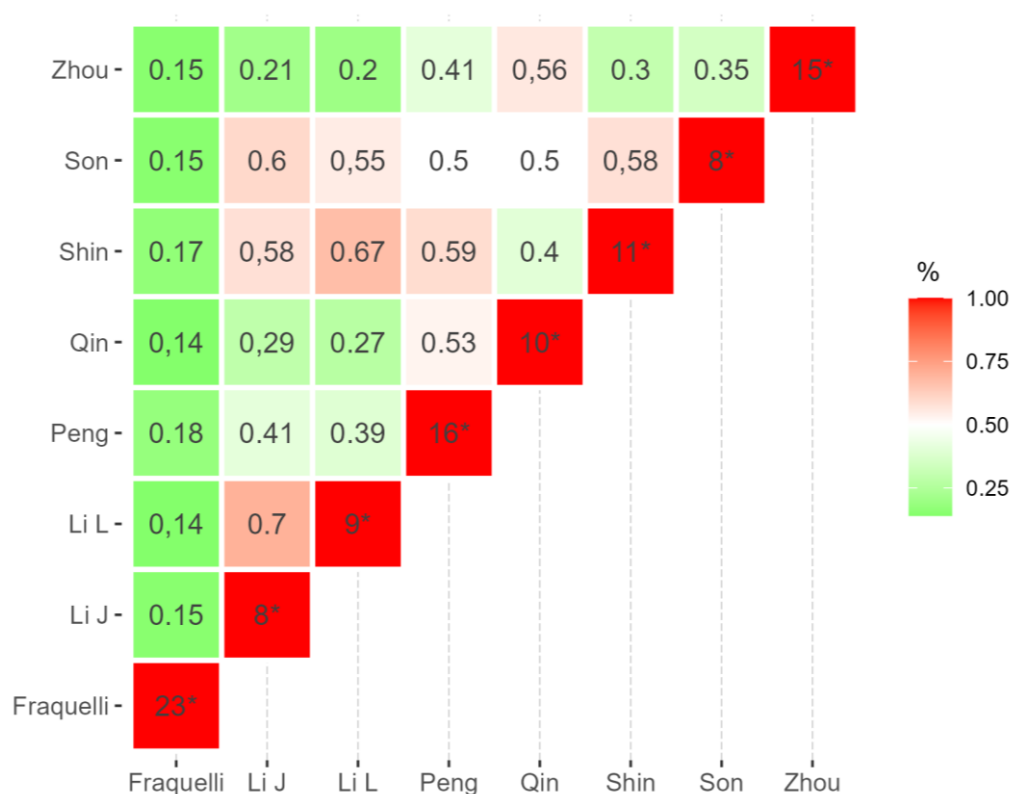
⁵⁸ Sujets présentant une fibrose sévère (F3), une cirrhose (F4) (AFEF, 2020 ; *EASL*, 2018), une hépatite chronique virale B ou un antécédent de CHC (ACR, 2017, conditions d'applications des critères ECUS *LI-RADS*).

⁵⁹ *Preferred reporting items for overviews of reviews statement (PRIOR)*.

⁶⁰ Fin de période de recherche bibliographique postérieure au 01/01/2018.

⁶¹ *Risk of bias in systematic reviews (ROBIS)* ; critères ponctuellement précisés par ceux d'AMSTAR-2 (69)).

Figure 5. Matrice de redondance⁶² de sélection d'essais entre MA incluses (logiciel R v.4.3.2).



* : nombre d'essais inclus

► Contexte épidémio-clinique et technique des méta-analyses retenues

- Les MA retenues ont réuni 4 215 à 7 234 nodules suspects de CHC (tableau 2) :
 - ces nodules ont été détectés auprès d'adultes (âge moyen/essai : 51-70 ans) pour tout ou partie à surrisque de CHC (cirrhose, hépatite virale B, antécédent de CHC) et dans des circonstances le plus souvent non détaillées⁶³ ;
 - le diamètre moyen de ces nodules, inconstamment décrit, variait de 1,6 à 5,2 cm⁶⁴ ;
 - près de 75 % des nodules réunis semblaient impliquer un CHC⁶⁵, dans moins de 10 % des cas une autre lésion maligne (précision issue de 3/6 MA) et pour le reste une lésion bénigne.
- Ces MA n'ont majoritairement pas détaillé les caractéristiques techniques des modalités d'ECUS et des références d'imagerie prises en compte dans les essais *princeps* (bienfondé de méta-analyse ?) (72 , 73, 75, 78).

⁶² "Corrected covered area (CCA)" (79-81) ; 0,5 indique que la moitié des essais réunis par les 2 méta-analyses comparées ont été pris en compte par chacune d'elles ; il s'agit donc de la part d'essais redondants entre MA dans chaque comparaison 2 à 2 présentée dans la matrice.

⁶³ 5/6 MA n'ont pas précisé les facteurs de risque de CHC pris en compte (population cible ?) (71, 72, 74, 75, 78).

⁶⁴ Variabilité inter-essais ; précision issue de 4 MA (71-74).

⁶⁵ % moyens précisés par 5/6 MA ; étendue : 69-88 %.

Tableau 2. Principales caractéristiques des méta-analyses sélectionnées⁶⁶ (validité analysée à partir des critères ROBIS⁶⁷ ; GOfER⁶⁸ réalisé avec R v.4.3.2).

META-ANALYSES			VALIDITE			DONNEES SOURCE				ESTIMATIONS PRODUITES		
AUTEURS	ANNÉE	PAYS	RISQUE BIAIS	RÉSERVES APPLIC.	RISQUE OBSO.	ESSAIS (N=)	PATIENTS /LÉSIONS	EFFECTIF (N=)	CHC %	CRITÈRES DE CHC	SENSIBILITÉ IC 95%	SPÉCIFICITÉ IC 95%
Fraquelli M	2022		✗	✗	?	23		6 546	69	Mixte	0.78 [0,69-0,84]	0.94 [0,89-0,97]
Li L	2021		✗	✗	?	9		5 179	74	LI-RADS 5	0.69 [0,64-0,74]	0.93 [0,87-0,97]
Li J	2021		✗	✗	?	8		4 215	88	LI-RADS 5	0.71 [0,69-0,72]	0.88 [0,85-0,91]
Peng J	2022		✗	✗	?	16		7 072	NA	LI-RADS 5	0.72 [0,70-0,73]	0.92 [0,91-0,93]
Qin Z	2022		✗	✗	?	10		6 124	73	LI-RADS 5	0.76 [0,70-0,81]	0.95 [0,91-0,97]
Zhou Y	2022		✗	✗	✗	15		7 234	74	LI-RADS 5	0.73 [0,67-0,78]	0.92 [0,86-0,95]

Auteurs internationaux Risque ou réserve : faible / incertain ou modéré / élevé Applicabilité (applic)), obsolescence (obso.), CHC (carcinome hépatocellulaire), non applicable (NA).

⁶⁶ Sont rapportées ici par transparence les caractéristiques des deux méta-analyses exclues : Shin *et al.* (2020, Corée, risque élevé de biais), 11 essais, n=5 535, 72 % de CHC, estimations *per* lésions LI-RADS 5, Se ECUS = 0,69 [0,64-0,73], Sp ECUS =0,92 [0,83-0,96] ; Son *et al.* (2020, Corée, risque élevé de biais), 8 essais, n=5 428, 69 % de CHC, estimations *per* lésions LI-RADS 5, Se ECUS = 0,73 [0,65-0,79], Sp ECUS =0,95 [0,91-0,97].

⁶⁷ Risk of bias in systematic reviews (ROBIS; Whiting *et al.*, J Clin Epidemiol, 2016 (70)).

⁶⁸ Graphical Overview for Evidence Reviews (GOfER).

► Validité des faits réunis

• **Validité des méta-analyses (ROBIS).** Au-delà de leur contexte imprécis (*cf. supra*), les MA retenues présentent toutes (annexe 2) :

- un risque élevé de biais en 1^{er} lieu⁶⁹ de sélection d'essais⁷⁰ ;
- des réserves majeures d'applicabilité liées notamment ⁷¹ au fait qu'elles ont quasi-exclusivement évalué l'ECUS comme 1^{ère} ligne de caractérisation et non comme complément à l'IRM ou au scanner ne concluant pas à un CHC typique comme le cible ce rapport⁷² ;
- un risque modéré d'obsolescence (arrêt de recherche bibliographique > 1,5 à 3 ans⁷³).

• **Validité des essais *princeps* (QUADAS-2).** Les MA ont associé une majorité de leurs essais⁷⁴ à un risque incertain à élevé de biais de sélection⁷⁵, d'incorporation⁷⁶ ou de vérification⁷⁷. Les standards de référence utilisés dans ces essais ont variablement impliqué des analyses histologiques seules ou associées (référence composite) à des examens d'imagerie selon des modalités le plus souvent non détaillées (imagerie multiphasique ? IRM ou scanner ?). Le choix du standard de référence pourrait ne pas être neutre : certaines analyses exploratoires mises en œuvre dans ces MA ont en effet montré que le recours exclusif à une analyse histologique pourrait conduire à des estimations moindres de performances d'ECUS⁷⁸.

• **Niveau d'évidence des faits réunis.** Les auteurs ont considéré que les estimations de leurs MA devaient être perçues comme incertaines en raison des réserves majeures associées aux essais sur lesquels elles reposent. La *Cochrane* a associé les estimations de sa MA à un niveau d'évidence faible à très faible (71). Une majorité des auteurs a alors conclu à la nécessité d'essais complémentaires notamment prospectifs, multicentriques et dûment détaillés afin de pouvoir explorer au mieux la forte hétérogénéité inter-essais observée mais aussi pour améliorer la précision des estimations de spécificité d'ECUS⁷⁹ (72, 74, 78).

⁶⁹ Autres facteurs de risque élevé de biais identifiés : méthodes statistiques de méta-analyse inadéquates (en l'espèce, méta-analyse univariée des sensibilités/spécificités d'ECUS, 2/6 MA) (72, 74) ; méta-analyse non structurée en fonction des risques hétérogènes de biais des essais inclus (2/6 MA) (74, 75).

⁷⁰ 2/6 MA ne mentionnent aucun protocole (72, 74) ; seul l'un des protocoles mentionnés a été en outre explicitement formulé mais il a été amendé sans justification (71) ; critères d'inclusion d'essais non explicites (5/6 MA (72-75, 78)) ; équations de recherche improprement formulées (2/6 MA (74, 75)) ; modification des critères d'inclusion prévus au protocole (1/6 MA (71)). Ces risques se doublent pour 4/6 MA par une absence de description des caractéristiques clés des schémas d'essais, de leurs sujets, des modalités d'ECUS et des références d'imagerie (légitimité de méta-analyse ?).

⁷¹ 5/6 MA n'ont pas précisé les facteurs de risque de CHC pris en compte (population cible ?) (71, 72, 74, 75, 78) ; 4/6 MA n'ont en outre pas précisé les modalités d'imagerie de référence prises en compte (pratiques cibles ?) (72, 73, 75, 78).

⁷² Seule la MA de la collaboration *Cochrane* évoque une analyse en sous-groupe non détaillée qui aurait permis d'estimer l'intérêt de l'ECUS comme complément à l'IRM ou au scanner multiphasique non concluant (*cf. p. 26*).

⁷³ De nombreuses publications ont été émises au cours des dernières années, en raison notamment de l'actualisation en 2017 des critères *LI-RADS* pour l'ECUS (52) ; il existe par conséquent un risque modéré pour que les MA incluses n'aient pas tenu compte d'essais pertinents récemment publiés (risque d'obsolescence).

⁷⁴ Pour les MA détaillant cette analyse par essai et non par domaine du *QUADAS-2* soit 3/6 MA ayant associé en moyenne les deux tiers des essais qu'elles ont inclus à un risque élevé de biais (71, 73, 74).

⁷⁵ Motifs invoqués : inclusion de sujets non consécutifs ; essais de type cas-témoins ; exclusion inappropriée de sujets de l'analyse ; modalités méthodologiques non explicites.

⁷⁶ Prise en compte des résultats d'ECUS (test index) dans la caractérisation de référence.

⁷⁷ Motifs invoqués : « références suboptimales », vérification différentielle ou références non détaillées ; délai incertain entre ECUS et références ; absence d'interprétation en insu des examens de référence.

⁷⁸ *Fraquelli et al.* n'ont objectivé aucune influence significative de la référence utilisée sur le niveau de performances d'ECUS ; les autres MA ont fait état de spécificités d'ECUS significativement moindres lors de référence histologique exclusive, l'une d'elles ayant également observé de moindres sensibilités d'ECUS lors de référence histologique exclusive (78).

⁷⁹ Plusieurs MA ont souligné que les essais disponibles ont inclus une majorité de CHC et donc une minorité de lésions non-CHC, liant alors les spécificités à des effectifs limités ce qui est source d'estimations imprécises.

► Principales estimations issues des MA identifiées

• Les MA identifiées sont associées à des réserves majeures de validité et ne répondent qu'imprécisément et indirectement aux questionnements de ce rapport : elles ne sont donc rapportées ici que de manière synthétique, leurs estimations n'étant qu'indicatives.

• **ECUS de 1^{ère} ligne.** S'appuyant sur les critères *LI-RADS*⁸⁰ (*LR-5*⁸¹), les MA identifiées ont estimé que l'ECUS en 1^{ère} ligne pourrait présenter en moyenne une sensibilité modérée (0,69-0,78) et une spécificité élevée mais imparfaite (0,88-0,95) pour caractériser les CHC (figure 6). Ces MA n'ont en revanche pas précisé si les CHC non reconnus comme tels à l'ECUS correspondaient à des types indéterminés ou à des faux-négatifs d'ECUS : les conséquences médicales de la sensibilité imparfaite d'ECUS ne peuvent par conséquent pas être appréhendées à partir de ces publications⁸².

• **ECUS de 2^e ligne.** Seule la MA conduite par Fraquelli *et al.* sous l'égide de la *Cochrane* a fait état en annexe de sa publication d'une analyse secondaire non détaillée d'un sous-groupe de six essais⁸³ l'ayant conduite à estimer que l'ECUS pourrait présenter en moyenne une sensibilité de 0,81 [0,67-0,89] et une spécificité de 0,94 [0,77-0,95] pour caractériser les CHC après IRM ou scanner « non diagnostiques » (71). Ces estimations qui semblent de prime abord répondre en partie au questionnement de ce rapport sont en réalité soumises à quatre réserves majeures qui ne permettent pas de les considérer comme valides et pertinentes :

- ces estimations indiquent en effet ne cibler que des lésions de plus de 2 cm⁸⁴ alors que ce rapport cible toute lésion tumorale supra-centimétrique indéterminée à l'IRM ou au scanner ;
- elles amalgament des populations avec et sans surrisque de CHC contrairement aux sujets uniquement à surrisque ciblés par ce rapport conformément aux recommandations en vigueur et aux conditions d'application des critères *LI-RADS* et *EASL* ; Fraquelli *et al.* ont en effet amendé sans justification leur protocole pour pouvoir inclure ces populations mixtes⁸⁵ ;
- les estimations de cette MA ne ciblent en outre pas un positionnement diagnostique explicite d'ECUS ; de manière confuse, cette MA précise en effet avoir ciblé, après IRM ou scanner, les « lésions de plus de 2 cm non diagnostiquées » en les opposant aux « lésions indéterminées > 1 cm ou de 1-2 cm sans marqueurs diagnostiques typiques » pour lesquelles elle présente l'ECUS comme non envisagée (contrairement au contexte ciblé par ce rapport) ;
- ces estimations impliquent enfin des examens d'ECUS réalisés à partir de produit de contraste non distribués en France et non strictement vasculaires⁸⁶ et pour lesquels les critères *LI-RADS* ne doivent pas être appliqués (52).

⁸⁰ Seuls Fraquelli *et al.* ont amalgamé des essais utilisant des critères *LI-RADS* et des critères autres.

⁸¹ Une MA de van der Pol *et al.* a montré que chaque critère majeur *LI-RADS* 5 ECUS est associé de façon indépendante au risque de CHC, justifiant ainsi leur association (hypervascularisation artérielle, OR=7,3 [4,6-11,5] ; lavage tardif (> 60s) et modéré : OR=4,1 [2,6-6,6] ; nodule > 20 mm, OR=1,6 [1,04-2,5] (6 essais, 853 lésions) (82)).

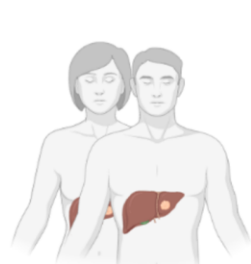
⁸² L'absence de caractérisation certaine à l'ECUS (lésion indéterminée) pourrait motiver des explorations complémentaires évitant ainsi l'omission d'un CHC. A l'inverse, les CHC caractérisés à tort au travers d'un autre type lésionnel pourraient ne pas être soumis à d'autres examens ; cette erreur pourrait alors être source de défaut ou de retard de traitement approprié.

⁸³ Essais et effectifs impliqués non précisés par Fraquelli *et al.*

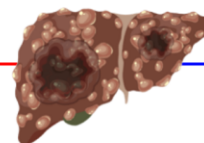
⁸⁴ Précision apportée par l'algorithme de prise en charge évalué par Fraquelli *et al.* (cf. figure 2 de la publication).

⁸⁵ Contrairement aux conditions prévues au protocole et sans justification, Fraquelli *et al.* ont élargi l'inclusion de sujets avec hépatopathie chronique avancée à celle de sujets avec toute hépatopathie chronique quelle qu'en soit la gravité (= population hors champ de ce rapport) ; l'essai le plus large sélectionné dans cette MA n'incluait ainsi que 35 % de sujets avec hépatopathie chronique avancée (n=1 335 (83), essai regroupant à lui seul le 1/3 de l'effectif total de MA)).

⁸⁶ 7/23 essais inclus par Fraquelli *et al.* impliquent un produit de contraste non ciblé par ce rapport (*Sonazoid* ou *Levovist*).



Echographie de contraste



CHC typiques
(LI-RADS 5)

Lésions autre
(CHC non typiques, autres lésions malignes,
lésions bénignes...)

Méta-analyses

Sensibilité (Se)

Se

IC 95 %

Spécificité (Sp)

Sp

IC 95 %

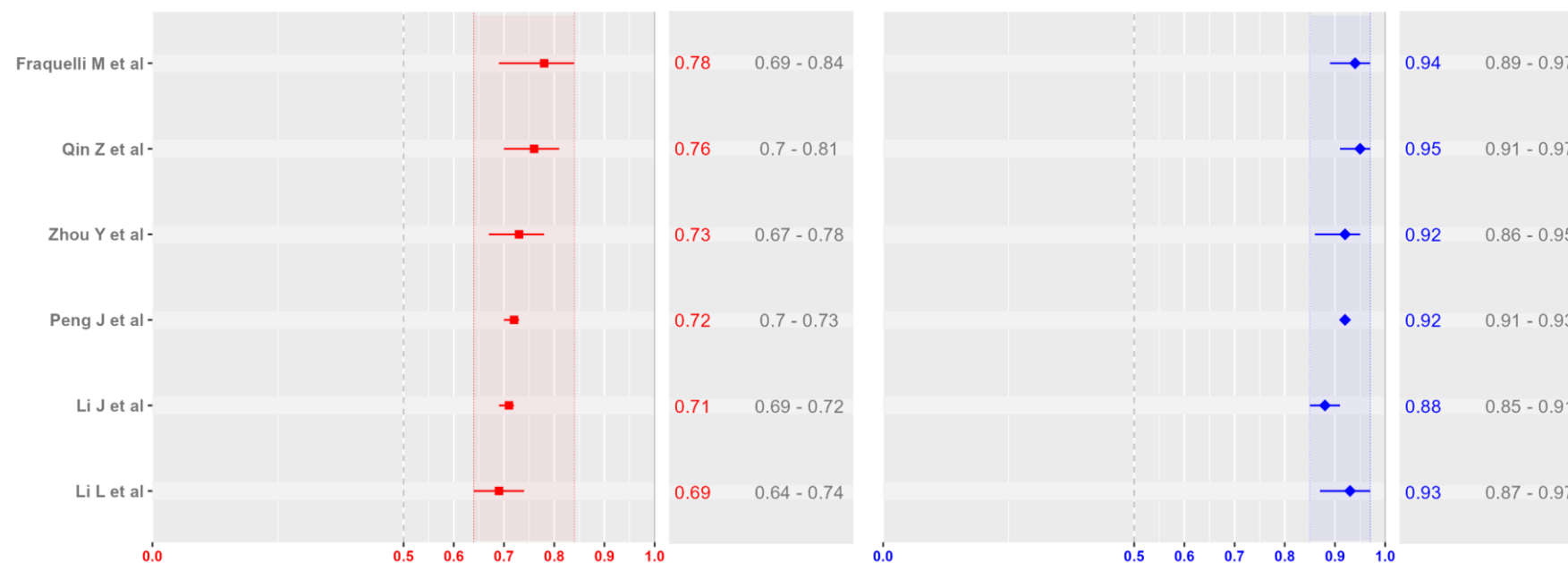


Figure 6. Forest plot des sensibilités et spécificités de caractérisation des CHC par ECUS de 1^{ère} ligne et à partir des critères LR-5 (LI-RADS) ; estimations moyennes issues des six méta-analyses sélectionnées dans ce rapport (logiciels R v.4.3.2 & Biorender).

3.3.3. Conclusions

- Les méta-analyses actualisées au cours des cinq dernières années ont estimé les capacités de caractérisation des CHC par ECUS à partir des critères *LI-RADS* de l'*American College of Radiology* (critères *LR-5*, 2017 (52)). Toutes ces méta-analyses sont associées à des réserves majeures de validité qui tiennent à leur risque élevé de biais de sélection d'essais ainsi qu'à leurs sélections effectivement divergentes. Aucune de ces méta-analyses n'a au demeurant procédé à une estimation valide et pertinente des performances d'ECUS de 2^e ligne comme le ciblent les recommandations françaises en vigueur ainsi que ce rapport (7). Ces méta-analyses ont en revanche estimé le niveau de performance d'ECUS de 1^{ère} ligne ; elles n'apportent ainsi qu'un éclairage indirect à cette évaluation ; les critères de CHC à l'IRM/scanner et à l'ECUS étant proches, il est en effet attendu que les caractéristiques rendant certains CHC atypiques à l'IRM ou au scanner initial puissent exercer une influence significative et péjorative sur le niveau de performance d'ECUS de 2^e ligne (diminution vraisemblable des performances dans une amplitude restant à préciser) ; les performances d'ECUS de 1^{ère} ligne ne peuvent donc pas être transposées sans de nombreuses réserves et incertitudes à celles de 2^{ème} ligne.

- L'ensemble de ces limites analysées au travers des critères énoncés par un consensus international récent⁸⁷ a conduit à estimer qu'une nouvelle méta-analyse *ad hoc* était nécessaire pour répondre aussi directement et explicitement que possible aux questionnements soulevés par ce rapport (*BMJ*, 2020 (84) ; cf. annexe 2). Cette nouvelle méta-analyse menée par la HAS fait l'objet de la partie suivante de ce rapport.

⁸⁷ "When to replicate systematic reviews of interventions: consensus checklist", Tugwell et al. (*BMJ*, 2020).

3.4. Revue systématique et méta-analyse des essais publiés

3.4.1. Questionnements à évaluer : rappel

Si une ECUS est mise en œuvre chez un adulte à haut risque (cirrhose) présentant un nodule tumoral ≥ 1 cm non caractérisé en CHC typique par une IRM avec PDC gadoliné ou par un scanner avec PDC iodé :

- 1) Améliore-t-elle la sensibilité de caractérisation des CHC sans induire un excès de faux-positifs ? ($\Rightarrow$ ECUS : modalité d'imagerie pertinente ?)
- 2) Ses performances sont-elles similaires ou supérieures à celles des autres alternatives d'imagerie ? ($\Rightarrow$ ECUS : meilleure alternative d'imagerie ?)

3.4.2. Méthode

► Standards internationaux appliqués

• En l'absence de méta-analyse répondant aux questionnements évalués, la HAS a réalisé cette synthèse en appliquant les standards internationaux publiés par **PRISMA-DTA**⁸⁸ (85, 86) (annexe 3), par le **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy** (87-99), par le **QUADAS-2**⁸⁹ (100), par **GRADE** (95, 98, 100-106) et par **EunetHTA**⁹⁰ (107).

► Modalité de recherche bibliographique

• La recherche bibliographique générale (p 20-21) a été optimisée dans cette partie en consultant en plus :

- 77 essais complémentaires⁹¹ inclus par les méta-analyses examinées *in extenso* (figure 4) ;
- les essais cités par les recommandations professionnelles analysées (cf. partie 8) ;
- les essais d'une revue systématique récente ayant recensé les publications s'appuyant sur les critères **LI-RADS** (Cannella et al., *Hepatology*, 2023 (108)) ;
- les registres d'essais en cours⁹² ;
- les présentations récentes en congrès⁹³ ;
- et les experts associés à cette évaluation.

⁸⁸ Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies (PRISMA-DTA).

⁸⁹ Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies v2 (QUADAS- 2).

⁹⁰ European Network for Health Technology Assessment (EunetHTA ; réseau d'agences européennes d'évaluation).

⁹¹ Essais non initialement présélectionnés par la recherche menée par la HAS.

⁹² ClinicalTrials.gov (10/2023 ; condition : *hepatocellular carcinoma* ; intervention : *contrast-enhanced ultrasound* ; n=41).

⁹³ EASL Liver cancer summit 2023 ("HCC", n=119) ; ESGAR 2023 ("HCC", n=26) ; AFEF 2023 (carcinome, CHC, écho, n=29).

► Critères de sélection bibliographique

- Les essais répondant aux critères suivants ont été inclus⁹⁴ :

Schémas cibles	<i>Essai diagnostique de type transversal⁹⁵ ou cohorte⁹⁶.</i>
Population cible	<i>Adultes à surrisque de CHC⁹⁷ ayant été inclus pour la caractérisation d'un ou plusieurs nodules tumoraux hépatiques ≥ 1 cm⁹⁸.</i>
Examen évalué	<i>ECUS impliquant un agent de contraste de 2^e génération⁹⁹, interprétée sans assistance informatique à partir d'une analyse morphologique bidimensionnelle des trois phases vasculaires¹⁰⁰ et selon les critères de CHC typiques de l'EASL ou de l'ACR.</i>
Critères	<i>Sensibilité/spécificité de caractérisation des CHC exprimées¹⁰¹ pour les lésions non caractérisées en CHC typiques à l'IRM (Indic1) ou au scanner multiphasique (Indic2).</i>
Référence	<i>Vérification¹⁰² par analyse histologique et/ou par imagerie en coupe multiphasique.</i>

► Traitement des données publiées

- **Extraction** : les méthodes, données épidémio-cliniques, descriptions lésionnelles et estimations des essais ont fait l'objet d'une double extraction à partir de formulaires standardisés.
- **Validité** : la validité méthodologique (validité interne (risque de biais)), clinique et technique des essais (validité externe (applicabilité)) a été appréciée en adaptant le QUADAS-2 au contexte de cette évaluation ; chaque essai a ainsi été associé à des réserves faibles, incertaines ou fortes de validité.

► Critères diagnostiques évalués

Critère principal : sensibilité (CHC) et spécificité (non CHC) d'ECUS exprimées auprès des lésions non caractérisées en CHC typiques¹⁰³ à l'IRM (Indic1) ou au scanner multiphasique (Indic2), à partir des critères de l'EASL ou de l'ACR¹⁰⁴ (CEUS LI-RADS), en se référant à une analyse histologique ou à une imagerie multiphasique¹⁰⁵ (référence composite et imparfaite), en distinguant l'examen de 1^{ère} ligne impliqué (IRM vs scanner) et en priorisant si possible¹⁰⁶ les essais à faible réserve de validité.

⁹⁴ Processus de sélection bibliographique dupliqué pour en optimiser l'exactitude ; critères conformes au cadrage publié.

⁹⁵ Essai transversal ('cross-sectional study', 'one-gate study', 'one-group test accuracy study') : essai ayant procédé à une inclusion de sujets 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 (ECUS) et par le(s) test(s) de référence.

⁹⁶ Type lésionnel de référence défini à l'issue d'un suivi des sujets (autres critères superposables à ceux d'un essai transversal).

⁹⁷ > 90 % des sujets présentant un facteur de risque de CHC conforme à ceux énoncés par les recommandations LI-RADS.

⁹⁸ Nodules supra-centimétriques > 85 % des lésions ; nodules détectés par un examen d'imagerie (échographie, IRM ou scanner) quel qu'en soit le contexte (dépistage (surveillance de cirrhose), diagnostic (sujet symptomatique) ou détection fortuite).

⁹⁹ Non-inclusion des publications liées aux agents de 1^{ère} génération (Levovist® notamment) (109).

¹⁰⁰ Non-inclusion des essais tenant compte de la phase post-vasculaire après Sonazoid® (agent non autorisé en France).

¹⁰¹ Ou résultats publiés dans l'essai permettant de reconstituer les tableaux de contingence correspondants.

¹⁰² > 90 % des lésions prises en compte dans les estimations diagnostiques ayant fait l'objet d'une vérification par une référence.

¹⁰³ Ce qui correspond aux examens « négatifs » de 1^{ère} ligne (incluant vrais et faux-négatifs d'IRM et de scanner).

¹⁰⁴ Hypervascularisation artérielle puis lavage modéré tardif (> 60 s (EASL)) ni en cible, ni périphérique discontinu (LI-RADS).

¹⁰⁵ Pour Indic1 : scanner multiphasique avec PDC iodé pour les CHC supra-centimétriques typiques ; pour Indic2 : IRM avec PDC gadoliné extracellulaire pour les CHC supra-centimétriques typiques.

¹⁰⁶ Priorisation possible si > 3 essais de ce type disponible ; dans le cas contraire, analyse conduite sans ces critères distinctifs.

• **Analyses secondaires** : deux analyses de sensibilité ont été planifiées afin de tester l'influence des essais *i)* à réserve incertaine à forte de validité ou *ii)* ayant amalgamé les examens indéterminés d'IRM et de scanner initial¹⁰⁷.

• **Méthodes statistiques** : les sensibilités (Se) et spécificités (Sp) d'ECUS ont été méta-analysées sur données agrégées¹⁰⁸ par méthode hiérarchique bivariée selon deux modèles à effets aléatoires¹⁰⁹ dont la cohérence a été vérifiée¹¹⁰ (logiciel *R* v.4.3.2) ; conformément à la méthode *GRADE*, la précision et l'hétérogénéité des estimations de méta-analyse ont été appréciées selon des seuils prédéfinis¹¹¹ à partir de l'étendue des intervalles de précision et prédiction associés (annexe 3) ; l'influence de l'ajout d'une modalité de 2^e ligne a été explorée par méta-régression bivariée (*GLMM*) avec et sans hypothèse d'égalité des variances des effets aléatoires et par un test de rapport de vraisemblance (χ^2 , $p < 0,05$) (96).

Critères secondaires :

• **Critères** :

- sensibilité (CHC) et spécificité (non CHC) de l'IRM et du scanner multiphasique de 1^{ère} ligne ;
- Se/Sp des couples¹¹² IRM $\pm$ ECUS, IRM $\pm$ scanner, scanner $\pm$ ECUS et scanner $\pm$ IRM ;
- profil lésionnel des CHC omis par ECUS (localisation, diamètre, critère majeur manquant (rehaussement ou lavage ?)) ;
- nature lésionnelle des faux-positifs d'ECUS.

• **Méthodes statistiques** : identiques à celles décrites ci-dessus.

► Analyses exploratoires

• **Méta-analyses cumulatives** : l'influence des publications successives sur les sensibilités/spécificités d'IRM $\pm$ ECUS et de scanner $\pm$ ECUS a été évaluée par méta-analyse cumulative progressive et chronologique des publications identifiées¹¹³.

• **Exploration du risque de "biais de publication"** : l'influence de la taille des essais sur le niveau de performance diagnostique des modalités d'imagerie a été explorée par *funnel plot* et test de régression de *Deeks* ($p < 0,05$) (95, 110).

¹⁰⁷ Influence évaluée au prorata de la part d'examen impliquant la modalité considérée (IRM vs scanner) dans l'essai publié.

¹⁰⁸ Données publiées ou reconstituées à partir des informations publiées dans l'essai concerné.

¹⁰⁹ Modélisation des *logit* des Se et Sp par une loi normale bivariée (*mada*, v 0.5.11) ou binomiale bivariée (*lme4*, v 1.1-34, modèle linéaire généralisé à effets mixtes ajusté par maximum de vraisemblance (*GLMM*), modèle privilégié si convergent).

¹¹⁰ Les estimations issues des deux modèles ont été jugées cohérentes en cas de différences $\leq 0,05$.

¹¹¹ Réserve faible/importante/majeure : étendue de l'intervalle de précision sous-tendant un changement potentiel de classement de $< 10\%$ / $10-20\%$ / $> 20\%$ des sujets testés ; hétérogénéité faible/modérée/élevée/majeure : étendue de l'intervalle de prédiction $< 0,1$ / $0,1-0,25$ / $0,25-0,50$ / $> 0,50$ (annexe 3).

¹¹² En appliquant les performances de 2^e ligne qu'auprès des lésions non caractérisées en CHC typique en 1^{ère} ligne.

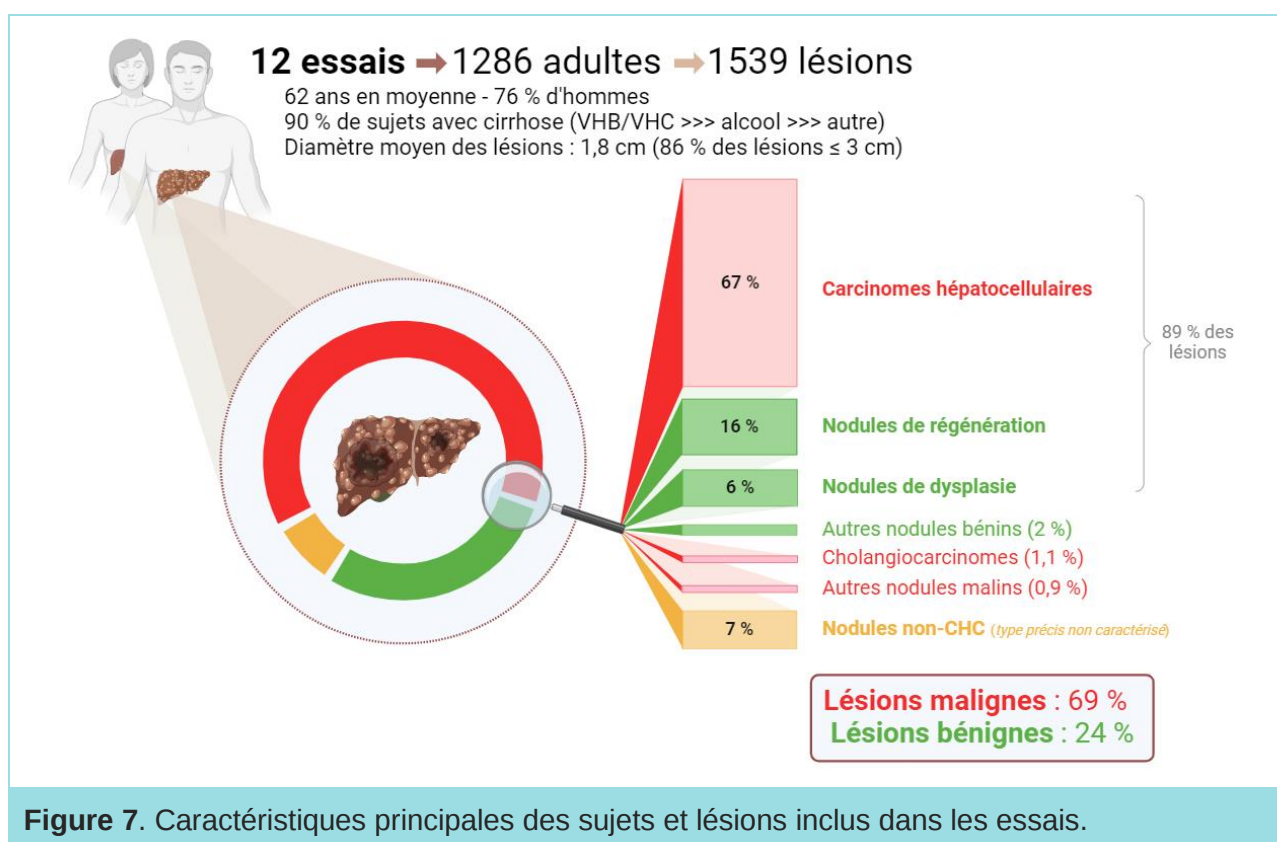
¹¹³ La 1^{ère} méta-analyse a été conduite à partir des trois premiers essais publiés (essais les plus anciens) ; chaque essai publié ultérieurement a alors été pris en compte en conduisant une nouvelle méta-analyse l'y ajoutant aux essais précédemment publiés ; cette démarche vise à évaluer la stabilité des sensibilités/spécificités méta-analysées.

3.4.3. Résultats

3.4.3.1. Essais sélectionnés

Douze essais diagnostiques dont deux transversaux et dix cohortes¹¹⁴ ont été sélectionnés parmi 3 111 publications examinées (tableaux 3-4, figure 7 ; liste des essais non inclus en annexe 3) (111, 113, 115, 117-125). Ces essais majoritairement monocentriques¹¹⁵ (10/12) ont été conduits principalement en Europe (7/12) en centre expert hospitalo-universitaire. Parmi eux figure un essai multicentrique français issu d'un PHRC¹¹⁶ et ayant colligé près du tiers de l'ensemble des lésions (Aubé *et al.* (2017) (119)).

► Contexte des essais



• **Profil épidémioclinique des sujets** : les essais sélectionnés ont réuni 1 286 adultes âgés en moyenne de 62 ans, de sexe masculin pour les trois quarts et tous à « surrisque de CHC ». Près de 90 % d'entre eux présentaient une cirrhose¹¹⁷ (*Child-Pugh A ou B*) en 1^{er} lieu d'origine virale (≈ 67 % de l'effectif global) et en moindre mesure liée à l'alcool (≈ 21 % ; figure 7, tableau 3). Ces sujets ont été inclus dans le but de caractériser des nodules tumoraux ayant été détectés durant une procédure de surveillance par échographie abdominale (8/12 essais (111, 113, 120-125)) ou plus largement par

¹¹⁴ 12 essais impliquant 15 publications, certains essais ayant fait l'objet de plusieurs publications (Khalili *et al.* (111, 112), Leoni *et al.* (113, 114) et Zhou *et al.* (115, 116)).

¹¹⁵ Deux essais multicentriques : Aubé *et al.* (14 centres) et Manini *et al.* (4 centres).

¹¹⁶ 14 centres impliqués ; essai conduit dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC, 2008-01).

¹¹⁷ Près de 10 % des sujets présentaient un antécédent de CHC (5 % en médiane par essai (10/12 essais)) ; le profil de concentration sérique d'alpha-fœtoprotéine des sujets ne peut pas être précisé faute de descriptions suffisantes publiées.

échographie, IRM ou scanner (2/12 essais (115, 119)). Deux essais ont procédé à une sélection plus restrictive de sujets ne présentant que des nodules indéterminés à l'IRM ou au scanner (117, 118). En définitive, les douze essais sélectionnés ont réuni 1 539 nodules tumoraux isolés dans au moins 80 % des cas et mesurant 1-3 cm de diamètre dans près de 85 % des cas. A l'issue des examens de référence, ces lésions ont été caractérisées en CHC dans près de 70 % des cas¹¹⁸, en nodules malins autres que CHC dans 2 % des cas¹¹⁹ et en nodules bénins dans près de 25 % des cas¹²⁰.

Les essais identifiés ont estimé les performances d'ECUS auprès de sujets cirrhotiques présentant une probabilité pré-test élevée à très élevée ($\approx 0,7$) de CHC de « petite taille » (1 à 3 cm).

• **Examens d'ECUS** : les examens d'ECUS ont été quasi-exclusivement conduits à bas index mécanique et après injection de *SonoVue*[®] (11/12 ; tableau 4). Pour près de la moitié des essais (5/11), ce produit de contraste a été administré selon une posologie imprécise ou pour partie différente de celle prévue par son AMM¹²¹ ; et dans un tiers des essais (4/12), les examens d'ECUS ont été interprétés au travers d'un consensus de relecteurs et non par un lecteur unique lors de l'examen comme cela se produit en pratique. Sous ces réserves, tous ces examens d'ECUS ont été interprétés en caractérisant en CHC typiques les nodules présentant un rehaussement artériel suivi d'un lavage à la phase portale ou tardive ; seuls trois essais (dont deux se référant aux critères *LI-RADS*) ont explicitement précisé que ce lavage devait être modéré et survenir au-delà de 60 secondes conformément aux critères actuellement recommandés lors de cirrhose (AFEF, *EFSUMB*, *EASL*, *ACR* (2018-2020)).

Il n'est en définitive pas certain, faute de descriptions suffisantes, que la majorité des essais identifiés estiment la capacité de l'ECUS à caractériser les CHC typiques en fonction des caractéristiques de lavage désormais précisément recommandées (*i.e.*, lavage modéré survenant au moins 60 s après injection de *SonoVue*[®]).

• **Examens IRM et scanner** : les examens IRM des essais se sont appuyés à parts égales sur l'injection d'un produit de contraste gadoliné extracellulaire ou hépatospécifique¹²², les caractérisations en CHC certain y étant affirmées à partir des mêmes critères¹²³ (*cf.* ci-après) ; tous les examens scanner ont fait suite quant à eux à l'injection d'un produit de contraste iodé (tableau 4). Dans la majorité des essais (7/12 essais), les modalités techniques d'examens ont été imprécisément décrites, tout particulièrement pour ce qui concerne l'IRM¹²⁴ ; elles semblent pour le reste (5/12) conformes aux principaux attendus techniques¹²⁵ (41, 126). Sous ces réserves, dix des douze essais

¹¹⁸ % médian de CHC/essai : 70 % ; % CHC > 50 % : 10/12 essais.

¹¹⁹ Soit 36 lésions : cholangiocarcinome (n=21), CHC-cholangiocarcinome (n=4), métastase (n=4), angiosarcome (n=1), carcinome indéterminé (n=2), tumeur neuroendocrine (n=3), nécrose tumorale (n=1).

¹²⁰ Environ 7 % de l'ensemble des nodules ont été caractérisés comme « non-CHC » par Aubé *et al.*, leur type lésionnel exact n'ayant pas été précisé (bénin ? malin non CHC ?) (119).

¹²¹ Dose de *SonoVue*[®] recommandée : 2,4 mL, renouvelable une fois (48).

¹²² Produit gadoliné extracellulaire (530/1 159 sujets, 3/10 essais) ; produit hépatospécifique (629/1 159 sujets, 7/10 essais).

¹²³ Dans tous les essais inclus et conformément aux recommandations en vigueur, aucun CHC n'a été affirmé comme certain à partir de critères exclusivement issus de l'éventuelle phase hépato-biliaire d'IRM. Pour cette caractérisation en CHC certain, tous les examens IRM peuvent dès lors être amalgamés et assimilés à des examens avec produit de contraste extra-cellulaire.

¹²⁴ Antenne IRM non décrite : Zhou *et al.*, Kang *et al.* (2021), Kang *et al.* (2020), Aubé *et al.* ; séquences IRM imprécisément décrites : Manini *et al.*, Granito *et al.* ; modalités d'acquisition scanner imprécises : Sangiovanni *et al.*

¹²⁵ Acquisitions 4 phases issues de scanner multibarrette (9/10 essais) ; acquisitions IRM à partir d'équipement 1,5 ou 3 T avec utilisation d'antenne en réseau phasé et obtention d'images pondérées en T1 en phase et en opposition de phase sans contraste,

inclus ont interprété ces examens en s'appuyant sur les critères *EASL*, caractérisant ainsi en CHC tous les nodules supra-centimétriques présentant un rehaussement artériel suivi d'un lavage portal ou tardif¹²⁶ (critères *EASL* (7, 16)) ; deux essais ont amalgamé quant à eux leurs observations d'IRM et de scanner en les interprétant à partir des critères *LI-RADS*¹²⁷ (critères discrètement plus larges que ceux de l'*EASL*¹²⁸ ; lésions classées en LR-5 (41)).

- i) Les essais disponibles permettent d'évaluer les critères *EASL* de caractérisation en CHC et non les diverses catégories *LI-RADS*.
- ii) Les deux essais ayant amalgamé leurs observations d'IRM et de scanner (2/12) ne peuvent être pris en compte dans ce rapport qu'au travers d'analyses de sensibilité¹²⁹.

• **Modalités de caractérisation de référence** : dans un tiers des essais, la caractérisation de référence est histologique (4/12 essais). Pour le reste, cette caractérisation dépendait d'une référence composite imparfaite combinant une analyse histologique et des examens d'IRM ou de scanner multiphasiques ; l'analyse histologique pouvait alors faire suite à une absence de caractérisation convergente en CHC typique pour au moins deux examens d'imagerie multiphasique¹³⁰ (4/8) ou être décidée selon des critères qui n'ont pas été explicités (4/8 essais). Lorsque cette analyse histologique n'était pas systématique, il n'a pas été le plus souvent précisé (6/8 essais) si elle l'était au moins pour les lésions de « type *LI-RADS* 4 » (*i.e.*, catégorie associée à une majorité de CHC (41, 52)). En outre, un suivi par imagerie d'au moins 6 mois a été mis en œuvre dans une majorité d'essais (10/12 essais) en particulier auprès des lésions non caractérisées en CHC typiques (8/10 essais ; critère de suivi non renseigné, 2/10 essais) ; l'évolution de taille prise en compte à cette occasion n'est toutefois précisée et conforme au critère recommandé¹³¹ que dans un seul de ces essais (critère non renseigné pour le reste (7/10 essais) ou seuil non conforme (2/10 essais)).

pondérées en T2 avec suppression de graisse, pondérées en T1 avant puis après contraste ciblant les phases artérielle, veineuse portale et veineuse tardive (4/10 essais).

¹²⁶ Dans les douze essais inclus et conformément aux recommandations en vigueur, aucun CHC n'a été affirmé comme certain à partir de critères exclusivement issus de l'éventuelle phase hépato-biliaire d'IRM.

¹²⁷ *LI-RADS* v2017, Zhou *et al.* ; v2018, Kang *et al.* (2020).

¹²⁸ Avec les critères *LI-RADS* et contrairement aux critères *EASL*, une lésion supra-centimétrique présentant un rehaussement artériel sans lavage peut être classée LR-5 (« CHC certain ») en cas d'augmentation de taille ≥ 50 % sur ≤ 6 mois.

¹²⁹ Il s'agit là d'un amendement apporté au protocole publié (1) en réponse à la contrainte posée par cet amalgame de résultats opérés dans les deux essais identifiés.

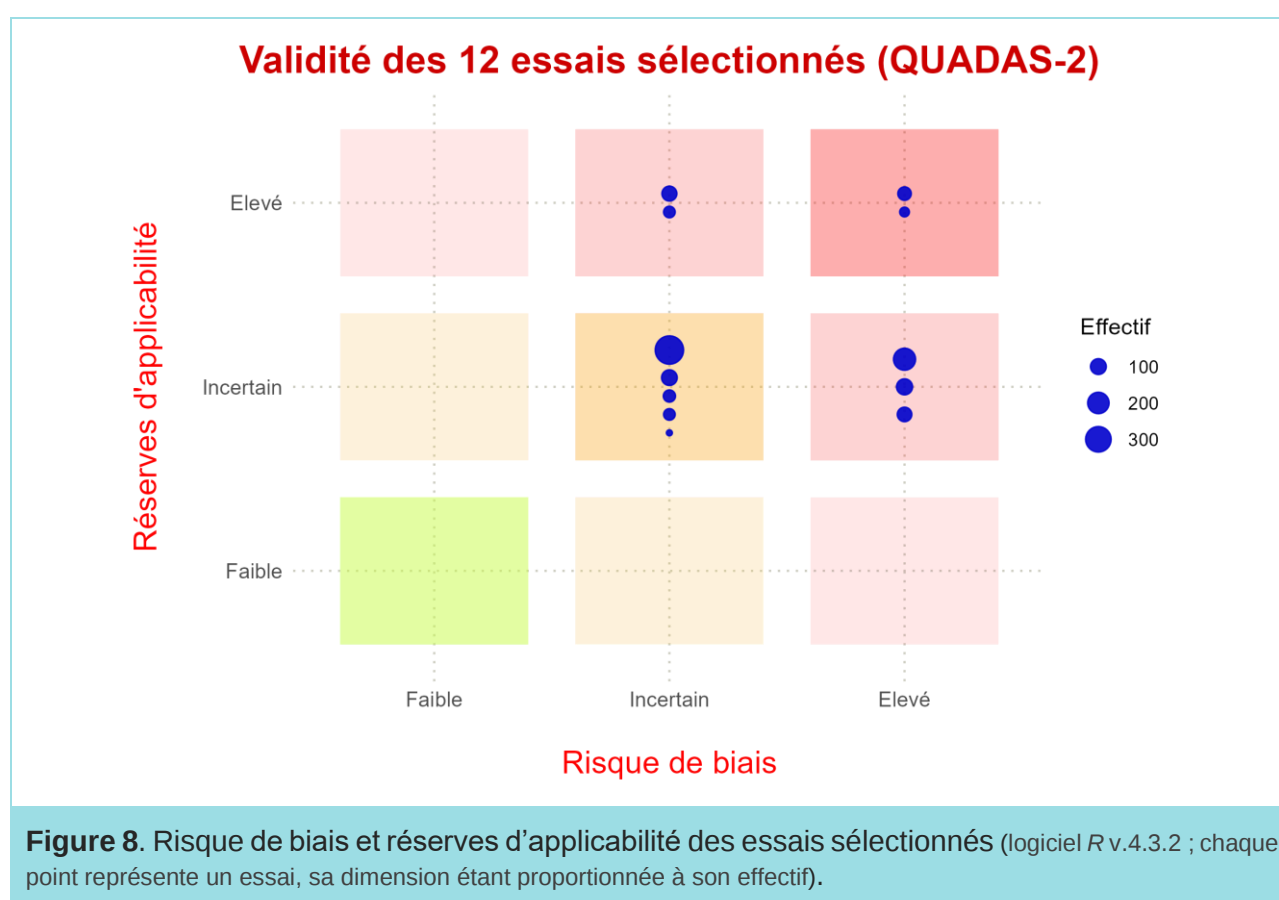
¹³⁰ Dont possiblement l'ECUS.

¹³¹ ≥ 50 % en ≤ 6 mois (41).

► Validité des essais (QUADAS-2)

- **Risque de biais** (validité interne) : la prise en compte des réserves précédemment formulées a conduit à associer tous les essais identifiés à un risque incertain (7/12 essais) à élevé (5/12 essais) de biais de sélection¹³², de classement¹³³ ou de vérification¹³⁴ (tableau 3, figure 8, annexe 3).
- **Applicabilité** (validité externe) : ces diverses réserves ont également conduit à associer ces essais à une applicabilité incertaine (8/12 essais) voire soumise à des réserves majeures¹³⁵ (4/12).

La validité des essais sélectionnés est incertaine (5/12 essais) et plus souvent encore soumise à des réserves majeures (7/12 essais) ; il existe ainsi un risque majoritairement élevé pour que les estimations publiées puissent différer des performances effectives de la pratique, sans qu'il ne soit possible de certifier s'il s'agit d'une sur- ou sous-estimation prédominante.



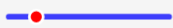
¹³² Risque incertain de biais de sélection (10/12 essais ; aucun essai ne fait notamment état d'une inclusion consécutive de sujets selon des critères préétablis dans un protocole publié ; absence en outre de diagramme de sélection dans 7 essais) à risque élevé de biais de sélection (2/12 essais ; exclusion > 10 % des lésions examinées par ECUS (1 essai) ; inclusion rétrospective sans protocole ni mention du caractère consécutif des sujets pris en compte (1 essai)).

¹³³ Risque incertain de biais de classement (9/12 essais ; insu incertaine (3 essais), critères d'interprétation imprécis (9 essais, notamment délai de lavage non précisé)) à risque élevé de biais de classement impliquant l'ECUS (1/12 essais, absence d'insu).

¹³⁴ Risque incertain de biais de vérification (7/12 essais ; insu incertaine (3 essais), modalités de vérification imprécises (6 essais)) à risque élevé de biais de vérification (4/12 ; critères de caractérisation non conformes (4 essais) dont absence de suivi (2 essais)).

¹³⁵ Applicabilité incertaine (8/12 essais ; posologies inadéquates ou imprécises de SonoVue® (5 essais), modalités imprécises d'interprétation des examens d'ECUS (4 essais), modalités imprécises d'acquisition IRM et/ou scanner (4 essais)) ; applicabilité soumise à des réserves majeures (4/12 essais ; examens d'ECUS interprétés par un consensus de relecteurs et non par un lecteur unique lors de l'examen comme attendu en pratique (4 essais)).

Tableau 3. Caractéristiques épidémiolo-cliniques principales et validité des essais inclus (QUADAS-2 ; GOfER¹³⁶ réalisé avec le logiciel R v.4.3.2).

ESSAI			SUJETS			LÉSIONS				VALIDITE	
AUTEURS	ANNÉE	PAYS	SUJETS (N=)	HOMMES (%)	AGE MOYEN	LÉSIONS (N=)	DIAMÈTRE	MOYEN [ÉTENDUE] (MM)	CHC (%)	RISQUE DE BIAIS	RÉSERVES D'APPLICABILITÉ
Zhou Y	2022		213	80	58	 213	2.0 [0,8-3]		85		
Kang H	2021		103	79	63	 103	2.8 [1,1-11,4]		77		
Kang H	2020		43	86	63	 34	2.3 [2-3,5]		35		
Aubé C	2017		381	82	62	 544	1.8 [1,0-3,0]		63		
Manini M	2014		98	62	69	 112	2.1 [1,0-5,0]		74		
Granito A	2013		33	76	70	 48	1.8 [1,0-3,0]		79		
Khalili K	2011		84	63	58	 101	1.3 [1,0-2,0]		34		
Leoni S	2010		60	87	65	 75	1.8 [1,0-3,0]		73		
Sangiovanni A	2009		55	73	65	 55	1.6 [1,0-2,0]		62		
Dai Y	2008		72	82	59	 103	1.5 [1,0-2,0]		54		
Forner A	2008		89	60	65	 89	1.4 [0,7-2,0]		67		
Pompili M	2008		55	65	72	 62	1.9 [1,0-3,0]		87		

Risque ou réserve : faible  / incertain ou modéré  / élevé  CHC (carcinome hépatocellulaire)

¹³⁶ Graphical Overview for Evidence Reviews (GOfER).

Tableau 4. Principales caractéristiques techniques¹³⁷ des essais inclus (Gofer¹³⁸ réalisé avec le logiciel R v.4.3.2).

ESSAI			ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE (ECUS)					IRM MULTIPHASIQUE		SCANNER MULTIPHASIQUE		CRITÈRES D'INTERPRÉTATION
AUTEURS	ANNÉE	PAYS	PRODUIT CONTRASTE	DOSE (ML)	IM < 0,2	NBRE DE LECTEURS	DÉLAI LAVAGE (S)	PRODUIT CONTRASTE	CONFORMITÉ TECHNIQUE	PRODUIT CONTRASTE	CONFORMITÉ TECHNIQUE	LI-RADS VS EASL
Zhou Y	2022		 sulphur hexafluoride	1.2 à 2				Primovist®		OMNIPAQUE™		
Kang H	2021		 sulphur hexafluoride	2.4				Primovist®		/	/	
Kang H	2020		 sulphur hexafluoride	2.4				Primovist®		Xenetix®		
Aubé C	2017		 sulphur hexafluoride	1.5 à 2.5				Extracellulaire				
Manini M	2014		 sulphur hexafluoride	nr				multihance		iomeron®		
Granito A	2013		 sulphur hexafluoride	2.4				Primovist®				
Khalili K	2011		 Definity (p trifluoromethoxyphenyl)	10 µl/kg				multihance		VISIPAQUE™		
Leoni S	2010		 sulphur hexafluoride	nr				Magnevist®		iomeron®		
Sangiovanni A	2009		 sulphur hexafluoride	2.4				multihance		iomeron®		
Dai Y	2008		 sulphur hexafluoride	2.4				/	/	OMNIPAQUE™		
Forner A	2008		 sulphur hexafluoride	2.4				OMNISCAN™		/	/	
Pompili M	2008		 sulphur hexafluoride	4.8				/	/			

✓ : oui / ? : incertain ou non renseigné / / : sans objet / IM (index mécanique) / nr (non renseigné)

¹³⁷ Conformité technique IRM : acquisitions à partir d'équipement 1,5 ou 3 T avec utilisation d'antenne en réseau phasé et obtention d'images pondérées en T1 en phase et en opposition de phase sans contraste, pondérées en T2 avec suppression de graisse et pondérées en T1 avant puis après contraste en ciblant les phases artérielle, veineuse portale et veineuse tardive ; conformité technique scanner : acquisitions quatre phases issues d'équipement multibarrette (SFR, 2013 ; ACR, 2018).

¹³⁸ *Graphical Overview for Evidence Reviews (Gofer)*.

3.4.3.2. Performances diagnostiques méta-analysées

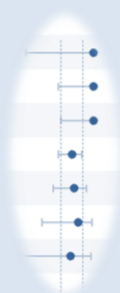
L'ESSENTIEL

GRADE

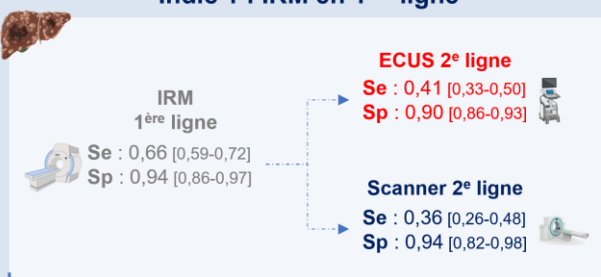
• Cette méta-analyse est associée à un **niveau d'évidence faible à très faible** qui est dû au nombre limité d'essais, à leur risque incertain à élevé de biais ainsi qu'à leur hétérogénéité élevée¹³⁹ et inexpliquée (tableau 5, méthode *GRADE*, annexe 3) : une confiance limitée peut donc être accordée à ces résultats (une différence vis-à-vis des performances de la pratique dont le sens est incertain est en effet possible (sur- ou sous-estimation ?)).

• Sous ces réserves et pour la caractérisation *per* lésion de CHC de 1 à 3 cm à partir des critères *EASL* appliqués en contexte de cirrhose et en centres experts hospitalo-universitaires, cette méta-analyse montre qu'en moyenne :

- **1^{ère} ligne** : l'IRM et le scanner multiphasique initial pourraient identifier près de 70 % des CHC et associer à tort à ce type lésionnel un peu plus de 5 % des non-CHC (7 à 8 essais, 1 013 à 1 100 lésions ; les performances de l'IRM de 1^{ère} ligne pourraient avoir été sous-estimées dans les essais disponibles) ;
- **2^e ligne** : l'ECUS comme l'IRM ou le scanner mis en œuvre auprès des lésions non caractérisées en CHC typique pourraient identifier près de 40 % des CHC omis en 1^{ère} ligne et associer à tort à ce type lésionnel 5 à 10 % des non-CHC (5 à 8 essais, 356 à 505 lésions) ;
- les couples (IRM ± ECUS) ou (scanner ± ECUS) ainsi formés pourraient identifier en définitive près de 80 % des CHC et associer à tort à ce type lésionnel un peu plus de 10 % des non-CHC (figure 9) ;
 - les comparaisons préliminaires réalisées n'ont pas mis en évidence de différence significative entre l'ECUS, l'IRM et le scanner de 2^e ligne.

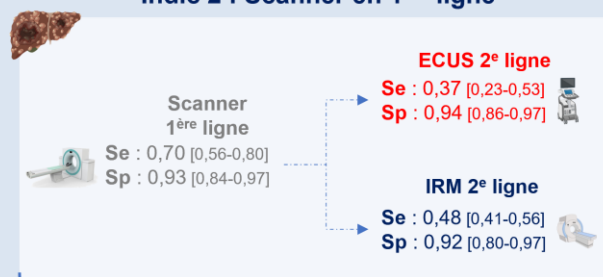


Indic 1 : IRM en 1^{ère} ligne



5 à 7 essais (401 à 1013 lésions)

Indic 2 : Scanner en 1^{ère} ligne



5 à 8 essais (356 à 1100 lésions)

Imagerie de 2^e ligne mise en œuvre auprès des lésions non caractérisées en CHC en 1^{ère} ligne

¹³⁹ Hétérogénéité élevée : $0,20 \leq \text{intervalle prédiction } 95 \% \leq 0,50$; hétérogénéité majeure : prédiction $95 \% > 0,50$ (annexe 3).

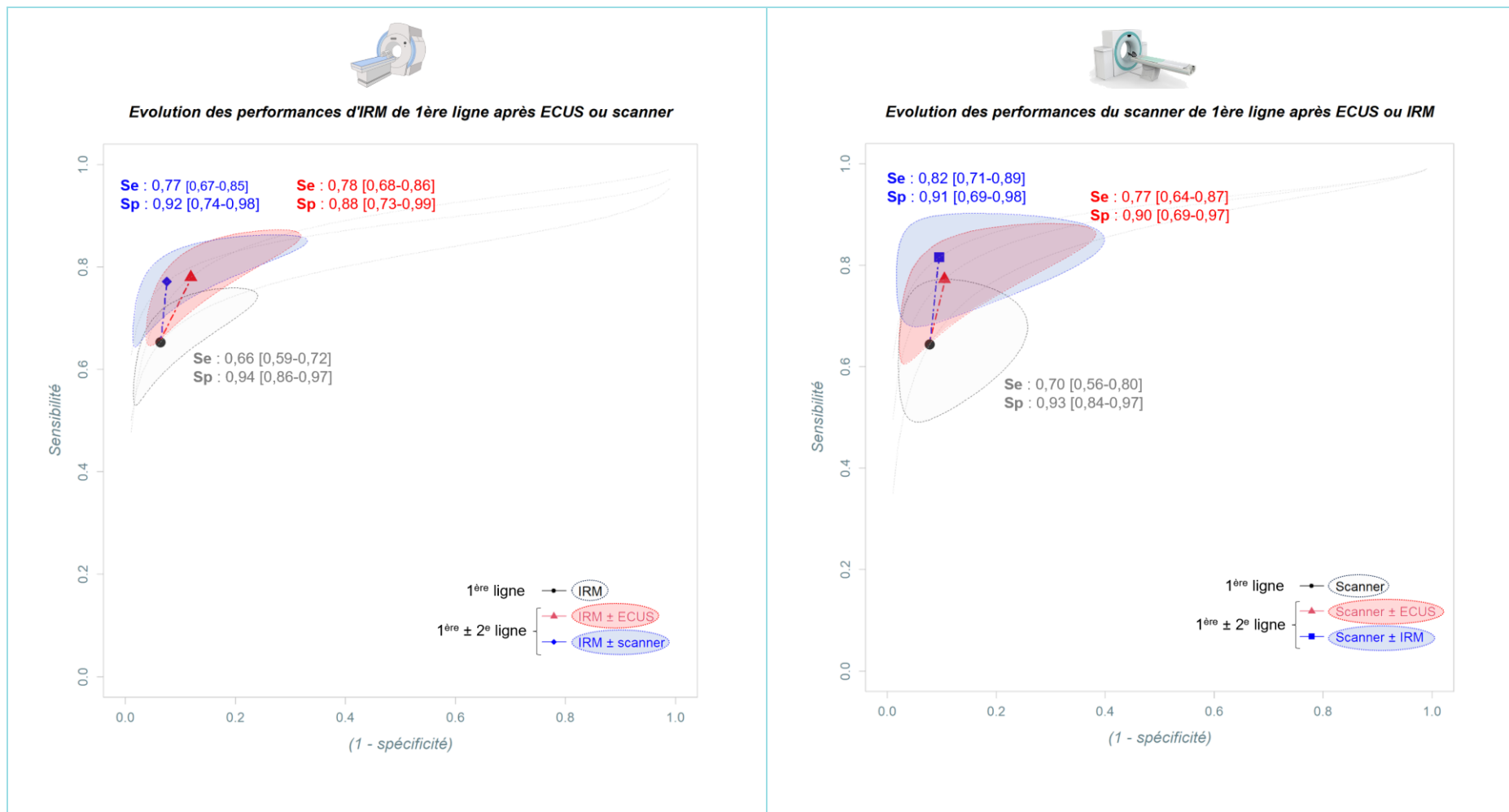


Figure 9. Evolution comparative des sensibilités et spécificités moyennes de caractérisation des CHC typiques selon la ou les modalités d'imagerie multiphasique mises en œuvre (modalité isolée de 1^{ère} ligne vs couple de modalités de 1^{ère} et 2^e ligne ; *linked SROC plot* simplifiés).

Pour chaque modalité, le symbole utilisé représente l'estimation moyenne du couple de sensibilité/spécificité méta-analysées par modèle hiérarchique bivariable ; ces estimations sont associées à leur intervalle de précision à 95 % (ellipses colorées ; pour faciliter la lecture, les estimations par essai ont été masquées ; logiciel R)).

• **Analyse principale détaillée** : sous les réserves mentionnées (cf. p 32-36) et pour la caractérisation *per* lésion en CHC typique (12 essais, 1 539 lésions, tableau 5, figures 9 à 11) :

- l'IRM et le scanner de 1^{ère} ligne présentent¹⁴⁰ en moyenne¹⁴¹ une **sensibilité** de **0,66** [0,59-0,72] **et 0,70** [0,56-0,80] et une **spécificité** de **0,94** [0,86-0,97] **et 0,93** [0,84-0,97] (7-8 essais, 1 013-1 100 lésions, CHC : 63 %) ;
- l'ECUS, l'IRM ou le scanner mis en œuvre en 2^e ligne auprès des lésions non caractérisées en CHC typiques¹⁴² présentent quant à eux en moyenne une **sensibilité** de **0,36** [0,26-0,48] à **0,48** [0,41-0,56] et une **spécificité** de **0,90** [0,59-0,72] à **0,94** [0,59-0,72] (5-8 essais, 356-505 lésions, CHC : 35-45 %) ; le niveau de sensibilité de 2^e ligne est ainsi significativement moindre que celui observé en 1^{ère} ligne et ce quelle que soit la modalité considérée ;
- les couples d'examens d'imagerie de 1^{ère} et 2^e ligne ainsi formés présentent en moyenne une **sensibilité** de **0,77** [0,64-0,87] à **0,82** [0,71-0,89] et une **spécificité** de **0,87** [0,75-0,93] à **0,92** [0,74-0,98] (5-8 essais, 773-1 040 lésions, CHC : 63-69 %) ;
 - l'ajout d'une imagerie de 2^e ligne quelle qu'elle soit (*add-on*) pourrait ainsi induire un gain significatif moyen d'environ 10 % de sensibilité ($p < 0,01$) pour une perte conjointe de 2 à 6 % de spécificité ; aucune différence significative n'a été observée entre les divers couples d'examens ainsi formés¹⁴³ (figure 9),
 - cette amélioration de sensibilité notamment après ECUS pourrait être d'amplitude variée et parfois limitée (pertinence médicale ? ; cf. *linked SROC plot*, figure 11) ; les améliorations les plus importantes de sensibilité coïncident avec les baisses les plus importantes de spécificité, ce qui évoque l'influence possible d'un effet seuil implicite¹⁴⁴,
 - l'hétérogénéité inter-essais inexpliquée et parfois majeure associée à ces estimations est limitante ; la seule prédiction¹⁴⁵ pouvant être en effet émise avec une certitude à 95 % est que les sensibilités/spécificités des couples (IRM ± ECUS) et (scanner ± ECUS) pourraient être d'au moins 0,40 à 0,50 si un centre de soins venait à reproduire les conditions des essais (annexe 3, figures 10 et 11) ; il persiste dès lors une incertitude majeure quant aux performances minimales à attendre en pratique, tout particulièrement pour ce qui concerne le couple (scanner ± ECUS) (figure 11) ; cette incertitude n'est néanmoins pas spécifique à l'ECUS puisqu'elle concerne également les couples (IRM ± scanner) et (scanner ± IRM)¹⁴⁶.

¹⁴⁰ Modèle *mada* privilégié en raison de convergences inconstantes du modèle *GLMM* (annexe 3).

¹⁴¹ Sensibilité/ spécificité "moyenne" : estimation émise à l'échelle de l'ensemble de la population ciblée.

¹⁴² Stratégie diagnostique définie notamment par le PHRC multicentrique français (119).

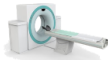
¹⁴³ Méta-régression bivariée exploratoire (logiciel R v.4.3.1, modèle *GLMM* (96, 97)) ; IRM ± ECUS vs IRM ± scanner ($p=0,62$) ; scanner ± ECUS vs scanner ± IRM ($p=0,44$).

¹⁴⁴ La positivité d'un examen dépend de l'intensité des marqueurs de CHC prise en compte (lavage notamment) ; déclarer la positivité d'un examen pour une intensité moindre augmente ainsi *ipso facto* sa sensibilité au détriment de sa spécificité.

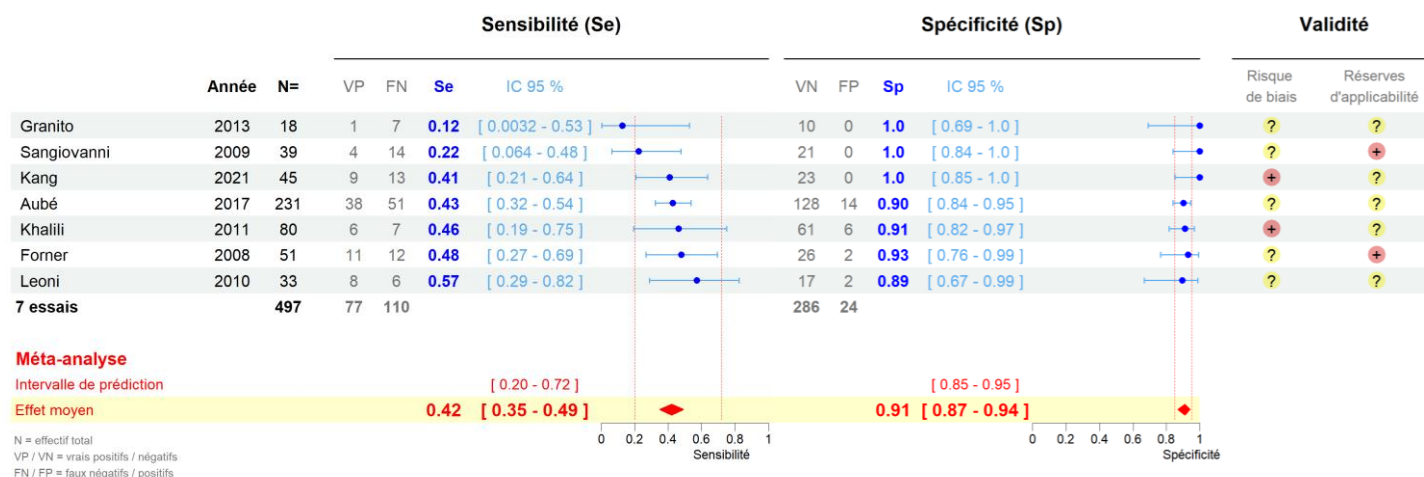
¹⁴⁵ Cf. intervalles de prédiction à 95 % associés (figure 11).

¹⁴⁶ Cf. annexe 3, figures 20 à 25 ; sensibilités/spécificités « prédites » avec une certitude à 95 % pour un nouveau centre de soins et après IRM ± scanner ou après scanner ± IRM : $\geq 0,5$ (Se) et $\geq 0,20$ (Sp).

Tableau 5. Caractérisation des CHC typiques par imagerie multiphasique, méta-analyse conduite auprès de sujets à haut risque.
 (12 essais, 1 539 lésions ; Se/Sp : sensibilité/spécificité *per* lésions associées à leur intervalle de précision à 95 %, modèle hiérarchique bivarié à effet aléatoire (logiciel R)).
 Niveau de preuve associé (méthode *GRADE*) ⇒ élevé ⊕⊕⊕⊕ / modéré ⊕⊕⊕○ / faible ⊕⊕○○ / très faible ⊕○○○

			
IRM de 1 ^{ère} ligne		TDM de 1 ^{ère} ligne	
7 essais ⇒ 1 013 lésions (CHC : 63 %)		8 essais ⇒ 1 100 lésions (CHC : 63 %)	
Se : 0,66 [0,59-0,72] ⊕○○○		Se : 0,70 [0,56-0,80] ⊕○○○	
Sp : 0,94 [0,86-0,97] ⊕○○○		Sp : 0,93 [0,84-0,97] ⊕○○○	
↗ Si lésion ≠ CHC typique à l'IRM ⇒ examen de 2 ^e ligne impliquant soit :		↗ Si lésion ≠ CHC typique au scanner ⇒ examen de 2 ^e ligne impliquant soit :	
ECUS de 2 ^e ligne	TDM de 2 ^e ligne	ECUS de 2 ^e ligne	IRM de 2 ^e ligne
7 essais impliquant l'ECUS ⇒ 497 lésions (CHC : 38 %)		8 essais impliquant l'ECUS ⇒ 505 lésions (CHC : 38 %)	
Se : 0,42 [0,35-0,49] ⊕○○○		Se : 0,41 [0,31-0,53] ⊕○○○	
Sp : 0,91 [0,87-0,94] ⊕⊕○○		Sp : 0,92 [0,87-0,95] ⊕⊕○○	
5 essais impliquant ECUS et TDM ⇒ 401 lésions (CHC : 35 %)		5 essais impliquant ECUS et IRM ⇒ 356 lésions (CHC : 45 %)	
Se : 0,41 [0,33-0,50] ⊕○○○	Se : 0,36 [0,26-0,48] ⊕○○○	Se : 0,37 [0,23-0,53] ⊕○○○	Se : 0,48 [0,41-0,56] ⊕⊕○○
Sp : 0,90 [0,86-0,93] ⊕⊕○○	Sp : 0,94 [0,82-0,98] ⊕○○○	Sp : 0,94 [0,86-0,97] ⊕○○○	Sp : 0,92 [0,80-0,97] ⊕○○○
↓ performances globales	↓ performances globales	↓ performances globales	↓ performances globales
Couple IRM ± ECUS	Couple IRM ± TDM	Couple TDM ± ECUS	Couple TDM ± IRM
7 essais impliquant l'ECUS ⇒ 975 lésions (CHC : 65 %)		8 essais impliquant l'ECUS ⇒ 1 040 lésions (CHC : 66 %)	
Se : 0,79 [0,73-0,84] ⊕○○○		Se : 0,81 [0,72-0,88] ⊕○○○	
Sp : 0,88 [0,78-0,94] ⊕○○○		Sp : 0,87 [0,75-0,93] ⊕○○○	
5 essais impliquant ECUS et TDM ⇒ 783 lésions (CHC : 63 %)		5 essais impliquant ECUS et IRM ⇒ 773 lésions (CHC : 69 %)	
Se : 0,78 [0,68-0,86] ⊕○○○	Se : 0,77 [0,67-0,85] ⊕○○○	Se : 0,77 [0,64-0,87] ⊕○○○	Se : 0,82 [0,71-0,89] ⊕○○○
Sp : 0,88 [0,73-0,99] ⊕○○○	Sp : 0,92 [0,74-0,98] ⊕○○○	Sp : 0,90 [0,69-0,97] ⊕○○○	Sp : 0,91 [0,69-0,98] ⊕○○○

ECUS après IRM multiphasique



ECUS après scanner multiphasique

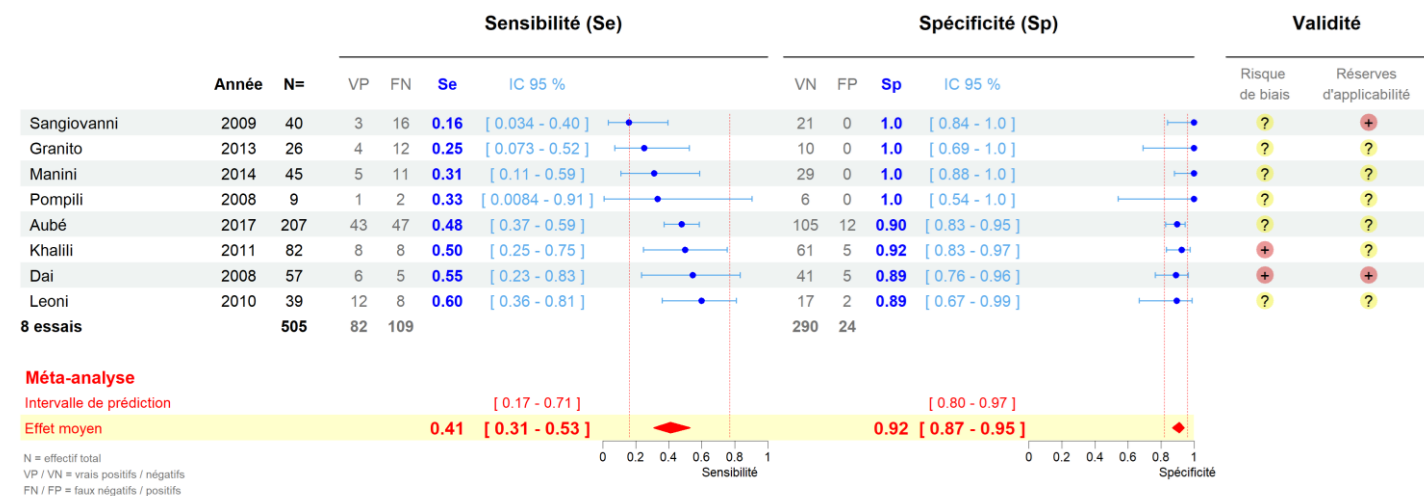


Figure 10. Sensibilités et spécificités *per* lésions de caractérisation des CHC par ECUS mise en œuvre auprès des lésions non caractérisées en CHC typique par une IRM ou un scanner multiphasique (logiciel R, validité évaluée par QUADAS-2 (risque/réserve incertain (?) ou élevé (+)).

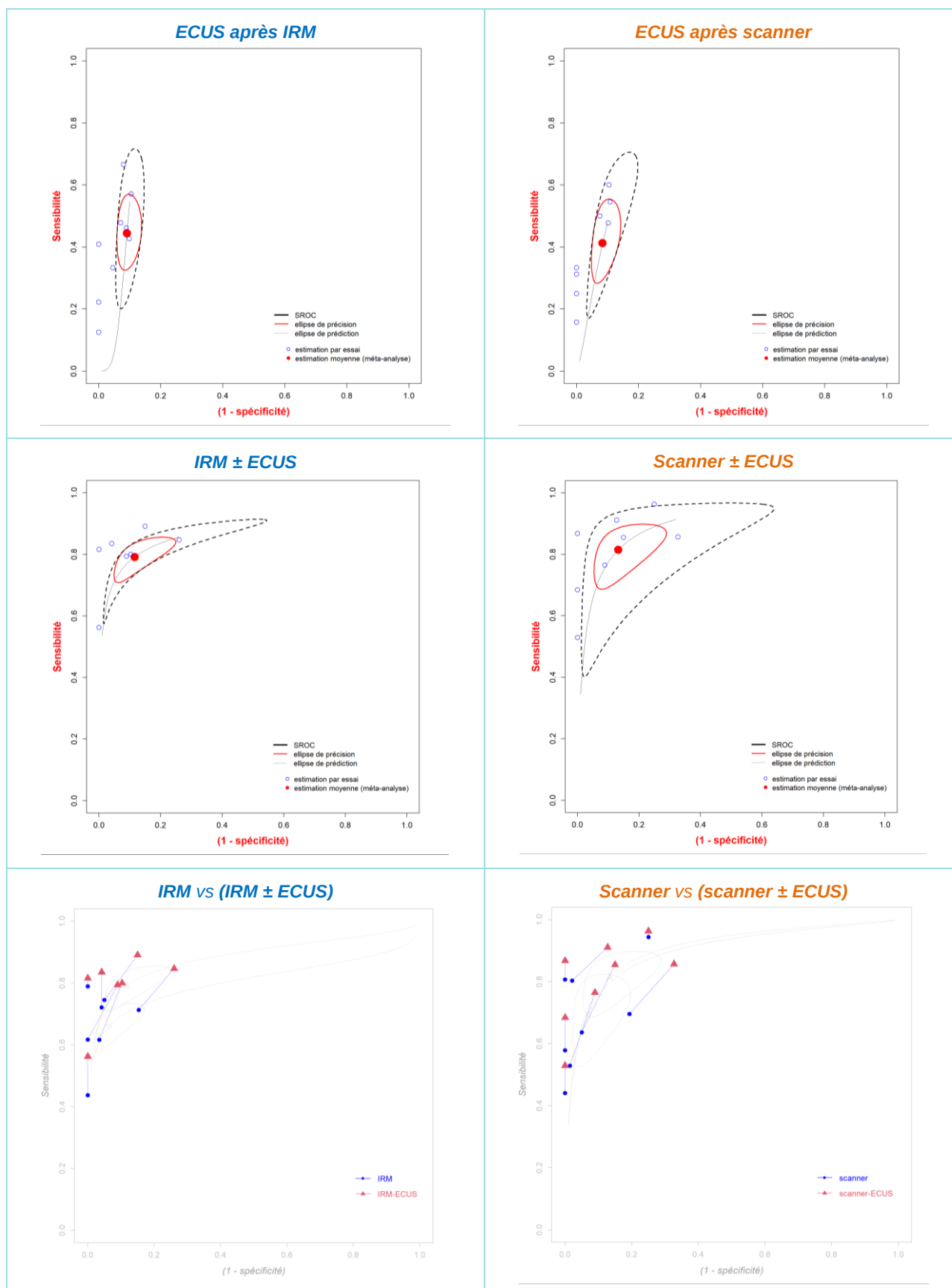


Figure 11. SROC plot des sensibilités et spécificités de caractérisation des CHC par imagerie multiphasique (logiciel R ; ligne du bas, *linked SROC plot* (les performances issues d'un même essai sont reliées)).

- L'intérêt de la phase hépatobiliaire pouvant accompagner l'injection de produit de contraste hépatospécifique (PDCHS) à l'IRM¹⁴⁷ ne peut pas être précisé par comparaison aux autres modalités d'imagerie : en Europe et notamment en France, mais aussi dans les critères *LI-RADS* de l'ACR, l'hypo-intensité recherchée à la phase hépatobiliaire constitue un signe non spécifique de malignité et non un marqueur de CHC (AFEF, 2020 ; EASL, 2018 ; ACR, 2018) (127).

- **Analyses secondaires** : les estimations principales de méta-analyse décrites ci-dessus ne se sont pas montrées sensibles i) à la prise en compte des deux essais à risque élevé de biais ayant amalgamé les examens d'IRM et de scanner¹⁴⁸ (annexe 3) ainsi qu'à ii) l'inclusion cumulative progressive et chronologique des publications identifiées¹⁴⁹ (figure 12).

- **Exploration du risque de "biais de publication"** : aucune relation significative entre les effectifs d'essais et leur niveau de performance n'a été objectivée pour le scanner ou l'ECUS (figure 13). Une relation significative de ce type a en revanche été objectivée pour l'IRM de 1^{ère} ligne ($p=0,02$) et ce malgré le nombre limité d'essais et leur hétérogénéité majeure¹⁵⁰ ; cette significativité tient tout particulièrement à l'unique essai de grande taille disponible sur ce champ qui est l'essai multicentrique français d'Aubé *et al.*¹⁵¹ ; comme le discutent ses auteurs, cet essai a associé l'IRM de 1^{ère} ligne à une spécificité moindre que dans le reste de la littérature¹⁵², possiblement en raison d'une surinterprétation des lavages en phase portale ou tardive¹⁵³ (119). Il convient dès lors d'interpréter avec prudence les estimations portant sur l'IRM de 1^{ère} ligne dans ce rapport dédié à l'ECUS de 2^e ligne¹⁵⁴. Il convient au-delà de souligner que la plupart des essais publiés comparent les performances des modalités d'imagerie en se centrant sur leur intérêt de 1^{ère} ligne, sans exploiter leurs observations pour évaluer conjointement leur intérêt potentiel en 2^e ligne¹⁵⁵. Il pourrait ainsi exister une forme de biais de publication qui tiendrait non à une occultation volontaire de résultats jugés insuffisants ("*selective reporting bias*") mais plutôt à une focalisation de la recherche clinique autour des performances de 1^{ère} ligne. Cette focalisation quelle qu'en soit la cause limite les connaissances acquises au sujet de l'intérêt des associations d'examens d'imagerie pour caractériser les nodules tumoraux lors de cirrhose ; elle est ainsi source de faible niveau de preuve.

- **Mise en perspective** : en l'absence de méta-analyse antérieure similaire, il n'a pas été possible de mettre en perspective les estimations de ce rapport consacré à l'ECUS de 2^e ligne. Seules les performances d'IRM et de scanner de 1^{ère} ligne ont pu être confrontées à celles de synthèses

¹⁴⁷ Sous réserve de mener une seconde série de séquences dédiées 20-40 à 120 minutes après injection.

¹⁴⁸ Ces essais, de faible effectif, n'apportant pas de gain de précision n'ont pas été inclus dans la suite de la méta-analyse.

¹⁴⁹ Si ce n'est au travers d'un gain attendu de précision observé en l'espèce de façon prédominante auprès des sensibilités exprimées (pour rappel, les CHC étaient largement prédominants dans les essais sélectionnés (67 %, figure 12)).

¹⁵⁰ Ces deux paramètres (nombre d'essais et hétérogénéité) étant connus pour limiter la puissance du test de régression.

¹⁵¹ Les six autres essais disponibles sont de faible effectif ($n \leq 103$) et sont pour l'essentiel associés à un *DOR* d'environ 35 à 75 alors que l'essai multicentrique français est lié à un *DOR* d'environ 14 (figure 13) ; l'analyse exploratoire de sensibilité conduite sans l'essai multicentrique français d'Aubé *et al.* s'est révélée non significative ($p=0,63$, cf. annexe 3).

¹⁵² Tout particulièrement pour ce qui concerne les nodules < 2 cm qui impliquaient près des 2/3 des lésions (*Sp* : 0,83 [0,76-0,89]).

¹⁵³ Les auteurs de cet essai ont souligné qu'une relecture centralisée aurait pu éventuellement amoindrir l'importance d'une surinterprétation des lavages à l'IRM au prix toutefois d'un éloignement des conditions effectives de la pratique.

¹⁵⁴ D'autres essais spécifiquement consacrés à l'IRM et non à l'ECUS pourraient être disponibles et modifier la significativité objectivée (ce rapport a en effet inclus en premier lieu les essais s'ils portaient sur l'ECUS).

¹⁵⁵ Intérêt évalué à partir de l'analyse des paires discordantes d'examens mis en œuvre auprès des mêmes sujets.

antérieures¹⁵⁶ (figure 14). Les six méta-analyses *per* lésion identifiées à cet effet¹⁵⁷ ont inclus 9 à 22 essais, non exclusifs semble-t-il du contexte d'hépatopathie chronique avancée et ayant le plus souvent réuni des lésions de toutes tailles¹⁵⁸ (128, 130-134). Les performances du scanner y apparaissent superposables à celles de ce rapport (figure 14) ; la sensibilité d'IRM estimée dans ce rapport apparaît en revanche, une fois de plus, significativement moindre que dans les méta-analyses antérieures (figure 14).

Les analyses exploratoires mises en œuvre incitent à interpréter avec prudence les estimations impliquant l'IRM de 1^{ère} ligne dans ce rapport : une sous-estimation de son intérêt dans les essais ciblant l'ECUS de 2^e ligne ne peut en effet pas être écartée.

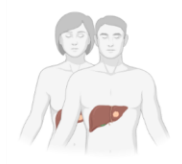
Par ailleurs, la particularité potentielle de l'essai multicentrique d'Aubé *et al.* et l'importance qu'il revêt pour refléter les pratiques françaises ont conduit à décider de modéliser les conséquences des examens d'imagerie en tenant compte de l'ensemble des essais puis en ne tenant compte que de cet essai français afin d'en cerner plus précisément l'influence¹⁵⁹. Ces modélisations font l'objet de la partie suivante de ce rapport.

¹⁵⁶ Ces méta-analyses se sont appuyées sur une recherche bibliographique dédiée et donc par essence plus large.

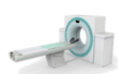
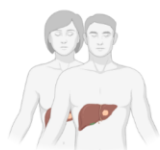
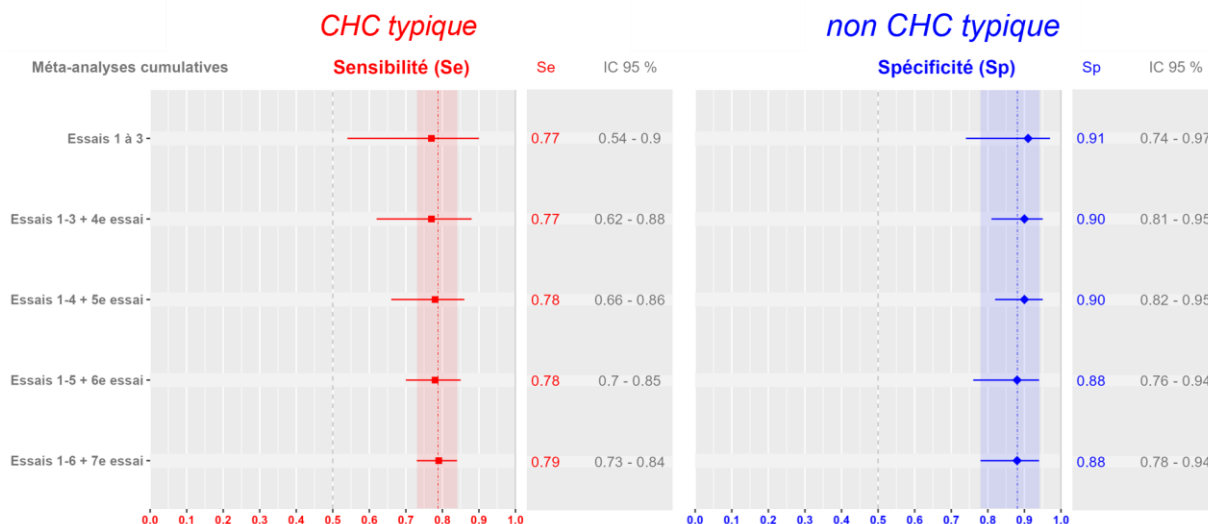
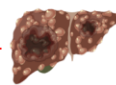
¹⁵⁷ Recherche non exhaustive pour cet objectif secondaire descriptif de comparaison indirecte. Cette mise en perspective a nécessité de bien distinguer les estimations émises en *per* lésion, prédominantes et exprimées notamment dans ce rapport de celles émises en *per* patient qui conduisent par construction à des sensibilités accrues (les méta-analyses antérieures de Chou *et al.* (128) et de Nadarevic *et al.* (129) décrivent en effet les estimations *per* lésion comme deux à trois fois plus fréquentes que celles *per* patient ; le choix de l'unité expérimentale n'a exigé dans ce rapport aucune exclusion, les essais *princeps* ayant privilégié les estimations *per* lésion, possiblement parce qu'au moins 80 % des sujets de ces essais présentaient une lésion unique). Pour rappel, lorsque la sensibilité d'un examen d'imagerie est exprimée en *per* lésion, chaque CHC doit être caractérisé comme tel et est individuellement qualifié de vrai-positif ; en revanche, lorsque cette sensibilité est exprimée en *per* patient, seul l'un au moins des éventuels multiples CHC d'un même patient doit être caractérisé comme CHC pour que ce patient soit assimilé à un vrai positif. Si le choix *per* patient est décrit par certains comme plus proche du questionnement ayant trait à la reconnaissance initiale des sujets porteurs de CHC, le recours à cette unité expérimentale sous-tend en revanche plusieurs contreparties majeures : moins fréquemment appliquée dans les essais *princeps*, l'expression exclusive en *per* patient dans une méta-analyse contraint à exclure une majorité des faits publiés, compromettant alors la validité de la revue systématique entreprise ; l'expression *per* patient est par ailleurs influencée par le spectre de patients inclus et notamment par la part de sujets avec lésions multiples et, le cas échéant, par la diversité de tailles des lésions multiples présentes ; l'unité *per* patient est en outre et par construction plus éloignée des performances intrinsèques de caractérisation d'un examen d'imagerie, l'unité *per* lésion pouvant être perçue par comparaison comme une expression plus conservatrice et comme la seule à refléter directement la capacité effective de caractérisation d'un examen d'imagerie ; nombre d'essais *princeps* enfin ne sélectionnent pour un patient qu'un des nodules présents et ne rapportent les estimations diagnostiques que pour ce nodule ; une telle démarche s'oppose à toute estimation en *per* patient à partir de ces essais qui devraient être une fois encore exclus.

¹⁵⁸ A l'exception de Kierans *et al.* qui ont ciblé les nodules d'au plus deux centimètres.

¹⁵⁹ Amendement au protocole, cf. partie suivante.



IRM ± ECUS : méta-analyses cumulatives



Scanner ± ECUS : méta-analyses cumulatives

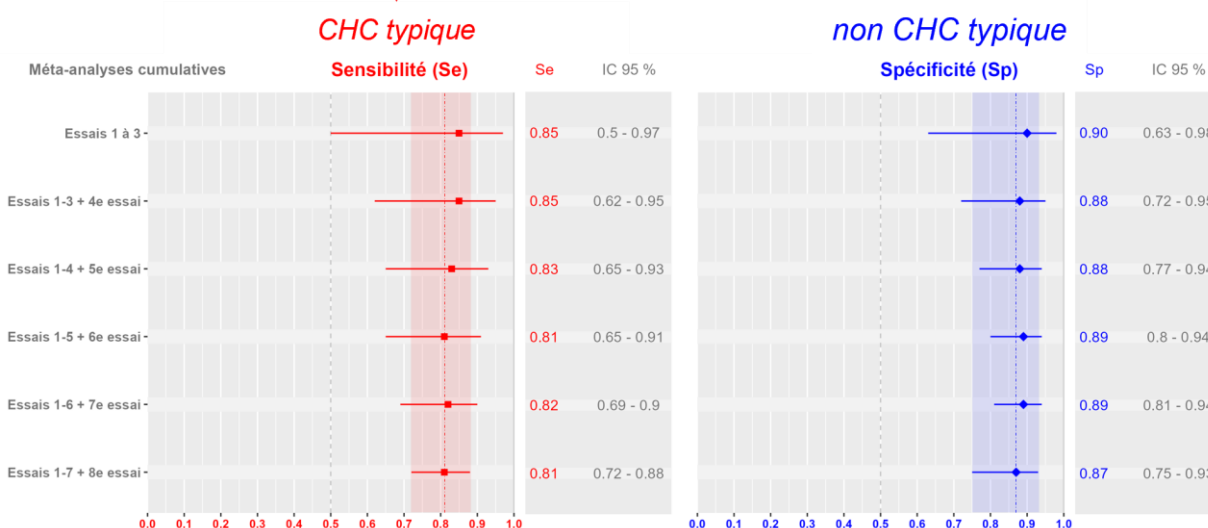
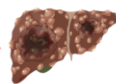


Figure 12. Méta-analyses cumulatives explorant l'influence des publications successives sur la stabilité des estimations de sensibilité/spécificité des couples de modalités d'imagerie utilisées pour caractériser les CHC typiques auprès de sujets à haut risque (logiciel R).

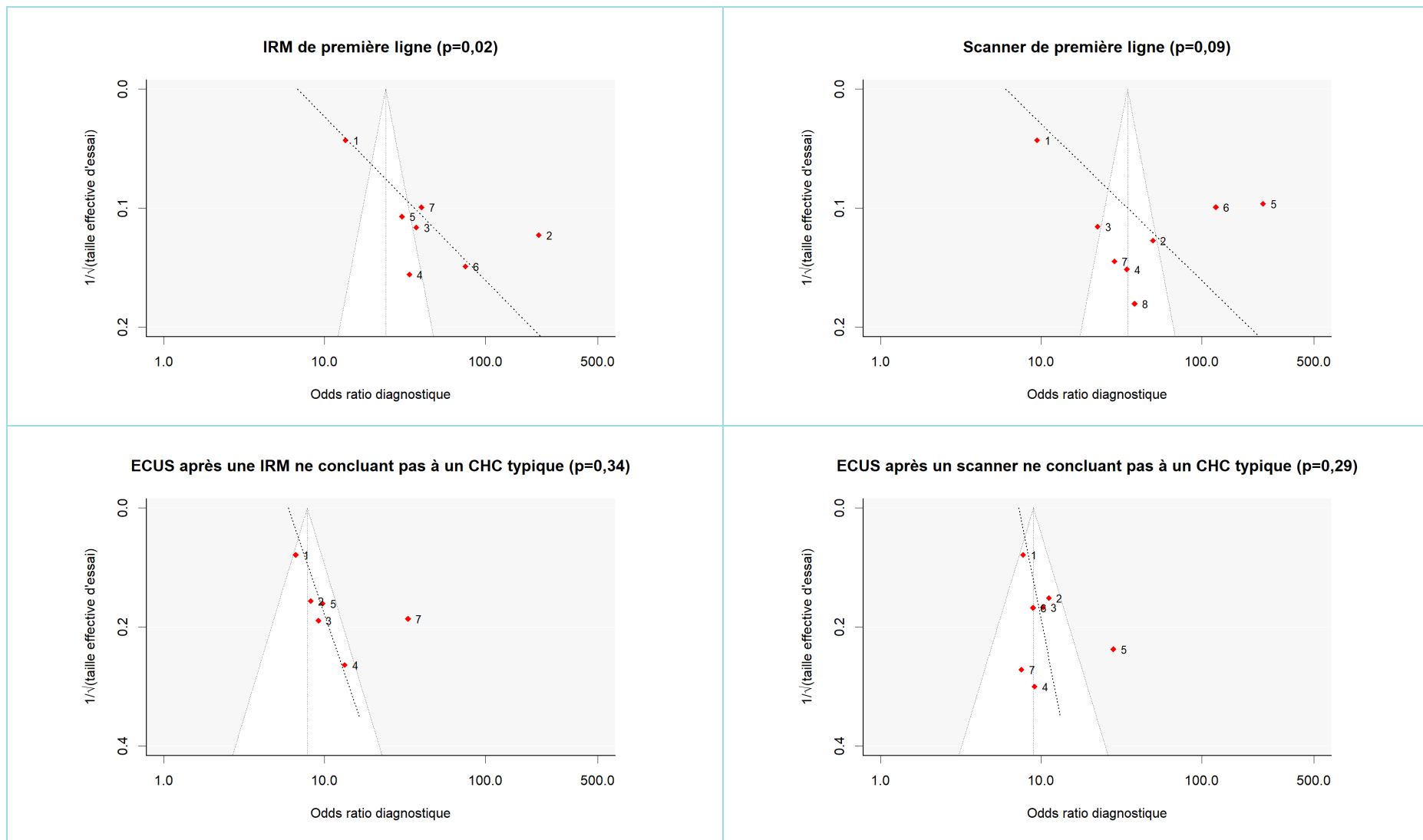


Figure 13. Exploration du biais de publication par "funnel plot" et test de régression de Deeks (95, 110).

(logiciel R ; taille effective d'essai = $1/(n \text{ malades}) + 1/(n \text{ non malades})$; pour rappel, l'*odds ratio* diagnostique (DOR) correspond au rapport de l'*odds* de test positif chez les malades divisé par celui négatif des non-malades soit $DOR = \frac{VP/FN}{FP/VN} = \frac{Se \times Sp}{(1-Se) \times (1-Sp)} = \frac{\text{rapport de vraisemblance positif}}{\text{rapport de vraisemblance négatif}}$).

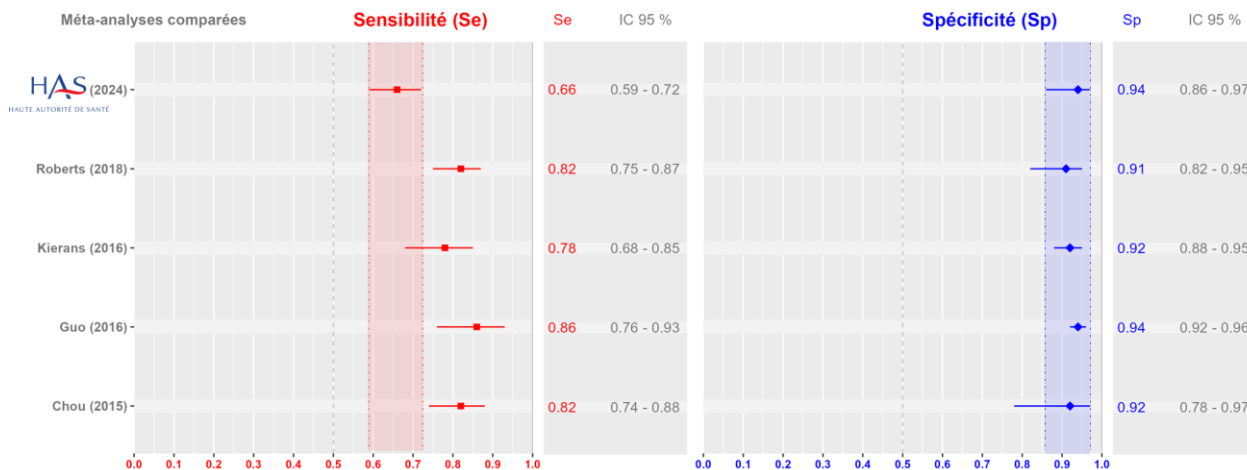


IRM de 1^{ère} ligne : mise en perspective des méta-analyses

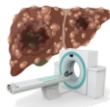


CHC typique

non CHC typique



Scanner de 1^{ère} ligne : mise en perspective des méta-analyses



CHC typique

non-CHC typique

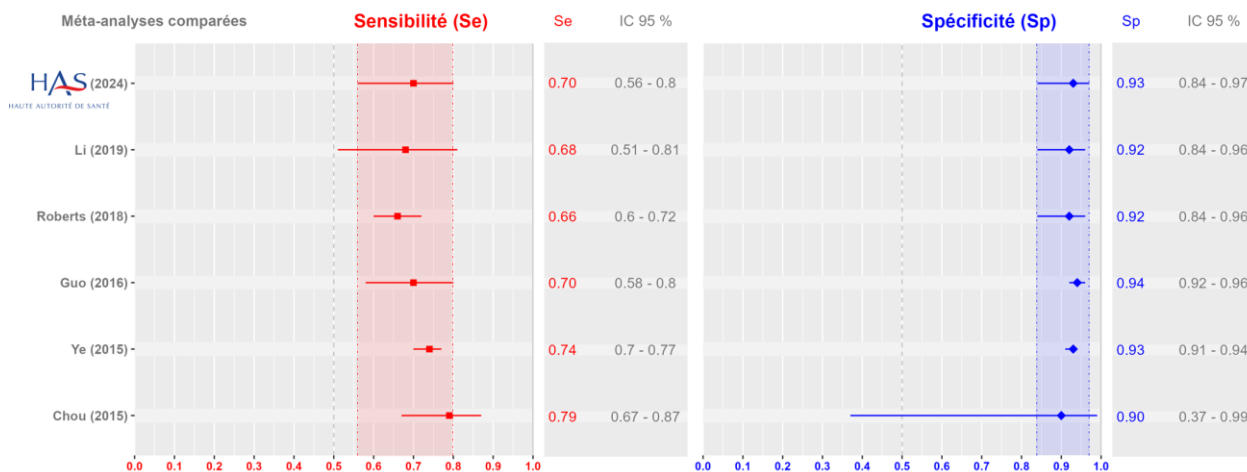


Figure 14. Mise en perspective de la méta-analyse de la HAS avec celles antérieurement émises et ayant ciblé l'IRM ou le scanner multiphasique de 1^{ère} ligne (logiciel R).

3.4.3.3. Modélisation des probabilités de CHC après imagerie multiphasique

► Principes

• En l'absence d'étude d'impact décisionnel ou d'utilité clinique (130), il a été procédé à une modélisation des probabilités de CHC à laquelle l'ECUS et ses comparateurs pourraient conduire s'ils venaient à être prescrits après IRM ou scanner n'ayant pas conclu à un CHC typique.

• **Cette modélisation exploratoire et conservatrice s'appuie sur les principes suivants :**

- les lésions cibles sont des nodules tumoraux de 1 à 3 cm détectés sur cirrhose, le plus souvent isolés et associés à une probabilité de CHC avant imagerie¹⁶⁰ de 0,6 à 0,7 ;
- les valeurs prédictives positive et négative (VPP/VPN) de chaque modalité ont été modélisées à partir des sensibilités/spécificités moyennes méta-analysées dans ce rapport¹⁶¹ ; elles l'ont été ensuite uniquement à partir de l'essai multicentrique français d'Aubé *et al.* (cf. p 55-57) ;
- les performances des examens de 2^e ligne ont été appliquées auprès des lésions non caractérisées en CHC typiques en 1^{ère} ligne (vrais/faux-négatifs de CHC).

• **Cette modélisation présente trois limites principales :** *i)* elle est soumise aux mêmes réserves de validité que les essais sur lesquels elle s'appuie (p 35) ; *ii)* elle part de performances d'IRM de 1^{ère} ligne possiblement sous-estimées dans les essais disponibles (p 44-45) ; *iii)* elle exprime enfin les probabilités post-tests en *per* lésion et non aussi en *per* patient, les performances publiées sur lesquelles elles s'appuient ayant toutes été exprimées uniquement sous cette forme (une large majorité des sujets inclus (> 80 %) présentaient au demeurant une seule lésion, le raisonnement *per* lésion est donc celui le plus souvent pertinent ; à titre de comparaison, les probabilités post-test de CHC des classes LI-RADS ont été elles aussi uniquement exprimées en *per* lésion par l'*American College of Radiology* (41)).

► Modélisation générale conduite à partir de l'ensemble des estimations de méta-analyse

• Sous ces hypothèses et réserves, les modélisations réalisées montrent qu'en moyenne **les probabilités post-test de CHC pourraient différer entre 1^{ère} et 2^e lignes mais pas entre modalités d'imagerie d'une même ligne :**

- l'IRM comme le scanner de 1^{ère} ligne pourraient ainsi permettre d'affirmer mais pas d'exclure un CHC avec un niveau de certitude élevé (VPP $\approx$ 0,95 [0,88-0,98] ; à l'inverse, près de 40 % des lésions non caractérisées en CHC (1-VPN) pourraient impliquer en réalité ce type lésionnel (VPN $\approx$ 0,60 [0,49-0,74]) ; figures 15-16, annexe 3) ;
- l'ECUS de 2^e ligne pourrait quant à elle permettre d'émettre une suspicion de CHC associée à un risque élevé d'erreur (près de 25 % des lésions caractérisées en CHC par l'ECUS pourraient en effet l'être à tort (VPP $\approx$ 0,75 [0,60-0,85])) ; elle pourrait réduire en parallèle la probabilité de CHC sans pouvoir l'exclure avec certitude (près de 30 % des lésions ne réunissant pas tous les critères typiques à l'ECUS pourraient impliquer un CHC (VPN $\approx$ 0,70 [0,57-0,84])) ;
 - l'IRM et le scanner pourraient être liés à cette place à des probabilités post-test superposables à celles de l'ECUS (figures 15-16, annexe 3).

¹⁶⁰ Justifications : 67 % des lésions des essais impliquent un CHC dans les méta-analyses (63 % dans le PHRC français).

¹⁶¹ Indices centraux et Se/Sp min/max de chaque modalité prises en compte, en les combinant 2 à 2 pour les couples d'imagerie.

• Ces modélisations montrent que **l'imagerie de 1^{ère} ligne pourrait permettre de conclure à un CHC avec un niveau de certitude élevé et dans près de 50 % des cas** (identifiant ainsi les 2/3 des CHC ; VPP $\approx$ 0,95 [0,88-0,98], figure 15). **L'ajout d'une 2^{ème} ligne d'imagerie pour les cinquante pourcents restants de lésions¹⁶²** pourrait alors :

- laisser près de 80 % de ces lésions sans caractérisation certaine (en y incluant 20 % de l'effectif initial de CHC ; (VPN $\approx$ 0,70 [0,57-0,84])) ;
- et associer les 20 % restants à une suspicion de CHC associée à un risque élevé d'erreur ((VPP $\approx$ 0,75 [0,60-0,85])).

• **Ces modélisations révèlent des différences majeures de rendement diagnostique et de ratio de faux-positifs (FP) entre 1^{ère} et 2^e lignes d'imagerie** (tableau 6) :

- en moyenne, un CHC pourrait en effet être identifié tous les 2 à 3 examens de 1^{ère} ligne contre un CHC tous les 6 à 7 examens en 2^e ligne ; cette différence explique que l'imagerie de 1^{ère} ligne pourrait identifier à elle seule 66 à 70 % des CHC contre moins de 15 % en 2^e ligne ;
- l'imagerie de 1^{ère} ligne pourrait qui plus est induire un FP pour 18 à 20 CHC identifiés contre un FP induit pour 3 à 4 CHC identifiés en 2^e ligne ; le risque encouru¹⁶³ par les patients concernés ne peut pas être précisé, faute de description suffisante des types lésionnels impliqués (sur l'ensemble des essais, le type histologique de seulement la moitié des faux-positifs d'ECUS¹⁶⁴ de 2^e ligne a en effet été décrit, ce qui ne permet que des estimations préliminaires imprécises (figure 15) ; ces faux-positifs d'ECUS auraient ainsi impliqué 50 % de types lésionnels non définis ([0,29-0,71]), près de 20 % de biopsies négatives ([0,07-0,42]), près de 20 % de lésions bénignes (hémangiomes, nodules de régénération ou de dysplasie ; [0,07-0,42]) et près de 8 % de cholangiocarcinomes ([0,01-0,27])).

• **Les modélisations réalisées contribuent à percevoir les raisons potentielles des différences d'efficacité diagnostique objectivées entre 1^{ère} et 2^e lignes :**

- les recommandations en vigueur conditionnent en effet le diagnostic probabiliste de CHC par imagerie à sa mise en œuvre dans un contexte de probabilité pré-test "élevée" (cf. p 13-14) ; si ce principe apparaît satisfait en 1^{ère} ligne (0,6-0,7), il ne l'est en revanche plus en 2^e ligne où la probabilité de CHC a nettement diminué ($\approx$ 0,4 ; figure 16) ;
- s'ajoute à cela le fait que l'examen de 2^e ligne doit caractériser les CHC à partir de modalités et de produits de contraste aux propriétés possiblement complémentaires mais qui n'en demeurent pas moins interprétés à partir de critères identiques à ceux de 1^{ère} ligne qui n'y ont pas suffi¹⁶⁵.

Ces deux limites concourent vraisemblablement à ce que les performances et rendements des examens de 2^e ligne soient sensiblement inférieurs à ceux de 1^{ère} ligne, et ce quelle que soit la modalité d'imagerie considérée (ECUS comme IRM ou scanner).

¹⁶² Lésions non caractérisées en CHC typique à l'imagerie de 1^{ère} ligne = lésions sans caractérisation certaine.

¹⁶³ Notamment : surtraitement de sujets ne présentant pas de lésions malignes et traités pour un CHC (risque iatrogène ?) ; traitement inapproprié pour les sujets présentant une lésion maligne mais en réalité autre qu'un CHC (perte de chance ?) ; risque vraisemblablement plus complexe à définir pour les lésions impliquant une dysplasie de haut grade.

¹⁶⁴ $\approx$ 12/24 faux-positifs d'ECUS (Forner *et al.*, Aubé *et al.*).

¹⁶⁵ L'absence d'un critère typique en 1^{ère} ligne augmente la probabilité de son absence également en 2^e ligne.

• Bien que reflétant des caractères lésionnels en partie différents, les probabilités de CHC modélisées ici présentent un fort parallélisme avec celles qui ont été associées aux catégories **LI-RADS** (ACR, 2018) :

- la probabilité de CHC modélisée ici après un examen IRM ou scanner de 1^{ère} ligne « positif » (VPP $\approx 0,95$) s'apparente en effet à celle associée à la catégorie LR-5 (≈ 95 % de CHC ; "*CHC certain*") ;
- la probabilité de CHC modélisée après un examen de 2^e ligne « positif » évoque celle associée à la catégorie LR-4 (≈ 74 % de CHC ; "*CHC probable*") ;
- la probabilité de CHC modélisée enfin après examen de 2^e ligne « négatif » semble comparable à celle de la catégorie LR-3 (≈ 37 % de CHC ("*probabilité intermédiaire de CHC*").

• Les VPN des examens d'imagerie qui ont été modélisées dans cette partie doivent être interprétées en gardant à l'esprit que les lésions correspondantes n'ont pas des caractéristiques homogènes ; elles ne feront donc pas l'objet en pratique d'un jugement univoque en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

- le risque résiduel de CHC de ces lésions sera en effet apprécié en fonction de la présence éventuelle d'au moins un des critères majeurs de CHC (rehaussement ou lavage ?) ;
- le risque d'omission de CHC ne peut donc pas se déduire directement de la seule valeur de VPN qui a été modélisée ici à partir d'essais qui ont pour rappel majoritairement appliqué les critères EASL et non LI-RADS (cf. p 33-34) ; la caractérisation des lésions ne correspondant pas à un CHC typique selon les catégories LI-RADS (LR-3, 4 ou M) auraient pu permettre de stratifier plus précisément leur risque résiduel de CHC ; les essais disponibles n'ont toutefois pas rapporté les données nécessaires.

• Les modélisations réalisées associent les combinaisons d'examens à des capacités diagnostiques superposables (IRM $\pm$ ECUS ou scanner ; scanner $\pm$ ECUS ou IRM). Il existe toutefois une limite de l'ECUS qui n'y transparait pas et qui a été formulée dans les essais où la détection initiale des nodules n'a pas impliqué que l'échographie. Ces essais dont l'essai multicentrique français ont en effet rapporté que **jusqu'à 25 % des lésions détectées à l'IRM ou au scanner n'étaient pas visibles à l'ECUS** qui ne constituait dès lors pas une alternative possible de caractérisation pour ces lésions (118, 119, 122). Ces observations convergent indirectement avec celles d'une méta-analyse récente de la *Cochrane* qui a plus largement estimé que la sensibilité de détection des CHC par échographie était d'environ 0,72 [0,63-0,79] (135).

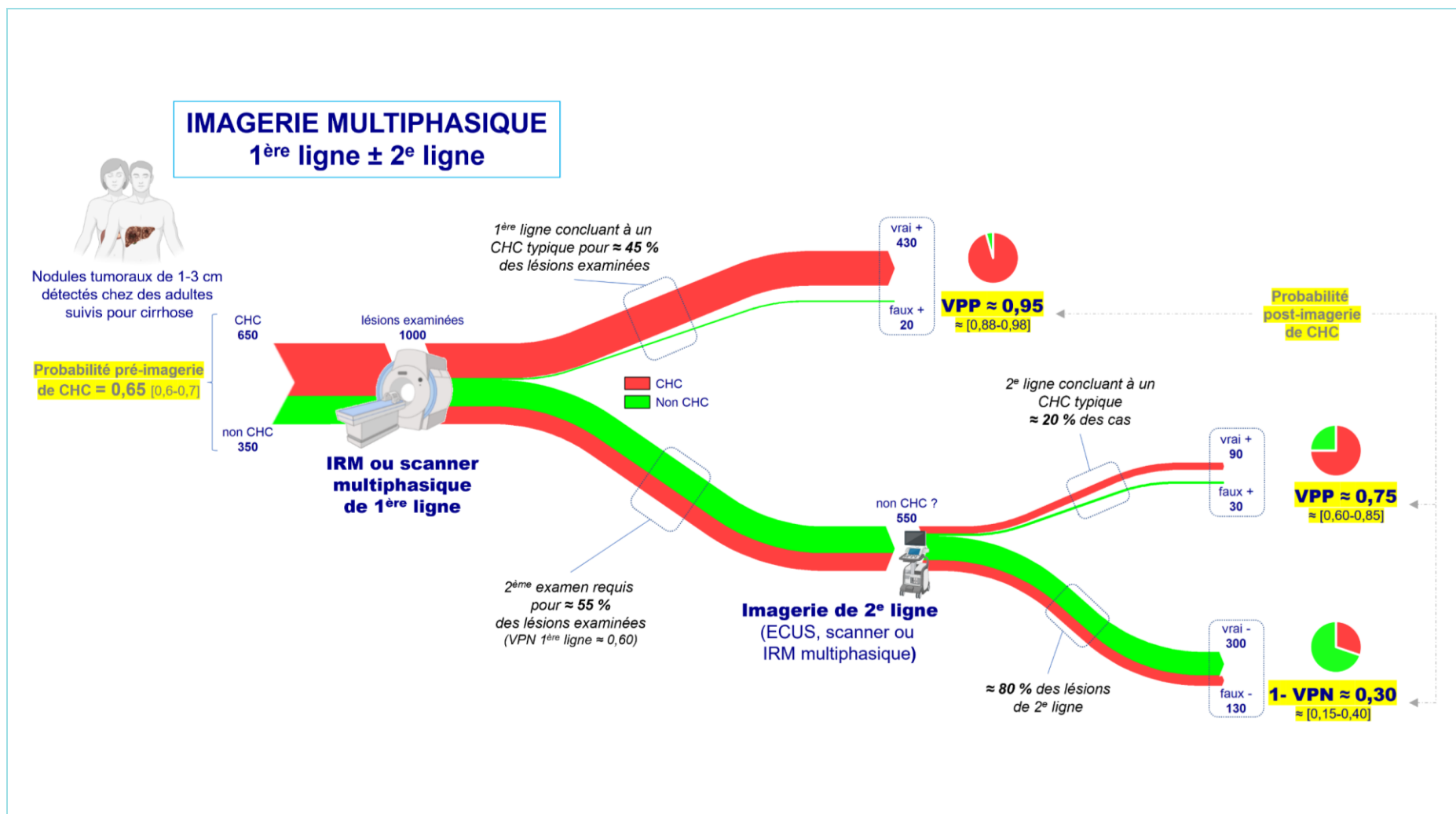


Figure 15. Diagramme d'un flux théorique de 1 000 lésions illustrant les probabilités modélisées de CHC typique (VPP) ou de non CHC (1-VPN) après examen d'imagerie multiphasique de 1^{ère} ligne seul si positif, ou couplé si négatif à une autre modalité de 2^e ligne (logiciel R ; VPP/VPN : valeur prédictive positive/négative). Les VPP/VPN exactes par couple de modalités sont présentées en annexe 3 ; les VPP/VPN rapportées ici sont approchées afin de résumer au mieux l'ensemble des estimations obtenues ; (1-VPN) représente l'erreur prédictive négative soit la probabilité de CHC des examens « négatifs ».

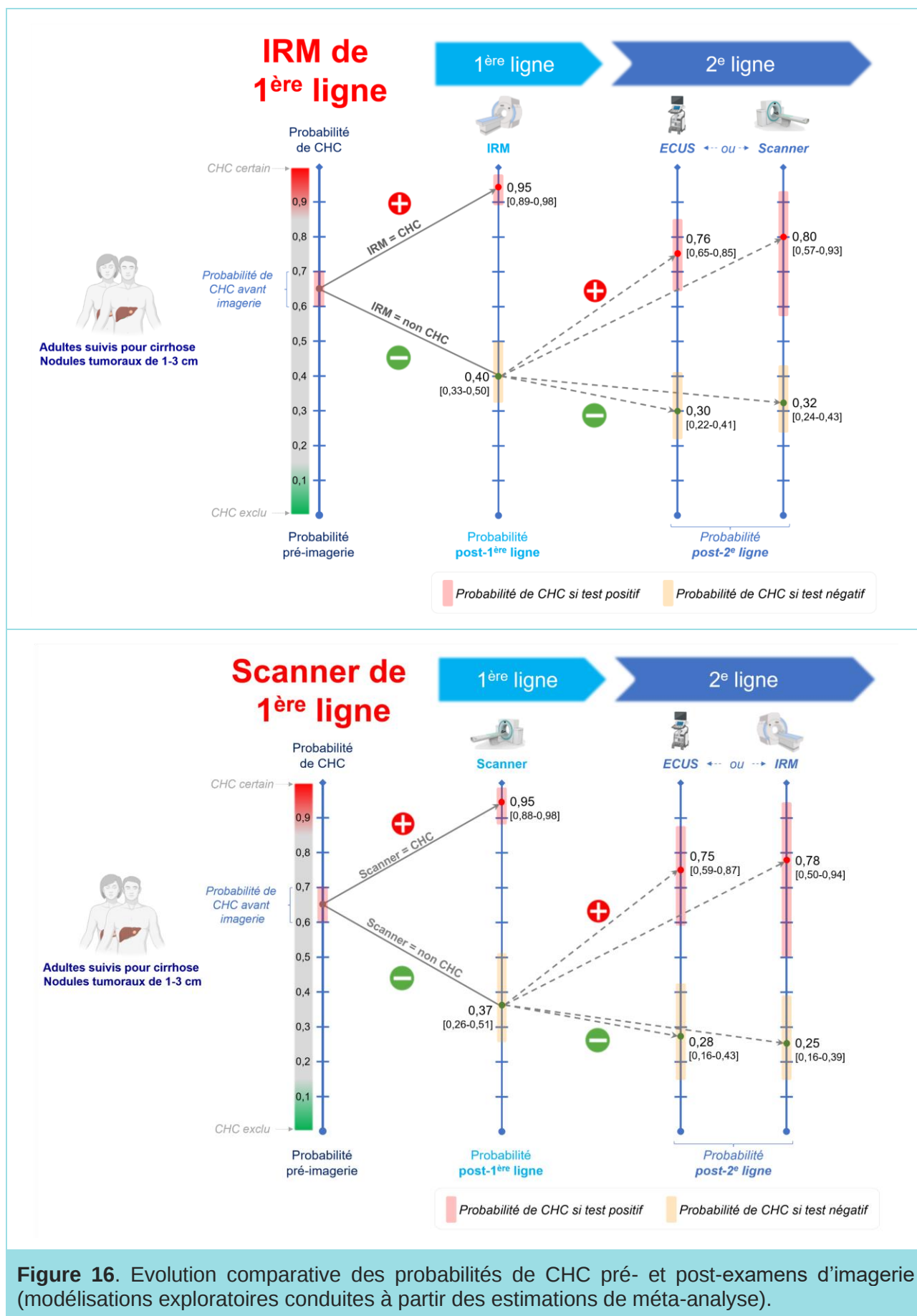


Tableau 6. Modélisations exploratoires des probabilités pré/post-tests de CHC exprimées selon la modalité de 1^{ère} ligne (IRM ou scanner) ou de 2^e ligne mise en œuvre (± ECUS, ± scanner ou ± IRM) ; modélisation conjointe du niveau d’efficacité diagnostique associé (Gofer, logiciel R).

EXAMEN		PROBABILITES PRE- ET POST-EXAMEN						EFFICACITE DIAGNOSTIQUE		
MODALITÉ D'IMAGERIE	PROBABILITÉ PRÉ-TEST DE CHC	EXAMENS + (%)	FAUX POSITIFS (%)	PROBABILITÉ POST-TEST +	VPP [ÉTENDUE]	PROBABILITÉ POST-TEST -	(1-VPN) [ÉTENDUE]	% DU TOTAL DE CHC CARACTÉRISÉS	NOMBRE D'EXAMENS REQUIS POUR IDENTIFIER UN CHC	NOMBRE DE CHC IDENTIFIÉS PAR FAUX +
IRM	0.65 [0,6-0,7]	0.45 [0,37-0,55]	0.02 [0,01-0,06]		0.95 [0,89-0,98]		0.40 [0,33-0,50]	0.66 [0,59-0,72]		20
± ECUS	0.40 [0,33-0,5]	0.22 [0,16-0,31]	0.05 [0,03-0,09]		0.76 [0,65-0,85]		0.30 [0,22-0,41]	0.14 [0,10-0,20]		3
± scanner	0.40 [0,33-0,5]	0.18 [0,10-0,33]	0.04 [0,01-0,12]		0.80 [0,57-0,93]		0.32 [0,24-0,43]	0.12 [0,07-0,20]		4
Scanner	0.65 [0,6-0,7]	0.48 [0,35-0,61]	0.02 [0,01-0,06]		0.95 [0,88-0,98]		0.37 [0,26-0,51]	0.70 [0,56-0,80]		19
± ECUS	0.37 [0,26-0,51]	0.20 [0,12-0,34]	0.05 [0,02-0,10]		0.75 [0,59-0,87]		0.28 [0,16-0,43]	0.12 [0,06-0,23]		3
± IRM	0.37 [0,26-0,51]	0.23 [0,13-0,39]	0.05 [0,01-0,15]		0.78 [0,50-0,94]		0.25 [0,16-0,39]	0.14 [0,08-0,25]		4

VPP/VPN : valeur prédictive positive/négative / probabilité post-test négatif = (1-VPN)

► Modélisation issue des seules données de l'essai multicentrique français

• **Observations principales** : l'essai français d'Aubé *et al.* fait état d'observations en partie plus réservées que celles associées à la modélisation globale présentée ci-avant (tableaux 7-8, figure 17) :

- l'IRM et le scanner de 1^{ère} ligne y sont en effet associés à au moins 10 % d'erreurs lorsqu'ils concluent à un CHC (VPP < 0,9) contre seulement 5 % dans les modélisations globales ; l'IRM et le scanner de 2^e ligne y sont également associés à des VPP inférieures de 10 à 20 % ;
- l'ECUS y présente en revanche un niveau de performance similaire ; l'essai d'Aubé *et al.* présente néanmoins comme particularité d'avoir reclassé les lésions non visibles à l'ECUS en "non CHC" (≈ 25 % des lésions) ce qui l'expose à un risque de surestimation des spécificités et VPP d'ECUS ainsi qu'à une perte de comparabilité avec l'IRM et le scanner concomitants qui n'ont pas fait l'objet de ce reclassement.

• Il convient en outre de souligner que cet essai français, tout comme les modélisations globales réalisées, associent l'IRM et le scanner à des performances similaires, ce qui diffère quelque peu des recommandations actuelles qui tendent à décrire les performances d'IRM comme supérieures.

Tableau 7. Valeurs prédictives positives (VPP) modélisées à partir de l'ensemble des essais ou directement observées dans l'essai multicentrique français d'Aubé *et al.* (119)

	Modélisation globale	Aubé <i>et al.</i>
IRM 1^{ère} ligne	0,95 [0,89-0,98]	0,89 [0,84-0,92]
<i>ECUS après IRM négative</i>	0,76 [0,65-0,85]	0,73 [0,59-0,84]
<i>Scanner après IRM négative</i>	0,80 [0,57-0,93]	0,60 [0,47-0,71]
Scanner 1^{ère} ligne	0,95 [0,88-0,98]	0,86 [0,81-0,90]
<i>ECUS après scanner négatif</i>	0,75 [0,59-0,87]	0,78 [0,65-0,88]
<i>IRM après scanner négatif</i>	0,78 [0,50-0,94]	0,67 [0,54-0,78]

• **Influence clé de la taille des lésions** : Aubé *et al.* ont pour atout d'avoir stratifié leurs résultats selon la taille des nodules (10-20 mm vs 20-30 mm), montrant ainsi que le niveau de performance des modalités d'imagerie multiphasique est plus limité pour les lésions de moins de 20 mm (tableau 8) :

- les lésions de 10 à 20 mm sont associées aux probabilités pré-test de CHC les plus basses (0,55 vs 0,77 en 1^{ère} ligne ; 0,34 vs 0,48 en 2^e ligne) ; les VPP de 1^{ère} ligne y sont alors les plus basses, l'IRM et le scanner induisant plus de 15 à 20 % d'erreurs lorsqu'ils concluent à un CHC pour les lésions de 10-20 mm contre moins de 5 à 10 % pour celles de 20 à 30 mm ;
- la sensibilité de l'ECUS de 2^e ligne est également inférieure de 0,2 à 0,25 pour les lésions de 10-20 mm (0,35-0,38 vs 0,54/0,62), sa VPP y étant également plus limitée (0,64-0,71 vs 0,83/0,85).

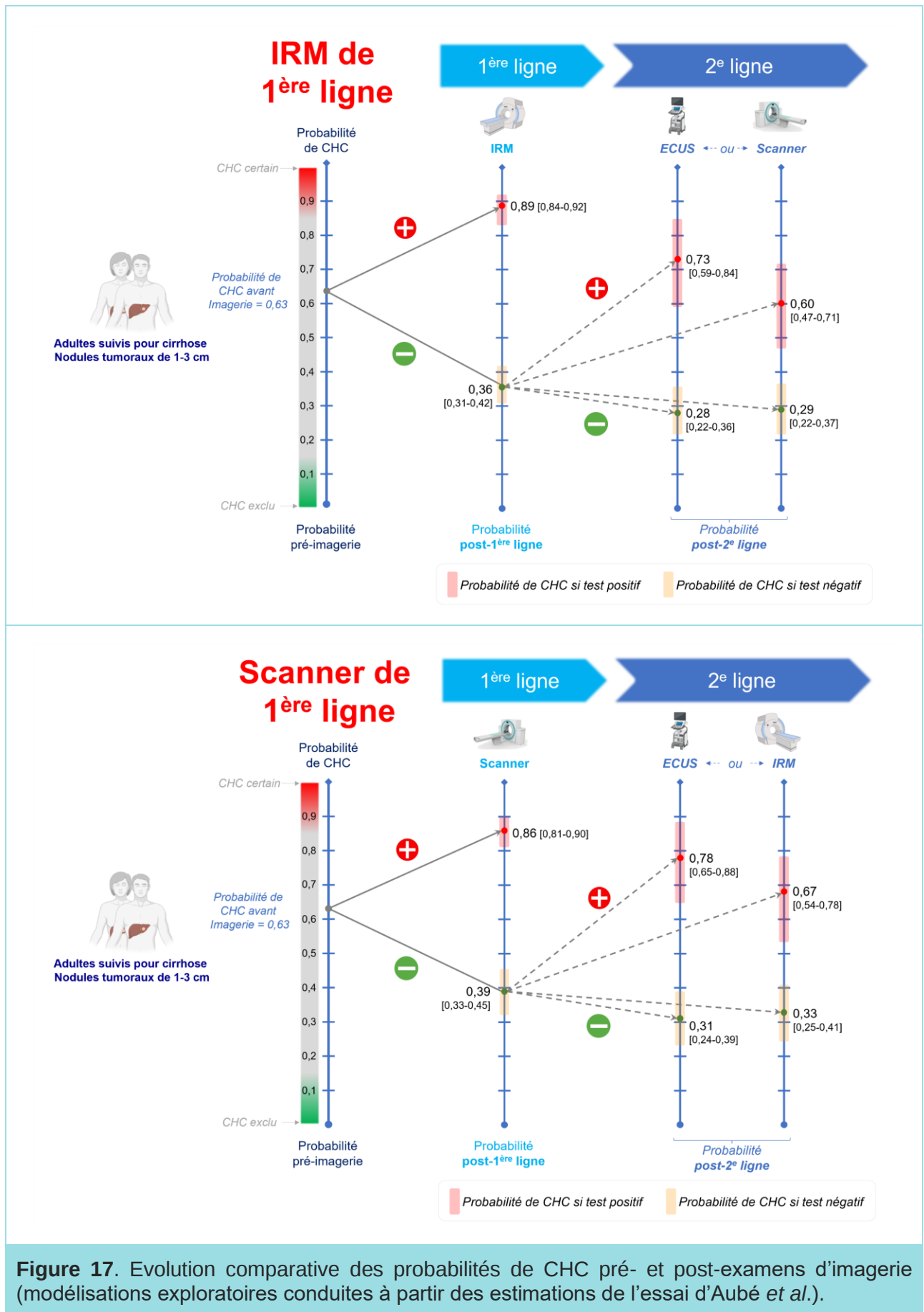


Tableau 8. Performances de caractérisation des CHC estimées selon la modalité de 1^{ère} ligne (IRM ou scanner) ou de 2^e ligne mise en œuvre (± ECUS, ± scanner ou ± IRM) et selon la taille des lésions cibles considérées dans l’essai multicentrique français d’Aubé *et al.* (Gofer, logiciel R).

EXAMEN		SENSIBILITE & SPÉCIFICITÉ				VALEURS PRÉDICTIVES			
MODALITÉ D'IMAGERIE		SENSIBILITÉ (SE)	SE [IC 95%]	SPÉCIFICITÉ (SP)	SP [IC 95%]	VALEUR PRÉDICTIVE POSITIVE (VPP)	VPP	VALEUR PRÉDICTIVE NÉGATIVE (VPN)	VPN
LÉSIONS DE 10-20 MM									
IRM			0.71 [0,64;0,77]		0.83 [0,76-0,89]		0.84 [0,77-0,89]		0.70 [0,63-0,77]
	± ECUS		0.35 [0,22;0,49]		0.90 [0,83-0,95]		0.64 [0,44-0,81]		0.73 [0,64-0,81]
	± Scanner		0.44 [0,30-0,59]		0.75 [0,65-0,83]		0.47 [0,33-0,62]		0.72 [0,63-0,81]
Scanner			0.68 [0,61-0,75]		0.77 [0,69-0,83]		0.78 [0,71-0,84]		0.67 [0,59-0,73]
	± ECUS		0.38 [0,25-0,52]		0.90 [0,81-0,95]		0.71 [0,51-0,87]		0.68 [0,58-0,77]
	± IRM		0.47 [0,33-0,61]		0.79 [0,68-0,88]		0.61 [0,45-0,76]		0.69 [0,58-0,78]
LÉSIONS DE 20-30 MM									
IRM			0.72 [0,65-0,79]		0.89 [0,77-0,97]		0.96 [0,90-0,99]		0.51 [0,40-0,62]
	± ECUS		0.54 [0,37-0,71]		0.90 [0,76-0,97]		0.83 [0,63-0,95]		0.68 [0,54-0,80]
	± Scanner		0.54 [0,37-0,71]		0.93 [0,80-0,98]		0.87 [0,66-0,97]		0.69 [0,54-0,80]
Scanner			0.72 [0,64-0,79]		0.94 [0,83-0,99]		0.97 [0,92-0,99]		0.50 [0,39-0,61]
	± ECUS		0.62 [0,45-0,78]		0.90 [0,76-0,97]		0.85 [0,66-0,96]		0.72 [0,58-0,84]
	± IRM		0.49 [0,32-0,66]		0.88 [0,73-0,96]		0.78 [0,56-0,93]		0.65 [0,51-0,77]

VPP/VPN : valeur prédictive positive/négative / probabilité post-test négatif = (1-VPN)

3.5. Opinions externes

3.5.1. Opinions publiées

3.5.1.1. Recommandations professionnelles (n=9)

• Le niveau de performance diagnostique et l'impact décisionnel de l'ECUS de 2^e ligne ne sont pas décrits par la plupart des recommandations françaises (AFEF, 2020 (7) ; SFR, 2013 (44)) et internationales identifiées (ESGAR, 2024 (136) ; AASLD, 2023 (137) ; EFSUMB, 2020 (30) ; ACR, 2020 (60) ; ESMO, 2018 (14) ; ACR, 2017 (52)). Seules les recommandations de l'EASL décrivent cet intérêt de 2^e ligne à partir uniquement de l'essai français d'Aubé *et al.* (cf. p 55) (EASL, 2018 (16)). Le thesaurus national de cancérologie digestive (TNCD, 2023), émis sous l'égide de l'AFEF, a souligné quant à lui et de façon non spécifique de la 2^e ligne, que l'ECUS pourrait avoir une meilleure sensibilité que le scanner pour identifier les rehaussements à la phase artérielle mais pourrait en revanche insuffisamment distinguer les CHC des cholangiocarcinomes¹⁶⁶ (Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE) (12)).

• Seules les recommandations de l'AASLD¹⁶⁷ de 2023 endossent explicitement la classification LI-RADS en ne le faisant que pour le scanner et l'IRM et en ne précisant les prises en charge attendues qu'après une 1^{ère} modalité d'imagerie (démarche après 2^e ligne non définie) (137) :

- **catégories LR-1** (« certainement bénin ») **et LR-2** (« probablement bénin ») ⇒ *surveillance semestrielle échographique à reprendre* ;
- **catégorie LR-3** (« probabilité intermédiaire de CHC », proportion observée de CHC : 20-40 %) ⇒ *répéter la modalité d'imagerie multiphasique en coupe ou une alternative (IRM ou scanner) sous 3 à 6 mois ; la reprise de la surveillance semestrielle échographique peut être envisagée en cas de stabilité lésionnelle prolongée (délai de stabilité à prendre en compte non précisé)* ;
- **catégorie LR-4** (« CHC probable », proportion observée de CHC : 60-70 %) ⇒ *prise en charge à discuter en RCP, une ponction-biopsie hépatique (PBH) immédiate étant privilégiée à une répétition sous 3 mois d'une imagerie multiphasique en coupe (IRM ou scanner) si un diagnostic immédiat peut influencer la prise en charge*¹⁶⁸ ;
- **catégorie LR-5** (« CHC certain », proportion observée de CHC ≈ 95 %) ⇒ *CHC confirmé ; prise en charge à discuter en RCP, une PBH pouvant être envisagée pour certifier ce diagnostic ou pour permettre une caractérisation moléculaire de la lésion*¹⁶⁹ ;
- **catégorie LR-M** (« probablement ou certainement malin mais non spécifique de CHC », proportion observée de CHC : ≈ 35 %) ⇒ *prise en charge à discuter en RCP, une PBH devant être envisagée*.

¹⁶⁶ « Cependant, des cholangiocarcinomes peuvent avoir en échographie de contraste de type SonoVue une dynamique de remplissage et de lavage identiques à celle d'un CHC (Rimola, Forner *et al.* 2009). De ce fait, l'échographie avec produit de contraste n'est pas recommandée pour le diagnostic non invasif de CHC » (TNCD, 2023).

¹⁶⁷ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD).

¹⁶⁸ "In patients with an LR-4 observation, AASLD advises multidisciplinary discussion to determine optimal follow-up, including repeat imaging with contrast-enhanced MRI or multiphasic CT within 3 months or immediate biopsy (Level 2, Strong recommendation). a. For patients in whom an immediate diagnosis would make an impact on management decisions, the AASLD advises biopsy over repeat imaging (Level 5, Strong Recommendation)" (AASLD, 2023).

¹⁶⁹ "AASLD advises multidisciplinary consideration of biopsies for LR-4 and LR-5 observations to confirm the diagnosis or enable molecular analysis (Level 3, Weak Recommendation)" (AASLD, 2023).

3.5.1.2. Evaluation de technologie de santé (n=1)

- Une seule évaluation de technologie de santé (HTA¹⁷⁰) publiée par le NICE¹⁷¹ en 2012 a été identifiée (138). Cette HTA a évalué l'intérêt diagnostique de l'ECUS en contexte de cirrhose à partir de sept essais qu'elle a jugés à risque incertain à élevé de biais (497 sujets) (139). Le critère principal d'évaluation impliquait la caractérisation des CHC (CHC vs non-CHC).
- Cette HTA a réfuté toute méta-analyse diagnostique en raison de la variabilité inter-essais qu'elle a jugée excessive en particulier pour ce qui concerne les modalités techniques d'examens, les comparateurs et les procédures de référence prises en compte¹⁷². Les résultats individuels d'essais décrits eux-aussi comme hétérogènes semblent avoir exclusivement porté sur l'intérêt d'une ECUS de 1^{ère} ligne et non sur celui de 2^e ligne comme le cible ce rapport. Sous cette réserve, l'argumentaire et le document de synthèse du NICE ont fait état de conclusions divergentes : les performances d'ECUS ont en effet été présentées comme insuffisantes pour exclure les CHC pour le premier¹⁷³ et à l'inverse comme possiblement suffisantes pour le second¹⁷⁴. Ce recours à l'ECUS comme modalité d'exclusion et non de confirmation de CHC est une analyse propre au NICE, qui n'est au demeurant pas accompagnée d'estimations des valeurs prédictives négatives correspondantes (VPN).

3.5.2. Opinions recueillies durant cette évaluation

3.5.2.1. Groupe d'experts professionnels

- Les experts consultés n'ont pas de complément à apporter à la revue des méta-analyses et n'ont pas connaissance d'essai diagnostique pertinent qui n'ait pas été pris en compte (annexe 7).
- Plusieurs explications concourent selon eux au fait que les essais réalisés se soient focalisés sur la caractérisation des nodules de 1 à 3 cm, à savoir :
 - prioriser les nodules à un stade éligible à un traitement à visée curative ;
 - refléter les pratiques de dépistage qui débouchent majoritairement sur la détection de nodules de petite taille ;
 - ou encore cibler les situations de caractérisation complexe¹⁷⁵.
- L'un des experts souligne toutefois que ces difficultés de caractérisation ne sont pas exclusives des lésions de petite taille, une part non négligeable d'erreurs ou de retard de caractérisation en centre non expert pouvant selon lui également impliquer les lésions hétérogènes de plus grande taille ; cet expert indique en outre qu'avec « *l'avènement de l'immunothérapie dans le CHC, il devient capital de différencier les formes histologiques des tumeurs primitives du foie afin de ne pas méconnaître un cholangiocarcinome intra-hépatique pouvant facilement se méprendre avec un CHC* ».

¹⁷⁰ Health Technology Assessment (HTA).

¹⁷¹ National Institute for Clinical Excellence (NICE, UK).

¹⁷² "Comparators and imaging criteria used to define a positive test for HCC varied across studies and no meta-analyses were therefore undertaken" (Westwood et al. (139)).

¹⁷³ "The definition of a positive test varied across studies and estimates of sensitivity and specificity were inconsistent, even when studies used similar definitions. There was no consistent evidence for any significant difference in performance between the three imaging modalities and three MRI contrast media assessed. It is unclear whether or not CEUS alone is adequate to rule out HCC for FLLs of < 30 mm in this population; one study indicated that CEUS may be better at ruling out HCC for FLLs of 11–30 mm, with very small FLLs (< 10 mm) not considered" (Westwood et al. (139)).

¹⁷⁴ "The evidence suggested that contrast-enhanced ultrasound alone may be adequate to rule out hepatocellular carcinoma for focal liver lesions between 11 and 30 mm" (NICE, 2012 (138)).

¹⁷⁵ Les lésions de petite taille réunissent moins fréquemment les critères typiques de CHC à l'imagerie multiphasique et les marqueurs tumoraux y sont possiblement négatifs.

- Les experts identifient plusieurs causes possibles au nombre limité d'essais consacrés à l'intérêt diagnostique des examens d'imagerie de 2^e ligne, à savoir :
 - une accessibilité limitée à l'ECUS ;
 - une réticence à conduire ce type d'essai pouvant nécessiter plus fréquemment qu'en pratique de recourir à la ponction biopsie (standard de référence), le risque d'essaimage tumoral attribué à ce geste ayant « *longtemps été un frein* » à sa mise en œuvre ;
 - un manque de motivation pour ce type de recherche par ceux préférant réitérer à 3 mois la même modalité initialement non concluante plutôt que de l'associer d'emblée à une autre ;
 - enfin une habitude prise d'associer les examens d'imagerie, en application des recommandations déjà formulées en ce sens à partir de simulations et non de faits publiés.
- L'un des experts estime que la prééminence, dans les essais disponibles, des cirrhoses d'origine virale et non d'origine alcoolique ou métabolique comme en France peut s'expliquer par la mise en œuvre de certains de ces essais dans des pays « *à forte endémie virale* ».
- Les experts n'ont pas de complément à apporter aux méta-analyses de la HAS. Parmi eux, les radiologues indiquent que les performances d'ECUS de 2^e ligne estimées dans les méta-analyses de la HAS reflètent celles qu'ils observent en pratique ; ils soulignent en outre que la diffusion de la classification *LI-RADS* et la standardisation du lavage à laquelle elle opère pourrait avoir contribué à améliorer la spécificité qui a été antérieurement associée à l'IRM dans l'essai français d'Aubé *et al.*.
- S'appuyant sur les données de faible niveau de preuve disponibles, les experts ont estimé que pour les nodules ≥ 1 cm survenant sur cirrhose et non caractérisés en CHC typique à l'IRM ou au scanner multiphasique de 1^{ère} ligne (figure 18) :
 - l'ECUS, l'IRM ou le scanner multiphasiques de 2^e ligne pourraient présenter des performances de caractérisation des CHC qui sont superposables (accord fort (médiane : 8)) ; à cette 2^e ligne, l'ECUS ne permet de caractériser comme typique qu'une minorité des CHC non reconnus comme tel en 1^{ère} ligne (accord fort (médiane : 8)) ;
 - **Intérêt et orientation attendue d'une ECUS caractérisant une lésion en CHC typique**¹⁷⁶
 - en moyenne, près de 25 % des lésions caractérisées en CHC à l'ECUS de 2^e ligne pourraient l'être à tort ; les experts estiment ainsi que la valeur prédictive positive de l'ECUS de 2^e ligne n'est pas suffisante pour conclure à un CHC (VPP $\approx$ 0,60-0,85 ; accord relatif (médiane : 7,5)) ;
 - de ce fait, les experts consultés estiment que les lésions réunissant les critères typiques de CHC à l'ECUS de 2^e ligne et sans contre-indication à la ponction-biopsie relèvent en 1^{ère} intention d'une confirmation par analyse histologique, cette décision devant être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire¹⁷⁷ (RCP ; accord fort (médiane : 8)) ;

¹⁷⁶ Critères typiques de CHC à l'ECUS : rehaussement artériel (ni en anneau, ni en mottes périphériques discontinues) suivi par un lavage modéré et tardif (> 60 s).

¹⁷⁷ L'un des experts témoigne d'un désaccord avec cette orientation (annexe 7) : selon lui « *si une lésion est LR-5 en ECUS (quelle que soit la ligne), elle est LR-5* » ; cet expert préconise néanmoins la même orientation de ponction-biopsie que celle validée ici par tous les autres experts, indiquant être « *favorable à une biopsie systématique des CHC, même considérés LR-5* ». Pour rappel, l'analyse réalisée dans ce rapport montre, quelle que soit la modalité d'imagerie, que la probabilité de CHC des lésions réunissant les critères typiques de ce type lésionnel (« LR-5 ») n'est pas la même en 1^{ère} et 2^e ligne ($\approx$ 0,95 vs 0,75 ; cf. p 52) ; autrement dit, la probabilité de CHC d'une lésion classée LR-5 en 2^e ligne s'apparente ainsi à celle d'une lésion classée LR-4 en 1^{ère} ligne ; il apparaît donc nécessaire d'attirer l'attention des praticiens sur le fait que la probabilité de CHC d'une catégorie *LI-RADS* varie selon la ligne d'imagerie considérée (1^{ère} vs 2^e ligne), cette notion n'ayant pas été identifiée dans les recommandations *LI-RADS* actuelles ; ce besoin de clarification sera souligné en perspective de ce rapport.

– **Intérêt et orientation attendue d'une ECUS ne caractérisant pas une lésion en CHC typique**

- près de 30 % des lésions ne réunissant pas tous les critères typiques à l'ECUS de 2^e ligne pourraient impliquer en réalité un CHC ; la valeur prédictive négative de l'ECUS de 2^e ligne n'est ainsi pas jugée suffisante pour exclure un CHC (VPN $\approx$ 0,60-0,80 ; accord fort (médiane : 9)) ; deux cas de figure conviennent d'être distingués
 - les lésions ne présentant qu'un des deux critères typiques de CHC à l'ECUS de 2^e ligne (rehaussement artériel ou lavage modéré tardif) relèvent selon les experts d'une analyse histologique ou d'une surveillance rapprochée par imagerie (nouvel examen multiphasique réalisé dans un délai de 3 mois), ce choix devant être discuté en RCP (accord fort (médiane : 8,5)) ;
 - les lésions sans rehaussement artériel ni lavage modéré et tardif (> 60 s) à l'ECUS de 2^e ligne relèvent en 1^{ère} intention¹⁷⁸ d'une surveillance initialement rapprochée par imagerie multiphasique ($\leq$ 3 mois), cette décision devant être là encore discutée en RCP (accord fort (médiane : 8,5)) ;

Les avis exprimés ci-dessus dans le cadre de cette évaluation d'acte précisent l'orientation que les experts consultés privilégieraient après ECUS de 2^e ligne selon la caractérisation à laquelle elle pourrait aboutir. **Ces avis ne constituent pas une recommandation professionnelle** mais une clarification de l'intérêt que les experts associent à l'ECUS de 2^e ligne lors de cirrhose : les performances diagnostiques de cet examen à cette ligne, qui sont imparfaites, ne permettent en effet pas à elles-seules de caractériser cet intérêt. Il appartient aux organismes professionnels concernés, s'ils le jugent utile, de prolonger cette démarche sous forme de recommandations en l'étendant idéalement à l'ensemble des modalités d'imagerie envisageables en 2^e ligne.

- L'un des experts a souligné le caractère caduc à son sens de l'évaluation de l'ECUS conduite en 2012 par le NICE, la moitié des essais identifiés par la HAS ayant été publiés ultérieurement.
- Les experts n'ont par ailleurs pas connaissance d'enquête française qui ait précisé la part de comptes-rendus d'ECUS qui s'appuient sur les critères LI-RADS. L'un des experts estime que l'utilisation explicite de cette classification est en pratique « faible », la sémiologie LI-RADS (rehaussement et lavage) étant en revanche *a priori* utilisée. Les experts radiologues se prononcent au demeurant en faveur de l'utilisation préférentielle de cette classification ; un autre expert se déclare à l'inverse en défaveur, soulignant l'importance selon lui d'utiliser des critères non dépendants de la modalité d'imagerie mise en œuvre (les classifications LI-RADS IRM/TDM et ECUS diffèrent).
- Certaines limites propres à l'ECUS ont été évoquées par les experts, à savoir : son accessibilité possiblement limitée ; son caractère focal et non global comme l'IRM ou le scanner ; le contenu enregistré de l'examen dépendant des choix de l'opérateur ; et enfin sa relecture possiblement plus difficile (cf. 5.3.2). Les experts en 1^{er} lieu radiologues confirment les observations françaises et multicentriques d'Aubé *et al.* qui ont rapporté que jusqu'à 25 % des lésions détectées à l'IRM ou au scanner ne sont pas visibles à l'ECUS ; cette limite fait de l'ECUS, selon un expert, un examen moins performant « *en intention de caractériser* ».

¹⁷⁸ L'un des experts souligne que cette orientation vise à limiter le nombre de biopsies non pertinentes.

- Les experts indiquent ne pas être en mesure de quantifier la fréquence des contre-indications associées à la ponction-biopsie pour les nodules supra-centimétriques survenant sur cirrhose ; deux experts les qualifient d'extrêmement rares et de possiblement temporaires.

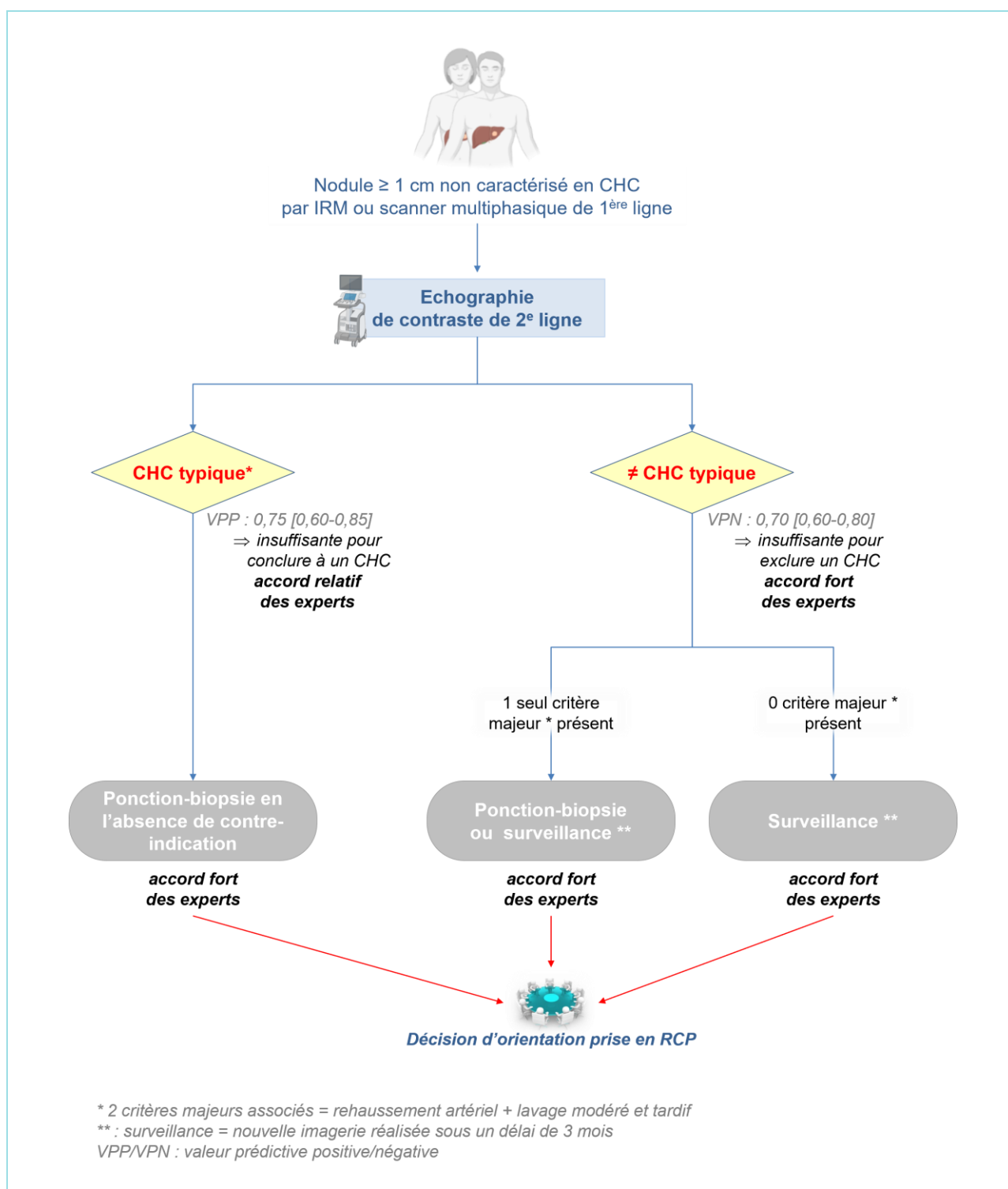


Figure 18. Résumé des orientations de prise en charge envisagées en 1^{ère} intention par les experts consultés selon le résultat de la caractérisation d'ECUS de 2^e ligne.

Ces orientations résument les avis des experts consultés durant cette évaluation d'acte : il ne s'agit pas de recommandations de prise en charge.

3.5.2.1. Parties prenantes professionnelles (annexe 8)

- Le CNPHGE a souligné que *« même si la ponction biopsie hépatique est un moyen diagnostique invasif, comportant des risques, et possiblement imparfait, la preuve histologique devrait être la référence pour le diagnostic de CHC »*. Il a alors considéré que *« l'évaluation de la place d'une autre technique non invasive doit prendre en compte cette évolution de pratique, limitant le diagnostic non invasif du CHC aux contre-indications ou difficultés techniques de la biopsie »*. Il a ainsi indiqué que *« les recommandations de l'AFEF sur la prise en charge du CHC, en cours de finalisation et qui seront présentées au congrès 2024 seront alignées avec le TNCD. Il sera recommandé de confirmer le diagnostic de CHC par une analyse histologique aussi souvent que possible, sans retarder la présentation en RCP en cas de CHC typique en imagerie »*.
- Les autres conseils nationaux professionnels interrogés, dont le G4, n'ont pas formulé de remarque sur cette partie évaluant l'intérêt diagnostique de l'ECUS.

3.5.2.2. Associations de patients

- L'association « SOS hépatites » a souligné que *« dans la mesure où l'ECUS peut être prise en défaut en 2^e ligne, [l'algorithme présenté à la figure 18] semble judicieux et adapté. En effet, des patients étiquetés à tort CHC risquent d'être traités et inversement des patients avec CHC non diagnostiqués ont une perte de chance »*. Cette association a en outre mentionné que *« en ce qui concerne l'examen de 2^e ligne, il faut aussi tenir compte des potentialités locales »*.

4. Sécurité

4.1. Questionnements à évaluer : rappel

Si une ECUS est mise en œuvre chez un adulte à haut risque (cirrhose) présentant un nodule tumoral ≥ 1 cm non caractérisé en CHC par une IRM avec produit de contraste (PDC) gadoliné ou par un scanner avec PDC iodé :

- 1) Induit-elle de moindres effets indésirables que le scanner avec PDC iodé et que l'IRM avec PDC gadoliné extracellulaire ou hépatospécifique ?
- 2) Induit-elle également de moindres effets indésirables que les procédures de prélèvement nécessaires aux analyses histologiques¹⁷⁹ ?

4.2. Faits publiés

4.2.1. Méthode

• **Recherche et sélection bibliographique.** 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. Ce profil a été évalué dans ce rapport en appliquant les critères de sélection suivants à la recherche bibliographique générale (01/2000-12/08/2024, cf. p 20-21) :

Population cible	• Sujets adultes.
Examen évalué	• ECUS réalisée après injection de SonoVue® en respect des conditions d'AMM.
Comparateurs ¹⁸⁰	• Scanner avec produit de contraste iodé ; IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire ou hépatospécifique ; procédures nécessaires aux analyses histologiques.
Critères minimaux	• Nature et fréquence des évènements indésirables observés.
Publications cibles	• 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.

- **Critères.** Le profil de sécurité de l'ECUS a été évalué à partir de :
- la nature, de la fréquence et des conséquences médicales des évènements indésirables graves¹⁸¹ ou fréquents (≥ 1 %) associés à l'ECUS (critères principaux) ;
 - la description des évènements indésirables associés à l'ECUS et les jugements publiés à ce sujet par les professionnels et les agences sanitaires (critères secondaires).

¹⁷⁹ Ponction-biopsie en 1^{er} lieu, résection en second.
¹⁸⁰ Critère facultatif.
¹⁸¹ En 1^{er} lieu, décès, hospitalisation, séquelles, évènements cardio-vasculaires à risque.

4.2.2. Résultats

► Données disponibles (annexe 4)

- Le profil de sécurité de l'ECUS a été établi dans ce rapport à partir de **24 publications** impliquant :
 - deux analyses de l'EMA et de la FDA ayant réuni 75 essais cliniques ($\approx 7\,000$ sujets¹⁸²) ainsi que les notifications de pharmacovigilance émises au cours des 12 premières années de commercialisation du SonoVue® ($\approx 2,5$ millions de patients, 2001-2012) (48, 140-142) ;
 - deux rapports émis par la HAS (109) et le NICE (138) ;
 - dix séries de cas impliquant plus de 410 000 examens du foie (Chine (143-149), Europe (150-152)) ;
 - dix positionnements d'organismes professionnels français (AFEF, SFR), européens (EASL, EFSUMB) ou nord-américains (ACR) (7, 16, 30, 60, 153-158).

► Effets indésirables associés à l'ECUS (figure 19)

- **Jusqu'à 1 examen d'ECUS sur 10** (5,2-10,7 %) a été **associé** en recherche clinique¹⁸³ à un **effet indésirable (EI) imputé à l'administration intraveineuse de SonoVue®** :

- la quasi-totalité de ces EI n'étaient ni allergiques ni graves¹⁸⁴ et auraient connu 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 ou gêne thoracique (0,5-0,8 %) ; tous les autres EI 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** pourrait¹⁸⁵ 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 après cette injection ;
- ils ont impliqué des réactions d'hypersensibilité immédiate (≈ 1 pour 10 000 examens) ainsi que des EI cardiaques graves¹⁸⁶ qui leur étaient fréquemment associés.

- **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 décès¹⁸⁷ (30) ;
- ce taux serait presque moitié moins élevé qu'avec les produits de contraste iodés¹⁸⁸.

¹⁸² 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.

¹⁸³ Taux global d'effets indésirables observés (toutes causes confondues) : 10,7 % (EMA, 2014).

¹⁸⁴ 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)).

¹⁸⁵ Soit 0,0125 % (307/2 447 083 ; EMA, 2014).

¹⁸⁶ « hypotensions sévères, bradycardies, arrêt cardiaques et infarctus du myocarde » (HAS, 2005).

¹⁸⁷ Infarctus récent ou ischémie myocardique sévère, pontages coronariens multiples, ...

¹⁸⁸ Soit 0,0006 % (14/2 447 083) pour le SonoVue® vs 0,001 % pour les produits de contraste iodés (EMA, 2014).

Effets indésirables (EI) associés au SonoVue

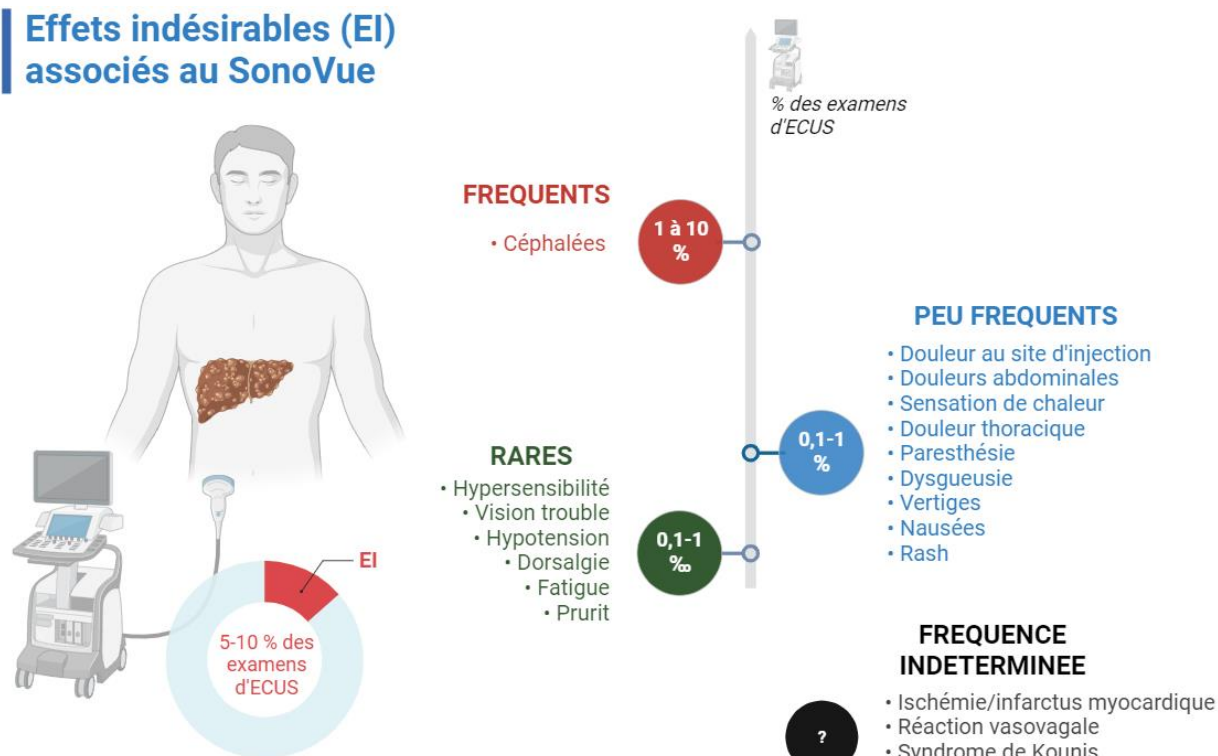


Figure 19. Effets indésirables (EI) potentiellement associés au SonoVue® (EMA, FDA).

Hypersensibilité : « 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).

Ischémie/infarctus du myocarde : « 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).

Syndrome de Kounis : « 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

- La conduite d'un examen d'ECUS nécessite l'application de conditions techniques limitant la destruction des microbulles de *SonoVue*[®] (examens conduits à bas index mécanique (<0,8), cathéter de diamètre suffisant) ainsi que le respect de précautions d'emploi et de contre-indications détaillées dans le RCP de ce produit (140, 153).
- **L'EMA** a souligné que le profil de sécurité du *SonoVue*[®] n'a été établi ni à partir de registres dédiés ni à partir d'essais randomisés ; sous cette réserve, *l'EMA* qualifie le *SonoVue*[®] de produit de contraste sûr, bien toléré et associé à un niveau minimal de risque pour les patients. Dans ce même sens, la commission de la transparence de la **HAS** a jugé que le rapport efficacité / effets indésirables du *SonoVue*[®] est important (109). Le **NICE**, qui est la seule autre agence européenne à avoir évalué l'ECUS, a conclu quant à elle que le profil de sécurité de l'ECUS était comparable si ce n'est meilleur que celui de l'IRM avec produit de contraste gadoliné ou que celui du scanner avec produit de contraste iodé¹⁸⁹ (138).

► Recommandations professionnelles

- Les **recommandations professionnelles**¹⁹⁰ identifiées sont **convergentes** et considèrent que le *SonoVue*[®] et plus largement les produits de contraste échographique (*EFSUMB*, 2020 (30) ; *ACR*, 2020 et 2021 (60, 153) ; *SIUMB*, 2020 (156) ; *SFR*, 2010 (158) ; *SRU*, 2020 (155)) :
 - sont sûrs, bien tolérés et sans toxicité propre connue notamment rénale, étant éliminés en quelques minutes par voie respiratoire¹⁹¹ ;
 - 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 iodés¹⁹² (scanner).
- Comme l'IRM, **l'ECUS** a pour atout 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 (157) ; *ACR*, 2020 (60)).

¹⁸⁹ "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".

¹⁹⁰ Les recommandations françaises et européennes en vigueur ne traitent pas de ce champ (*AFEF*, 2020 ; *EASL*, 2018).

¹⁹¹ « 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).

¹⁹² « 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 hépatosécifiques (PDCHS) injectés lors d'IRM

• Deux types de produit de contraste gadoliné (PDCG) peuvent être injectés lors d'IRM hépatique multiphasique à savoir les produits gadolinés extracellulaires (PDCGe) dont les chélateurs ont une structure cyclique et les produits hépatosécifiques (PDCHS) dont les chélateurs sont linéaires (159). En date de ce rapport, les deux seuls PDCHS à disposer d'une AMM en France sont le *MULTIHANCE* (acide gadobénique, *Bracco Imaging*®) et le *PRIMOVIST* (acide gadoxétique, *Bayer Healthcare*®) (37, 160, 161).

• Les PDCHS permettent un rehaussement des lésions hépatiques en phases vasculaires qui serait comparable à celui des PDCGe. Les PDCHS sont en revanche les seuls à faire l'objet d'une captation hépatocytaire post-vasculaire (= phase hépatobiliaire) qui pourrait contribuer à préciser la caractérisation de certaines lésions hépatocellulaires. Cette phase hépatobiliaire nécessite en pratique de procéder à une 2^{nde} acquisition spécifique de séquences 20 à 120 minutes (*PRIMOVIST*) voire 40 à 120 minutes (*MULTIHANCE*) après l'injection du PDCHS.

• Les PDCHS font l'objet de deux réserves de tolérance ayant conduit l'EMA à limiter leur périmètre d'AMM ainsi qu'à préciser leurs précautions d'usage (37, 162, 163) :

- de façon générale, les PDCG peuvent être néphrotoxiques et à l'origine de cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ; l'EMA a toutefois établi que le risque de FNS est plus grand pour les PDCHS en raison de leur structure différente¹⁹³ ; *MULTIHANCE* et *PRIMOVIST* sont ainsi associés à un « *risque modéré* » de FNS alors que les PDCGe sont associés à un « *risque faible* » ; l'administration des PDCHS 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 souligné que les PDCHS peuvent induire une accumulation de gadolinium dans les tissus et notamment dans le cerveau « *en plus grande quantité et pendant une durée plus longue* » que les PDCGe, sans qu'aucun effet nocif pour les patients n'ait été mis en évidence à ce stade¹⁹⁴ ; les risques à long terme étant inconnus, l'EMA a décidé de suspendre certaines AMM de PDCHS et de limiter l'utilisation des autres produits de ce type à l'imagerie du foie en les assortissant de restrictions ; les RCP¹⁹⁵ de *MULTIHANCE* et *PRIMOVIST* précisent ainsi qu'ils ne doivent être utilisés qu'à la dose la plus faible nécessaire « *lorsque le diagnostic ... ne peut être obtenu par [IRM] sans rehaussement de contraste, et quand une imagerie en phase tardive est requise* » (37, 164, 165).

¹⁹³ Chélateur de structure linéaire (PDCHS) vs macrocyclique (PDCG extracellulaires (PDCGe)).

¹⁹⁴ « 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 » (37).

¹⁹⁵ *MULTIHANCE* est indiqué "dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie chez les adultes et les enfants (> 2 ans)" (formulation 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 du RCP).

► Ponction-biopsie hépatique

- Selon trois recommandations (7, 166, 167) et dix séries de cas ou revues narratives ayant réuni plus de 150 000 sujets (45, 168-174, 175, 176, 177), la **ponction-biopsie hépatique (PBH)** est une procédure invasive dont la sécurité dépend du respect des contre-indications de la voie transpariétale (présence notamment d'une ascite cliniquement décelable (166)), de la limitation du nombre de passages ainsi que du contexte pathologique (certaines publications associent la présence d'une cirrhose à un facteur de surrisque de complications¹⁹⁶ voire de décès).
- Dans ces publications, le profil d'effets indésirables¹⁹⁷ (EI) de la PBH est caractérisé comme suit :
 - **El très fréquents (> 10 %)** : douleur¹⁹⁸ (20 à 30 %) ;
 - **El 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 %) ;
 - **El 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) ;
 - **El rares (0,1-1 ‰)** : hémobilie (0,06 %).
- Le **risque de décès**, essentiellement par complication hémorragique, est le plus souvent¹⁹⁹ estimé à **1 pour 10 000** ; il pourrait être plus élevé lors de voie transjugulaire²⁰⁰ (9/10 000 ? ; AASLD, 2009).

¹⁹⁶ Hémorragie intra-péritonéale notamment (166, 167).

¹⁹⁷ La plupart des EI surviendrait dans les 24 heures après PBH.

¹⁹⁸ La douleur surviendrait jusqu'à 80 % des sujets selon certaines séries.

¹⁹⁹ Létalité estimée, étendue la plus fréquente : 1- 6 pour 10 000.

²⁰⁰ 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 (annexe 7)

- Les experts consultés n'ont pas connaissance de donnée pertinente de sécurité qui n'ait pas été prise en compte. Ils considèrent que les nombreux faits 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 pratique.
- S'appuyant sur ces éléments, les experts estiment 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 fort (médiane : 9)) ;
 - 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 (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 gadolinium hépatospécifique (accord relatif (médiane : 8)) ; l'un des experts a précisé que l'accumulation tissulaire évoquée après injection de gadolinium hépatospécifique est un fait contrairement au risque associé encouru qui demeure indéterminé, estimant alors 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 hépatique²⁰¹ (accord fort (médiane : 9)).

► Parties prenantes professionnelles (annexe 8)

- Les conseils nationaux professionnels consultés n'ont pas apporté de complément à cette partie.

► Associations de patients (annexe 8)

- L'association « SOS hépatites » a considéré que *« du fait de sa bonne tolérance et du faible pourcentage d'effets secondaires graves, l'ECUS peut être utilisée de manière aisée avec les conditions de sécurité préconisées et en respectant les contre-indications citées »* ; elle a également souligné que *« les patients avec comorbidités cardiopulmonaires importantes ou allergies sévères doivent être monitorés en milieu sécurisé »*.

²⁰¹ 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. Questionnements à évaluer : rappel

Si une ECUS est mise en œuvre chez un adulte à haut risque (cirrhose) présentant un nodule tumoral ≥ 1 cm non caractérisé en CHC par une IRM avec produit de contraste (PDC) gadoliné ou par un scanner avec PDC iodé :

- 1) Permet-elle de réduire le délai de caractérisation ou d'attente d'examen par rapport à l'IRM ou au scanner actuellement privilégiés ?
- 2) Est-elle associée à de moindres contraintes organisationnelles²⁰² que l'IRM et que le scanner ?

5.2. Faits publiés

5.2.1. Méthode

• **Recherche et sélection bibliographique.** Les critères de sélection suivants ont été appliqués à la recherche bibliographique générale (01/2000-12/08/2024, cf. p 20-21) :

Population cible	• Sujets adultes à surrisque de CHC ²⁰³ ayant été inclus pour caractériser un ou plusieurs nodules hépatiques ≥ 1 cm ²⁰⁴
Examen évalué	• ECUS réalisée à l'aide d'un agent de contraste de 2 nd e génération ²⁰⁵ .
Compareurs	• IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire (PDCGe) ou hépatospcifique (PDCHS) ; scanner avec produit de contraste iodé (PDCI).
Critères	• Délai d'attente d'examen et de compte-rendu ; autres aspects organisationnels décrits à partir de séries de cas consécutifs (cf. ci-dessous).
Publications cibles	• Essai comparatif de stratégie ²⁰⁶ idéalement randomisé. • Enquête de pratique idéalement française.

- **Critère principal** : influence du recours à l'ECUS sur le délai d'attente d'examen²⁰⁷ ou de caractérisation²⁰⁸ par comparaison directe à l'IRM ou au scanner multiphasique.
- **Critères secondaires** : délai d'attente ou de caractérisation 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, ...).

²⁰² Durée de réalisation, environnement requis, accessibilité, effectifs et qualification des opérateurs requis, ...

²⁰³ Sujets présentant une cirrhose ou un facteur de risque de CHC conforme à ceux énoncés par les recommandations LI-RADS.

²⁰⁴ Nodules supra-centimétriques détectés par un examen d'imagerie (échographie, IRM ou scanner) quel qu'en soit le contexte (dépistage (surveillance de cirrhose), diagnostic (sujet symptomatique) ou détection fortuite).

²⁰⁵ Non-inclusion notamment des publications liées à l'injection de Levovist® (agent de 1^{ère} génération) (178).

²⁰⁶ Stratégie à évaluer : IRM ou scanner multiphasique initial suivi si non concluant par une ECUS ; stratégie de référence : IRM avec PDCGe suivie si non concluante par une IRM avec PDCHS ou par un scanner avec PDCI (AFEF, 2020).

²⁰⁷ 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.

²⁰⁸ Délai mesuré de la détection du nodule à sa caractérisation définitive (mesure intégrant le délai de transmission des conclusions d'examen et idéalement le délai de conclusion d'éventuelle RCP).

5.2.2. Résultats

Aucune enquête de pratique française et aucune étude comparative de stratégie y compris non randomisée n'ont été identifiées parmi 3 111 publications examinées (figure 4, annexe 5) : l'état de diffusion, l'accessibilité et l'influence de l'ECUS sur les délais de caractérisation en France ne peuvent par conséquent pas être précisés à partir de faits publiés. A défaut et après amendement élargissant l'inclusion aux essais regroupant des populations mixtes ²⁰⁹, cinq descriptions préliminaires ont été identifiées (179-183).

► Délai d'attente d'examen

- Le délai d'attente d'ECUS fait l'objet de trois observations soumises à des réserves majeures de validité et d'applicabilité (179-181) :
 - ces données sont en effet non comparatives²¹⁰ et non françaises ;
 - elles impliquent deux séries rétrospectives monocentriques issues de centres tertiaires nord-américains (Lanka *et al.*, n=1 040 ; Streb *et al.*, n=79) ainsi qu'une enquête déclarative britannique menée auprès de sept radiologues désignés par Bracco^{®211} comme experts exerçant dans des centres présentant une activité « importante » (Smith *et al.*) ;
 - elles ne détaillent pas de résultats spécifiques de la caractérisation de CHC et évoquent à la place des observations globales concernant les lésions malignes de tous types observées dans des populations dont une partie seulement était à surrisque de CHC.
- Ces publications ont fait état d'observations imprécises et non superposables :
 - Streb *et al.* (USA) ont en effet associé l'ECUS, toutes lésions confondues (n=80, 84 % bénignes) à un délai moyen d'attente de 5,2 jours en ambulatoire et de 1,5 jours en hospitalisation (dans cette série, près de 80 % des ECUS ont pour particularité d'avoir été réalisées au décours même de l'examen de détection) ; Streb *et al.* ont précisé au-delà que toutes les suspicions de CHC à l'ECUS ont été suivies d'une IRM ou d'un scanner complémentaire²¹² ;
 - Lanka *et al.* ont évoqué sans la quantifier une « réduction du délai au diagnostic » grâce à l'ECUS auprès d'un tiers des lésions malignes de tous types²¹³ et semble-t-il au moyen d'une accélération (non quantifiée) du recours à l'IRM ou au scanner de stadification tumorale²¹⁴ ;
 - les experts interrogés par Smith *et al.* ont déclaré quant à eux que le délai d'attente d'ECUS, variait largement d'une à six semaines entre centres (médiane : 2 semaines) ; le délai de compte-rendu en cas de lésion maligne varierait quant à lui d'une semaine en cas d'hospitalisation à deux à huit semaines en consultation externe (délais déclaratifs) ; les délais correspondants d'IRM et de scanner n'ont pas été estimés.

²⁰⁹ Populations incluses comprenant des sujets à surrisque de CHC et des sujets sans.

²¹⁰ 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.

²¹¹ Cette firme commercialise le SonoVue[®] qui est le seul produit de contraste autorisé en France lors d'ECUS.

²¹² "In cases where CEUS suggested a malignant lesion, most frequently HCC, follow-up imaging was always recommended as part of a presumed malignancy work-up. Additionally, all indeterminate lesions and a few benign lesions with either atypical characteristics or which were identified in patients with underlying risk factors were recommended for further evaluation".

²¹³ 410/1 040 lésions malignes dont 269 CHC, 117 métastases et 17 cholangiocarcinomes.

²¹⁴ "In the malignant group, CEUS prompted an earlier staging workup by either CT or MRI and subsequent therapy".

► Autres aspects organisationnels ponctuellement décrits

- Lanka *et al.* (cf. supra, Canada) ont estimé qu'environ 1,2 % des examens d'ECUS recensés dans leur série rétrospective et monocentrique étaient de qualité insuffisante (n=1 040 dont 138 CHC, diamètre moyen des lésions : 3,9 cm ; part des sujets à surrisque de CHC non renseigné) (180). Ils ont également indiqué que : près de 90 % des examens d'ECUS mis en œuvre dans leur centre tertiaire universitaire impliquaient des explorations hépatiques (période de 2,5 ans analysée) ; ces examens d'ECUS auraient induit, toutes indications confondues, une « évolution du diagnostic » dans près de 17 % des cas²¹⁵ (part maligne concernée non renseignée) ; à l'inverse, il est spécifiquement fait état d'un retard de prise en charge pour près de 6 % des CHC confirmés par histologie, ces retards impliquant des CHC de moins de 2 cm caractérisés à tort comme bénins à l'ECUS.

- Les radiologues britanniques interrogés par Smith *et al.* ont souligné que l'ECUS faisait l'objet en pratique d'un positionnement très variable au sein des stratégies de caractérisation de nodules hépatiques ; cette hétérogénéité intra- et inter-centres a été en partie attribuée au caractère insuffisamment explicite des conclusions de l'évaluation du NICE portant sur l'ECUS (138, 181). Ces radiologues ont estimé en outre qu'un examen ECUS durait en moyenne 20 à 30 minutes, tous contextes confondus.

- Une analyse rétrospective sur base d'un hôpital britannique a estimé que les sujets avec cirrhose représentaient 11 % des référés de soins secondaires pour nodule hépatique (154/1 437) et seulement 1,1 % de ceux de soins primaires (2/746) (182). La présence d'une cirrhose a été associée dans cette analyse à un surrisque d'échographie initiale non concluante (OR : 2,4 [1,7-3,4]) : 47 % [39-56] des lésions sur cirrhose (73/154) n'ont en effet pas été caractérisées à l'issue de cet examen contre 27 % [25-30] en l'absence de cirrhose (350/1 283).

- Une enquête de pratique internationale a été conduite en 2018 auprès des membres de l'*American College of Radiology (ACR)*, de la *Society of Abdominal Radiology (SAR)* et de la *European Society of Radiology (ESR)* afin de préciser leurs pratiques de caractérisation de CHC (183). Les répondants européens (30/151) ont tous déclaré utiliser potentiellement le scanner avec produit de contraste iodé dans le cadre de cette caractérisation ; 70 % d'entre eux ont déclaré également utiliser l'IRM avec produit de contraste gadoliné (extracellulaire ou hépatospécifique) et 20 % ont déclaré utiliser l'ECUS ; cette caractérisation s'appuie sur les critères *LI-RADS* pour la moitié de ces répondants européens et sur ceux de l'*EASL* pour l'autre moitié. Plus largement, près de 70 % de l'ensemble des répondants (n=151) ont déclaré que les produits de contraste gadolinés extracellulaire constituaient les produits les plus fréquemment utilisés à l'IRM, près de la moitié ayant en outre indiqué que l'ECUS n'était pas mise en œuvre dans leur établissement.

²¹⁵ "Contrast-enhanced ultrasonography substantially contributed to achieving the correct diagnosis in 182 (17.5%) of 1040 patients by provision of a new diagnosis, alteration of a previous diagnosis, or upstaging of an existing clinical diagnosis".

► Données complémentaires : délai d'attente d'IRM en France

• Les résultats de deux enquêtes déclaratives sur cas fictifs oncologiques extra-hépatiques menées en France sont retranscrites ici à défaut d'étude comparative identifiée et dans le but de cerner au mieux les contraintes organisationnelles s'exerçant sur l'offre IRM (principal comparateur de l'ECUS) :

- la 1^{ère} enquête conduite en 2013 par l'INCa²¹⁶ a estimé que le **délai moyen d'attente d'IRM** variait largement d'une région à l'autre (18 à 37 jours²¹⁷) et n'avait que faiblement baissé au niveau national de 29 à **25 jours** entre 2010 et **2013** et ce malgré l'augmentation du nombre d'équipements IRM installés dans l'intervalle (184) ;
- la 2^{nde} enquête du SNITEM²¹⁸ a estimé en **2018** que le délai moyen d'attente d'IRM variait également largement d'une région à l'autre (18,5 à 38,5 jours²¹⁹) pour atteindre près de **32 jours** au niveau national (185, 186).

5.3. Opinions externes

5.3.1. Opinions publiées

► Objectif national de réduction du délai d'imagerie en contexte oncologique

• Le ministère de la Santé a fixé comme objectif dans le plan cancer 2014-2019 de « *réduire à un maximum de 20 jours le délai moyen d'accès à une IRM* » pour « *les situations les plus critiques susceptibles d'entraîner une perte de chance* » (187). Deux actions en lien étaient alors prévues 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, le NHS a stipulé au Royaume-Uni que le délai d'attente d'imagerie dont l'IRM ne devait pas excéder deux semaines lors de suspicion de cancer et six semaines dans les autres cas de figure (188). Cet objectif vise à permettre aux patients de recevoir un traitement approprié dans les 18 semaines suivant leur consultation initiale.

► Agences sanitaires

• L'INCa et la HAS²²⁰ n'ont pas précisé les délais d'accès à l'IRM à cibler lors de caractérisation de nodule hépatique suspecté malin (38, 189).

• Le NICE n'a également pas indiqué, dans son évaluation de l'ECUS, le délai maximal à associer à la caractérisation de nodules hépatiques (138).

²¹⁶ « 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) ».

²¹⁷ A l'exception de la région basse Normandie associée à un délai moyen d'attente d'IRM de 61,5 jours.

²¹⁸ Syndicat national des technologies médicales (SNITEM) ; enquête sur cas fictif en contexte oncologique extra-hépatique (« 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 ... »).

²¹⁹ A l'exception de la région Pays de Loire associée à un délai moyen d'attente d'IRM de 70,3 jours.

²²⁰ Guide ALD 30, cancer primitif du foie (38).

► Recommandations professionnelles

- Les recommandations françaises, européennes et nord-américaines, n'ont émis aucune préconisation concernant le délai de caractérisation de nodules auprès de sujets à surrisque de CHC (AFEF, 2020 (7) ; EFSUMB, 2020 (30) ; EASL, 2018 (16) ; SFR, 2010 (158) ; ACR, 2020 (60) ; SRU, 2020 (190)).

5.3.2. Opinions recueillies durant cette évaluation

► Groupe d'experts professionnels (annexe 7)

- Les experts consultés n'ont pas connaissance d'enquête de pratique française qui ait recensé le nombre de centres réalisant des ECUS du foie ainsi que leur volume annuel d'activité. Après prise en compte des données publiées, les experts ont estimé que **l'influence de l'ECUS sur les délais de caractérisation de nodules hépatiques lors de cirrhose n'est pas connue** (accord fort (médiane : 8)).
- En complément, plusieurs experts ont souligné une limite de l'ECUS qui concerne à leur sens sa potentielle moindre facilité de partage 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 (RCP) 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 est idéalement programmée compte tenu du temps que nécessite cet examen.

► Parties prenantes professionnelles (annexe 8)

- Le CNP d'imagerie (G4) a indiqué qu'au-delà des indications évaluées dans ce rapport, l'ECUS pourrait exercer un rôle de « *tri d'amont* » de « *pré-caractérisation* » en étant réalisée au moment du dépistage d'un « *nodule suspect (exploration foie de cirrhose difficile)* » afin d'accélérer l'accès à l'IRM « *si aspect typique ou renforcement de suspicion (hypervascularisation)* » ou pour privilégier une « *attitude classique avec recours à IRM ou CT dans les délais possible, voir attitude de suivi à 3 mois si aspect rassurant* ». Note : le G4 n'a étayé sa remarque par aucune recommandation publiée en ce sens ni étude ou enquête clarifiant l'accessibilité à l'ECUS (notamment en France), précisant les critères lésionnels à prendre en compte ou quantifiant le bénéfice/risque diagnostique et organisationnel à en attendre (cette indication de « *pré-caractérisation* » n'a pas été évoquée par le G4 lors du cadrage (cf. p 90-91)).
- Le CNP des manipulateurs d'électroradiologie médicale (CNPMEM) a indiqué quant à lui que « *les manipulateurs sont habilités à l'injection de médicaments pharmaceutiques, aux réglages de l'échographe et à la détection des lésions hépatiques* » et qu'à ce titre « *le développement de leur implication à l'ECUS [pourrait permettre] une diffusion, une accessibilité de la pratique sur tout le territoire et ainsi en faciliter le partage* ».

► Associations de patients (annexe 8)

- L'association « SOS hépatites » a souligné que « *le parcours du patient est souvent difficile surtout si les opérateurs sont différents* » ; elle a en outre suggéré que « *pour éviter un temps d'attente important entre les examens de 1^{ère} et 2^e ligne, il serait très judicieux que le rendez-vous de l'ECUS soit pris et consigné sur le compte-rendu de scanner ou de l'IRM par le service de radiologie ayant porté l'indication* ».

6. Préférence et attente des patients

6.1. Questionnement à évaluer²²¹

- Lors de suspicion de CHC chez un adulte à haut risque (cirrhose) :
- 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) ?

6.2. Faits publiés

6.2.1. Méthode

• Les critères de sélection suivants ont été appliqués à la recherche bibliographique générale (01/2000-12/08/2024, cf. p 20-21) :

Populations cible	• Sujets adultes à surrisque de CHC ²²² ayant été inclus pour caractériser un ou plusieurs nodules hépatiques ≥ 1 cm ²²³
Examen évalué	• Échographie de contraste du foie (ECUS).
Compareurs ²²⁴	• IRM avec produit de contraste gadoliné ; scanner avec produit de contraste iodé ; analyse histologique (après ponction-biopsie ou résection).
Critères	• Critères principaux ²²⁵ : 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 patients ».

6.2.1. Résultats

Aucune enquête française n'a été identifiée parmi 3 111 références examinées (figure 4). Les préférences et enjeux patients en pratique française d'ECUS ne peuvent par conséquent pas être précisés en date de ce rapport. A défaut, une enquête préliminaire menée à l'étranger a été identifiée et analysée dans cette partie (Whitty *et al.*, 2014 (191)).

²²¹ Cette partie traite des enjeux pour les patients qui ne sont ni diagnostiques (partie 3) ni sécuritaires (partie 4).

²²² Sujets présentant une cirrhose ou un facteur de risque de CHC conforme à ceux énoncés par les recommandations LI-RADS.

²²³ Nodules supra-centimétriques détectés par un examen d'imagerie (échographie, IRM ou scanner) quel qu'en soit le contexte (dépistage (surveillance de cirrhose), diagnostic (sujet symptomatique) ou détection fortuite).

²²⁴ Critère facultatif de sélection bibliographique ; les observations non comparatives sont ainsi admises.

²²⁵ Critères minimaux ciblés par la recherche documentaire.

► Enquête de « préférence patients » menée à l'étranger (n=1, UK)

• Whitty *et al.* ont conduit une **enquête internet déclarative et théorique**²²⁶ auprès d'utilisateurs du système de santé afin d'esquisser les préférences qui pourraient être exprimées en pratique vis-à-vis de certaines « contraintes » des modalités d'imagerie utilisées lors de la caractérisation de nodules hépatiques (ECUS, IRM et scanner injectés). Les contraintes envisagées ciblaient :

- le délai d'attente d'examen (2, 4 ou 6 semaines considérés ici de façon théorique) ;
- le délai de résultat (immédiat vs 2 semaines) ;
- le positionnement et l'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 d'examens complémentaires (absente vs 20 % des cas).

• Cette enquête d'opinion a réuni 504 usagers adultes et volontaires (70 % des questionnaires initiés ont été complétés). Ces répondants ont exprimé 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 si cela permet d'éviter toute exploration complémentaire et disposer de résultats immédiats ;
- 1 semaine supplémentaire pour réaliser un examen de « type échographie » plutôt que dans un équipement fermé « type scanner ou IRM » sans interaction avec un praticien.

• Ces tendances ont été associées à une hétérogénéité inter-individuelle importante. Sous cette réserve et à partir de ces observations préliminaires, Whitty *et al.* ont supposé qu'une part « moyenne » des patients pourrait préférer en pratique l'ECUS aux autres modalités d'imagerie (préférence non directement interrogée).

► Données complémentaires : claustrophobie et IRM

• A défaut d'enquête de pratique française publiée, il a été décidé d'amender les critères de sélection bibliographique afin d'identifier les principales données récentes publiées au sujet de la fréquence des manifestations de claustrophobie en pratique IRM. Il s'agit là en effet d'une contre-indication connue à la mise en œuvre de cette modalité de caractérisation de 1^{ère} intention en France²²⁷ (cf. p 13).

• Une méta-analyse (2015) a ainsi réuni 18 essais ayant rapporté que de 0,5 à 14 % des procédures d'IRM ont été refusées ou n'ont pas pu être menées à terme en raison de claustrophobie (192). La méta-analyse réalisée à partir de ces essais (n=121 158) a alors estimé qu'en moyenne 1,2 % [0,8-1,7] des examens IRM pourraient être refusés ou incomplets pour ce motif.

• Deux publications postérieures recensant plus de 5 000 examens IRM complètent ces estimations :

- Napp *et al.* (Allemagne, 2017, n=6 520) ont ainsi observé que près de 10 % des examens IRM ont été associés dans leur série à des manifestations de claustrophobie imposant la fin prématurée ou l'adaptation de la procédure (1/3 des examens ciblaient l'abdomen) (193) ;
- une enquête de pratique britannique, multicentrique (n=156) et rétrospective, a estimé quant à elle que 0,76 % [0,74-0,78] des examens IRM réalisés sur la période étudiée (n=648 756, 2019-2021)

²²⁶ Seulement 9,7 % des répondants présentaient 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.

²²⁷ En cas de claustrophobie ne permettant pas la réalisation de l'IRM, un scanner multiphasique est privilégiée (examen de 2^{nde} intention ; 2^{nde} indication d'ECUS évaluée dans ce rapport).

avaient été mis en échec²²⁸ en raison de manifestations de claustrophobie (194) ; ces manifestations auraient été responsables du tiers des échecs observés ; l'une des analyses en sous-groupe réalisée a estimé que ces manifestations pourraient être trois fois plus fréquentes sur équipements ouverts (facteur de confusion suspecté par les auteurs²²⁹).

6.3. Opinions externes

6.3.1. Opinions publiées

► Agence sanitaire (n=1)

- Le NICE a précisé, qu'en date de son évaluation (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 été soulignée²³⁰ (138).

► Recommandations professionnelles (n=6)

- Les recommandations françaises, européennes et nord-américaines analysées n'ont pas émis de préconisation concernant les préférences des patients en lien avec la caractérisation de nodules hépatiques (AFEF, 2020 (7) ; EFSUMB, 2020 (30) ; EASL, 2018 (16) ; SFR, 2010 (158) ; ACR, 2020 (60) ; SRU, 2020 (190)).

6.3.2. Opinions recueillies durant cette évaluation

► Groupe d'experts professionnels (annexe 7)

- Les experts consultés n'ont pas connaissance de données pertinentes et notamment d'enquête de « préférences patients » qui n'ait pas été identifiée dans ce rapport.
- Considérant les données préliminaires disponibles, les experts estiment que **les préférences des patients en matière de modalités de caractérisation des nodules sur cirrhose ne sont pas connues** (accord fort (médiane : 8,5)). L'un des experts consultés souligne par comparaison implicite au contexte de nodules détectés sur foie sain, que les patients suivis pour cirrhose pourraient être « plus compliants lorsqu'ils sont observants ».
- Les experts ont considéré que conformément aux données analysées, il peut être estimé qu'en pratique française de 1 à 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 souligné que le recours parfois envisagé dans ce contexte à l'IRM ouverte constitue une réponse possiblement imparfaite, ce recours pouvant augmenter le délai d'attente et/ou l'éloignement du site d'examen.

²²⁸ "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".

²²⁹ "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".

²³⁰ "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".

► Parties prenantes professionnelles (annexe 8)

- Les conseils nationaux professionnels consultés n'ont pas apporté de complément à cette partie.

► Associations de patients (annexe 8)

- L'association « SOS hépatites » a indiqué « *ne pas disposer de données associatives sur les préférences des patients en matière de modalités de caractérisation des nodules sur cirrhose* ». Elle a considéré au-delà que « *l'ECUS doit avoir un espace important en cas de contre-indication ou de risques importants du scanner et de l'IRM (insuffisance rénale, pacemaker, prothèses métalliques, claustrophobie, agitation, etc.)* » estimant en définitive que l'ECUS doit « *être utilisée en 1^{ère} ligne si contre-indication des deux examens ou en 2^e ligne en complément de l'examen non contre-indiqué* ».

7. Conditions de réalisation

7.1. Questionnement à évaluer

• Conformément à la réglementation en vigueur²³¹, 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 à la sécurité des soins qui en découlent. Cette partie répond pour ce faire aux cinq questions suivantes.

Lors d'ECUS motivée par une suspicion de CHC chez un adulte à haut risque²³² :

- 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

• Ces conditions de réalisation ont été définies à partir des préconisations et recommandations émises dans **23 documents publiés** par : les sociétés françaises de radiologie (SFR²³³) (126, 158) et d'hépatologie (AFEF) (7) ; l'European Medicines Agency (EMA²³⁴) (48) ; l'European Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB ; ces recommandations déclarent plusieurs liens d'intérêt²³⁵ avec l'industriel commercialisant le SonoVue® ; elles sont donc soumises à réserves) (30, 51, 53, 195, 196) et l'European Association for the study of the liver (EASL) (16, 197) ; l'American College of Radiology (ACR) (60, 198-201) et la Society of Radiologists in Ultrasound (155) ; la SIUMB²³⁶ (156) et par plusieurs experts français (57, 202-205).

• Ces conditions de réalisation ont été également précisées à partir de la première évaluation que la HAS a consacrée à l'ECUS (2) ; elles l'ont été également à partir de l'opinion émise par les experts et les parties prenantes professionnelles consultés durant cette évaluation (annexe 6).

7.3. Prérequis à l'examen du foie par ECUS

7.3.1. Conditions d'utilisation du SonoVue®

• **Indication prévue à l'AMM** : le « SonoVue doit être utilisé uniquement chez les patients pour lesquels l'examen échographique sans amplification de contraste ne permet pas de conclure » et pour améliorer « la visualisation de la vascularisation des lésions du foie ... au cours des examens Doppler chez l'adulte » afin de permettre « une caractérisation plus spécifique des lésions ».

²³¹ Article R162-52-1 du code de la sécurité sociale.

²³² Sujets présentant une cirrhose ou un facteur de risque de CHC conforme à ceux énoncés par les recommandations LI-RADS.

²³³ « 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 24 : Cirrhose du foie. Carcinome hépatocellulaire : Échodoppler ».

²³⁴ Résumé des caractéristiques du produit (RCP) concernant le SonoVue®.

²³⁵ 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®.

²³⁶ Italian Society of Ultrasound in Medicine and Biology.

• **Contre-indications** : *i)* hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ; *ii)* shunt droit-gauche²³⁷ ; *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 ».

• **Principales mises en garde et précautions d'emploi** :

- 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 (PEG²³⁸) ;
- une « extrême prudence » est recommandée chez les patients présentant un état cardiopulmonaire instable²³⁹ 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 » ;
- une utilisation « prudente » du SonoVue® est recommandée lors de pathologie peu représentée dans les essais ayant impliqué ce produit de contraste²⁴⁰ ;
- 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 requis avant injection de SonoVue® (30, 51, 156, 158).

7.3.2. Environnement et 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) (48, 155, 156, 198, 199).

• L'échographe doit disposer d'un mode contraste (module spécifique) idéalement adapté à l'exploration abdominale²⁴¹ et à une analyse non-linéaire à faible index mécanique du signal renvoyé par les microbulles de SonoVue® (51, 199). Les sondes doivent être idéalement optimisées pour l'ECUS²⁴² ; elles impliquent en 1^{er} lieu des barrettes courbes de 3 à 5 MHz à adapter à la morphologie du patient²⁴³ (51).

²³⁷ Contre-indication non reprise par la FDA et 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") (198).

²³⁸ « 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 ».

²³⁹ « 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®).

²⁴⁰ « 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 ».

²⁴¹ "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".

²⁴² "Transducers that have specific CEUS optimized settings are recommended" (51).

²⁴³ « 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 » (126).

- Les centres de pratique d'ECUS²⁴⁴ doivent présenter une forte activité de pathologie hépato-biliaire et disposer d'une RCP dédiée aux tumeurs hépatiques primitives ou avoir au minimum accès à des centres de recours pour relecture d'examens complexes et transfert de situations difficiles.

7.3.3. Qualification et formation de l'opérateur

- Cette partie résume les principales conditions de qualification et formation de l'opérateur d'ECUS qui ont été définies en accord avec les professionnels (annexe 6) (2).
- L'opérateur d'ECUS peut être un radiologue disposant d'une « *mention imagerie digestive* » et ayant été spécifiquement formé à l'échographie hépatique conventionnelle et de contraste ; un minimum à cet effet de 50 à 100 examens supervisés sur plusieurs mois en centre de référence à haut volume d'activité et reflétant la diversité des situations cliniques rencontrées est évoqué par les experts et les organismes professionnels français concernés (annexe 6).
- Pour ce qui concerne la formation initiale, l'enseignement requis est accessible en 5^{ème} année de DES pour les radiologues s'inscrivant à la mention « abdo-digestif » (mention CERF²⁴⁵ de surspécialité d'organe) ; il incombe au CERF de clarifier le périmètre des examens d'ECUS devant être précisément 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 ; il incombe au G4 de clarifier ces modalités de formation continue, celle-ci constituant un levier important de la diffusion de l'ECUS sur le territoire français ; ce besoin est rappelé en perspective de ce rapport (cf. p 96).

²⁴⁴ 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 (annexe 6).

²⁴⁵ Collège des Enseignants en Radiologie de France (CERF).

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

7.4.1. Préparation et positionnement du patient

- « Un jeûne de 6 heures est souhaitable [pour] limiter les gaz abdominaux et [...] obtenir une réplétion satisfaisante de la vésicule biliaire » (30, 126).
- L'examen d'ECUS est précédé par la vérification de l'identité du patient, l'analyse de la demande d'examen, un interrogatoire du patient, un examen clinique ciblé et l'analyse du dossier d'imagerie quand il est disponible (30, 126). Il est établi à cette occasion si une imagerie hépatique a été réalisée et si une pathologie virale, toxique ou tumorale est connue (126).
- 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 rétropéritonéaux (rein et surrénale)* » (126) ; l'abord intercostal en décubitus latéral gauche peut améliorer la qualité de l'examen tout particulièrement lors de lésion profonde, sous-diaphragmatique ou située sur le segment VIII²⁴⁶ (30, 53).
- Une voie veineuse est mise en place avant examen, souvent au niveau du membre supérieur gauche au pli du coude²⁴⁷ étant fréquemment couplée à un robinet trois voies (veine basilique médiane, cathéter d'au moins 20-21 G aussi court que possible pour limiter la destruction des microbulles) ; cette voie veineuse est retirée à l'issue de la période de surveillance (cf. ci-après) (51, 155).

7.4.2. Principaux réglages échographiques

- L'examen d'ECUS est réalisé à bas index mécanique²⁴⁸ (le plus souvent, 0,05 à 0,3-0,4 ; l'EFSUMB ne précise pas de seuil à privilégier, rappelant que ce paramètre est équipement-dépendant) (30, 51, 53, 178, 198, 199, 202).
- La focalisation est le plus souvent réglée en arrière immédiat de la lésion ou parfois plus profondément afin d'améliorer la sensibilité d'examen (uniformisation du champ acoustique) et pour limiter l'insonification des microbulles (51, 126, 199).
- Le gain est réglé en mode contraste de façon à laisser apparaître un très faible signal bruité avant arrivée du produit de contraste (51, 199).
- La cadence d'images (*frame rate*) excède idéalement 10 Hz pendant la phase artérielle (objectif : optimisation de la résolution temporelle) (51).

7.4.3. 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 (126). L'exploration débute par une échographie conventionnelle en mode B/Doppler afin de repérer la « *meilleure position pour le patient* », la meilleure fenêtre acoustique

²⁴⁶ "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".

²⁴⁷ "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".

²⁴⁸ 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 issu des microbulles circulantes de produit de contraste (51).

et « le plan optimal de visualisation de la lésion dans l'axe des mouvements respiratoires (généralement longitudinal) [pour] minimiser les mouvements hors plan dus à la respiration » (51, 53). Les éventuelles lésions kystiques et calcifiées présentes sont repérées dès ce stade afin de ne pas les confondre après injection et notamment en phase tardive avec un défaut de rehaussement (30).

- Passé ce repérage, la sonde est maintenue au niveau du meilleur plan de coupe et le mode à bas index mécanique est activé (53). Un double affichage simultané (ou superposé) en mode B à bas index mécanique²⁴⁹ et en mode contraste non-linéaire est alors privilégié, tout particulièrement lors de lésion de petite taille (53, 199). Le mode B est utile au maintien de la lésion dans le plan de coupe idéal, l'image en mode contraste devant être 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 B²⁵⁰ peut faciliter l'analyse ultérieure du rehaussement après injection du SonoVue® (51).

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

- Le SonoVue® est préparé juste avant injection conformément aux directives de son RCP²⁵¹ (48). Son injection est 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), la personne en charge de cette injection étant souvent également impliquée par d'autres aspects clés de l'examen (identitovigilance, préparation du patient, mise en place et retrait de la voie veineuse, gestion des données d'imagerie, ...).
- Pour la caractérisation de lésion focale hépatique, 2,4 mL de SonoVue® sont injectés sans pression excessive à un débit de 1 à 2 mL par seconde puis suivis par un bolus de 5 à 10 mL 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) (48, 51). Le recours à des demi-doses de SonoVue® (1,2 mL) évoquées par certains experts pour l'ECUS du foie n'est ni consensuel ni évoqué dans le RCP du SonoVue® (48, 51). Le chronomètre de l'échographe est démarré dès l'injection du SonoVue® (t_0) (51, 53).

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*) débutant idéalement à l'arrivée des microbulles au niveau de la lésion (ou 8 à 10 secondes après injection (202)) ; cet enregistrement se poursuit jusqu'au pic de rehaussement, celui-ci pouvant survenir jusqu'à 60 secondes après injection (51, 53, 199).
- Passé ce délai ($> t_0 + 60s$), un balayage discontinu est privilégié afin d'éviter l'insonification des microbulles ; des images et de courtes boucles vidéo (3 à 5 secondes (155, 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 d'un éventuel lavage (*wash-out*) (51, 53). Toute sortie du mode contraste doit être évitée durant cette phase afin de prévenir toute augmentation subite d'index mécanique qui pourrait induire la destruction des microbulles de SonoVue® (51).
- Durant ces acquisitions, « une respiration calme [du patient] et une pause en position neutre sont préférables à une apnée en pleine inspiration ou expiration » (51, 53).

²⁴⁹ Pour la plupart des équipements, l'affichage simultané dégrade intrinsèquement la qualité de l'image en mode B (51).

²⁵⁰ "Using the B-mode image for guidance, place calipers on the target lesion on both screens simultaneously to facilitate enhancement characterization".

²⁵¹ 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.

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) (48).

• L'EFSUMB précise que cette 2^{nde} injection peut être nécessaire : i) en cas d'acquisition initiale incomplète ; ii) en cas de 2nd nodule à caractériser ; iii) ou en cas de lavage portal ou tardif sur une zone de parenchyme préalablement jugée normale notamment en mode B (51, 53). Dans les deux premières circonstances, il convient d'attendre la disparition complète des microbulles de la 1^{ère} injection ce qui peut nécessiter 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 (il peut donc injecter la 2^{nde} dose de SonoVue® sans attendre la disparition complète des microbulles de la 1^{ère} injection²⁵²) (51, 199).

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 en conséquence sa nature (bénigne/maligne) et son type. La sémilogie d'interprétation de cette prise de contraste dépend du statut hépatique sous-jacent (normal vs cirrhose, fibrose, stéatose) (30).

• Les phases vasculaires en partie chevauchées qui sont distinguées lors de cette analyse sont les **phases artérielle**²⁵³ (arterial phase), **veineuse portale**²⁵⁴ (portal venous phase) et **tardive** (late phase) qui s'étend pour cette dernière jusqu'à élimination du produit de contraste²⁵⁵ (30).

	DEBUT	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 (présence de contours nets/flous réguliers/lobulés, présence/absence de capsule, ...).

• Le **prise de contraste** de la lésion est décrite pour chacune des trois phases vasculaires (timing) par comparaison au tissu hépatique adjacent (degree, intensity) et 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-in²⁵⁶) ;
- la persistance ou au contraire la disparition de ce rehaussement (lavage (wash-out)) avant l'élimination globale des microbulles de la circulation.

²⁵² "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".

²⁵³ Cette phase, comme son nom l'évoque, sert à caractériser la vascularisation artérielle de la lésion.

²⁵⁴ 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.

²⁵⁵ Cette durée est fonction du volume injecté ainsi que de la durée et de la puissance de l'examen échographique.

²⁵⁶ "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" (51).

- 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*) (30, 51, 52) : ces termes désignent respectivement des lésions hyper- (*wash-in*), iso- ou hypoéchogènes par rapport au tissu hépatique adjacent observé au même moment. Certains experts qualifient ces lésions d'hyper-, iso- ou hypo-vasculaires ce qui est néanmoins impropre (51). La disparition précoce du rehaussement de la lésion par comparaison au tissu hépatique adjacent est qualifiée quant à elle de **lavage** (*wash-out*).
- Le **rehaussement artériel** de la lésion est analysé, tout particulièrement lorsqu'il est fugace, à l'aide d'un examen au ralenti ou idéalement image par image des boucles enregistrées afin d'exploiter ainsi au mieux la résolution temporelle de l'ECUS (51).
- La **caractérisation lésionnelle en mode contraste** s'appuie sur la reconnaissance de **profils vasculaires typiques** qui ont été décrits dans les principales recommandations publiées (7, 30, 60), (16, 197). Ces consensus soulignent que la plupart des modifications prises en compte 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 mais uniquement ceux pour lesquels ils autorisent une caractérisation non invasive jugée fiable bien qu'imparfaite.
- 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 ; ...) (7, 30, 60).
- Les **critères de CHC à l'ECUS** impliquent ainsi l'observation d'un rehaussement artériel (ni en anneau, ni en mottes périphériques discontinues) suivi par un lavage modéré et tardif (> 60 secondes ; AFEF, 2020 ; EASL, 2018 (16) ; ACR²⁵⁷, CEUS LI-RADS 2017 (52)).

7.4.4. 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 minutes après l'administration de SonoVue pour surveiller le risque de réaction grave d'hypersensibilité* » (RCP) (48).
- Les patients présentant un état cardiopulmonaire instable doivent faire l'objet d'une « *surveillance étroite des signes vitaux* » « *durant et après l'administration* » de SonoVue® étant précisé qu'une « *surveillance de l'électrocardiogramme doit être réalisée chez les patients à haut risque, si cela est cliniquement justifié* » (RCP) (48).

²⁵⁷ Les critères CEUS LI-RADS ne s'appliquant que lors de cirrhose et pour les agents de contraste sans phase post-vasculaire.

7.5. Compte-rendu d'examen

- Le compte-rendu d'ECUS comporte au moins (30, 51, 126, 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, n° 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 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.

7.6. Transmission de l'information

- Selon la SFR²⁵⁸ (126) :
 - 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* ».

²⁵⁸ Recommandations formulées de façon générale pour l'exploration de l'abdomen par échographie.

8. Positions professionnelles concernant les indications évaluées

8.1. Recommandations professionnelles publiées (n=9)

• Depuis plus d'une décennie, l'ECUS est inconstamment envisagée lors de cirrhose pour caractériser les nodules atypiques à l'IRM ou au scanner :

- **en France**, le recours à l'ECUS a été évoqué en 2007, hors recommandation gradée, dans le consensus que la HAS a consacré à la cirrhose (34) avant d'être écarté en 2010 dans le guide ALD consacré au CHC (38)
 - cette indication a été recommandée ensuite avec réserves en 2013 dans le guide de bon usage des examens d'imagerie de la SFR²⁵⁹ (44) et plus récemment en 2020 par l'AFEF²⁶⁰ (7) ;
 - à l'inverse, le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) bien qu'également émis sous l'égide de l'AFEF et de la SFR a affirmé en 2023 comme en 2021 que l'ECUS n'est pas recommandée lors de cirrhose du fait de son manque de discrimination des CHC vis-à-vis des cholangiocarcinomes intra-hépatiques ainsi qu'en raison de sa diffusion restreinte et de « son incapacité à étudier l'ensemble du foie » (12, 206) ;
- **à l'international**, le recours à l'ECUS lors de cirrhose fait également l'objet de divergences
 - **aux USA**, l'ECUS n'est pas retenue dans les recommandations les plus récentes émises en 2023 par l'AASLD²⁶¹ (137) alors qu'elle l'a été en 2020 dans celles de l'ACR²⁶² qui n'ont pas précisé son positionnement (60) ;
 - **en Europe**, l'ECUS a fait l'objet en 2018 de recommandations favorables mais faibles par l'EASL²⁶³ (16) et l'ESMO²⁶⁴ (14).

²⁵⁹ Grade B, présomption scientifique, « Examen utile si IRM contre-indiquée, non réalisable ou non contributive pour caractériser un nodule découvert sur une échographie de surveillance d'un patient cirrhotique » (SFR, 2013).

²⁶⁰ « En première intention, il est recommandé la réalisation d'une IRM multiphasique avec injection de produit de contraste extracellulaire (A1). En deuxième intention, il est recommandé la réalisation d'une IRM multiphasique avec agent de contraste hépatospcifique (B1) ou à défaut d'une TDM hépatique (B1) ou d'une échographie de contraste (B2) » (Grade B2, présomption scientifique ; recommandation prudente pour l'ECUS contre forte pour l'IRM/scanner, AFEF (2020)). Un algorithme associé ne positionne l'ECUS qu'en 2^e ligne et en dernière possibilité (« TDM ou IRM avec agent HS ou écho de contraste »).

²⁶¹ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Les recommandations gradées de l'AASLD ne mentionnent que l'IRM et le scanner multiphasiques. L'argumentaire associé évoque l'ECUS comme examen de 2^e ligne, 2^e intention ("Recent studies demonstrate sufficiently high test performance for CEUS as a diagnostic modality, including acceptable specificity for LR-5 lesions. However, compared to CT and MRI, CEUS has limitations of operator dependency, impact of patient/tumor factors on visualization (similar to ultrasound), lack of full staging data, and insufficient information for treatment planning. CEUS can be used as a second-line modality in cases where MRI and CT are inconclusive, unavailable, or contraindicated, particularly when tumor biopsy is not feasible. AASLD supports the LI-RADS diagnostic algorithm").

²⁶² American College of Radiology (ACR); "Incidental liver lesion, greater than 1 cm on US, non-contrast or single-phase CT, or non-contrast MRI. Known chronic liver disease", "US abdomen with IV contrast: usually appropriate".

²⁶³ European Association for the Study of the Liver (EASL). "Non-invasive criteria can only be applied to cirrhotic patients for nodule(s) ≥1 cm, in light of the high pre-test probability and are based on imaging techniques obtained by multiphasic CT, dynamic contrast-enhanced MRI (evidence high; recommendation strong) or CEUS (evidence moderate; recommendation weak). Because of their higher sensitivity and the analysis of the whole liver, CT or MRI should be used first (evidence high, recommendation strong)".

²⁶⁴ European Society for Medical Oncology (ESMO). "In patients with liver cirrhosis and specific imaging criteria, a formal pathological proof is not mandatory for diagnosis and the clinician can rely on the contrast-enhanced imaging criteria for lesion characterisation. These criteria require a multiphasic CECT or CEMRI. The diagnosis can be established if the typical vascular hallmarks of HCC (hypervascularity in the arterial phase with washout in the portal venous or delayed phase) are identified in a nodule of > 1 cm diameter using one of these two modalities [III, A]. Compared with multiple detector CT (MDCT), multiphasic MRI offers a moderate increase in sensitivity for diagnosing HCC based on the typical vascular hallmarks [III, B]. Serum AFP has no role in the diagnostic algorithm [III, A]. For contrast-enhanced US (CEUS), an overlap between the vascular profile of HCC and cholangiocarcinoma (CC) has been described. However, recent data suggest CEUS as a suitable technique to diagnose HCC non-invasively in the setting of

8.2. Opinions recueillies durant évaluation

8.2.1. Groupe d'experts professionnels (annexe 7)

- S'appuyant sur ce rapport, les experts ont considéré qu'une ECUS peut être mise en œuvre :
 - **auprès d'adultes présentant un haut risque de CHC**²⁶⁵
 - en raison d'une cirrhose²⁶⁶ non consécutive à une fibrose congénitale ou à une pathologie vasculaire (accord fort (médiane : 8)) et dont le diagnostic est conforme aux recommandations de l'AFEF (accord relatif (médiane : 8)) ;
 - en raison d'une hépatite chronique virale B²⁶⁷ (accord fort (médiane : 8)) ;
 - ou en raison d'un antécédent de CHC²⁶⁸ (accord relatif (médiane : 8)) ;
 - **en 1^{ère} ligne pour caractériser 1 à 2 nodules ≥ 1 cm** en cas de contre-indication à l'IRM et au scanner multiphasiques (accord fort (médiane : 8)) ;
 - **en 2^e ligne pour préciser la caractérisation de 1 à 2 nodules ≥ 1 cm** (accord fort (médiane : 9)) présentant à l'IRM ou au scanner multiphasique
 - un seul critère majeur de CHC (rehaussement artériel ou lavage isolé non périphérique portal ou tardif²⁶⁹ ; accord relatif (médiane : 8)) ;
 - ou aucun critère majeur de CHC sur un examen complet mais de qualité insuffisante²⁷⁰ et *a priori* non corrigible par sa simple réitération (mouvements respiratoires non contenus, claustrophobie, ... ; accord fort (médiane : 8)).
- Concernant le choix de l'imagerie multiphasique de 2^e ligne, les experts soulignent que :
 - l'ECUS n'est pas indiquée si l'IRM ou le scanner multiphasique suspectent une lésion maligne autre qu'un CHC (accord fort (médiane : 9)) ;
 - une IRM ou un scanner peuvent être préférés à une ECUS si la visibilité du nodule à l'échographie n'est pas certaine²⁷¹ (accord fort (médiane : 8)) ;
 - dans les autres cas, la modalité de 2^e ligne (IRM, scanner, ECUS) diffère de celle non concluante et son choix dépend de son accessibilité et de ses contre-indications (accord fort (médiane : 8)).

liver cirrhosis [IV, B]. Résumé de prise en charge présenté dans la publication (Table1, diagnostic work-up): "Liver dynamic (multiple phase) MRI or CT studies for diagnosis and evaluation of the tumour extent inside the liver (number and size of nodules, vascular invasion, extrahepatic spread) CEUS can also be used for the non-invasive diagnosis of HCC if CT scan or MRI are not possible but is not considered appropriate for tumour staging".

²⁶⁵ Au travers de cette formulation, les experts consultés s'inscrivent dans la continuité des recommandations LI-RADS.

²⁶⁶ L'un des experts témoigne de son désaccord avec cette formulation et préconise de l'étendre aux « patients avec une hépatopathie chronique avancée », le justifiant d'une part par les recommandations de l'AFEF et d'autre part l'absence de test permettant de distinguer « correctement » les patients avec « fibrose avancée » (F3) de ceux avec cirrhose (F4) (question 7.2a et 7.3). Cette position portée par un seul expert ne permet pas de clarifier cette ambiguïté qui a été relevée dans le contexte de ce rapport et qui dépasse son périmètre ; pour autant, ce besoin de clarification, confirmé par cet expert, est mentionné dans les perspectives de ce rapport (cf. conclusions et perspectives).

²⁶⁷ L'un des experts exclut des indications d'ECUS les « VHB chroniques sans cirrhose » qui concerneraient selon lui « une minorité de patients en France » (question 7.2b).

²⁶⁸ L'un des experts témoigne de son désaccord avec cette indication, privilégiant ici le recours à « une modalité d'imagerie en coupe globale du foie » afin « d'évaluer l'ensemble du foie » « en plus de la caractérisation » (question 7.2c).

²⁶⁹ L'un des experts, invoquant les « recommandations asiatiques », considère que l'ECUS ne peut être mise en œuvre que pour « affirmer un rehaussement non visible en IRM ou scanner, et pas pour le lavage » (question 7.4).

²⁷⁰ Caractérisation perçue comme incertaine en raison de la qualité insuffisante de l'examen d'imagerie en coupe.

²⁷¹ Scanner privilégié si IRM initiale non concluante et vice versa ; jusqu'à 25 % des nodules détectés à l'IRM ou au scanner pourraient en effet ne pas être visibles à l'échographie.

- Les experts ont souligné que la mise en œuvre d'une ECUS nécessite d'appliquer les conditions de réalisation définies dans ce rapport et nécessite de recourir à son issue à une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) afin de définir la prise en charge optimale du patient (accord relatif (médiane : 8)).
- Les experts ont enfin indiqué ne pas être en mesure d'estimer le volume d'actes d'ECUS à attendre dans les indications envisagées ci-dessus. Ils n'ont par ailleurs pas commenté les divergences de recommandations professionnelles formulées en date de ce rapport au sujet de l'ECUS, en France comme à l'international.

8.2.2. Parties prenantes professionnelles (annexe 8)

- Le CNP d'imagerie (G4) a précisé que les indications d'ECUS évaluées dans ce rapport sont également validées par les « *recommandations asiatiques* » (note : ces recommandations n'ont pas été résumées dans cette partie en plus de toutes celles déjà analysées en raison de différences de contextes de cirrhose et de produits de contraste échographiques autorisés entre les pays asiatiques et occidentaux). Invoquant par ailleurs que « *la faible disponibilité des IRM en France* » peut constituer une difficulté de suivi « *des recommandations de choix de l'examen de caractérisation des nodules suspects sur cirrhose* », le G4 a évoqué l'intérêt que pourrait avoir une autre indication de l'ECUS non évaluée dans ce rapport ; dans cette indication, l'ECUS pourrait exercer un rôle de « *tri d'amont* » de « *pré-caractérisation* » en étant réalisée au moment du dépistage d'un « *nodule suspect (exploration foie de cirrhose difficile)* » afin « *d'accélérer l'accès à l'IRM* » « *si aspect typique ou renforcement de suspicion (hypervascularisation)* » ou pour privilégier une « *attitude classique avec recours à IRM ou CT dans les délais possible, voir attitude de suivi à 3 mois si aspect rassurant* ». Note : deux raisons principales concourent à l'absence d'évaluation de cette indication dans ce rapport : cette indication qui positionnerait l'ECUS comme modalité multiphasique de 1^{ère} intention et de « *pré-caractérisation* » après détection ne figure tout d'abord pas dans les recommandations en vigueur, ces recommandations privilégiant à cette place et à plusieurs titres²⁷² l'IRM multiphasique (cette indication d'ECUS ne figure notamment pas dans les recommandations du guide de bon usage des examens d'imagerie émis par la société française de radiologie (SFR) sous l'égide de la HAS et de l'ASN ; ces recommandations stipulent en effet que l'IRM constitue « *l'examen de 1^{ère} intention pour caractériser un nodule découvert sur une échographie de surveillance d'un patient cirrhotique* », l'ECUS étant indiquée dans ce contexte et selon ce guide « *seulement dans des cas particuliers* » en étant « *utile si IRM contre-indiquée, non réalisable ou non contributive pour caractériser un nodule découvert sur une échographie de surveillance d'un patient cirrhotique* » (44)) ; veillant à la cohérence de la présente évaluation d'acte avec les recommandations en vigueur, cette indication de « *pré-caractérisation* » par ECUS n'a pas été envisagée lors du cadrage, ce d'autant que le G4 n'a pas émis de commentaire en ce sens lorsqu'il a été consulté à cette étape de définition du périmètre d'évaluation. En définitive, cette remarque du G4 émise à l'issue du processus d'évaluation a été prise en compte sous forme de perspective possible au présent rapport (cf. p 96).
- Le CNPHGE n'a quant à lui pas suggéré de modification des indications d'ECUS formulées à l'issue de ce rapport, en accord avec les experts consultés. Il a souligné au-delà « *l'évolution de pratique* » attendue dans les recommandations de l'AFEF « *en cours de finalisation* » ; celles-ci doivent en effet énoncer la nécessité « *de confirmer le diagnostic de CHC par une analyse histologique aussi souvent que possible, sans retarder la présentation en RCP en cas de CHC typique en imagerie* », faisant ainsi de la « *preuve histologique* » « *la référence du diagnostic du CHC* ». Note : les faits et les opinions d'experts réunis dans ce rapport sont cohérents avec cette évolution de recommandations à venir ; les

²⁷² Examen non irradiant ; performances décrites comme supérieures ; amélioration de la sensibilité de détection de l'échographie de détection (pour rappel, jusqu'à 25 % des nodules détectés à l'IRM et au scanner pourraient ne pas être visibles à l'ECUS).

experts consultés durant cette évaluation ont en effet estimé que les lésions caractérisées en CHC par l'ECUS de 2^e ligne relèvent en 1^{ère} intention d'une confirmation par analyse histologique à discuter en RCP, la VPP de l'ECUS à cette place étant considérée insuffisante pour pouvoir conclure à un CHC sans cette confirmation (VPP $\approx 0,60-0,85$; cf. p 60-62).

8.2.3. Patients et associations de patients (annexe 8)

- L'association « SOS hépatites » a considéré, après avoir pris connaissance de ce rapport, que « l'ECUS est un examen qui a sa place dans l'arsenal diagnostique du CHC chez les patients à haut risque. Mais celle-ci doit respecter un certain nombre de critères, [en étant] pratiquée : de préférence en 2^e ligne (impossibilité d'explorer l'ensemble du foie) ; par un professionnel qualifié ; dans des conditions de sécurité optimales. Cette technique a ses limites, avec un manque de sensibilité et de spécificité, qui en font un outil complémentaire mais pas toujours déterminant. L'avis de la RCP est important dans les cas litigieux ».

9. Conclusions et perspectives

Contexte diagnostique

- Les experts consultés s'inscrivent en majorité dans les recommandations *LI-RADS*²⁷³ et considèrent que les adultes présentant un nodule ≥ 1 cm en contexte de cirrhose²⁷⁴, d'hépatite chronique virale B²⁷⁵ ou d'antécédent de CHC sont à haut risque de carcinome hépatocellulaire (CHC ; annexe 7). Cette définition pouvant évoluer et n'étant pas l'objet de ce rapport, il convient de se référer aux actualisations qui en seront faites, en 1^{er} lieu dans les recommandations françaises.
- Chez ces sujets à haut risque de CHC, l'IRM avec produit de contraste gadoliné et le scanner avec produit de contraste iodé sont privilégiés en 1^{ère} ligne²⁷⁶ comme modalités de caractérisation non invasive dans les recommandations françaises et internationales (cf. contexte) ; les données réunies²⁷⁷ dans ce rapport n'appellent pas à modifier cette priorité donnée à l'imagerie en coupe.
- Lorsque cette 1^{ère} ligne ne conclut pas à un CHC²⁷⁸, trois options sont recommandées sans être explicitement hiérarchisées, à savoir : i) recourir à une modalité d'imagerie multiphasique de 2^e ligne (AFEF²⁷⁹, EASL²⁸⁰, *LI-RADS*) ; ii) recourir à une ponction-biopsie et analyse histologique (AFEF, EASL, *LI-RADS*) ; ou iii) répéter l'exploration par imagerie sous 3 mois (*LI-RADS*).
- Lorsqu'une imagerie de 2^e ligne est privilégiée²⁸¹, quatre modalités sont variablement recommandées (AFEF, EASL, *LI-RADS*), à savoir :
 - une IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire (si scanner initial non concluant) ;
 - une IRM avec produit de contraste hépatospcifique (si IRM ou scanner initial non concluant) ;
 - un scanner avec produit de contraste iodé (si IRM initiale non concluante) ;
 - ou une ECUS (si IRM ou scanner initial non concluant).
- Dans cette logique et en accord avec les professionnels consultés lors du cadrage, l'ECUS a été évaluée dans ce rapport par comparaison directe à ces alternatives d'imagerie et par une « méta-revue systématique²⁸² » étendue (01/2000 $\Rightarrow$ 08/2024 ; 3 111 références identifiées) et conforme aux standards internationaux (*PRISMA-S* ; *Cochrane* ; *PRIOR*, *ROBIS* ; *PRISMA-DTA*, *QUADAS-2*, *GRADE* ; *EunetHTA*).

²⁷³ Recommandations de l'*American College of Radiology* (ACR, 2018) (41).

²⁷⁴ Cirrhose non consécutive à une fibrose congénitale ou à une pathologie vasculaire et dont le diagnostic est conforme aux recommandations de l'AFEF en vigueur.

²⁷⁵ Les recommandations de l'AFEF (2020) stipulent que les sujets à haut risque de CHC lors de VHB sont ceux présentant un score PAGE-B ≥ 18 (7).

²⁷⁶ Le terme « ligne » précise l'ordre de réalisation des examens diagnostiques (un examen de 1^{ère} ligne désigne ainsi le 1^{er} examen réalisé, un examen venant le préciser après étant qualifié de 2^e ligne et ainsi de suite) ; le terme « intention » renvoie à l'ordre de choix des examens envisageables à une même ligne (ainsi, pour deux examens envisageables en 1^{ère} ligne, l'un peut être priorisé (= examen de 1^{ère} ligne 1^{ère} intention), le 2nd n'étant envisagé qu'en cas d'impossibilité de conduire celui de 1^{ère} intention (= examen de 1^{ère} ligne et de 2^e intention). Parfois, le terme « intention » est le seul utilisé pour ces deux notions, ce qui est source de confusion.

²⁷⁷ En raison notamment des principales limites et inconnues de l'ECUS : absence d'exploration hépatique globale ; caractérisation limitée à 2 lésions par examen ; jusqu'à 25 % des lésions détectées à l'imagerie en coupe seraient non visibles à l'ECUS ; jugement de qualité et relecture extérieure jugés 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 ; effectif cible inconnu ; conditions de formation restant à formaliser.

²⁷⁸ Critères majeurs de CHC à l'IRM/scanner : rehaussement artériel + lavage portal/tardif (AFEF, EASL, *LI-RADS*).

²⁷⁹ Recommandations de la société française d'hépatologie (AFEF, 2020) (7).

²⁸⁰ Recommandations européennes (EASL, 2018) (16).

²⁸¹ Les modélisations réalisées dans ce rapport estiment que près de 55 % des lésions, non caractérisées en CHC typique en 1^{ère} ligne, pourraient nécessiter une modalité de 2^e ligne d'imagerie (cf. p 50).

²⁸² « Méta-revue systématique » : revue systématique des méta-analyses publiées (*umbrella review*) associée à une revue systématique et méta-analyse des essais diagnostiques publiés (cf. p 20-21).

Bénéfices / risques comparatifs de l'ECUS

• Les faits et opinions réunis dans ce rapport associent l'ECUS aux bénéfices/risques suivants :

– **intérêt diagnostique :**

- sous réserve de données de faible à très faible niveau de preuve²⁸³ (12 essais, 1 286 sujets, 1 539 lésions), les méta-analyses et modélisations réalisées associent l'ECUS, l'IRM et le scanner de 2^e ligne à des performances de caractérisation superposables et limitées ;
 - à cette place, l'ECUS de 2^e ligne ne caractériserait en effet comme typique qu'une minorité des CHC non reconnus comme tel en 1^{ère} ligne (ECUS, sensibilité moyenne²⁸⁴ $\approx 0,40$ [0,25-0,50] ; spécificité moyenne $\approx 0,90$ [0,86-0,95]) ; elle ne permettrait ainsi ni d'affirmer ni d'exclure avec certitude un CHC, ses valeurs prédictives positives/négatives étant insuffisantes à cet effet²⁸⁵ (VPP $\approx 0,75$ / VPN $\approx 0,70$) ;
 - l'ECUS pourrait en revanche contribuer à trier les lésions de 2^e ligne selon un risque croissant de CHC ce qui pourrait permettre de proportionner en conséquence leur prise en charge en RCP (ponction-biopsie ? surveillance²⁸⁶ ?) ; l'ECUS pourrait ainsi associer une minorité des lésions de 2^e ligne ($\approx 20\%$) au risque le plus élevé de CHC après avoir permis d'identifier auprès d'elles les critères majeurs de ce type lésionnel²⁸⁷ (VPP $\approx 0,75$) ; l'intérêt d'une ponction-biopsie pourrait alors y être tout particulièrement discuté (cf. p 60) ;
 - l'ECUS présente une limite qui ne transparaît pas dans ces estimations et qui tient au fait que jusqu'à 25 % des lésions détectées à l'IRM ou au scanner pourraient ne pas être visibles à l'ECUS (limite objectivée notamment dans un essai multicentrique français (PHRC, p 51)) ;
- s'appuyant sur la revue des méta-analyses publiées conduite dans ce rapport et ayant associé l'ECUS de 1^{ère} ligne à une sensibilité modérée (0,69-0,78) et à une spécificité élevée mais imparfaite (0,88-0,95), les professionnels consultés ont élargi le périmètre de ce rapport pour considérer que l'ECUS pourrait constituer une alternative envisageable en 1^{ère} ligne en cas de contre-indication à l'IRM et au scanner multiphasiques ;

– **sécurité** : l'ECUS est très rarement associée à un effet indésirable grave ($\leq 1/10\,000$) ; son profil de sécurité est considéré comme comparable à celui de l'IRM avec produit de contraste gadoliné extracellulaire et comme plus favorable que celui du scanner avec produit de contraste iodé²⁸⁸ ou que celui de l'IRM avec produit de contraste gadoliné hépatospécifique²⁸⁹ ; l'ECUS avec injection de *SonoVue*® est en outre moins fréquemment associée à des effets indésirables graves que la ponction-biopsie hépatique ;

– **impact organisationnel** : en l'absence d'enquête de pratique, la diffusion, l'accessibilité et l'influence de l'ECUS sur les délais de caractérisation restent inconnues en France ;

– **préférences des patients** : les préférences des patients à haut risque de CHC en matière de modalités de caractérisation ne sont pas connues ; il est néanmoins estimé que 1 à 10 % des procédures IRM pourraient être refusées ou incomplètes en raison de manifestations de claustrophobie.

²⁸³ Nombre limité d'essais à risque incertain à élevé de biais et associés à une hétérogénéité élevée et inexpliquée.

²⁸⁴ Estimations moyennes approximatives présentées ici ; cf. estimations détaillées en p 38-43.

²⁸⁵ Estimations moyennes approximatives présentées ici ; cf. estimations détaillées en p 49-54.

²⁸⁶ Réitération d'une nouvelle modalité d'imagerie multiphasique sous 3 mois (cf. p 11).

²⁸⁷ Rehaussement artériel (ni en anneau, ni en mottes périphériques discontinues) suivi par un lavage modéré et tardif (> 60 s).

²⁸⁸ ECUS : examen ni irradiant, ni néphrotoxique et possiblement associé à un moindre risque de réaction d'hypersensibilité grave.

²⁸⁹ ECUS : examen non néphrotoxique et sans risque d'accumulation tissulaire au niveau cérébral.

Indications de l'ECUS chez les sujets à haut risque de CHC

• Les faits et opinions réunis conduisent à conclure que l'ECUS présente une balance bénéfices/risques favorable et constitue une alternative envisageable dans les indications suivantes :

✓ Caractérisation non invasive de 2^e ligne

• Une ECUS peut être mise en œuvre en 2^e ligne chez les sujets à haut risque de CHC pour préciser la caractérisation de 1 à 2 nodules ≥ 1 cm présentant à l'IRM ou au scanner multiphasique :

- un seul critère majeur de CHC²⁹⁰ ;
- ou aucun critère majeur de CHC sur un examen complet mais de qualité insuffisante et non corrigible par sa simple réitération²⁹¹.

• A cette 2^e ligne :

- l'ECUS n'est pas indiquée si l'IRM ou le scanner suspectent une lésion maligne autre qu'un CHC ;
- une IRM ou un scanner peuvent lui être préférés si la visibilité du nodule à l'échographie n'est pas certaine²⁹² ;
- dans les autres cas, la modalité choisie (IRM, scanner, ECUS) diffère de celle non concluante en 1^{ère} ligne et dépend de son accessibilité et de ses contre-indications.

✓ Caractérisation non invasive de 1^{ère} ligne

• Une ECUS peut être envisagée en 1^{ère} ligne chez les sujets à haut risque de CHC pour caractériser 1 à 2 nodules ≥ 1 cm en cas de contre-indication à l'IRM et au scanner multiphasiques.

Conditions de mise en œuvre

• La mise en œuvre d'une ECUS dans ces indications nécessite :

- d'appliquer les conditions de réalisation définies dans ce rapport en accord avec les professionnels (p 80-87) ce qui sous-tend notamment un respect des contre-indications et précautions d'emploi du SonoVue® ainsi que l'implication d'un radiologue spécifiquement formé à cet acte (limiter la variabilité inter-opérateur) et assisté d'un professionnel de santé habilité à injecter le produit de contraste²⁹³ ;
- de recourir à son issue à une RCP afin de définir la prise en charge optimale du patient.

• La population cible à associer à ces indications d'ECUS demeure inconnue (p 90).

²⁹⁰ Rehaussement artériel ou lavage isolé non périphérique portal ou tardif.

²⁹¹ Caractérisation perçue comme incertaine en raison de la qualité insuffisante de l'examen d'imagerie en coupe ; causes possibles de qualité d'examen insuffisante : mouvements respiratoires non contenus, claustrophobie,

²⁹² Jusqu'à 25 % des nodules détectés à l'IRM ou au scanner pourraient ne pas être visibles à l'échographie (cf. p 51).

²⁹³ Manipulateur en électroradiologie médicale (MERM), infirmier diplômé d'état (IDE), médecin.

Perspectives

A) **Formalisation des conditions de formation de l'opérateur d'ECUS** : il appartient aux organismes professionnels, et en 1^{er} lieu à ceux d'imagerie médicale, de clarifier les modalités de formation continue de l'opérateur d'ECUS, cette nécessité ayant été soulignée dans le précédent rapport que la HAS a consacré à la caractérisation par ECUS des nodules détectés chez les sujets sans cirrhose ni cancer (2). Cette clarification constitue un levier important d'optimisation des pratiques et de diffusion de l'ECUS sur le territoire français.

B) **Clarification de la prise en charge diagnostique à privilégier à l'issue d'une modalité d'imagerie de 1^{ère} ligne non concluante** : dans le cadre de cette évaluation d'acte, l'ECUS a été positionnée par comparaison aux autres modalités d'imagerie déjà validées et prises en charge (IRM et scanner multiphasiques). Les recommandations, les experts et la littérature consultés évoquent néanmoins d'autres stratégies possibles en dehors d'un recours immédiat à une 2^e ligne d'imagerie après 1^{ère} ligne non concluante, ces autres stratégies pouvant impliquer la réitération sous 3 mois de l'examen de 1^{ère} ligne non concluant ou une ponction-biopsie (p 10-14). La comparaison et si possible hiérarchisation de ces différentes stratégies dépassent le périmètre de cette évaluation d'acte. Cette démarche est pour autant nécessaire pour clarifier les circonstances qui pourraient conduire à privilégier l'une ou l'autre de ces stratégies (biopsie vs réitération d'examen sous 3 mois vs imagerie de 2^e ligne immédiate). Il incombe aux organismes professionnels de s'en saisir ou d'en saisir la HAS.

C) **Clarification du périmètre d'application de la caractérisation non invasive par imagerie multiphasique** : dans la continuité des recommandations *LI-RADS*, la population cible de l'ECUS a été définie à l'issue de ce rapport comme impliquant les sujets à haut risque de CHC, cette formulation recueillant l'adhésion majoritaire mais non unanime des experts, (*cf. supra*). Dans les recommandations en vigueur, cette population peut faire l'objet d'autres définitions possiblement plus restrictives en n'impliquant que la cirrhose (*EASL*²⁹⁴, *TNCD*²⁹⁵) ou au contraire plus larges en ciblant par exemple les sujets avec hépatopathie chronique avancée (AIEF). Cette variabilité n'est pas neutre, les effectifs sous-jacents de patients différant notamment profondément (p 14) ; les probabilités pré-examen de CHC sous-jacentes pourraient également varier avec une amplitude pouvant potentiellement modifier l'intérêt des examens utilisés voire modifier l'interprétation qu'il convient d'en faire. Il apparaît dès lors nécessaire de disposer d'une définition homogène de cette population cible, au moins à l'échelle des recommandations françaises. Cette démarche dépasse le cadre de cette évaluation d'acte et relève des organismes professionnels concernés qui peuvent s'en saisir ou en saisir la HAS.

D) **Clarification des critères diagnostiques à privilégier à l'imagerie multiphasique** : la coexistence de plusieurs faisceaux de critères diagnostiques incomplètement superposables pour caractériser les CHC à l'imagerie multiphasique (*EASL* vs *LI-RADS* spécifiques des modalités utilisées) complexifie la pratique (variabilité de forme des comptes-rendus et possiblement de leurs conclusions) et la conduite d'évaluations (facteurs d'hétérogénéité). Les experts radiologues consultés dans le cadre de cette évaluation de l'ECUS préconisent de privilégier l'utilisation de la catégorisation *LI-RADS* (ACR²⁹⁶) et de sa sémantique, leur possible adoption au niveau européen (*EASL*) étant évoquée par l'un des experts. Il apparaît utile que cette préconisation des experts pour l'ECUS soit étudiée plus largement pour l'ensemble des modalités d'imagerie multiphasique par les organismes professionnels concernés.

²⁹⁴ European association for the study of the liver (EASL).

²⁹⁵ Thésaurus nationale de cancérologie digestive (TNCD sous l'égide notamment de l'AIEF, la SFR et la SIAD).

²⁹⁶ American college of radiology (ACR).

E) **Prise en compte de la ligne d'examen d'imagerie dans la catégorisation lésionnelle exprimée** : la catégorisation *LI-RADS* a pour atout de stratifier les lésions en fonction de probabilités croissantes de CHC et de malignité, ce qui permet de justifier de prises en charge adaptées au risque identifié. Cette stratification pallie la simplification insatisfaisante à laquelle peut conduire une classification binaire (CHC typique vs non-CHC typique) qui amalgame les lésions ne réunissant pas les critères majeurs de CHC en un groupe hétérogène de risques résiduels ne permettant pas directement d'affiner la prise en charge à proposer. Il est toutefois une limite potentielle de cette catégorisation *LI-RADS* qui est perceptible dans l'évaluation conduite dans ce rapport et qui tient aux différences de probabilités de CHC d'une même catégorie *LI-RADS* selon la mise en œuvre de l'examen en 1^{ère} ou 2^e ligne. Ainsi, les probabilités de CHC de lésions catégorisées « *LR-5* » en 1^{ère} ou 2^e ligne pourraient nettement différer et utiliser un qualificatif unique pour de telles lésions (*LR-5*) risque de masquer cette différence, ce qui pourrait induire, dans l'hypothèse du pire, une orientation inappropriée. Il apparaît dès lors important d'en avertir les praticiens pour que la finalité de cette classification conserve son but médical premier, à savoir guider la prise en charge pour la proportionner au risque lésionnel estimé. Il revient aux organismes professionnels concernés d'identifier comment diffuser au mieux cette notion.

F) **Optimiser la convergence des recommandations françaises** : les diverses recommandations françaises bien qu'é émises sous l'égide d'organismes professionnels pour partie communs divergent quant à la pertinence du recours ou non à une ECUS auprès de sujets à haut risque de CHC (p 88). Il paraît souhaitable que cette divergence soit levée ou explicitée auprès des praticiens. Les faits et opinions réunis dans ce rapport visent à y contribuer.

G) **Description des pratiques et recensement de l'offre de soin** : l'absence d'enquête de pratique française consacrée à la caractérisation de nodules chez les patients à haut risque de CHC limite la possibilité d'en identifier les difficultés effectives et complexifie l'évaluation de l'intérêt des alternatives proposées en ce domaine (population cible d'ECUS non estimable notamment (p 90)). Il appartient aux organismes professionnels concernés ainsi qu'au ministère de la santé de se saisir de cette éventuelle perspective. Il conviendrait de recenser à cette occasion les centres conduisant une activité de caractérisation par IRM avec produit de contraste hépatospcifique et/ou par ECUS ainsi que ceux proposant une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée aux tumeurs hépatiques primitives, comme le préconisait le dernier plan cancer (enjeu de simplification et d'accélération du parcours de soin) (187). Il conviendrait par la même d'estimer le délai effectif d'attente d'examen d'imagerie multiphasique afin de le mettre en perspective avec les préconisations émises dans le dernier plan cancer et qui indiquait notamment qu'il convenait de « *réduire à un maximum de 20 jours le délai moyen d'accès à une IRM* » pour « *les situations les plus critiques susceptibles d'entraîner une perte de chance*²⁹⁷ ». Ces observations de pratique pourraient permettre de mieux appréhender l'intérêt que pourraient avoir d'autres chronologies de recours aux modalités d'imagerie multiphasique comme celle notamment évoquée par le G4 durant sa consultation (le G4 a suggéré l'intérêt que pourrait avoir une ECUS pour « *pré-caractériser* » les lésions détectées afin de mieux préciser les délais opportuns de recours à une IRM dans les zones sanitaires en tension ; cf. p 90).

²⁹⁷ Cet objectif pourrait concerner en 1^{er} lieu les suspicions de CHC à l'imagerie. Deux actions avaient été prévues pour 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).

Table des annexes

Annexe 1.	Recherche bibliographique	98
Annexe 2.	Revue systématique des méta-analyses publiées	104
Annexe 3.	Compléments apportés à l'évaluation de l'intérêt diagnostique	117
Annexe 4.	Compléments apportés à l'évaluation de la sécurité d'ECUS	151
Annexe 5.	Enjeux organisationnels	152
Annexe 6.	Conditions de réalisation	153
Annexe 7.	Expertise professionnelle recueillie	156
Annexe 8.	Opinions émises par les parties prenantes consultées	191

Annexe 1. Recherche bibliographique

► 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

- Bases autres que Medline

	Cochrane Library	Prospero²⁹⁸	CRD databases²⁹⁹
Date d'interrogation	octobre 2023		
Equation	<i>contrast-enhanced ultrasound</i> OR CEUS:ti,ab,kw OR <i>contrast enhanced sonography</i> :ti,ab,kw OR <i>contrast enhanced US</i> :ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols (Word variations have been searched)	<i>contrast enhanced ultrasound</i> AND <i>liver</i>	<i>contrast-enhanced ultrasound</i> OR CEUS OR <i>contrast enhanced sonography</i> in DARE, NHS EED, HTA from 01/2000
Références indexées	n = 56 (dont 13 protocoles)	n = 24	n = 23
Références présélectionnées	n = 4	n = 2	n = 0

²⁹⁸ International prospective register of systematic reviews, National Institute for Health Research (NIHR).

²⁹⁹ Center for reviews and dissemination, University of York, National Institute for Health Research (NHS).

• *Medline*

Période de recherche : 01/01/2000 au 12/08/2024

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 ³⁰⁰
#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

³⁰⁰ Analyses de sensibilité conduites lors de la phase initiale de cadrage (1).

► Littérature grise

• Sites internet professionnels et institutionnels consultés (n=32 ; consultation en 05/2024)

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACG	American College of Gastroenterology
ACR	American College of Radiology
AFEF	Association française pour l'étude du foie
AGA	American Gastroenterological Association
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
EASL	European Association for the Study of the Liver
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
EMA	European Medicines Agency
ESGAR	European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR	European Society of Radiology
FDA	Food and Drug Administration
FFCD	Fédération francophone de cancérologie digestive
HAS	Haute Autorité de santé
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INCa	Institut national du cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé
MSAC	Medical Services Advisory Committee
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
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

• Recommandations identifiées (n=24)

– Recommandations françaises (période ciblée : 2007-2024, n=14)

- AFEF, 2022 « Prise en charge des cholangiocarcinomes intrahépatiques et périhilaires » (207) ;
- AFEF, 2021 « Prise en charge de la maladie du foie liée à l'alcool » (208) ;
- AFEF, 2020, « Recommandations pour le diagnostic et le suivi des maladies chroniques du foie » (7) ;
- AFEF, 2020, « Indications de transplantation pour carcinome hépato-cellulaire » (209) ;
- HAS, 2019 « Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte » (210) ;
- HAS, 2017 « Actes et prestations affection de longue durée, hépatite chronique C » (211) ;
- HAS, 2016 « Actes et prestations affection de longue durée, hépatite chronique B » (212) ;
- HAS, 2016 « Actes et prestations affection de longue durée, cirrhoses alcooliques » (213) ;
- HAS, 2010 « ALD, cancer primitif du foie » (38) ;
- HAS, 2007 « Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications » (34, 39) ;
- HAS, 2007 « Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose » (40) ;
- SFR, 2013 « Cirrhose - diagnostic d'un nodule », guide de bon usage des examens d'imagerie (44) ;
- TNCD³⁰¹, 2023, « Carcinome hépatocellulaire » (12) ;
- TNCD, 2022, « Cancer des voies biliaires » (214).

– Recommandations européennes (période ciblée : 2018-2024, n=5)

- ESGAR, 2024 “ESR Essentials: diagnosis of hepatocellular carcinoma-practice recommendations by ESGAR” (136) ;
- EASL, 2023 “EASL Policy Statement Risk-based surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis” (215) ;
- EASL, 2023 “EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma” (216) ;
- EASL, 2018 “EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma” (16) ;
- EFSUMB, 2020 “Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver – Update 2020” (30) ;
- ESMO, 2018 “Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (14).

– Recommandations nord-américaines (période ciblée : 2018-2023, n=4)

- AASLD, 2023 “AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma” (137) ;
- ACR, 2020 “Incidental liver lesion, greater than 1 cm on US, noncontrast or single-phase CT, or noncontrast MRI. Known chronic liver disease” (60) ;

³⁰¹ Thésaurus national de cancérologie digestive (SNFGE, AFEF, SFR, SIAD, ACHBT).

- ACR, 2019 “Chronic liver disease. No prior diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC). Screening and surveillance for HCC” (217) ;
- ACR, 2017 “ECUS LI RADS ® v2017” (52).

- Evaluation de technologie de santé identifiée (HTA³⁰², n=1)

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2012), “SonoVue (sulphur hexafluoride microbubbles) – contrast agent for contrast-enhanced ultrasound imaging of the liver” (138).

³⁰² Health Technology Assessment (HTA).

► Conformité vis-à-vis des recommandations *PRISMA-S* (66)

	Critères de conformité	Partie ou sous-partie présentant l'information attendue
Sources d'information et méthode		
1	Décrire les bases bibliographiques et plateformes d'interrogation utilisées.	Annexe 1 ; 3.2 ; 3.4.2
2	Préciser le cas échéant la plateforme utilisée pour interroger plusieurs bases bibliographiques simultanément et indiquer alors les bases ciblées.	Annexe 1
3	Lister les registres d'essais consultés.	3.2 ; 3.4.2 ; annexe 1
4	Décrire toute source en ligne ou imprimée ayant été consultée (par exemple, tables des matières, actes de conférence imprimés, sites web) et la manière dont cela a été fait.	3.2 ; 3.4.2 ; annexe 1
5	Indiquez si les références des publications sélectionnées ont été examinées et si les publications citant les publications sélectionnées ont été consultées en précisant alors le cas échéant la méthode utilisée à cet effet (examen manuel, utilisation d'un index des citations, alerte courriel de citation).	3.2 ; 3.4.2 ; annexes 2 et 3
6	Indiquer si des essais et résultats complémentaires ont été recherchés en sollicitant des auteurs, des experts, des industriels ou autres.	Partie 2 ; 3.2 ; 3.4.2
7	Décrire toute autre source d'information ou méthode de recherche utilisée.	Annexe 1
Stratégie de recherche		
8	Préciser la stratégie d'interrogation de chaque base bibliographique en la reproduisant de manière exacte.	Annexe 1
9	Préciser et justifier toute limite de recherche utilisée (période de recherche, langue, design d'essai).	3.2 ; 3.4.2 ; annexe 1
10	Préciser tout filtre de recherche utilisé.	3.2 ; 3.4.2 ; annexe 1
11	Indiquer si la recherche bibliographique d'autres revues systématiques a été adaptée ou réutilisée pour tout ou partie, en référençant alors ces revues.	3.2
12	Préciser la méthode de veille bibliographique utilisée (réitération de la recherche, alerte par courriel).	Annexe 1
13	Pour chaque recherche, préciser la date de dernière actualisation.	3.2 ; 3.4.2 ; annexe 1
Peer review		
14	Décrire toute recherche conduite pendant le processus de <i>peer review</i> .	Sans objet
Gestion des références		
15	Mentionner le nombre total de références identifiées par chaque base ou chaque source d'information consultée.	3.2 ; annexe 1
16	Décrire le processus ou le logiciel utilisé pour dédoublonner les références issues de bases multiples ou d'autres sources d'information.	Annexe 1

Annexe 2. Revue systématique des méta-analyses publiées

► Liste et motifs principaux de non-inclusion des méta-analyses examinées

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Huang et al.	(218)	Critère de jugement hors champ (performances diagnostiques d'ECUS ne ciblant pas les CHC).
Wu et al.	(219)	Critère de jugement hors champ (performances diagnostiques d'ECUS ne ciblant pas les CHC).
Friedrich-Rust et al.	(220)	Critère de jugement hors champ (performances diagnostiques d'ECUS ne ciblant pas les CHC).
Xie et al.	(221)	Critère de jugement hors champ (performances diagnostiques d'ECUS ne ciblant pas les CHC).
Guang et al.	(222)	Critère de jugement hors champ (performances diagnostiques d'ECUS ne ciblant pas les CHC).
Li et al.	(223)	Critère de jugement hors champ (méta-analyse ciblant la concordance inter-lecteurs d'ECUS).
Wu et al.	(224)	Critère de jugement hors champ (méta-analyse ciblant la distinction CHC vs cholangiocarcinome).
Pascual et al.	(225)	Revue systématique sans méta-analyse ciblant l'échographie standard sans contraste.
Yang et al.	(226)	Test évalué hors champ (échographie de contraste exclusivement avec phase post-vasculaire).
Kang et al.	(227)	Critère de jugement hors champ (méta-analyse ciblant la concordance inter-lecteurs d'ECUS).
van der Pol et al.	(228)	Doublon (analyse secondaire de la méta-analyse principale (82)).
Colli et al.	(135)	Test évalué hors champ (échographie standard sans contraste et non ECUS).
Nadarevic et al.	(229)	Test évalué hors champ (scanner multiphasique et non ECUS).
Nadarevic et al.	(129)	Test évalué hors champ (IRM multiphasique et non ECUS).
Sadler et al.	(230)	Méta-analyse en cours (protocole indexé dans la base Prospero ; ECUS impliquée parmi les modalités évaluées).
Xiaoxue et al.	(231)	Méta-analyse en cours (protocole indexé dans la base Prospero ; ECUS impliquée parmi les modalités évaluées).
Chen et al.	(232)	Méta-analyse en cours (protocole indexé dans Medline ; ECUS impliquée parmi les modalités évaluées).
Chou et al.	(128)	Méta-analyse caduque (fin de période de recherche datant de plus de 5 ans (12/2014))
Hanna et al.	(233)	Méta-analyse caduque (fin de période de recherche datant de plus de 5 ans (07/2013))
Zhang et al.	(234)	Méta-analyse caduque (fin de période de recherche datant de plus de 5 ans (2016))
Deng et al.	(235)	Méta-analyse caduque (fin de période de recherche datant de plus de 5 ans (antérieure à 2016))
Huang et al.	(236)	Méta-analyse caduque (fin de période de recherche datant de plus de 5 ans (07/2016))

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Niu et al.	(237)	Méta-analyse caduque (fin de période de recherche datant de plus de 5 ans (03/2013))
Westwood et al.	(139)	Processus de méta-analyse abandonné par les auteurs en raison de l'hétérogénéité des essais identifiés.
Wang et al.	(238)	Critères d'interprétation d'ECUS non renseignés.
Chen et al.	(239)	Critères d'interprétation d'ECUS non renseignés.
Guo et al.	(132)	Tests évalués hors champ (IRM et scanner).
Hussein et al.	(240)	Test évalué hors champ (marqueurs sanguins).
Kierans et al.	(131)	Test évalué hors champ (IRM).
Lee et al.	(241)	Tests évalués hors champ (IRM et scanner).
Liu et al.	(242)	Test évalué hors champ (IRM).
Roberts et al.	(130)	Tests évalués hors champ (IRM et scanner).
Tzarteva et al.	(243)	Tests évalués hors champ (marqueurs sanguins et échographie).
van der Pol et al.	(244)	Tests évalués hors champ (IRM et scanner).
Ye et al.	(134)	Tests évalués hors champ (IRM et scanner).
Zhang et al.	(245)	Population hors champ (sélection ne ciblant pas les sujets à surrisque de CHC).
Wu et al.	(224)	Critère de jugement hors champ (distinction cholangiocarcinome vs CHC).
Wang et al.	(246)	Population hors champ (sélection devant cibler les sujets à surrisque de CHC ayant inclus en définitive 2/5 essais dont les facteurs de risque sont inconnus).
Jin et al.	(247)	Population hors champ (sélection ne ciblant pas les sujets à surrisque de CHC).
Ren et al.	(248)	Population hors champ (sélection ne ciblant pas les sujets à surrisque de CHC).
Shin et al.	(249)	Critère hors champ (catégorisation LR-M et non LR-5 évaluée).
Van der Pol et al.	(82)	Critère hors champ (risque de CHC associé à chaque critère majeur d'imagerie).
Ren et al.	(248)	Doublon (248).

► Conformité vis-à-vis des *PRIOR* statement (67).

	Critères de conformité	Partie du rapport concernée
1	Identify the report as an overview of reviews.	3.3.1
2	Provide a comprehensive and accurate summary of the purpose, methods, and results of the overview of reviews.	3.3.1
3	Describe the rationale for conducting the overview of reviews in the context of existing knowledge.	2 ; 3.1
4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) addressed by the overview of reviews.	3.1.1
5a	Specify the inclusion and exclusion criteria for the overview of reviews. If supplemental primary studies were included, this should be stated, with a rationale	3.3.1
5b	Specify the definition of "systematic review" as used in the inclusion criteria for the overview of reviews.	3.3.1

6	<i>Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists, and other sources searched or consulted to identify systematic reviews and supplemental primary studies (if included). Specify the date when each source was last searched or consulted.</i>	3.2
7	<i>Present the full search strategies for all databases, registers and websites, such that they could be reproduced. Describe any search filters and limits applied.</i>	3.2
8a	<i>Describe the methods used to decide whether a systematic review or supplemental primary study (if included) met the inclusion criteria of the overview of reviews.</i>	3.3.1
8b	<i>Describe how overlap in the populations, interventions, comparators, and/or outcomes of systematic reviews was identified and managed during study selection.</i>	3.3.2
9a	<i>Describe the methods used to collect data from reports.</i>	3.3.1
9b	<i>If applicable, describe the methods used to identify and manage primary study overlap at the level of the comparison and outcome during data collection. For each outcome, specify the method used to illustrate and/or quantify the degree of primary study overlap across systematic reviews.</i>	3.3.2
9c	<i>If applicable, specify the methods used to manage discrepant data across systematic reviews during data collection.</i>	so
10	<i>List and define all variables and outcomes for which data were sought. Describe any assumptions made and/or measures taken to identify and clarify missing or unclear information.</i>	3.3.1
11a	<i>Describe the methods used to assess risk of bias or methodological quality of the included systematic reviews.</i>	3.3.2
11b	<i>Describe the methods used to collect data on (from the systematic reviews) and/or assess the risk of bias of the primary studies included in the systematic reviews. Provide a justification for instances where flawed, incomplete, or missing assessments are identified but not reassessed.</i>	3.3.1; 3.3.2
11c	<i>Describe the methods used to assess the risk of bias of supplemental primary studies (if included).</i>	3.3.2
12a	<i>Describe the methods used to summarise or synthesise results and provide a rationale for the choice(s).</i>	3.3.1
12b	<i>Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among results.</i>	so
12c	<i>Describe any sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesised results</i>	so
13	<i>Describe the methods used to collect data on (from the systematic reviews) and/or assess the risk of bias due to missing results in a summary or synthesis (arising from reporting biases at the levels of the systematic reviews, primary studies, and supplemental primary studies, if included).</i>	3.3.1
14	<i>Describe the methods used to collect data on (from the systematic reviews) and/or assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.</i>	3.3.1; 3.3.2
15a	<i>Describe the results of the search and selection process, including the number of records screened, assessed for eligibility, and included in the overview of reviews, ideally with a flow diagram.</i>	3.3.2
15b	<i>Provide a list of studies that might appear to meet the inclusion criteria, but were excluded, with the main reason for exclusion.</i>	Annexe 2; 3.3.2
16	<i>Cite each included systematic review and supplemental primary study (if included) and present its characteristics.</i>	3.3.2
17	<i>Describe the extent of primary study overlap across the included systematic reviews.</i>	3.3.2

18a	<i>Present assessments of risk of bias or methodological quality for each included systematic review.</i>	3.3.2
18b	<i>Present assessments (collected from systematic reviews or assessed anew) of the risk of bias of the primary studies included in the systematic reviews.</i>	3.3.2
18c	<i>Present assessments of the risk of bias of supplemental primary studies (if included).</i>	so
19a	<i>For all outcomes, summarise the evidence from the systematic reviews and supplemental primary studies (if included). If meta-analyses were done, present for each the summary estimate and its precision and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.</i>	3.3.2
19b	<i>If meta-analyses were done, present results of all investigations of possible causes of heterogeneity.</i>	so
19c	<i>If meta-analyses were done, present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of synthesised results.</i>	so
20	<i>Present assessments (collected from systematic reviews and/or assessed anew) of the risk of bias due to missing primary studies, analyses, or results in a summary or synthesis (arising from reporting biases at the levels of the systematic reviews, primary studies, and supplemental primary studies, if included) for each summary or synthesis assessed.</i>	3.3.2
21	<i>Present assessments (collected or assessed anew) of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome.</i>	3.3.2
22a	<i>Summarise the main findings, including any discrepancies in findings across the included systematic reviews and supplemental primary studies (if included).</i>	so
22b	<i>Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.</i>	3.3.2
22c	<i>Discuss any limitations of the evidence from systematic reviews, their primary studies, and supplemental primary studies (if included) included in the overview of reviews. Discuss any limitations of the overview of reviews methods used.</i>	3.3.2
22d	<i>Discuss implications for practice, policy, and future research (both systematic reviews and primary research). Consider the relevance of the findings to the end users of the overview of reviews, eg, healthcare providers, policymakers, patients, among others.</i>	3.3.3
23a	<i>Provide registration information for the overview of reviews, including register name and registration number, or state that the overview of reviews was not registered.</i>	p 2
23b	<i>Indicate where the overview of reviews protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.</i>	p 2
23c	<i>Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol. Indicate the stage of the overview of reviews at which amendments were made.</i>	p 2
24	<i>Describe sources of financial or non-financial support for the overview of reviews, and the role of the funders or sponsors in the overview of reviews.</i>	p 2
25	<i>Declare any competing interests of the overview of reviews' authors.</i>	p 2
26a	<i>Provide contact information for the corresponding author.</i>	p 2
26b	<i>Describe the contributions of individual authors and identify the guarantor of the overview of reviews.</i>	p 2
27	<i>Report which of the following are available, where they can be found, and under which conditions they may be accessed: template data collection forms; data collected from included systematic reviews and supplemental primary studies; analytic code; any other materials used in the overview of reviews.</i>	p 2

► Validité médicale et méthodologique des méta-analyses incluses (ROBIS)

Phase 1 : applicabilité (validité médicale³⁰³) des méta-analyses incluses

- Conformément aux recommandations *ROBIS*, l'applicabilité (transposabilité) de chaque méta-analyse a été évaluée.
- Au-delà de ces recommandations et par soucis de fiabilité et transparence, il a été décidé de formaliser les critères de jugement pris en compte à cet effet.

Critères de jugement	
P	Population ciblée par la méta-analyse ? — <u>absence de réserve ou réserves faibles</u> : sujets avec hépatopathie chronique et surrisque de carcinome hépatocellulaire (CHC) conformément aux critères <i>EASL/AFEF</i> et <i>LI-RADS</i>³⁰⁴ ; — <u>réserves majeures</u> : sujets avec facteurs de risque de CHC non conformes³⁰⁵ ; — <u>réserves modérées</u> : autres cas de figure dont descriptions incomplètes.
I	Index test (test à évaluer) : ECUS ciblée par la méta-analyse ? — <u>absence de réserve ou réserves faibles</u> : ECUS impliquant un produit de contraste intravasculaire de 2^{ème} génération³⁰⁶ interprétée à partir d'une analyse des trois phases vasculaires et des critères <i>EASL/AFEF</i> ou <i>LI-RADS</i> 5 ; — <u>réserves majeures</u> : ECUS non interprétée à partir des critères <i>EASL/AFEF</i> ou <i>LI-RADS</i> ; — <u>réserves modérées</u> : interprétation conforme mais amalgame de produits de contraste non ciblés (Levovist et/ou Sonazoïd) ; autres cas de figure.
T	Target condition (lésions hépatiques cibles) de la méta-analyse ? — <u>absence de réserve ou réserves faibles</u> : CHC supra-centimétriques non caractérisés à l'IRM ou au scanner multiphasique ; — <u>réserves fortes</u> : CHC non préalablement examinés par IRM ou scanner multiphasique (<i>i.e.</i>, ECUS évaluée comme 1er examen d'imagerie multiphasique) ; — <u>réserves modérées</u> : CHC non caractérisés à l'IRM/scanner multiphasique mais de taille inadéquate (lésions < 1 cm incluses ou uniquement de « petite taille » (1-2 voire 1-3 cm)) ; autres cas de figure.
R	Référence(s) de caractérisation ciblée(s) par la méta-analyse ? — <u>absence de réserve ou réserves faibles</u> : vérification systématique des résultats d'ECUS par analyse histologique et/ou par imagerie multiphasique (IRM/TDM) complémentaire à celle non concluante (produit de contraste et critères d'interprétation d'imagerie explicités) ; — <u>réserves majeures</u> : vérification non systématique des résultats d'ECUS ; modalités d'imagerie de référence évoquées sans aucune précision (IRM/scanner multiphasiques ?) ; — <u>réserves modérées</u> : autres cas de figure.
O	Outcome (critères) : métrique diagnostique ciblée par la méta-analyse ? — <u>absence de réserve ou réserves faibles</u> : sensibilité/spécificité d'ECUS <i>per</i> lésion ou <i>per</i> patient ; — <u>réserves modérées</u> : amalgame de Se/Sp <i>per</i> lésion et <i>per</i> patient ; autres cas de figure.
Conclusions	Niveau de réserves assimilé au plus haut niveau rencontré par question.

³⁰³ Validité médicale (*target question*) formulée selon l'acronyme mnémotechnique anglais *PITRCOS* adapté aux évaluations de technologies diagnostiques (*Population, Index test, Target condition, Reference test, Comparison test(s), Outcome, Study design*).

³⁰⁴ Le surrisque de CHC doit être lié à la présence d'une cirrhose ou d'une fibrose sévère (F3/F4, *EASL/AFEF/TNCD* & *LI-RADS*) ; il sera sinon lié à la présence d'une hépatite chronique virale B ou d'antécédents de CHC (*LI-RADS*).

³⁰⁵ Sujets notamment hors conditions d'applications des critères *LI-RADS*.

³⁰⁶ Examens réalisés à partir de Levovist ou de Sonazoïd non souhaités (produits non distribués en France et exclus par *LI-RADS*).

Phase 2 : validité méthodologique (niveau de risque de biais) par domaine des méta-analyses

- Conformément aux recommandations *ROBIS*, la validité méthodologique de chaque méta-analyse a été évaluée à partir de quatre domaines³⁰⁷ tous subdivisés en cinq questions types³⁰⁸.
- Les recommandations *ROBIS* préconisent de répondre d'abord à chacune de ces cinq questions (oui, probablement oui, probablement non, non, pas d'information), pour les interpréter ensuite dans leur globalité et décider du niveau de risque de biais à associer en conséquence au domaine correspondant. Pour améliorer la fiabilité et transparence de cette démarche, il a été décidé d'explicitier plus directement au niveau de chaque question les critères précisément pris en compte pour juger du niveau de risque de biais de la démarche de méta-analyse sous-jacente ; le niveau de risque de biais du domaine correspondant a alors été plus directement déduit du niveau le plus élevé objectivé par question.
- Les critères pris en compte pour chacune de ces questions ont été dès que possible formulés en accord avec ceux prévus par les recommandations complémentaires *AMSTAR-2*³⁰⁹ ; ce rapport s'appuie de cette façon sur le consensus international le plus large possible (69).

DOMAINE 1 : critères de sélection d'essais	
1.1	Les critères de sélection ont-ils été prédéfinis ? – <u>risque de biais faible</u> : critères définis dans un protocole puis appliqués en conformité avec ce protocole (contrainte d'amendement éventuel du protocole justifiée) ; – <u>risque élevé de biais</u> : modification apportée au protocole sans justification ; – <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
1.2	Les critères de sélection répondent-ils aux objectifs de méta-analyse ? – <u>risque de biais faible</u> : objectifs et critères formulés cohérents ; – <u>risque de biais incertain</u> : formulations imprécises.
1.3	Les critères de sélection sont-ils explicites ? – <u>risque de biais faible</u> : • population : <i>facteurs de risque de CHC pris en compte listés</i> ; • test index : <i>critères d'interprétation d'ECUS exigés stipulés</i> ; • référence : <i>types de référence ciblée et le cas échéant nature des références d'imagerie multiphasiques acceptées explicitée (type (IRM et/ou scanner), produit de contraste requis, critères d'interprétation, suivi (délai ?) avec répétition d'examen d'imagerie exigé ou non ?)</i> ; • schéma d'essai : <i>schémas acceptés explicités (essai transversal et/ou de type cas-témoins ?)</i> ; – <u>risque de biais élevé</u> : ≥ 2 critères non explicites (population, test index, référence, schéma d'essai) ; – <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
1.4	Les éventuels critères de sélection ciblant des caractéristiques particulières d'essais sont-ils appropriés (schéma, effectif minimal, critère de qualité, modalité particulière d'expression de résultats) ? – <u>risque de biais faible</u> : absence de critère de ce type ou sélection écartant les essais diagnostiques de type cas-témoins et/ou écartant toute publication ne correspondant pas à un essai estimant les performances diagnostiques d'ECUS ; – <u>risque de biais élevé</u> : inclusion limité aux essais d'effectif supérieur à un seuil ≥ 50 ;

³⁰⁷ Critères de sélection d'essais ; processus de recherche et de sélection ; extraction des résultats individuels d'essais et jugements de validité ; modalités de méta-analyse.

³⁰⁸ *Signaling questions* directement formulées dans les recommandations *ROBIS*.

³⁰⁹ *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*. Ces recommandations sont structurées autour de 16 questions impliquant 56 critères méthodologiques.

	– <u>risque de biais incertain</u> : inclusion limitée aux essais d'effectif supérieur à un seuil < 50 ; inclusion limitée aux estimations uniquement <i>per</i> lésion ou <i>per</i> patient ; autres cas de figure.
1.5	Les éventuels critères de sélection ciblant une forme particulière de publication ³¹⁰ sont-ils appropriés (langue, type (essai <i>in extenso</i> ou résumé), disponibilité de résultats détaillés) ? – <u>risque de biais faible</u> : absence de critères de sélection ciblant la langue, le type de publication et la disponibilité de résultats ; – <u>risque de biais incertain</u> : inclusion limitée aux essais en anglais ; non inclusion des essais ne présentant pas les résultats détaillés nécessaires à la reconstitution des tableaux de contingence sans sollicitation des auteurs concernés ; inclusion limitée aux essais publiés <i>in extenso</i>.
Conclusions	Niveau de risque de biais de ce domaine assimilé au plus haut niveau rencontré par question.

DOMAINE 2 : processus de recherche et de sélection d'essais	
2.1	La recherche a-t-elle ciblé un nombre suffisant de bases bibliographiques ? – <u>risque de biais faible</u> : au moins deux bases interrogées dont <i>Medline</i> ; – <u>risque de biais élevé</u> : absence d'interrogation de <i>Medline</i> ; – <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
2.2	Des recherches complémentaires à celle menée sur bases ont-elles été mises en œuvre ? – <u>risque de biais faible</u> : références des essais identifiés vérifiées et/ou présentations aux principaux congrès recherchées et/ou références des méta-analyses antérieures contrôlées et/ou sollicitation d'experts <i>ad hoc</i> et/ou recherche d'essais en cours et/ou recherche de littérature grise ; – <u>risque de biais incertain</u> : autre cas de figure dont absence de toute recherche autre que sur bases.
2.3	Les termes et la structure de l'équation de recherche sur bases sont-ils appropriés ? – <u>risque de biais faible</u> : équation ciblant l'ECUS (<i>index test</i>) et les CHC (<i>target condition</i>) grâce à plusieurs termes libres (titre et résumé au moins) et mots-clés d'indexation (termes <i>Mesh</i> notamment) ; – <u>risque de biais élevé</u> : équation omettant l'ECUS ou les CHC ; équation omettant tout mot-clé d'indexation (termes <i>Mesh</i> notamment) ; équation impliquant des termes méthodologiques diagnostiques (250) ; – <u>risque de biais incertain</u> : équation de recherche non rapportée et autres cas de figure.
2.4	Les éventuels filtres de recherche utilisés sont-ils appropriés (période de recherche, type de publication, langue de publication, format de publication (article vs résumé), âge, espèces, ...) ? – <u>risque de biais faible</u> : absence de filtre de recherche ou au plus période ciblée recouvrant tout le développement de l'ECUS (<i>i.e.</i>, > 2002-2005) ou à défaut débutant en 01/2016 pour toute analyse ne ciblant que les critères <i>LI-RADS</i> (<i>i.e.</i>, année de publication de la 1^{ère} version de ces critères) ; – <u>risque de biais élevé</u> : recherche débutant après 2010 ou après 2016 pour toute méta-analyse ciblant les critères <i>ECUS LI-RADS</i> ; > 2 filtres de recherche autres que la période ciblée ; – <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
2.5	Des mesures ont-elles été prises pour minimiser les erreurs de sélection d'essais ? – <u>risque de biais faible</u> : sélection sur titres et résumé puis sur publications <i>in extenso</i> candidates dupliquée idéalement par deux évaluateurs et couplée à la publication de la liste des essais examinés <i>in extenso</i> et du motif principal de leur non-inclusion ; – <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
Conclusions	Niveau de risque de biais de ce domaine assimilé au plus haut niveau rencontré par question.

³¹⁰ *i.e.*, statut ou format de publication, langue, disponibilité des données (exemples de la publication *princeps* des critères ROBIS).

DOMAINE 3 : modalités d'extraction des résultats et d'évaluation de la validité des essais	
3.1	Des mesures ont-elles été prises pour minimiser les erreurs d'extraction de résultats ? – <u>risque de biais faible</u> : extraction dupliquée idéalement par deux évaluateurs et à l'aide de formulaires standardisés ; – <u>risque de biais élevé</u> : extraction ni dupliquée, ni standardisée ; – <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
3.2	Les caractéristiques d'essais nécessaires à l'interprétation des résultats ont-elles été décrites ? – <u>risque de biais faible</u> : description des schémas d'essais (essai de type transversal ou cas-témoins) <u>et</u> des caractéristiques de sujets inclus (étendue d'âges et de tailles de lésions, % de cirrhose) <u>et</u> des produits de contraste d'ECUS (type, posologie) <u>et</u> des références appliquées (caractère systématique, nature des examens d'imagerie (IRM ou scanner, produit de contraste utilisé, critères d'interprétation) ; – <u>risque de biais élevé</u> : au moins deux champs non décrits (schémas, sujets, ECUS, références) ; – <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
3.3	Tous les résultats pertinents d'essais ont-ils été extraits ? – <u>risque de biais faible</u> : tableaux de contingence par essai rapporté ; – <u>risque de biais élevé</u> : estimations de méta-analyse présentées sans tableau de contingence ni <i>forest plot</i> associé recensant au minimum la liste des essais impliqués ; – <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
3.4	Les risques de biais des essais ont-ils été évalués à l'aide de critères appropriés ? – <u>risque de biais faible</u> : risque de biais des essais diagnostiques évalués à l'aide du QUADAS-2 et essais diagnostiques de type cas-témoins dûment associés à un risque élevé de biais ; – <u>risque de biais élevé</u> : absence d'évaluation des risques de biais ; – <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
3.5	Des mesures ont-elles été prises pour minimiser les erreurs d'évaluation des risques de biais ? – <u>risque de biais faible</u> : évaluation dupliquée idéalement par deux évaluateurs après avoir formalisé les critères de jugement appliqués en les adaptant au contexte évalué ; – <u>risque de biais élevé</u> : évaluation ni dupliquée ni formalisée ; – <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
Conclusions	Niveau de risque de biais de ce domaine assimilé au plus haut niveau rencontré par question.

DOMAINE 4 : modalités de méta-analyse diagnostique	
4.1	La méta-analyse principale a-t-elle tenu compte de tous les essais inclus ayant rapporté les résultats recherchés ? — <u>risque de biais faible</u> : effectifs d'essais inclus et de méta-analyse principale identiques ; — <u>risque de biais élevé</u> : exclusion(s) <i>a posteriori</i> pour un motif dépendant du critère principal ; — <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
4.2	La méta-analyse principale est-elle conforme à celle prévue au protocole ? — <u>risque de biais faible</u> : métrique diagnostique (nature et modalité d'expression <i>per lésion</i> et <i>per patient</i>) et méthode statistique de méta-analyse conformes à celles prévues au protocole ; — <u>risque de biais élevé</u> : métrique et/ou méthode statistique modifiée(s) vis-à-vis du protocole ; — <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure (pas de protocole, méthode prévue imprécise, ...).
4.3	La méthode statistique de méta-analyse principale est-elle adéquate ? — <u>risque de biais faible</u> : modèle aléatoire bivarié ou <i>HSROC</i> en cas d'estimations de sensibilité/spécificité ; en cas d'estimations de proportions isolées (% CHC pour une classe <i>LI-RADS</i> donnée notamment), utilisation d'un modèle mixte linéaire généralisé (<i>GLMM</i>) ou d'une méthode avec pondération par l'inverse de la variance et transformation <i>arcsin</i> ou <i>logit</i> ; — <u>risque de biais élevé</u> : estimations univariées de sensibilité/spécificité ; — <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
4.4	La variabilité inter-essais associée à la méta-analyse principale a-t-elle été décrite ? — <u>risque de biais faible</u> : intervalle de prédiction lié au critère principal méta-analysé ayant été précisé (bornes rapportées ou à défaut représentation graphique au travers notamment d'un <i>SROC</i> plot) ; — <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
4.5	La stabilité des estimations de méta-analyse principale a-t-elle été explorée ? — <u>risque de biais faible</u> : analyses secondaires en sous-groupes ou de sensibilité mises en œuvre conformément au protocole ; — <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
4.6	La méta-analyse a-t-elle été structurée en fonction du niveau de risque de biais des essais ? — <u>risque de biais faible</u> : méta-analyse ayant isolé les essais à faible risque de biais si ≥ 3 essais de ce type sont disponibles ou amalgamant tous les essais si < 3 essais de ce type sont disponibles ; — <u>risque de biais élevé</u> : méta-analyse amalgamant des essais de niveaux de risque de biais différents bien que ≥ 3 essais à faible risque de biais soient disponibles ; — <u>risque de biais incertain</u> : autres cas de figure.
Conclusions	Niveau de risque de biais de ce domaine assimilé au plus haut niveau rencontré par question.

Phase 3 : validité méthodologique (niveau de risque de biais) globale des méta-analyses

• Le risque de biais global de la méta-analyse a été assimilé au plus haut risque de biais observé par domaine.

Phase 4 : risque d'obsolescence des méta-analyses incluses

- Au-delà des critères prévus par *ROBIS* et *AMSTAR-2*, ce rapport évalue le risque d'obsolescence des méta-analyses incluses à partir de l'antériorité de leur recherche bibliographique.
- Les seuils d'antériorité considérés ont été choisis en tenant compte du caractère récent des critères ECUS *LI-RADS* (2016 puis 2017) ce qui a valu la publication de nombreux essais au cours des dernières années. Le niveau de risque d'obsolescence des méta-analyses a par conséquent été jugé élevé en cas de méconnaissance des publications survenues au cours des trois dernières années ou plus.

Obsolescence : critères de jugement	
	Par rapport à 2023, année de conduite de ce rapport, quand a été arrêtée la recherche bibliographique de la méta-analyse évaluée ? – <u>risque faible</u> : recherche arrêtée en 01/2022 ou après (antériorité $\leq$ 1,5 ans) ; – <u>risque modéré</u> : recherche arrêtée entre 01/2020 et 12/2021 (antériorité $\approx$ 1,5-3 ans) ; – <u>risque élevé</u> : recherche arrêtée avant 01/2020 (antériorité $>$ 3 ans).
Conclusions	Niveau de risque d'obsolescence de la méta-analyse.

Tableau 9. Réserves d’applicabilité et risques de biais et d’obsolescence associés aux méta-analyses identifiées (ROBIS).

	RESERVES D'APPLICABILITE					RISQUE DE BIAIS				RISQUE D'OBSOLESCENCE
	Population	ECUS	Lésions cibles	Références	Critères	Domaine 1	Domaine 2	Domaine 3	Domaine 4	
Fraquelli et al.	✖	?	?	✔	✔	✖	✔	?	✔	?
Qin et al.	?	?	✖	✖	?	✖	✖	✖	✖	?
Zhou et al.	?	?	✖	✖	?	✖	?	✖	?	?
L Li et al. (2021)	✔	?	✖	✖	?	✖	✔	?	?	?
Peng et al.	?	?	✖	?	?	✖	✖	✖	✖	?
J Li et al. (2021)	?	?	✖	✖	✔	✖	?	✖	✖	?

Symboles utilisés : ✔, risque ou réserve faible / ?, risque incertain ou réserve modérée / ✖, risque élevé ou réserve majeure.

► Critères de réitération de méta-analyse³¹¹ (Tugwell et al., BMJ 2020)

Checklist	Réponses
Question 1. Has the priority for replication been assessed as high?	Oui
<i>Is it likely for replication results to lead to implementation by practitioners and policy makers?</i>	Enjeu principal d'une nouvelle méta-analyse : permettre à la HAS de disposer des estimations directes nécessaires à l'appréciation du bienfondé de l'inscription de l'ECUS à la CCAM dans les indications non évaluées par les méta-analyses publiées.
<i>Is it likely that a replication will remain relevant to policy and practice for a useful length of time?</i>	Cette nouvelle méta-analyse doit être directement adaptée au champ de ce rapport (intérêt d'une ECUS en complément d'une IRM ou d'un scanner non concluant) ; cela garantit sa pertinence.
Question 2. Is it likely that direct replication by repetition or conceptual replication by broadening or narrowing of the scope will address uncertainties, controversies, or the need for additional evidence related to:	Oui
<i>2.1. The framing of the question in previous reviews?</i>	La population des essais à sélectionner est spécifique à ce rapport et n'a pas été dûment prise en compte dans les méta-analyses publiées (sujets à surrisque de CHC présentant un nodule supra-centimétrique non caractérisé en CHC typique à l'IRM ou au scanner multiphasique préalable).
<i>2.2. The conduct and reporting of previous reviews?</i>	Les méta-analyses publiées n'ont pas examiné si les CHC non caractérisés comme tels dans les essais constituaient des lésions indéterminées ou des faux-négatifs d'ECUS ; ce manque principal ne permet pas alors d'évaluer les conséquences médicales de l'ECUS sur la prise en charge des sujets concernés.
<i>2.3. Author influence or conflicts of interest in previous reviews?</i>	Divers auteurs des méta-analyses publiées ont été investigateurs principaux d'essais ; il s'agit le cas échéant d'un lien d'intérêt à considérer (cf. guide de déontologie de la HAS).
<i>2.4. Discordant findings in previous reviews?</i>	Les méta-analyses antérieures présentent des risques élevées de biais notamment de sélection qui les ont conduites à des divergences majeures d'inclusion d'essais ; ces divergences n'autorisent pas en définitive d'évaluation exhaustive et globale des données de recherche clinique actuellement disponibles.

³¹¹ "When to replicate systematic reviews of interventions: consensus checklist" (84).

Question 3. Would the implementation of the findings of a replication be likely to have a potentially important sizeable benefit or harm or affect a sizeable population?

Oui

Note : au moins 200 000 sujets seraient suivis en France pour cirrhose ; le CHC est devenu la 1^{ère} cause de mortalité de ces sujets ; la détection et caractérisation précoce des CHC constituent dès lors un enjeu majeur pour pouvoir envisager le cas échéant des mesures à visée curative.

Question 4. Are resources best spent on replication rather than on alternative systematic reviews?

Oui (cf. réponse 3 et précédentes).

Annexe 3. Compléments apportés à l'évaluation de l'intérêt diagnostique

► Conformité vis-à-vis des recommandations *PRISMA-DTA*³¹² (86)

Tableau 10. 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.	3.4
2	Résumé détaillant la méthode et les principaux résultats.	Texte court associé
INTRODUCTION		
3	Rationnel : expliciter le rationnel et le contexte de l'évaluation.	Parties 1 (contexte) et 2 (méthode)
D1	Fonction clinique du test index ³¹³ : 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).	Partie 2 (méthode)
4	Objectifs : énoncer explicitement la ou les questions évaluées en précisant les populations, les tests index et les conditions cibles concernés.	Partie 2 (méthode)
METHODE		
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).	3.4.2
7	Sources consultées : préciser les sources bibliographiques consultées ainsi que la date de dernière actualisation.	3.4.2 ; annexes 1 et 3
8	Stratégie de recherche : détailler l'intégralité des stratégies de recherche impliquant les bases bibliographiques automatisées.	3.4.2 ; annexe 1
9	Sélection d'essais : détailler le processus de sélection des études (présélection, inclusion et intégration dans la méta-analyse).	3.2 ; 3.4.2 ; annexe 3
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.	3.4.2
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).	3.4.2
12	Risques de biais et applicabilité : décrire les méthodes utilisées pour évaluer les risques de biais et l'applicabilité associés à chaque essai.	3.4.3 ; annexe 3
13	Métrique diagnostique : indiquer la métrique diagnostique principale prise en compte en précisant son unité d'expression (<i>per lésion, per patient</i>).	3.4.2

³¹² "Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies" (*PRISMA-DTA*).

³¹³ Le test à évaluer est qualifié de « test index ».

	Critères de conformité	Partie ou sous-partie présentant l'information attendue
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.	3.4.2
D2	Méta-analyse : préciser les méthodes statistiques utilisées.	3.4.2
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.	3.4.2
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.	3.2 ; 3.4 ; annexe 3
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).	3.4.3.1
19	Risques de biais et applicabilité : rapporter les résultats de l'évaluation des risques de biais et de l'applicabilité de chaque essai.	3.4.3.1 ; annexe 3
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.	3.4.3.2 ; annexe 3
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).	3.4.3.2 ; annexe 3
23	Analyses complémentaires : présenter les résultats issus des analyses complémentaires.	3.4.3.2 ; annexe 3
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.	3.4.3.1 ; 3.4.3.2
26	Conclusions : présenter une interprétation globale en replaçant les résultats dans leur contexte ; discuter leurs implications pour la pratique et la recherche clinique.	3.4.3.3
FINANCEMENT		
27	Financement : préciser les sources éventuelles de financement de la revue systématique réalisée.	HAS

► Liste et motif de non-inclusion des essais examinés *in extenso*

Tableau 11. Liste des essais examinés sur publications *in extenso* ainsi que des motifs principaux de leur non-inclusion.

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Alaboudy <i>et al.</i>	(251)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Arita <i>et al.</i>	(252)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Bartolotta <i>et al.</i>	(253)	Population hors champ (82 % des sujets sans cirrhose ou surrisque de CHC (LI-RADS)).
Blondin <i>et al.</i>	(254)	Test à évaluer hors champ (caractérisation des CHC à l'ECUS non conforme aux critères de l'EASL ou de l'ACR (rehaussement artériel augmenté isolé accepté comme critère suffisant de CHC)).
Boozari <i>et al.</i>	(255)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection exclusive de CHC)).
Burns <i>et al.</i>	(256)	Critères hors champ (absence d'estimations diagnostiques).
Catala <i>et al.</i>	(257)	Population hors champ (31 % des sujets sans cirrhose ou surrisque de CHC (LI-RADS)).
Celli <i>et al.</i>	(258)	Test à évaluer hors champ (rehaussement artériel d'ECUS uniquement pris en compte).
Chami <i>et al.</i>	(259)	Population hors champ (sujets inclus avant intervention chirurgicale dans le cadre de cancers extra-hépatiques).
D'Onofrio <i>et al.</i>	(260)	Critères hors champ (capacité diagnostique de l'ECUS exprimée en bénin vs malin).
De Sio <i>et al.</i>	(261)	Compareur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Dill-Macky <i>et al.</i>	(262)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Ding <i>et al.</i>	(263)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Dong <i>et al.</i>	(264)	Critères hors champ (taux de détection de CHC par ECUS avec fusion d'images IRM).
Dong <i>et al.</i>	(265)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC)).
Dumitrescu <i>et al.</i>	(266)	Population hors champ (54 % des sujets sans cirrhose ou surrisque de CHC (LI-RADS)).
Egger <i>et al.</i>	(267)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC)).
Forner <i>et al.</i>	(268)	Schéma d'essai hors champ (essai non diagnostique).
Fracanzani <i>et al.</i>	(269)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Furlan <i>et al.</i>	(270)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC)).
Furuse <i>et al.</i>	(271)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Gaiani <i>et al.</i>	(272)	Test à évaluer hors champ (interprétation d'ECUS limitée à la phase artérielle).
Giorgio <i>et al.</i>	(273)	Compareur hors champ (ECUS sans comparaison aux autres modalités d'imagerie).
Giorgio <i>et al.</i>	(274)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de nodules de dysplasie)).
Goto <i>et al.</i>	(275)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Hatanaka <i>et al.</i>	(276)	Population hors champ (27 % des sujets sans cirrhose ou surrisque de CHC (LI-RADS)).
Hohmann <i>et al.</i>	(277)	Critères hors champ (capacité diagnostique de l'ECUS exprimée en bénin vs malin).
Honda <i>et al.</i>	(278)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Hu <i>et al.</i>	(279)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de lésions malignes non-CHC)).
Huang <i>et al.</i>	(280)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de lésions malignes non-CHC, essai qualifié de cas-témoins par les auteurs)).
Hwang <i>et al.</i>	(281)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Iavarone <i>et al.</i>	(282)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC)).
Isozaki <i>et al.</i>	(283)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Iwamoto <i>et al.</i>	(284)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Jang <i>et al.</i>	(285)	Test à évaluer hors champ (interprétation d'ECUS limitée à la phase artérielle).
Jiang <i>et al.</i>	(286)	Compareur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Kan <i>et al.</i>	(287)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Kang <i>et al.</i>	(288)	Compareur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique en coupes).
Kawada <i>et al.</i>	(289)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Kim <i>et al.</i>	(290)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Kong <i>et al.</i>	(291)	Schéma hors champ (essai de type cas-témoins (sain vs lésion bénigne vs lésion maligne)).
Kudo <i>et al.</i>	(292)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Kudo <i>et al.</i>	(293)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Kunishi <i>et al.</i>	(294)	Critères hors champ (taux de détection de CHC par ECUS avec Sonazoid et fusion d'images IRM).
Li <i>et al.</i>	(295)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Li <i>et al.</i>	(296)	Critères hors champ (capacité diagnostique de l'ECUS exprimée en bénin vs malin).
Li <i>et al.</i>	(297)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de HNF)).
Li <i>et al.</i>	(298)	Comparateur hors champ (ECUS sans comparaison aux autres modalités d'imagerie).
Liu <i>et al.</i>	(299)	Population hors champ (sélection exclusive de sujets présentant une stéatose hépatique).
Luo <i>et al.</i>	(300)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Luo <i>et al.</i>	(301)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Luo <i>et al.</i>	(302)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse 3 D d'une phase post-vasculaire).
Luo <i>et al.</i>	(303)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse 3 D d'une phase post-vasculaire).
Mandai <i>et al.</i>	(304)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Marshner <i>et al.</i>	(305)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Martie <i>et al.</i>	(306)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC)).
Maruyama <i>et al.</i>	(307)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Maruyama <i>et al.</i>	(308)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Mei <i>et al.</i>	(309)	Schéma d'essai hors champ (essai non diagnostique).
Mita <i>et al.</i>	(310)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Moudgil <i>et al.</i>	(311)	Critères hors champ (absence d'évaluation de l'intérêt diagnostique global des trois phases vasculaires à l'ECUS).
Nicolau <i>et al.</i>	(312)	Population hors champ (31 % des sujets sans cirrhose ou surrisque de CHC (LI-RADS)).
Numata <i>et al.</i>	(313)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Ooi <i>et al.</i>	(314)	Population hors champ (34 % des sujets sans cirrhose ou surrisque de CHC (LI-RADS)).
Palmieri <i>et al.</i>	(315)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC)).

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Park <i>et al.</i>	(316)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Pei <i>et al.</i>	(317)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de HNF)).
Piscaglia <i>et al.</i>	(114)	Schéma hors champ (analyse médico-économique liée à l'essai diagnostique (113)).
Quaia <i>et al.</i>	(318)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant un mode intermittent destructeur à haut index mécanique).
Quaia <i>et al.</i>	(319)	Critères hors champ (capacité diagnostique de l'ECUS exprimée en bénin vs malin).
Rahbin <i>et al.</i>	(320)	Comparateur hors champ (absence de vérification systématique par une modalité de référence).
Rickes <i>et al.</i>	(321)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Rode <i>et al.</i>	(322)	Test à évaluer hors champ (échographie sans produit de contraste).
Schwarze <i>et al.</i>	(323)	Critères hors champ (performances d'ECUS non estimées auprès des lésions atypiques à l'IRM ; en outre, population source et critères d'interprétation d'ECUS non précisés).
Schwarze <i>et al.</i>	(324)	Critères hors champ (performances d'ECUS non estimées auprès des lésions atypiques au scanner ; en outre, population source et critères d'interprétation d'ECUS non précisés).
Seitz <i>et al.</i>	(325)	Population hors champ (sujets présentant une hépatopathie chronique avancée < 90 % (27 %) (326)).
Seitz <i>et al.</i>	(327)	Population hors champ (sujets présentant une hépatopathie chronique avancée < 90 % (27 %) (326)).
Shiraishi <i>et al.</i>	(328)	Test à évaluer hors champ (ECUS interprétée avec assistance informatique).
Sporea <i>et al.</i>	(83)	Population hors champ (65 % des sujets sans cirrhose ou surrisque de CHC (LI-RADS)).
Sugimoto <i>et al.</i>	(329)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Sugimoto <i>et al.</i>	(330)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Sugimoto <i>et al.</i>	(331)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Sugimoto <i>et al.</i>	(332)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et une assistance informatique).
Suzuki <i>et al.</i>	(333)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Takahashi <i>et al.</i>	(334)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Tanaka <i>et al.</i>	(335)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Tanaka <i>et al.</i>	(336)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Tanaka <i>et al.</i>	(337)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Terzi <i>et al.</i>	(338)	Compareur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique en coupes).
Vilana <i>et al.</i>	(339)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
von Herbay <i>et al.</i>	(340)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC)).
Wang <i>et al.</i>	(341)	Critères hors champ (capacité diagnostique de l'ECUS exprimée en bénin vs malin).
Wang <i>et al.</i>	(342)	Population hors champ (sélection exclusive de sujets présentant une stéatose hépatique).
Wang <i>et al.</i>	(343)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Wen <i>et al.</i>	(344)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Wen <i>et al.</i>	(345)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Wen <i>et al.</i>	(346)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Wu <i>et al.</i>	(347)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC)).
Xie <i>et al.</i>	(348)	Population hors champ (un tiers des sujets inclus sans cirrhose).
Xu <i>et al.</i>	(349)	Population hors champ (28 % des sujets sans cirrhose ou surrisque de CHC (LI-RADS)).
Yamamoto <i>et al.</i>	(350)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Yang <i>et al.</i>	(351)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'IRM non concluants).
Yoshizumi <i>et al.</i>	(352)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Youk <i>et al.</i>	(353)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Yue <i>et al.</i>	(354)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de métastases)).
Zhang <i>et al.</i>	(355)	Population hors champ (52 % des sujets sans cirrhose ou surrisque de CHC (LI-RADS)).
Zhou <i>et al.</i>	(356)	Test à évaluer hors champ (ECUS avec fusion d'images issues d'une exploration tomodensitométrie).
Schellhaas <i>et al.</i>	(357)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimées auprès des lésions atypiques à l'imagerie en coupe).
Schellhaas <i>et al.</i>	(358)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimées auprès des lésions atypiques à l'imagerie en coupe).
Ling <i>et al.</i>	(359)	Compareur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Wang et al.	(360)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimées auprès des lésions atypiques à l'imagerie en coupe).
Zheng et al.	(361)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimées auprès des lésions atypiques à l'imagerie en coupe).
Cheng et al.	(362)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC)).
Ding et al.	(363)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Ghiuchici et al.	(364)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimées auprès des lésions atypiques à l'imagerie en coupe).
Giangregorio et al.	(365)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimées auprès des lésions atypiques à l'imagerie en coupe).
Huang et al.	(366)	Population hors champ (exclusion des sujets présentant une cirrhose).
Huang et al.	(367)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Li et al.	(368)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimées auprès des lésions atypiques à l'imagerie en coupe).
Li et al.	(369)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Sugimoto et al.	(370)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Sonazoid et l'analyse d'une phase post-vasculaire).
Makoyeva et al.	(371)	Doublon (effectif global dont est issu l'essai de Hu et al. ayant estimé les performances d'ECUS auprès d'exams d'IRM multiphasique indéterminés (372))
Pan et al.	(373)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Qiu et al.	(374)	Test à évaluer hors champ (ECUS dynamique interprétée avec assistance informatique).
Strobel et al.	(58)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimées auprès des lésions atypiques à l'imagerie en coupe).
Tong et al.	(375)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC avec invasion veineuse)).
Vidili et al.	(376)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimées auprès des lésions atypiques à l'imagerie en coupe).
Xian et al.	(377)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de lésions classées LR-M à l'ECUS)).
Yang et al.	(378)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Zeng et al.	(379)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimées auprès des lésions atypiques à l'imagerie en coupe).
Zhou et al.	(380)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Zuo et al.	(381)	Référence hors champ (absence de vérification systématique des lésions examinées par ECUS).
D'Onofrio et al.	(382)	Population hors champ (69 % des sujets sans cirrhose ou surrisque de CHC (LI-RADS)).

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Luo et al.	(383)	Test à évaluer hors champ (ECUS impliquant l'injection de Levovist (produit de contraste de 1 ^{re} génération)).
Strobel et al.	(384)	Référence hors champ (vérification non systématique des lésions (20 %)).
Schellhaas et al.	(385)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Li et al.	(386)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Wen et al.	(387)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Chen et al.	(388)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Chen et al.	(389)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Chen et al.	(390)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Han et al.	(391)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Huang et al.	(392)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Huang et al.	(393)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Li et al.	(394)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Li et al.	(395)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Li et al.	(396)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Liu et al.	(397)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Shin et al.	(398)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Ye et al.	(399)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Sagrini et al.	(400)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive d'hépto-cholangiocarcinomes)).
Ye et al.	(401)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive d'hépto-cholangiocarcinomes)).
Dong et al.	(402)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive d'hépto-cholangiocarcinomes)).
Jin et al.	(403)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Vilana et al.	(404)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de cholangiocarcinomes)).
Huang et al.	(405)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Chen <i>et al.</i>	(406)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de cancers primitifs hépatiques)).
Li <i>et al.</i>	(407)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Guo <i>et al.</i>	(408)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Zhou <i>et al.</i>	(409)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Wen <i>et al.</i>	(410)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive d'hépto-cholangiocarcinomes)).
Yang <i>et al.</i>	(411)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de cancers primitifs hépatiques)).
Yang <i>et al.</i>	(412)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de cancers primitifs hépatiques)).
Borzio <i>et al.</i>	(413)	Schéma hors champ (essai non transversal (enquête de pratique)).
Blankenburg <i>et al.</i>	(414)	Schéma hors champ (essai non transversal (modélisation de pratiques)).
Geyer <i>et al.</i>	(415)	Schéma hors champ (essai non transversal (enquête de pratique)).
Tang <i>et al.</i>	(183)	Schéma hors champ (essai non transversal (enquête de pratique)).
Terzi <i>et al.</i>	(416)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC)).
Terzi <i>et al.</i>	(417)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'IRM/scanner non concluants).
Huang <i>et al.</i>	(418)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'IRM/scanner non concluants).
Quaia <i>et al.</i>	(419)	Critères hors champ (performances du couple ECUS/TDM exprimées en malin vs bénin et en combinant potentiellement la phase artérielle de l'une de ces deux modalités à la phase portale/tardive de l'autre pour caractériser le nodule (modalité d'interprétation non conforme aux recommandations en vigueur)).
Quaia <i>et al.</i>	(420)	Population hors champ (sujets non cirrhotiques inclus (lésions détectées de façon fortuite ou lors de suivi de cancer)).
Quaia <i>et al.</i>	(421)	Publication hors champ (revue narrative ne mentionnant aucune publication non identifiée par la recherche bibliographique de ce rapport).
Giorgio <i>et al.</i>	(422)	Test à évaluer hors champ (performances d'ECUS exprimées en fonction de la phase artérielle uniquement).
Giorgio <i>et al.</i>	(423)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC)).
Chang <i>et al.</i>	(424)	Test à évaluer hors champ (CHC affirmés à l'ECUS à partir de la seule présence d'un rehaussement artériel).
Giorgio <i>et al.</i>	(425)	Test à évaluer hors champ (CHC affirmés à l'ECUS à partir de la seule présence d'un rehaussement artériel).
Ciocalteu <i>et al.</i>	(426)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'IRM/scanner non concluants).

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Leoni <i>et al.</i>	(427)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'IRM/scanner non concluants).
Xu <i>et al.</i>	(428)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'IRM/scanner non concluants).
Xu <i>et al.</i>	(429)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'IRM/scanner non concluants).
Li <i>et al.</i>	(430)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'IRM/scanner non concluants).
Tranquart <i>et al.</i>	(431)	Doublon de l'essai publié en 2008 (432)
Tranquart <i>et al.</i>	(432)	Population hors champ (amalgame de sujets suivis pour cancer ou cirrhose avec expression des performances d'ECUS exprimées en conséquence en malin vs bénin).
Wang <i>et al.</i>	(433)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'examens d'IRM non concluants).
Zhou <i>et al.</i>	(434)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'examens d'IRM non concluants).
Di Carlo <i>et al.</i>	(435)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'examens d'IRM non concluants).
Mulazzani <i>et al.</i>	(436)	Référence hors champ (absence de vérification systématique des lésions examinées par ECUS).
Schellhaas <i>et al.</i>	(437)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Lv <i>et al.</i>	(438)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'examens d'IRM non concluants).
Ricci <i>et al.</i>	(439)	Population hors champ (suivi de sujets après traitement par radiofréquence).
Wildner <i>et al.</i>	(440)	Schéma hors champ (essai non transversal (sélection rétrospective exclusive de CHC et de cholangiocarcinomes)).
Lyshchik <i>et al.</i>	(441)	Critères hors champ (résumé de présentation à un congrès n'ayant pas exprimé les performances d'ECUS auprès d'examens d'IRM non concluants).
Giangregorio <i>et al.</i>	(442)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'examens d'IRM non concluants).
Jung <i>et al.</i>	(443)	Référence hors champ (absence de vérification systématique des lésions examinées par ECUS).
Xie <i>et al.</i>	(444)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'examens TDM non concluants).
Ding <i>et al.</i>	(445)	Comparateur hors champ (absence de comparaison aux autres modalités d'imagerie multiphasique).
Putz <i>et al.</i>	(446)	Population hors champ (67 % des sujets sans cirrhose ou surrisque de CHC (LI-RADS)).
Schellhaas <i>et al.</i>	(447)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'examens IRM non concluants).

Auteurs	Référence	Motif principal de non-inclusion
Shin et al.	(448)	Critères hors champ (performances d'ECUS exprimées en mélangeant des lésions caractérisées et non caractérisées à l'IRM et/ou au scanner).
Hu et al.	(372)	Référence hors champ (absence de vérification systématique des lésions examinées par ECUS (moins de la moitié des lésions classées comme CHC ou cholangiocarcinome à l'ECUS ont fait l'objet d'une analyse histologique) : mélange en outre de lésions nodulaires et non nodulaires ; utilisation par ailleurs non conforme des critères LI-RADS pour une part indéterminée des lésions non visibles à l'échographie sans contraste).
Tan et al.	(449)	Référence hors champ (plus de la moitié des lésions initialement indéterminées à l'IRM ou au scanner sans vérification par autre imagerie multiphasique ou par une analyse histologique).
Ding et al.	(116)	Doublon de l'essai publié en 2022 par Zhou et al. (115)
Cerrito et al.	(450)	Schéma hors champ (essai non diagnostique).
Huang et al.	(451)	Schéma hors champ (essai non diagnostique).
Lyshchik et al.	(452)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'exams d'IRM ou scanner non concluants).
Hu et al.	(453)	Schéma hors champ (essai non diagnostique).
Huang et al.	(454)	Critères hors champ (critères LI-RADS modifiés, non conformes aux recommandations en vigueur).
Yang et al.	(455)	Population hors champ (plus de la moitié des sujets inclus sans cirrhose à l'issue d'une sélection rétrospective ne ciblant pas les sujets exclusivement à surrisque de CHC).
Wen et al.	(456)	Population hors champ (sélection rétrospective de sujets non conduite en fonction de la taille des lésions et sans précision concernant la part de nodules infracentimétriques).
Hu et al.	(457)	Référence hors champ (discordances IRM/ECUS vérifiées par analyse histologique dans moins de la moitié des cas).
Qin et al.	(458)	Critères hors champ (performances d'ECUS non exprimés auprès d'exams d'IRM non concluants).
Kono et al.	(459)	Critères hors champ (absence d'expression des sensibilité/spécificité d'ECUS).

► Validité des essais diagnostiques inclus

Les risques de biais (validité interne) et l'applicabilité³¹⁴ (validité externe) des essais ont été évalués à partir du QUADAS 2³¹⁵ (85, 100, 460). Plusieurs questions clés ont été formalisées à cet effet, les critères de jugement appliqués ayant été formulés *a priori* (tableau 12). Les risques de biais et réserves d'applicabilité ont ainsi été qualifiés d'élevés, d'incertains ou de faibles ; cette qualification a été exprimée par question puis par domaine³¹⁶ (tableau 13) et enfin à l'échelle globale de chaque essai³¹⁷ (tableau 3).

Tableau 12. Critères de jugement de la validité des essais inclus (QUADAS-2).

DOMAINE 1 : processus de sélection	
Risques de biais	
1.1/ Les sujets ont-ils été inclus de manière consécutive ?	- risque faible : inclusion consécutive selon un protocole préétabli et enregistré ; - risque élevé : inclusion non présentée comme consécutive, sans mention de protocole ni de recueil de consentement ; - risque incertain : autres cas de figure (dont critère non ou mal renseigné).
1.2/ Le schéma d'essai diffère-t-il de celui de type cas-témoin ?	- faible : inclusion sans présélection portant sur les type lésionnels ; - élevé : inclusion restreinte à certains types lésionnels préétablis ; - incertain : autres cas de figure.
1.3/ Les non-inclusions inappropriées de lésions ont-elles été évitées ?	- faible : absence de non-inclusion visant à optimiser les performances d'ECUS (lésions les plus grandes, les mieux visibles, ...) ; - élevé : lésions non incluses³¹⁸ afin d'optimiser les performances d'ECUS représentant plus de 10 % des effectifs analysés ; - incertain : autres cas de figure.
Réserves d'applicabilité	
1.4/ Les sujets inclus présentent-ils en majorité une cirrhose ?	- réserve faible : ≥ 90 % de sujets inclus présentant une cirrhose ; - réserve élevée : sujets non cirrhotiques majoritaires ; - réserve incertaine : autres cas de figure.

³¹⁴ Le domaine « conduite d'essai » est le seul domaine à ne pas être associé à des questionnements d'applicabilité.

³¹⁵ QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies.

³¹⁶ La qualification de chaque domaine correspond à la qualification la plus péjorative de l'une des questions associées.

³¹⁷ La qualification de l'essai correspond à la qualification la plus péjorative des quatre domaines analysés.

³¹⁸ 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, ...).

DOMAINE 2 : test à évaluer (ECUS)

Risques de biais

2.1/ Les examens d'ECUS ont-ils été interprétés en insu de ceux de référence ?

- **risque faible** : *insu systématique* ;
- **risque élevé** : *absence d'insu* ;
- **risque incertain** : *autres cas de figure*.

2.2/ Les CHC ont-ils été caractérisés à partir de critères d'ECUS préétablis et conformes à ceux en vigueur en date de ce rapport (7) ?

- **faible** : *critères détaillés et fixés avant essai impliquant une HVPA³¹⁹ et un lavage tardif (> 60 s ; critères EASL ou LI-RADS) ;*
- **élevé** : *critères optimisés à partir des observations d'ECUS ; lavage précoce (<45 s) admis pour les CHC ;*
- **incertain** : *autres cas de figure (dont lavage à la phase veineuse portale pris en compte sans délai mentionné).*

2.3/ Les lésions non visibles à l'ECUS ont-elles été dûment classées ?

- **faible** : *effectif éventuel de lésions non visibles à l'échographie précisé et pouvant³²⁰ être écarté des estimations diagnostiques d'ECUS³²¹ ;*
- **élevé** : *lésions non visibles impliquant ≥ 10 % des lésions ou des CHC et ne pouvant pas être écartées³²² des estimations diagnostiques d'ECUS ;*
- **incertain** : *autres cas de figure*.

Réserves d'applicabilité

2.4/ Les examens d'ECUS étaient-ils techniquement adéquats (2) ?

- **réserve faible** : *examens conduits à bas index mécanique ($\leq 0,4$) après injection de produit de contraste aux posologies recommandées (bolus de 2,4 mL de SonoVue® notamment) et avec une acquisition couvrant les phases artérielle ($t_0 + 10-20$ s à $t_0 + 30-45$ s), veineuse portale ($t_0 + 30-45$ s à $t_0 + 120$ s) et tardive ($> t_0 + 120$ s) ;*
- **réserve élevée** : *≥ 10 % d'examens non conformes ;*
- **réserve incertaine** : *autres cas de figure*.

2.5/ Les examens d'ECUS ont-ils été interprétés par un lecteur unique ?

- **réserve faible** : *interprétation par l'opérateur d'ECUS lors de l'examen ;*
- **réserve élevée** : *consensus de lecteurs ou de relecteurs ;*
- **réserve incertaine** : *autres cas de figure*.

³¹⁹ Hypervascularisation non périphérique à la phase artérielle (HVPA).

³²⁰ Données requises publiées ou précisions suffisantes apportées par les auteurs en réponse à leur sollicitation.

³²¹ Les lésions non CHC non visibles ne doivent pas être assimilées à des vrais négatifs afin de prévenir toute surestimation artificielle des spécificités d'ECUS ; les CHC non visibles ne doivent idéalement pas être assimilés à des faux-négatifs d'ECUS pour ne pas augmenter artificiellement la précision des estimations de sensibilité d'ECUS et sous-estimer la sensibilité effective de l'ECUS auprès des lésions qui sont visibles à l'échographie.

³²² Précisions publiées insuffisantes ou absence de réponse des auteurs sollicités à cet effet.

DOMAINE 3 : examens de référence

Risques de biais

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

- **risque faible** : *insu systématique* ;
- **risque élevé** : *absence d'insu* ;
- **risque incertain** : *autres cas de figure* ;
- **sans objet** : *vérification systématique par analyse histologique.*

3.2/ Les examens d'ECUS après IRM ou scanner non concluants ont-ils été dûment vérifiés ?

- **risque faible** :
 - ≥ 95 % des CHC ≥ 1 cm affirmés à partir
 - d'une analyse histologique ;
 - ou d'un profil typique³²³ à l'IRM et (idéalement)/ou au scanner multiphasique³²⁴ (critères EASL ou LI-RADS 5) ;
 - ou d'un rehaussement artériel sans lavage à l'IRM ou au scanner multiphasique initial suivi d'une augmentation de taille ≥ 50 % sur ≤ 6 mois (LR-5) ;
 - ≥ 95 % des lésions ≥ 1 cm caractérisées en non-CHC
 - jugées bénignes à l'IRM ou au scanner initial (LR-1/2) ;
 - ne présentant ni profil typique de CHC à l'IRM ou scanner initial (LR-3/4) ni augmentation de ≥ 50 % de taille sur ≤ 6 mois et confirmé par ≥ 1 analyse histologique pour les lésions accessibles répondant aux critères LR-4³²⁵ ;
 - présentant un profil typique de CHC à l'IRM ou scanner initial (LR-5) cette caractérisation ayant été infirmée (faux-positif d'imagerie) par ≥ 1 analyse histologique et un suivi ne montrant aucune croissance ≥ 50 % sur ≤ 6 mois.
- **risque élevé** : ≥ 10 % des lésions non vérifiées (biais d'incorporation) ou caractérisées de manière non adéquate (cf. critères supra) ;
- **risque incertain** : *autres cas de figure.*

Réserves d'applicabilité

3.3/ Les séquences de bases d'IRM sont-elles conformes à celles recommandées en France (126) ?

- **réserve faible** : séquences de base conformes obtenues à partir d'équipement à 1,5 T ou plus et à partir d'antennes en réseau phasé (obtention d'images : pondérées en T1 en phase et en opposition de phase sans contraste ; pondérées en T2 avec suppression de graisse ; pondérées en T1 avant puis après contraste et ciblant les phases artérielle, veineuse portale et veineuse tardive (images multiphasiques)) ;
- **réserve élevée** : séquences de base incomplètes ;
- **réserve incertaine** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

3.4/ Les examens tomodensitométriques étaient-ils adéquats ?

- **réserve faible** : acquisition 4 phases issue d'équipement multi-barrette ;
- **réserve élevée** : ≥ 10 % des examens issus d'équipement mono-barrette ou ne couvrant pas les 4 phases (avant/après injection) ;
- **réserve incertaine** : *autres cas de figure.*

³²³ Rehaussement artériel et lavage sur les phases portales ou tardives (AFEF, 2020).

³²⁴ IRM avec PDCG hépato-spécifique ou scanner avec PDCI en cas d'IRM avec PDCG extracellulaire non concluante (Indic1) ; IRM avec PDCG extracellulaire ou hépato-spécifique en cas de scanner avec PDCI non concluant (Indic2).

³²⁵ Lésions LR-4 : lésions ≥ 1 cm avec hypervascularisation non périphérique à la phase artérielle (HVPA) et rehaussement de capsule mais sans lavage ; lésions ≥ 2 cm avec HVPA isolée ou sans HVPA mais avec lavage ou rehaussement de capsule (41) ; une majorité de ces lésions LR-4 sous-tendent un CHC (74 % d'entre elles seraient des CHC selon l'ACR (41)) (461).

DOMAINE 4 : CONDUITE D'ESSAI

Risque de biais

4.1/ Un délai approprié³²⁶ a-t-il séparé l'ECUS des autres examens d'imagerie ?

- **risque faible** : examens distants d'au plus trois mois ;
- **risque élevé** : examens distants de plus de six mois ;
- **risque incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

4.2/ Les lésions incluses et visibles à l'échographie ont-elles toutes été prises en compte dans les estimations diagnostiques d'ECUS ?

- **oui** : absence d'exclusions ;
- **non** : exclusions ≥ 10 % ;
- **incertain** : caractère non renseigné ou imprécisément décrit.

Tableau 13. 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
Zhou <i>et al.</i> (2022)	✖	?	✓	?	✖	?	✓
Kang <i>et al.</i> (2021)	?	✓	✓	?	✖	?	?
Kang <i>et al.</i> (2020)	?	?	?	✖	?	?	✖
Aubé <i>et al.</i> (2017)	?	✓	?	?	?	?	?
Manini <i>et al.</i> (2014)	?	✓	?	?	?	?	?
Granito <i>et al.</i> (2013)	?	✓	?	✓	✓	?	?
Khalili <i>et al.</i> (2011)	?	✓	✖	?	✖	✓	?
Leoni <i>et al.</i> (2010)	?	✓	?	?	?	✓	?
Sangiovanni <i>et al.</i> (2009)	?	✓	?	✖	?	?	?
Dai <i>et al.</i> (2008)	?	✓	?	✖	✖	✓	✓
Forner <i>et al.</i> (2008)	?	✓	?	✖	?	✓	?
Pompili <i>et al.</i> (2008)	?	✓	?	?	?	✓	✓

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.

³²⁶ Le délai pris en compte a été fixé lors du cadrage en accord avec les experts professionnels consultés.

► Méta-analyses diagnostiques : rapport complémentaire

IRM multiphasique de 1 ^{ère} ligne		
Analyse principale : 7 essais ⇒ 1 013 lésions (CHC ≈ 63 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,66 [0,59-0,72]	Intervalle de prédiction : [0,48-0,81]
spécificité	0,94 [0,86-0,97]	Intervalle de prédiction : [0,56-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,66 [0,60-0,72] ^{x327}	/
spécificité	0,98 [0,88-1,00] ^x	/
Analyse de sensibilité : 8 essais ⇒ 1 123 lésions (CHC ≈ 65 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,67 [0,61-0,73]	Intervalle de prédiction : [0,49-0,82]
spécificité	0,92 [0,83-0,96]	Intervalle de prédiction : [0,49-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,67 [0,61-0,72] ^x	/
spécificité	0,96 [0,86-0,99] ^x	/
Scanner multiphasique de 1 ^{ère} ligne		
Analyse principale : 8 essais ⇒ 1 100 lésions (CHC ≈ 63 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,70 [0,56-0,80]	Intervalle de prédiction : [0,23-0,94]
spécificité	0,93 [0,84-0,97]	Intervalle de prédiction : [0,44-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,70 [0,57-0,81]	/
spécificité	0,97 [0,88-0,99]	/
Analyse de sensibilité : 9 essais ⇒ 1 241 lésions (CHC ≈ 66 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,69 [0,58-0,79]	Intervalle de prédiction : [0,27-0,93]
spécificité	0,91 [0,82-0,96]	Intervalle de prédiction : [0,41-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,70 [0,59-0,80]	/
spécificité	0,96 [0,86-0,99]	/

³²⁷ ^x : convergence incomplète du modèle GLMM.

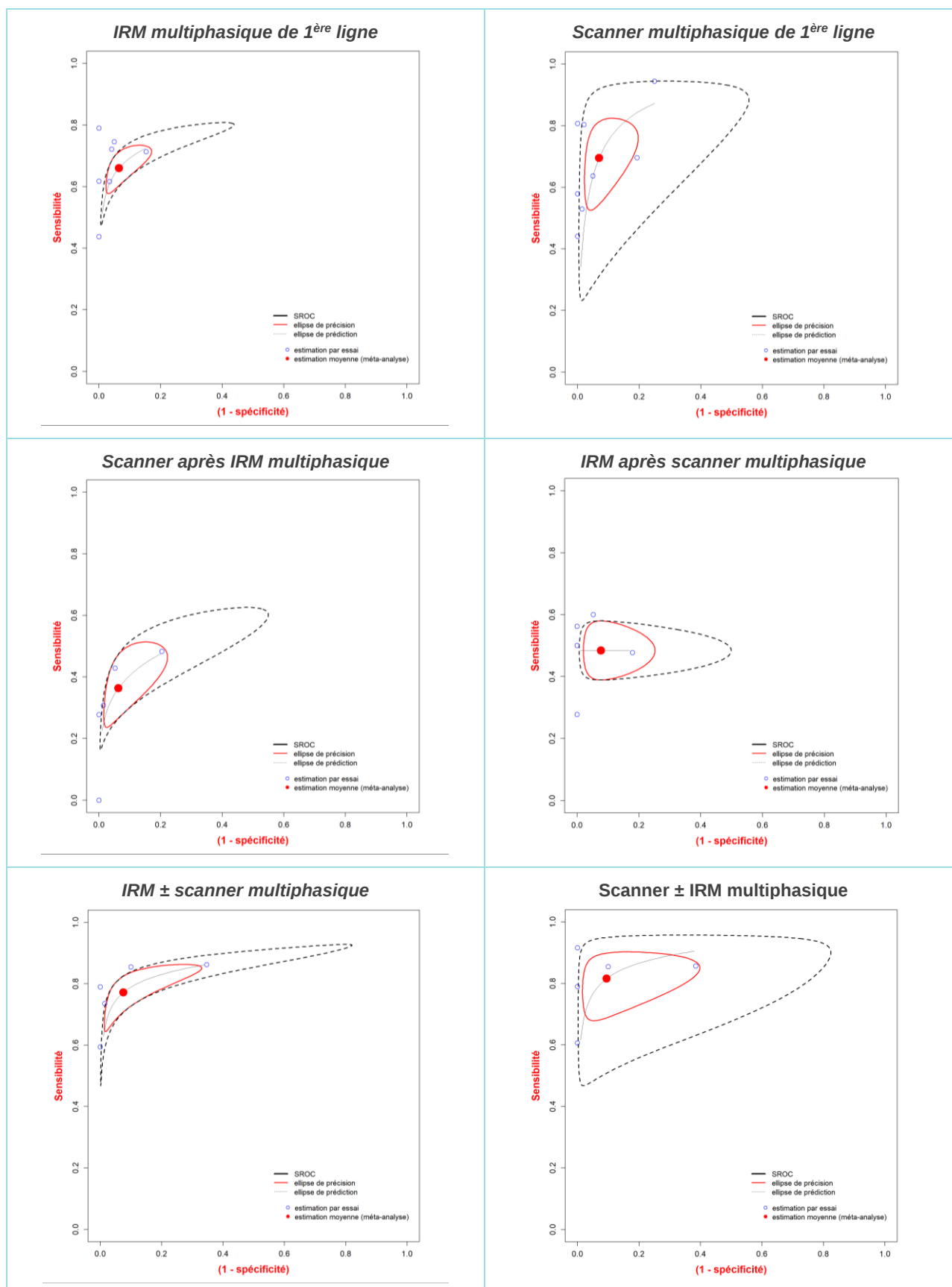
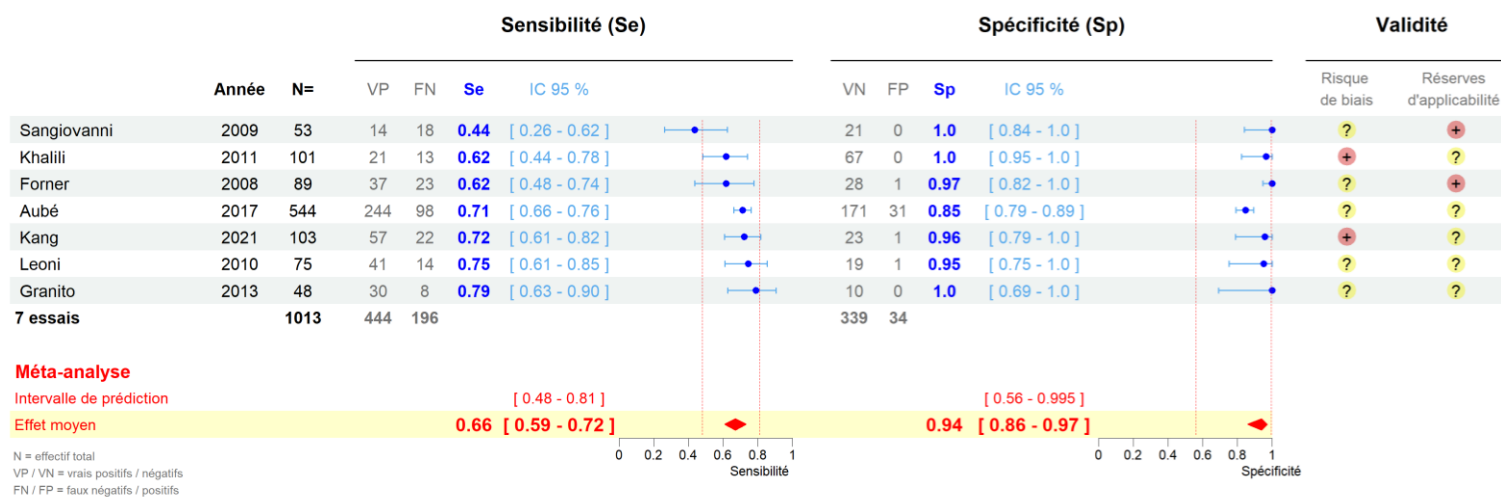


Figure 20. SROC plot des sensibilités et spécificités de caractérisation des CHC (logiciel R v.4.3.2).

IRM multiphasique de 1^{ère} ligne – analyse principale



Scanner multiphasique de 1^{ère} ligne – analyse principale

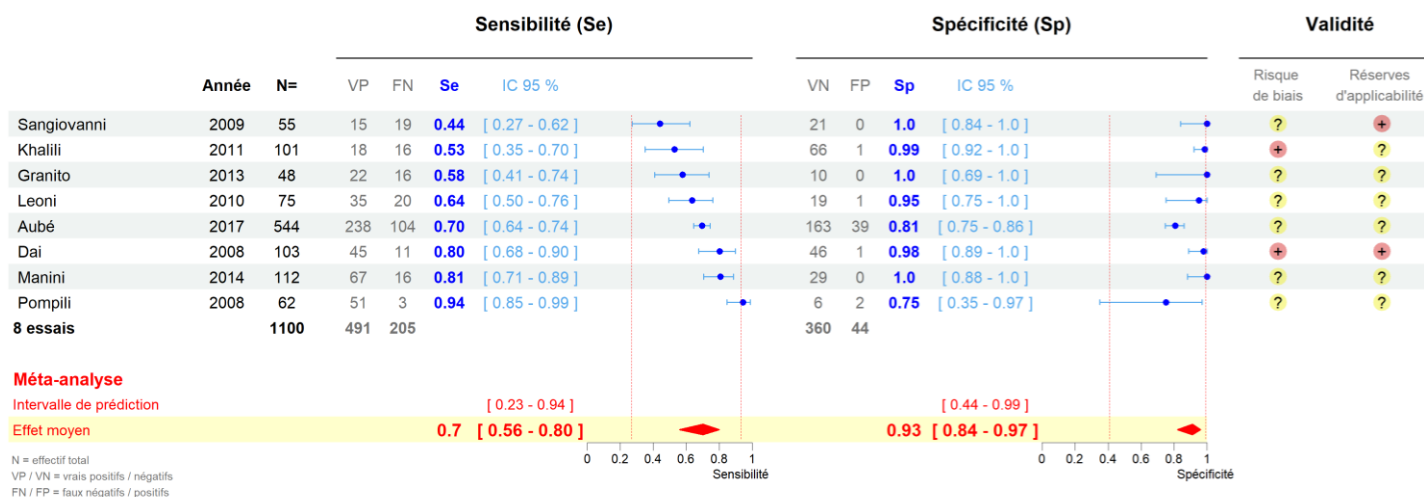
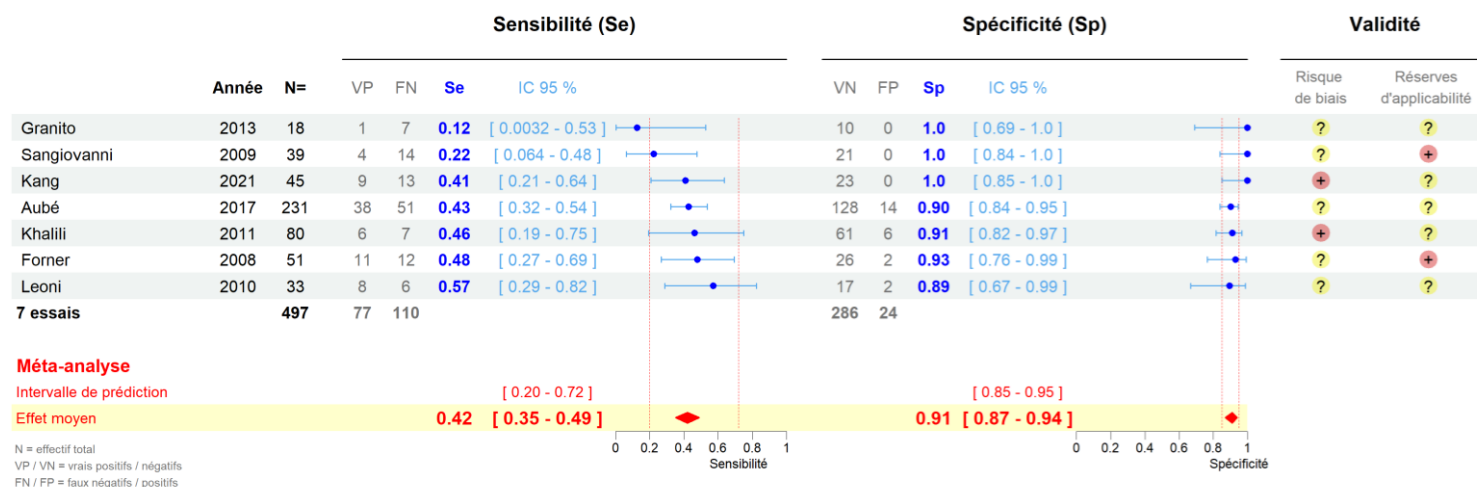


Figure 21. Forest plot des sensibilités et spécificités de caractérisation des CHC par IRM ou scanner de première ligne (logiciel R v.4.3.2).

	ECUS après IRM multiphasique ne concluant pas à un CHC typique	
	Analyse principale : 7 essais ⇒ 497 lésions (CHC ≈ 38 %)	
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,42 [0,35-0,49]	Intervalle de prédiction : [0,20-0,72]
spécificité	0,91 [0,87-0,94]	Intervalle de prédiction : [0,85-0,95]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,40 [0,31-0,50] *	/
spécificité	0,93 [0,85-0,97] *	/
	Analyse de sensibilité : 9 essais ⇒ 607 lésions (CHC ≈ 41 %)	
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,44 [0,35-0,55]	Intervalle de prédiction : [0,20-0,72]
spécificité	0,91 [0,87-0,94]	Intervalle de prédiction : [0,85-0,95]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,43 [0,32-0,54]	/
spécificité	0,93 [0,89-0,96]	/
	Analyse en sous-groupe : 5 essais communs vs scanner ⇒ 401 lésions (CHC ≈ 35 %)	
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,41 [0,33-0,50]	Intervalle de prédiction : na
spécificité	0,90 [0,86-0,93]	Intervalle de prédiction : na
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,37 [0,24-0,51] *	
spécificité	0,93 [0,85-0,97] *	
	Scanner après IRM multiphasique ne concluant pas à un CHC typique	
	Analyse principale : 5 essais ⇒ 401 lésions (CHC ≈ 35 %)	
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,36 [0,26-0,48]	Intervalle de prédiction : [0,16-0,63]
spécificité	0,94 [0,82-0,98]	Intervalle de prédiction : [0,45-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,31 [0,18-0,48] *	/
spécificité	0,98 [0,83-1,00] *	/

ECUS après IRM multiphasique – analyse principale



Scanner après IRM multiphasique – analyse principale

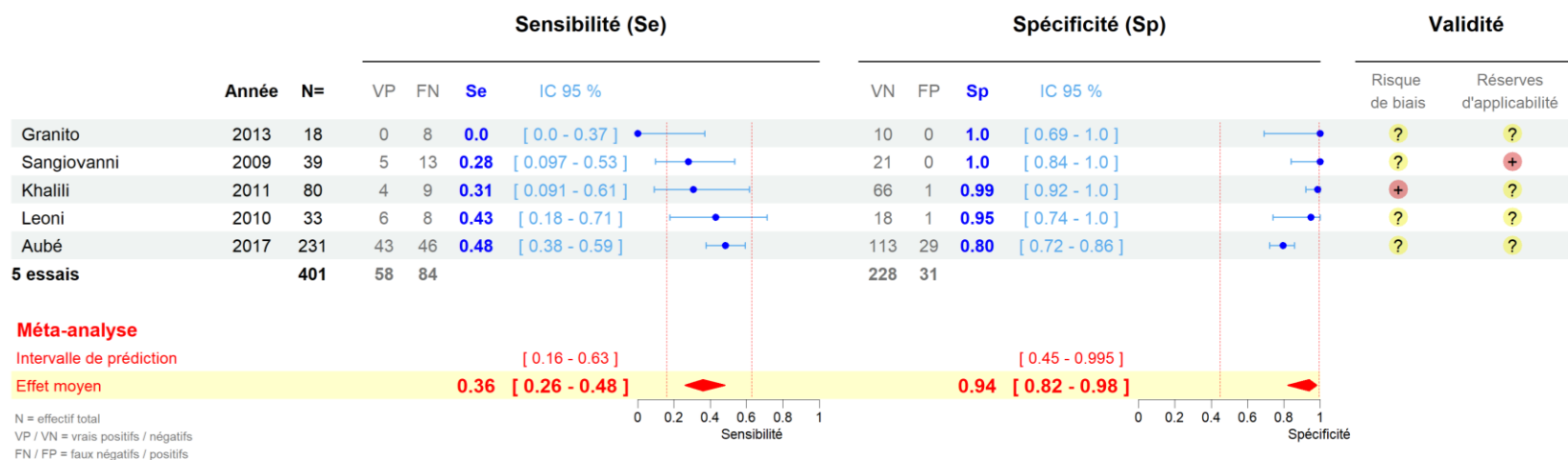
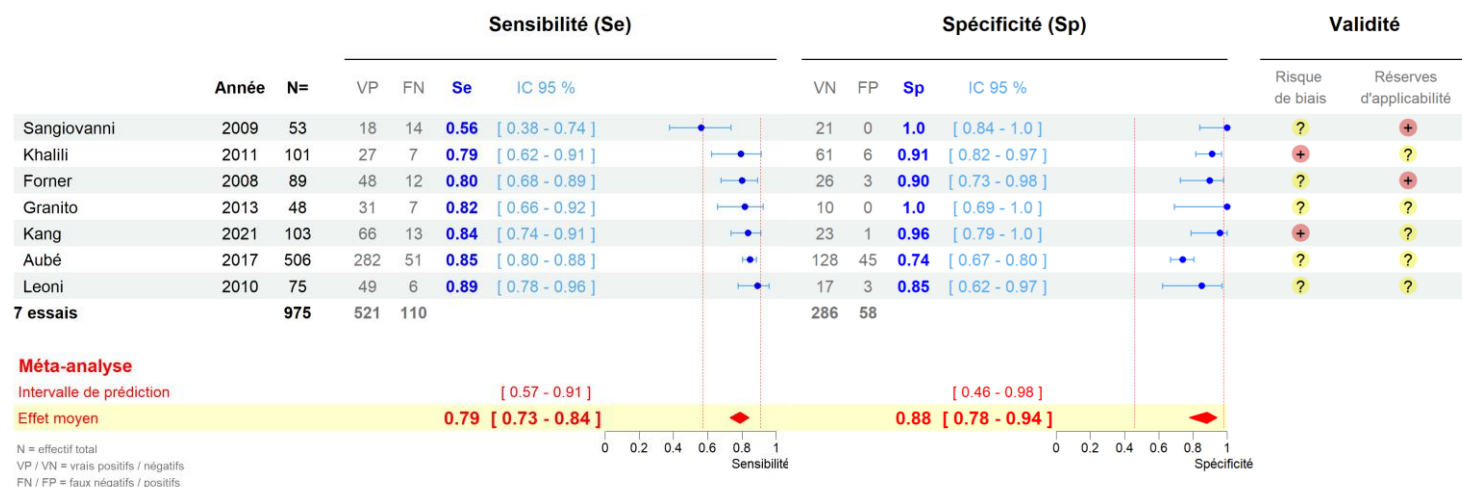


Figure 22. Forest plot des sensibilités et spécificités de caractérisation des CHC après IRM multiphasique (logiciel R v.4.3.2).

IRM ± ECUS		
Analyse principale : 7 essais ⇒ 975 lésions (CHC ≈ 65 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,79 [0,73-0,84]	Intervalle de prédiction : [0,57-0,91]
spécificité	0,88 [0,78-0,94]	Intervalle de prédiction : [0,46-0,98]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,80 [0,74-0,85]	/
spécificité	0,92 [0,80-0,97]	/
Analyse de sensibilité : 8 essais ⇒ 1 188 lésions (CHC ≈ 68 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,81 [0,74-0,86]	Intervalle de prédiction : [0,55-0,94]
spécificité	0,86 [0,76-0,92]	Intervalle de prédiction : [0,40-0,98]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,82 [0,75-0,87]	/
spécificité	0,89 [0,77-0,96]	/
Analyse en sous-groupe, 5 essais communs vs scanner ⇒ 783 lésions (CHC ≈ 63 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,78 [0,68-0,86]	Intervalle de prédiction : [0,46-0,94]
spécificité	0,88 [0,73-0,995]	Intervalle de prédiction : [0,32-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,79 [0,69-0,86] *	
spécificité	0,92 [0,72-0,98] *	
IRM ± scanner		
Analyse principale : 5 essais ⇒ 783 lésions (CHC ≈ 63 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,77 [0,67-0,85]	Intervalle de prédiction : [0,47-0,93]
spécificité	0,92 [0,74-0,98]	Intervalle de prédiction : [0,18-1,00]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,78 [0,69-0,85]	/
spécificité	0,97 [0,75-1,00]	/

IRM multiphasique ± ECUS – analyse principale



IRM multiphasique ± scanner – analyse principale

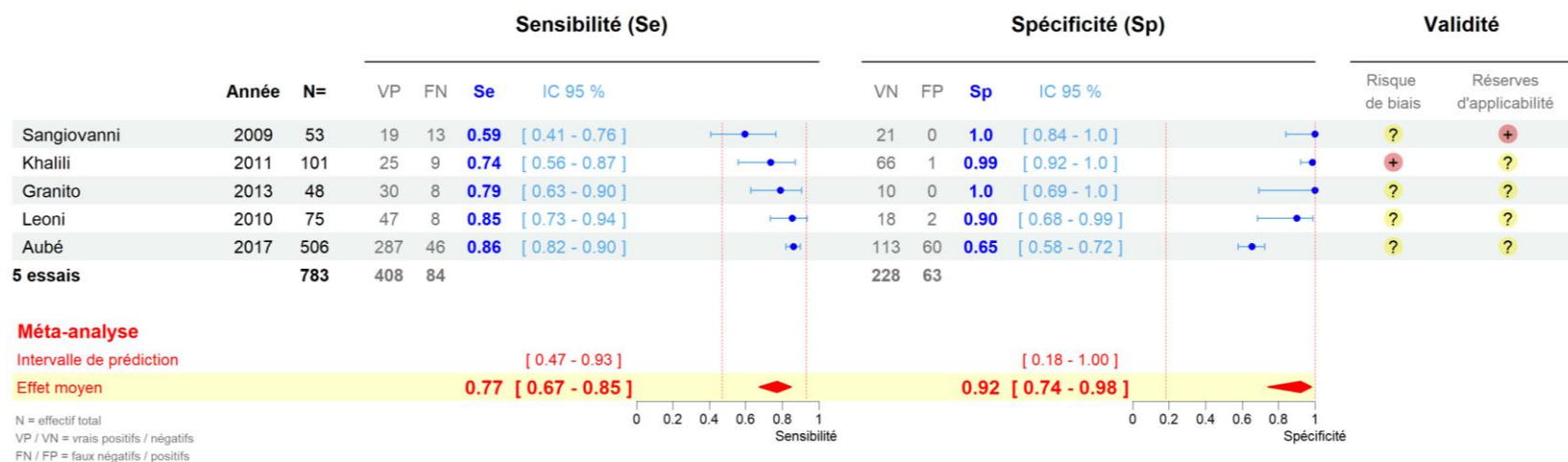
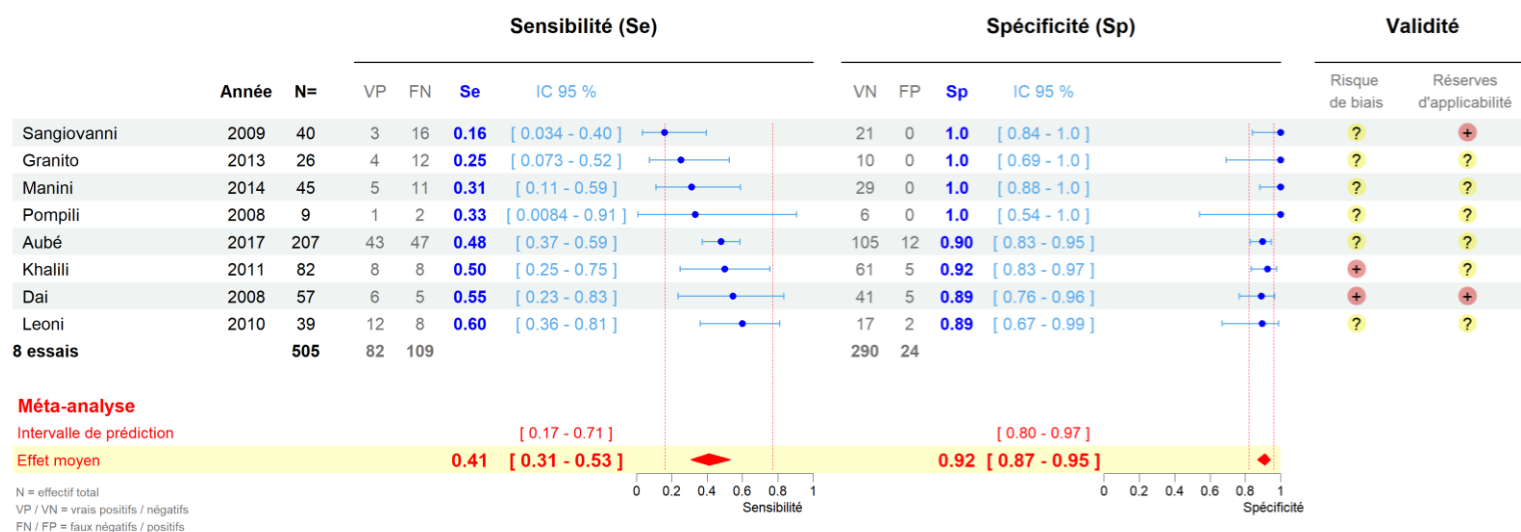


Figure 23. Forest plot des sensibilités et spécificités de caractérisation des CHC après IRM multiphasique (logiciel R v.4.3.2).

	ECUS après scanner multiphasique ne concluant pas à un CHC typique	
	Analyse principale : 8 essais ⇒ 505 lésions (CHC ≈ 38 %)	
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,41 [0,31-0,53]	Intervalle de prédiction : [0,17-0,71]
spécificité	0,92 [0,87-0,95]	Intervalle de prédiction : [0,80-0,97]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,39 [0,28-0,51] *	/
spécificité	0,95 [0,87-0,98] *	/
	Analyse de sensibilité : 10 essais ⇒ 615 lésions (CHC ≈ 41 %)	
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,44 [0,33-0,55]	Intervalle de prédiction : [0,16-0,77]
spécificité	0,91 [0,87-0,94]	Intervalle de prédiction : [0,82-0,96]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,42 [0,31-0,54] *	/
spécificité	0,94 [0,89-0,97] *	/
	Analyse en sous-groupe : 5 essais communs vs IRM ⇒ 357 lésions (CHC ≈ 45 %)	
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,37 [0,23-0,53]	Intervalle de prédiction : [0,10-0,76]
spécificité	0,94 [0,86-0,97]	Intervalle de prédiction : [0,65-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,34 [0,21-0,50] *	
spécificité	0,98 [0,79-1,0] *	
	IRM après scanner multiphasique ne concluant pas à un CHC typique	
	Analyse principale : 5 essais ⇒ 356 lésions (CHC ≈ 45 %)	
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,48 [0,41-0,56]	Intervalle de prédiction : [0,39-0,58]
spécificité	0,92 [0,80-0,97]	Intervalle de prédiction : [0,50-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,47 [0,38-0,57] *	/
spécificité	0,98 [0,75-1,00] *	/

ECUS après scanner multiphasique – analyse principale



IRM après scanner multiphasique – analyse principale

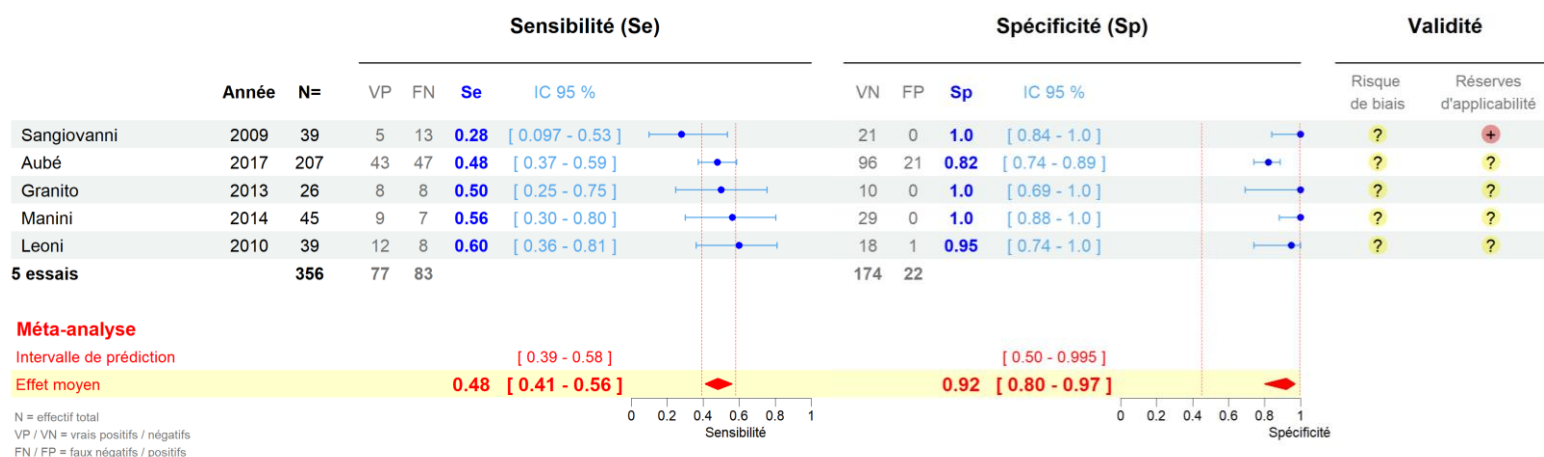
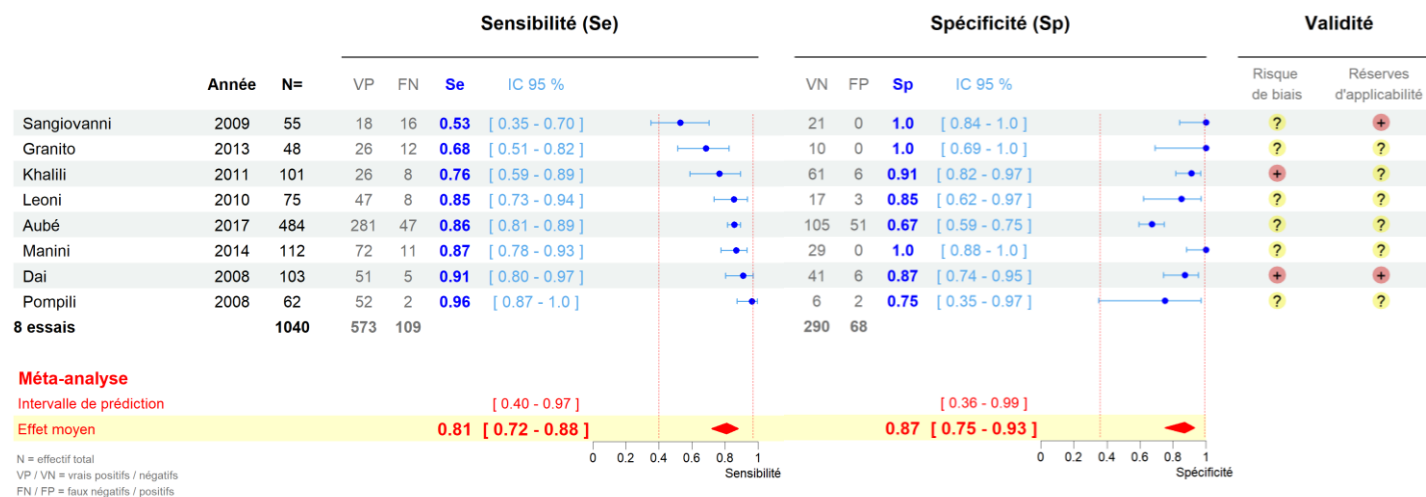


Figure 24. Forest plot des sensibilités et spécificités de caractérisation des CHC après scanner multiphasique (logiciel R v.4.3.2).

Scanner ± ECUS		
Analyse principale : 8 essais ⇒ 1 040 lésions (CHC ≈ 66 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,81 [0,72-0,88]	Intervalle de prédiction : [0,40-0,97]
spécificité	0,87 [0,75-0,93]	Intervalle de prédiction : [0,36-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,83 [0,73-0,90]	/
spécificité	0,92 [0,77-0,97]	/
Analyse de sensibilité : 9 essais ⇒ 1 253 lésions (CHC ≈ 69 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,83 [0,74-0,89]	Intervalle de prédiction : [0,43-0,97]
spécificité	0,85 [0,73-0,92]	Intervalle de prédiction : [0,33-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,84 [0,76-0,90]	/
spécificité	0,90 [0,76-0,96]	/
Analyse en sous-groupe, 5 essais communs vs scanner ⇒ 774 lésions (CHC ≈ 69 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,77 [0,64-0,87]	Intervalle de prédiction : [0,36-0,96]
spécificité	0,90 [0,69-0,97]	Intervalle de prédiction : [0,19-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,78 [0,67-0,86]	
spécificité	0,99 [0,41-1,00]	
Scanner ± IRM		
Analyse principale : 5 essais ⇒ 773 lésions (CHC ≈ 69 %)		
Modèle bivarié 1	MADA (v 0.5.11)	
sensibilité	0,82 [0,71-0,89]	Intervalle de prédiction : [0,47-0,96]
spécificité	0,91 [0,69-0,98]	Intervalle de prédiction : [0,17-0,99]
Modèle bivarié 2	GLMM (v 1.1-34)	
sensibilité	0,83 [0,73-0,89]	/
spécificité	0,98 [0,56-1,00]	/

Scanner multiphasique ± ECUS – analyse principale



Scanner multiphasique ± IRM – analyse principale

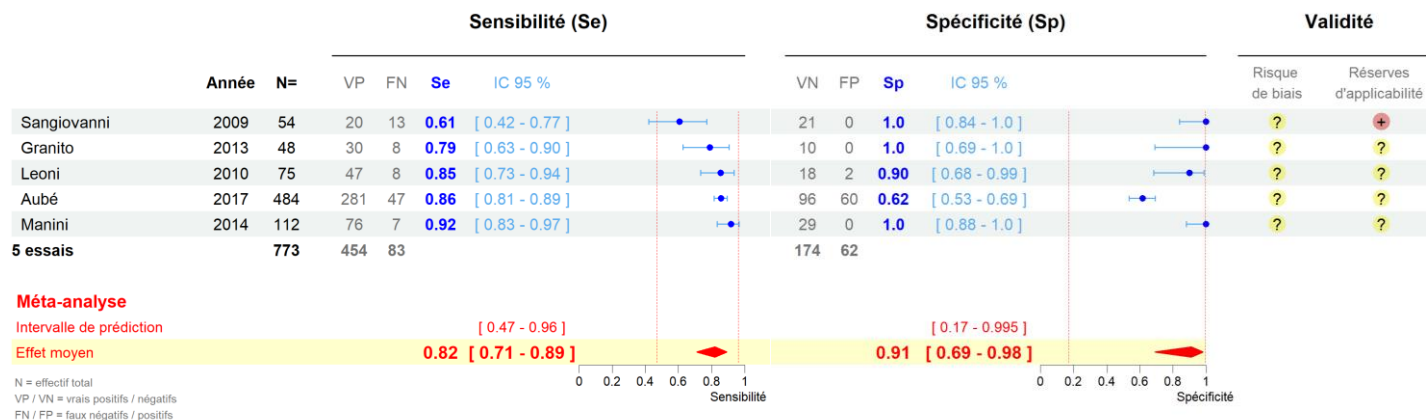
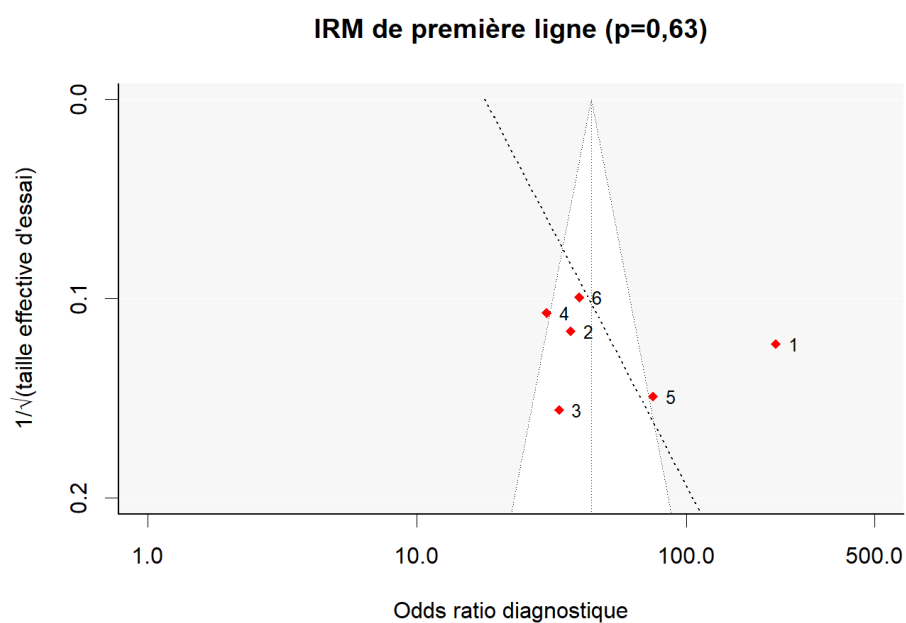


Figure 25. Forest plot des sensibilités et spécificités de caractérisation des CHC après IRM multiphasique (logiciels R v.4.3.1).

► Exploration du risque de biais de publication, analyse exploratoire de sensibilité

- Analyse consacrée aux performances de l'IRM de 1^{ère} ligne, après exclusion exploratoire de l'essai d'Aubé *et al.* :



► Méthode de gradation du niveau de preuve associé aux méta-analyses HAS

- Dans ce rapport, le niveau de preuve des méta-analyses réalisées a été évalué par modalité d'imagerie, métrique et place dans la stratégie³²⁸ en appliquant la méthode *GRADE* dédiée au diagnostic ainsi que les précisions apportées à ce sujet par les recommandations de la *Cochrane* et par celles du *QUADAS-2* (95, 98, 100, 102-105).
- Ce niveau de preuve a été initialement considéré comme maximal³²⁹ pour les méta-analyses s'appuyant exclusivement sur des essais diagnostiques de type transversal³³⁰ (98, 105) ; ce niveau de preuve a alors été réduit en cas de réserves importantes à majeures³³¹ (tableau 15) identifiées impliquant le risque de biais ou les réserves d'applicabilité des essais, l'imprécision ou l'hétérogénéité des métriques méta-analysées ou enfin le risque de biais de publication associé à la recherche documentaire mise en œuvre³³² (chaque réserve importante réduit le niveau de preuve initial d'un niveau, chaque réserve majeure le réduit de deux niveaux). Cette méthode a permis d'associer chaque méta-analyse à l'un des quatre niveaux de preuve de la méthode *GRADE* (tableau 14).

Tableau 14. Niveaux de preuve associés aux méta-analyses diagnostiques de la HAS (méthode *GRADE* appliquée en conformité avec les recommandations de la collaboration *Cochrane* et du *QUADAS-2*).

Niveau de preuve	Définition
Elevé 	<i>Une confiance élevée peut être accordée aux estimations de méta-analyse pour lesquelles aucune réserve importante n'a été identifiée ce qui doit leur permettre de refléter au plus proche les performances de la pratique cible.</i> <i>effet estimé ≈ vrai effet</i>
Modéré 	<i>Une confiance modérée peut être accordée aux estimations de méta-analyse qui sont associées à une réserve importante isolée ; le plus probable est que ces estimations reflètent les performances de la pratique cible mais cela ne peut pas être affirmé avec certitude.</i> <i>effet estimé ≈ vrai effet ?</i>
Faible 	<i>Seule une confiance limitée peut être accordée aux estimations de méta-analyse qui sont associées à plusieurs réserves importantes voire à une réserve majeure unique ; ces réserves pourraient concourir à écarter les performances estimées de celles de la pratique cible.</i> <i>effet estimé ≠ vrai effet ?</i>
Très faible 	<i>Seule une confiance très limitée peut être accordée aux estimations de méta-analyse qui sont associées à de nombreuses réserves importantes à majeures ; il est probable que les performances estimées diffèrent de celles de la pratique cible.</i> <i>effet estimé ≠ vrai effet</i>

³²⁸ ECUS vs IRM vs scanner vs combinaison de ces modalités ; sensibilité vs spécificité ; 1^{ère} vs 2^e ligne.

³²⁹ Niveau de preuve dit élevé (⇒ niveau 4/4).

³³⁰ Ce qui correspond en l'espèce à toutes les méta-analyses de ce rapport puisqu'il s'agit là d'un critère de sélection défini au moment du protocole d'évaluation (1).

³³¹ *Serious or very serious limitations* (méthode *GRADE* (103).

³³² *Risk of bias, indirectness, imprecision, inconsistency, publication bias* (méthode *GRADE* (101)).

Tableau 15. Critères appliqués pour évaluer le niveau de preuve associé aux méta-analyses de la HAS³³³ (méthode *GRADE* / *Cochrane* / *QUADAS-2*).

	Risque de biais QUADAS-2	Applicabilité QUADAS-2	Imprécision Intervalle de précision	Hétérogénéité Intervalle de prédiction	« Biases de publication » Funnel plot de Deeks
Réserve faible	• Essais uniquement à risque faible de biais • Ou analyse de sensibilité ayant montré que la prise en compte d'essais à risque incertain à élevé de biais en sus de ceux à risque faible ne modifie pas de façon significative la métrique considérée ($\neq 0,05$).	• Essais uniquement à réserves faibles d'applicabilité • Ou analyse de sensibilité ayant montré que la prise en compte d'essais à réserves incertaines à importantes d'applicabilité en sus de ceux à réserves faibles ne modifie pas de façon significative la métrique estimée ($\neq 0,05$).	• Etendue de l'intervalle de précision sous-tendant un changement potentiel de classement pour moins de 10 % des sujets testés³³⁴. <i>imprécision faible à modérée</i>	• Etendue de l'intervalle de <u>prédiction</u> $< 0,25$ <i>hétérogénéité faible ($<0,1$) à modérée (0.10-0.25)</i>	• Absence d'identification de données non publiées impliquant plus de 10 % de l'effectif méta-analysé et test d'asymétrie non significatif (funnel plot de Deeks).
Réserve importante	• Analyse de sensibilité non réalisable³³⁵ et majorité d'essais à risque incertain de biais.	• Analyse de sensibilité non réalisable et majorité d'essais associés à des réserves incertaines d'applicabilité.	• Etendue de l'intervalle de précision sous-tendant un changement potentiel de classement pour 10 % à 20 % des sujets testés. <i>imprécision importante</i>	• Etendue de l'intervalle de prédiction $> 0,25$ et $\leq 0,50$ <i>hétérogénéité élevée</i>	• Données non publiées identifiées³³⁶ impliquant plus de 10 % de l'effectif méta-analysé ± couplé à un test d'asymétrie significatif³³⁷.
Réserve majeure	• Analyse de sensibilité non réalisable et majorité d'essais à risque élevé de biais.	• Analyse de sensibilité non réalisable et majorité d'essais associés à des réserves importantes d'applicabilité.	• Etendue de l'intervalle de précision sous-tendant un changement potentiel de classement plus de 20 % des sujets testés. <i>Imprécision majeure</i>	• Etendue de l'intervalle de prédiction $> 0,5$ <i>hétérogénéité majeure</i>	/

³³³ Sources : *GRADE guidelines* 4 (103), 6 (102), 21 part 1 (105) et 21 part 2 (106) ; *QUADAS-2* (100) ; *Cochrane Handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy*, chapter 9 (95) et chapter 12 (98).

³³⁴ Jugement émis en regard du niveau de prévalence des « malades » liée à la métrique prise en compte (exemple : malades = 65 % des sujets testés ; l'étendue de l'intervalle de précision de sensibilité doit excéder 0,08 ou 0,15 pour induire une modification de classement de plus de 5 % ou plus de 10 % des sujets testés).

³³⁵ Absence ou nombre insuffisant d'essais à risque faible de biais (<3 -5 essais).

³³⁶ « *Selective reporting bias* », présentations en congrès, essais mentionnés par les experts consultés, ...

³³⁷ Test reconnu comme peu puissant tout particulièrement en présence d'hétérogénéité des *DOR* (chapter 9 "Understanding meta-analysis" (95)).

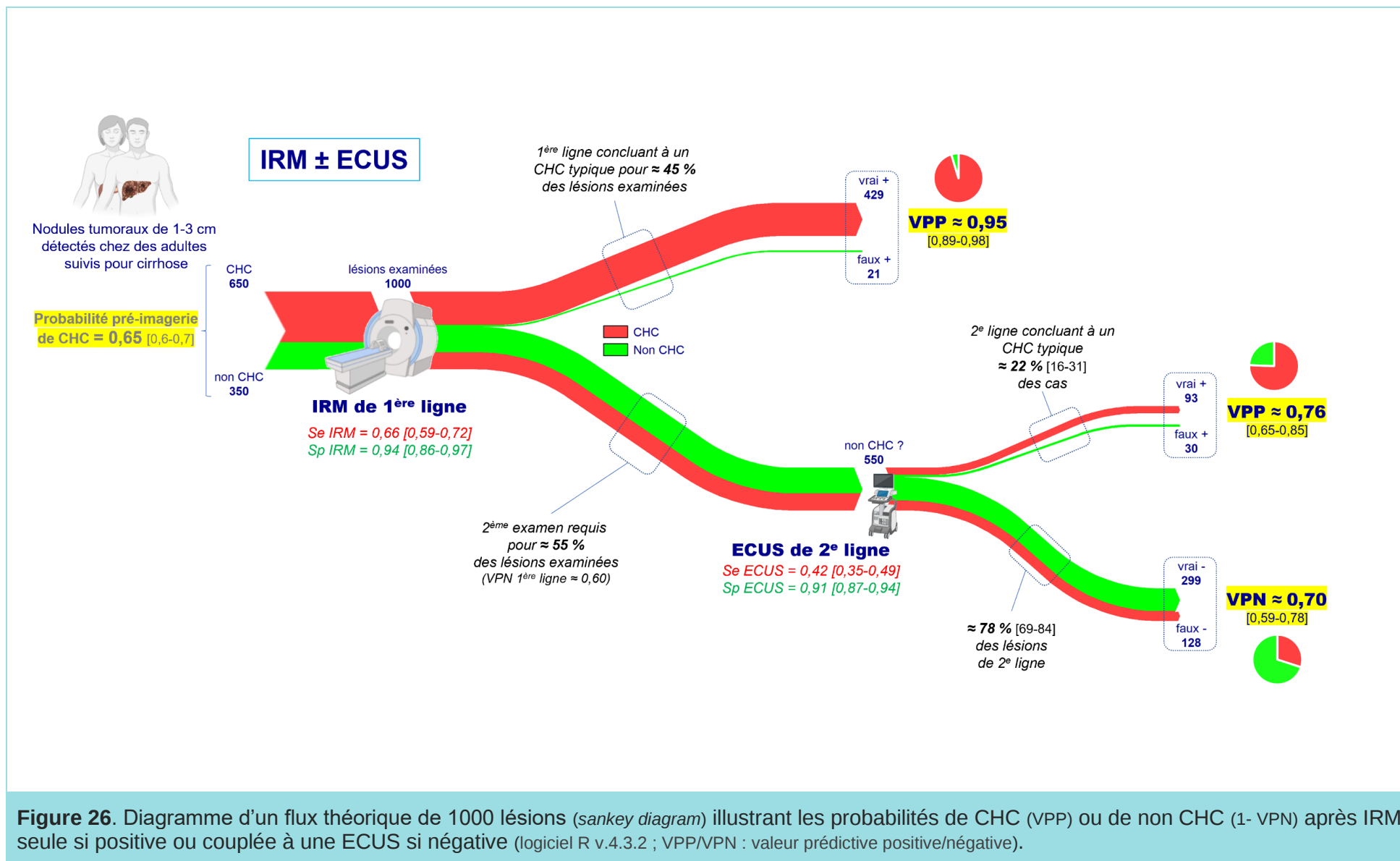


Figure 26. Diagramme d'un flux théorique de 1000 lésions (sankey diagram) illustrant les probabilités de CHC (VPP) ou de non CHC (1- VPN) après IRM seule si positive ou couplée à une ECUS si négative (logiciel R v.4.3.2 ; VPP/VPN : valeur prédictive positive/négative).

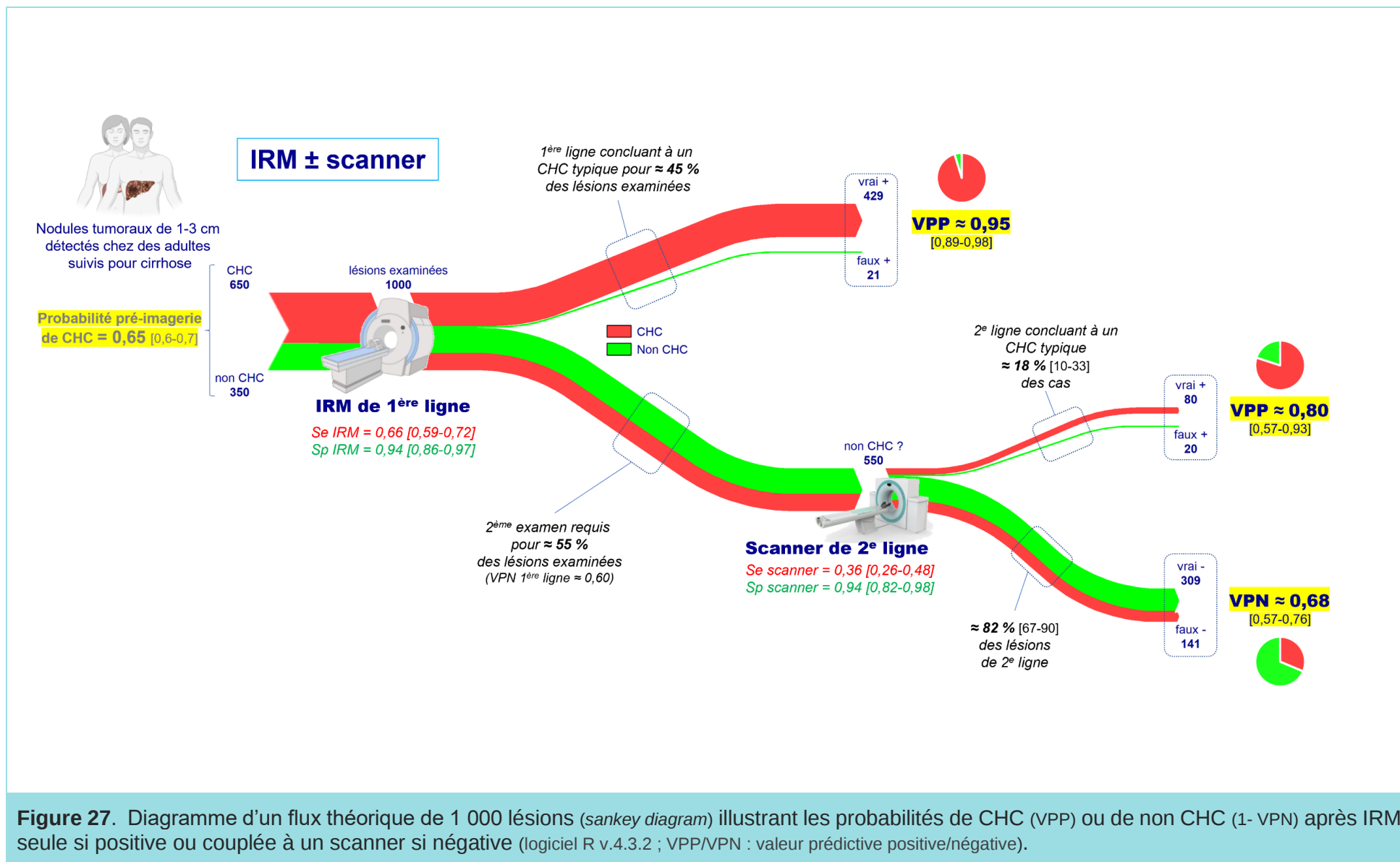


Figure 27. Diagramme d'un flux théorique de 1 000 lésions (*sankey diagram*) illustrant les probabilités de CHC (VPP) ou de non CHC (1- VPN) après IRM seule si positive ou couplée à un scanner si négative (logiciel R v.4.3.2 ; VPP/VPN : valeur prédictive positive/négative).

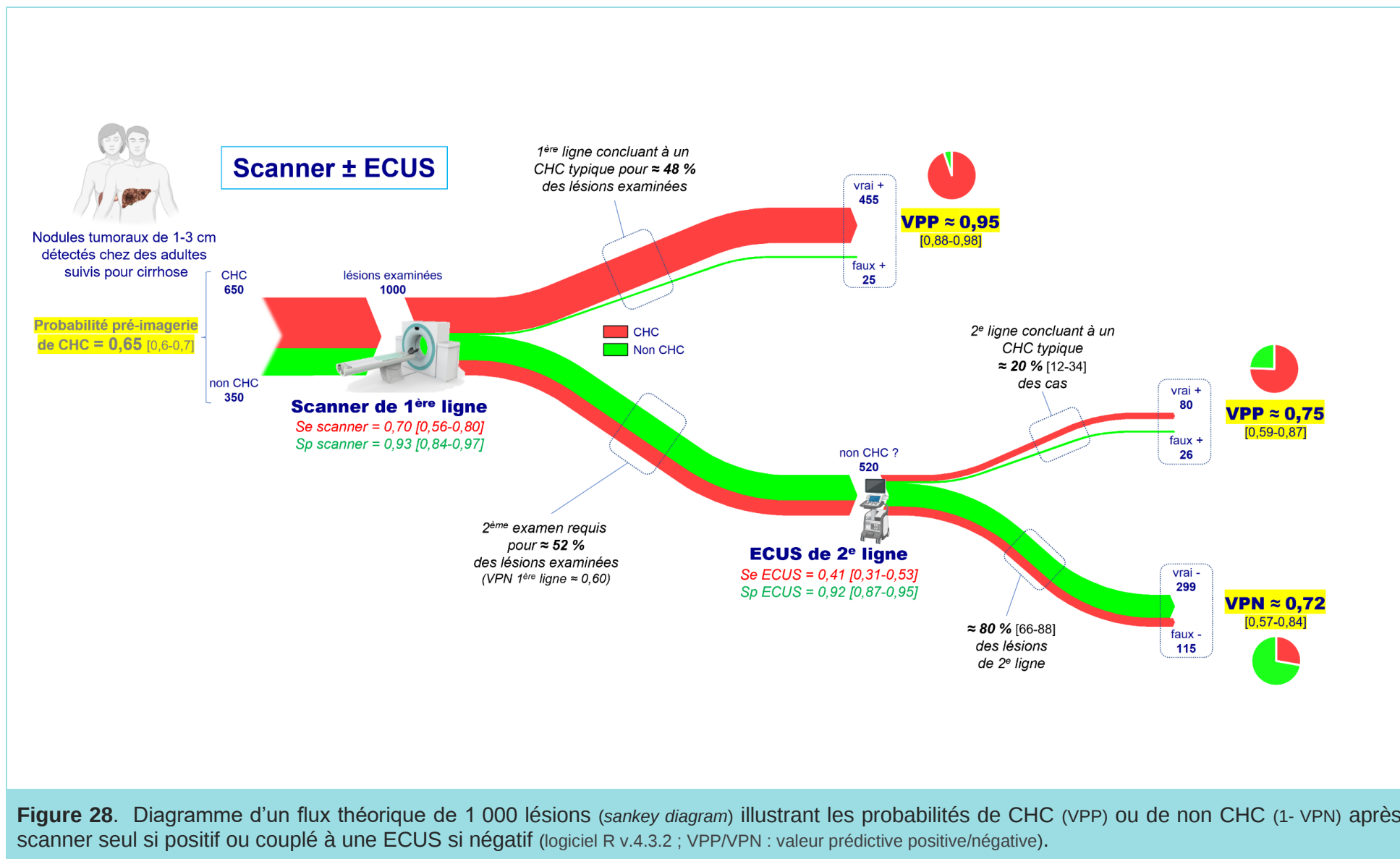
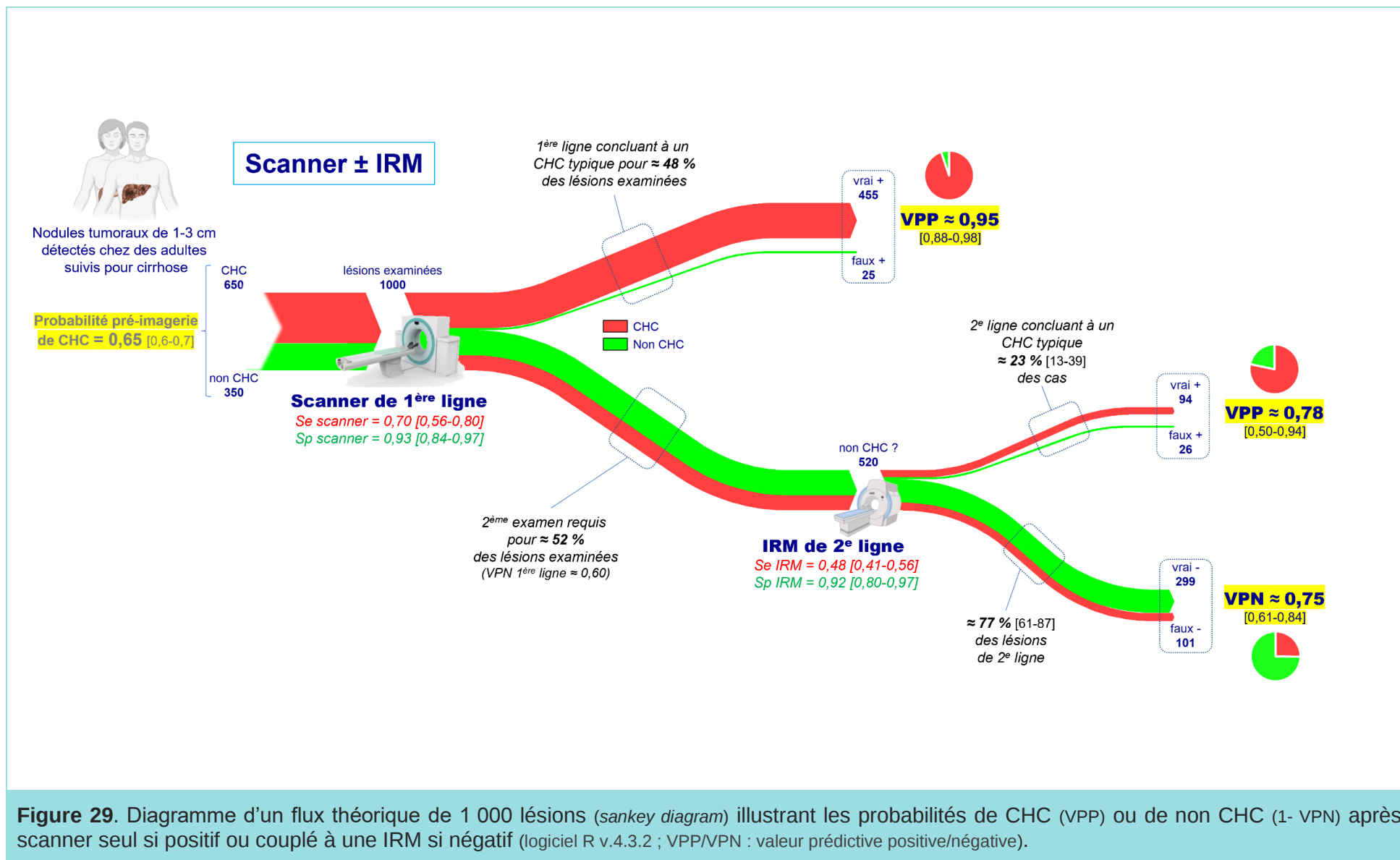


Figure 28. Diagramme d'un flux théorique de 1 000 lésions (*sankey diagram*) illustrant les probabilités de CHC (VPP) ou de non CHC (1- VPN) après scanner seul si positif ou couplé à une ECUS si négatif (logiciel R v.4.3.2 ; VPP/VPN : valeur prédictive positive/négative).



Annexe 4. Compléments apportés à l'évaluation de la sécurité d'ECUS

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

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Torzilli et al.	(462)	<i>Doublon (reprise des résultats de l'analyse conduite en 2004 par l'EMA).</i>
Ionescu et al.	(463)	<i>Type de publication hors champ (cas clinique).</i>
Chou et al.	(464)	<i>Intervention hors champ (ECUS impliquant le Sonazoïde et non le SonoVue®).</i>
Coudray et al.	(465)	<i>Type de publication hors champ (cas clinique).</i>

Annexe 5. Enjeux organisationnels

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

Auteurs	Référence	Motifs de non-inclusion
Catalano <i>et al.</i>	(466)	Population hors champ.
D'Onofrio <i>et al.</i>	(467)	Population et critères hors champ.
Martie <i>et al.</i>	(468)	Population hors champ (sélection rétrospective de lésions bénignes chez des sujets très majoritairement sans hépatopathie chronique).
Rettenbacher <i>et al.</i>	(469)	Publication hors champ (revue narrative).
Romanini <i>et al.</i>	(470)	Population et critères hors champ (sujets cirrhotiques exclus).
Won <i>et al.</i>	(471)	Critère hors champ (enquête de pratique sans critère organisationnel).
Giesel <i>et al.</i>	(472)	Publication hors champ (essai médico-économique sans donnée organisationnelle originale).
Faccioli <i>et al.</i>	(473)	Publication hors champ (essai médico-économique ciblant la caractérisation de lésions bénignes).
Lorusso <i>et al.</i>	(474)	Population hors champ (sujets avec cirrhose représentant moins de 25 % de ceux inclus).
Tranquart <i>et al.</i>	(431)	Publication hors champ (essai médico-économique sans donnée organisationnelle originale).
Barr <i>et al.</i>	(475)	Publication hors champ (revue narrative).
Schiele <i>et al.</i>	(476)	Population et critères hors champ.
Sirli <i>et al.</i>	(477)	Publication hors champ (essai médico-économique sans donnée organisationnelle originale).
Sporea <i>et al.</i>	(478)	Population et critères hors champ.
Tombesi <i>et al.</i>	(479)	Population hors champ.
Deng <i>et al.</i>	(480)	Critère hors champ (critères non organisationnels).
Lu <i>et al.</i>	(481)	Critère hors champ (critères non organisationnels).
Blankenburg <i>et al.</i>	(414)	Publication hors champ (essai médico-économique sans donnée organisationnelle originale ; les délais mentionnés reposent sur avis d'experts et ne sont pas argumentés).
O'Brien <i>et al.</i>	(482)	Publication hors champ (essai médico-économique sans donnée organisationnelle originale).

Annexe 6. Conditions de réalisation

► Qualification et formation de l'opérateur : conditions définies dans le premier rapport que la HAS a consacré à la caractérisation de nodules de découverte fortuite (2)

• 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 » (30, 199). Selon ces organismes, les principales connaissances et aptitudes à acquérir à cet effet ciblent (195, 196, 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 ;
- 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 (30, 51, 53, 195, 196). En son absence en France, les principes conducteurs énoncés à ce sujet par l'EFSUMB et par l'ACR³³⁸ ont été résumés :

- la **formation initiale** à l'ECUS du foie doit ainsi être précédée selon ces organismes par l'acquisition d'une « expertise adéquate³³⁹ » 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'opérateur³⁴⁰ (483).

³³⁸ "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).

³³⁹ 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 (195, 196).

³⁴⁰ "The diagnostic performance of CEUS is correlated with the observer's level of experience" (30).

• 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-dessus³⁴¹. 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 hépato-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 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'examens 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 journée³⁴²). 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'organe³⁴³) ; il incombe au demeurant au CERF de clarifier le nombre et le périmètre des examens 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

³⁴¹ Deux experts ont évoqué la possibilité que cet opérateur soit un hépato-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.

³⁴² <https://siad.radiologie.fr/formations>

³⁴³ <https://cerf.radiologie.fr/enseignement/des/guide-pratique-du-des>

requis 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).

Annexe 7. Expertise professionnelle recueillie

A/ Modalités de recueil d'expertise

Principes généraux

- 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).
- Cette consultation s'est déroulée d'avril à juin 2024.

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 formalisé³⁴⁴ (HAS, 2010).
- 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 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.
- 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 manquante³⁴⁵ 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 extrême³⁴⁶ a pu être exclue ;
 - pour chaque affirmation, il existe au moins six cotations émises après décompte des non répondants³⁴⁷, des sans opinion³⁴⁸ et de la valeur manquante ou extrême exclue.

³⁴⁴ [Haute Autorité de Santé - Recommandations par consensus formalisé \(RCF\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/guide/Recommandations-par-consensus-formalise-RCF)

³⁴⁵ Valeur manquante : « non-réponse à l'une des propositions alors que l'expert interrogé a rempli et transmis son questionnaire » (HAS, 2010).

³⁴⁶ 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.

³⁴⁷ Un expert est considéré comme « non répondant » lorsqu'interrogé après avoir accepté de participer à l'évaluation, cet expert ne répond à aucune question ; ces non-répondants sont exclus de l'analyse.

³⁴⁸ 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 EMISES	
<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>incertitude</i>	Incertaine
	autres cas de figure		<i>désaccord</i>	

B/ Retranscription des réponses au questionnaire apportées par les experts professionnels consultés

1) Contexte, périmètre, méthode p 158

2) Intérêt diagnostique de l'ECUS p 159

3) Sécurité de l'ECUS p 174

4) Enjeux organisationnels liés à l'ECUS p 176

5) Préférences et attentes des patients p 178

6) Conditions générales de réalisation p 180

7) Indications et populations cible p 181

8) Observations générales p 188

1) Contexte, périmètre, méthode

1.1	Avez-vous des compléments à apporter au contexte du rapport ?	
Expert 1	Non	
Expert 2	Non	
Expert 3	Non	
Expert 4	Non	
Expert 5	Non	
Expert 6	Non	
Expert 7	Oui	Il me semble important de préciser que la population sujette à cet examen est particulière, par son âge d'une part mais aussi par la présence d'une cirrhose avec maladie chronique hépatique sous-jacente. Même si la maladie chronique hépatique n'est pas officiellement connue avant la découverte du « nodule » hépatique, les patients savent qu'ils ont une conduite à risque (même dans la MAFLD). Leurs attentes en termes de délai d'examen et leur tolérance du caractère plus ou moins invasif est donc modifié et ce sont des patients plus compliants lorsqu'ils sont observants. Cette particularité n'est pas du tout abordée dans la partie attente des patients. L'autre point majeur est le suivi du patient et la notion de temps de doublement tumoral et de perte de chance. En effet, après une imagerie douteuse, la recommandation est de refaire à 3 mois. Si cette recommandation est appliquée, il n'y a pas de perte de chance pour le patient par rapport à avoir une seconde ou une troisième modalité d'examen dans la foulée.
Expert 8	Non	
Expert 9	Oui	Le taux d'essaimage de 1-3% post biopsie est élevé, associé à de vieilles études. Le taux est anecdotique avec les méthodes actuelles de biopsie. L'IRM n'est pas supérieure au scanner pour le diagnostic non invasif du CHC. Les méta-analyses les plus récentes le montrent bien (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36625748/). On ne peut pas recommander cela aussi clairement Le scanner doit être réalisé avant une IRM hépatospécifique Le LI-RADS va être adopté par l'EASL en 2024

1.2	Avez-vous des commentaires à apporter à la partie méthode qui reprend les éléments validés lors du cadrage ³⁴⁹ ?	
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	Oui	Je comprends donc qu'il n'y a pas de place pour l'évaluation de l'ECUS en première ligne. Le LI-RADS le permet pourtant. J'ai donc peur que ce rapport se trouve vite « dépassé » lorsque l'EASL aura adopté le LI-RADS et ce, même si les recommandations seront de privilégier le scanner ou l'IRM en première ligne.

³⁴⁹ Cf. note de cadrage publiée sur le site de la HAS.

2) Intérêt diagnostique de l'ECUS

2.1. Revue systématique des méta-analyses publiées

2.1.1	Avez-vous des commentaires à apporter à la revue des méta-analyses ?
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

2.2. Revue systématique et méta-analyse des essais publiés

► Observations générales

2.2.1	Avez-vous connaissance d'essais diagnostiques qui répondent aux critères de sélection et qui n'auraient pas été identifiés ?
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

2.2.2	Les nodules de 1-3 cm présentent une moindre prévalence de CHC et réunissent moins fréquemment les critères typiques de CHC à l'imagerie multiphasique que les lésions de plus grande taille. Leur caractérisation lors de cirrhose fait ainsi face aux difficultés et enjeux les plus importants. Ces éléments expliquent que les essais disponibles se soient focalisés sur eux. Êtes-vous d'accord avec cette interprétation ?
Expert 1	Oui
Expert 2	Oui
Expert 3	Oui
Expert 4	Oui Les difficultés diagnostiques sont plus fréquentes quand les nodules sont de petite taille en raison des aspects diagnostiques plus difficiles à visualiser, le fait que les marqueurs tumoraux sont plus souvent négatifs (AFP) ; les enjeux sont d'autant plus importants dans les CHC de petite taille qu'ils sont majoritairement un stade curatif.

Expert 5	Oui	
Expert 6	Oui	
Expert 7	Incertain	Contrairement à l'idée reçue, beaucoup d'erreurs et de retard diagnostic des centres non experts, ne viennent pas nécessairement de nodules de 1 à 3 cm mais souvent de grosses tumeurs hétérogènes. En centre expert, les difficultés diagnostiques ne viennent pas nécessairement des petits nodules. Il me semble que les études se sont focalisées sur les nodules de 1 à 3 cm afin de se focaliser sur la population des nodules « curables » et d'avoir une population la plus homogène possible. D'autre part, il n'existait pas de réel traitement validé pour les stades plus tardifs. Avec l'avènement de l'immunothérapie dans le CHC, il devient capital de différencier les formes histologiques des tumeurs primitives du foie afin de ne pas méconnaître un cholangiocarcinome intra-hépatique pouvant facilement se méprendre avec un CHC.
Expert 8	Incertain	
Expert 9	Oui	Et aussi parce que c'est la situation la plus fréquente lors d'un dépistage. Les lésions ne sont pas classiquement très grosses si le dépistage est bien conduit,

2.2.3	Avez-vous des compléments à apporter à l'analyse du contexte et de la validité des essais inclus ?	
Expert 1	Non	
Expert 2	Non	
Expert 3	Non	
Expert 4	Oui	Il serait peut-être utile de souligner que l'étiologie de la cirrhose sous-jacente de la cirrhose était d'origine virale dans deux tiers des cas et liée à l'alcool dans 20 % des cas. Cette répartition n'est pas représentative des causes de cirrhose en France qui sont majoritairement liées à une consommation excessive d'alcool, puis métabolique et enfin virale. Cette différence s'explique par le fait qu'une partie des études incluses dans la méta-analyse provient de pays à forte endémie virale.
Expert 5	Non	
Expert 6	Non	
Expert 7	Non	
Expert 8	Non	
Expert 9	Non	

► Méta-analyse des sensibilités/spécificités des examens d'imagerie de 2^e ligne

2.2.4	Avez-vous des commentaires à apporter aux résultats de méta-analyse ?	
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
----------	-----

2.2.5	Les performances diagnostiques d'ECUS de 2^e ligne méta-analysées reflètent-elles celles que vous observez en pratique ?
Expert 1	Oui
Expert 2	Sans opinion Pas d'expérience de l'ECUS dans mon centre.
Expert 3	Sans opinion
Expert 4	Incertain Il existe une variabilité inter-observateur non négligeable. Les performances diagnostiques sont, d'après mon expérience clinique, meilleures chez des radiologues experts.
Expert 5	Sans opinion
Expert 6	Oui
Expert 7	Non Dans notre centre, nous ne faisons quasi plus jamais d'ECUS pour nodule sur cirrhose car trop peu contributive dans notre expérience. Les indications actuelles dans notre centre sont restreintes aux lésions sur foie sain.
Expert 8	Sans opinion
Expert 9	Oui

2.2.6	Existe-t-il à votre connaissance une explication au nombre limité d'essais consacrés à l'intérêt diagnostique des examens d'imagerie de 2^e ligne ?
Expert 1	Non Peut-être le fait que c'est déjà le cas dans la pratique clinique. Il y a quasiment toujours deux examens d'imagerie avant la décision thérapeutique. Ils sont complémentaires
Expert 2	Oui Pour l'ECUS faible diffusion de la technique (tous les centres ne la font pas) alors que beaucoup de patients ont d'emblée scanner et IRM.
Expert 3	Sans opinion
Expert 4	Oui En France, il existe des difficultés relatives à la pratique d'une ECUS après un examen de 1 ^{re} intention : -accès difficile en raison du nombre d'expert limité, -recours limité à cet examen, du fait d'un délai diagnostique souhaité aussi bref que possible -le gold standard peut être considéré comme la biopsie hépatique ; or, celle-ci n'est pas réalisée fréquemment pour le diagnostic des nodules suspects en raison de la crainte d'une dissémination des cellules tumorales sur le trajet de la biopsie (qui a longtemps été un frein à la réalisation de ce geste) et du risque hémorragique plus élevé au cours de ces biopsies hépatiques (qui reste un obstacle relatif)
Expert 5	Sans opinion
Expert 6	Sans opinion
Expert 7	Oui Je pense que l'explication tient au fait que beaucoup pensent qu'il est préférable de renouveler l'examen à 3 mois du précédent plutôt que de faire une deuxième modalité d'emblée, sans perte de chance pour le patient.
Expert 8	Non

Expert 9	Oui	Ces recommandations sont surtout basées sur des « simulations » obtenues à partir d'études où l'ECUS a été employé de manière très variable et non standardisée. Il s'agissait aussi de faire « rentrer » l'ECUS au sein des recommandations Européenne dont elle était absente. Il semblait, à l'époque, difficile de la placer en 2e ligne du fait de controverse quant à ses performances. Le choix de la placer en 2e ligne est aussi une « stratégie » de compromis pour donner une place, mais de 2e ordre, à l'ECUS. Il n'est pas certain que ces recommandations aient reflété la réalité des pratiques de nombreux centres. Par conséquent, les études analysant précisément l'ECUS en 2e ligne sont plus rares.
----------	-----	---

2.2.7	Avez-vous des commentaires à apporter à la mise en perspective de cette méta-analyse avec celles publiées antérieurement ?	
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	

2.2.8	Aubé et al. (2017) font état de possibles surinterprétations des lavages à l'IRM dans les centres experts français impliqués. Des évolutions de nature à amoindrir cette cause de spécificité imparfaite d'IRM sont-elles survenues depuis ? Veuillez préciser le cas échéant la nature des évolutions survenues (technique, critères d'interprétation, ...).	
Expert 1	Oui	Interprétation inclut la classification LI-RADS des nodules sur cirrhose
Expert 2	Sans opinion	
Expert 3	Sans opinion	
Expert 4	Sans opinion	
Expert 5	Sans opinion	
Expert 6	Non	
Expert 7	Non	
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	Oui	Mise à jour et standardisation de la définition du lavage par le groupe du LI-RADS, et description plus fine de plusieurs sous-types de lavage (surtout périphérique et non périphérique). Cela a sans doute conduit à une harmonisation relative des pratiques (mais la variabilité reste présente).

Appréciation du niveau de performance de l'ECUS de 2^e ligne

2.2.9	Affirmation soumise à cotation Lors de nodules ≥ 1 cm survenant sur cirrhose chez un adulte et n'ayant pas été caractérisés en CHC typique à l'imagerie multiphasique de 1^{ère} ligne : « L'ECUS de 2^e ligne ne permet de caractériser comme typique qu'une minorité des CHC non reconnus comme tel par l'IRM ou le scanner multiphasique de 1^{ère} ligne (faible niveau de preuve) ». <i>L'expression « faible niveau de preuve » souligne les réserves associées à cette affirmation (risque incertain à élevé de biais, hétérogénéité majeure et inexpliquée, intervalles de confiance larges). L'expression « une minorité » illustre l'étendue de l'intervalle de confiance associé à la sensibilité moyenne d'ECUS de 2^e ligne que ce soit après IRM ([0,33-0,50]) ou scanner ([0,23-0,53]).</i>
Expert 1	9
Expert 2	9
Expert 3	8
Expert 4	7 En complément : Cependant, dans la démarche clinique, si un nodule est visible au cours d'un examen de 1^{er} intention, mais non diagnostiqué comme un CHC typique, le but de l'examen de 2^e intention est plus d'obtenir une meilleure spécificité qu'une bonne sensibilité. Dans les différentes indications, les spécificités de l'ECUS sont supérieures à 90 %.
Expert 5	8
Expert 6	8 En pratique, il s'agit souvent d'un problème de repérage du nodule dans un foie très hétérogène, ou d'une lésion profonde. Si l'étude en mode contraste est possible et correctement ciblée, la caractérisation formelle devient alors vraiment performante.
Expert 7	8
Expert 8	Sans opinion
Expert 9	8 Je ne suis pas à l'aise avec l'expression « typique ». Cela sous-entend que le CHC serait dans une forme typique de CHC, et que les autres seraient des CHC atypiques. Même si je comprends bien ce que cela veut dire en pratique, il me semble que sur le plan strictement terminologique cela induit une petite imprécision. Je préfère utiliser une phrase plus objective comme par exemple « L'ECUS de 2^e ligne ne permet un diagnostic non invasif que dans une minorité des CHC non reconnus comme tel par une IRM ou un scanner multiphasique de 1^{ère} ligne (faible niveau de preuve) » Je propose d'ailleurs que cette modification soit étendue dans le texte si vous la jugez acceptable. Remplacer CHC typique par CHC diagnostiqué de manière non invasive.

2.2.10	Affirmation soumise à cotation Lors de nodules ≥ 1 cm survenant sur cirrhose chez un adulte et n'ayant pas été caractérisés en CHC typique à l'imagerie multiphasique de 1^{ère} ligne : « L'ECUS, l'IRM et le scanner multiphasiques de 2^e ligne pourraient présenter des performances de caractérisation des CHC qui sont superposables (faible niveau de preuve) ». <i>L'utilisation du conditionnel et l'expression « faible niveau de preuve » soulignent les réserves auxquelles sont soumis ces résultats. Cette affirmation complète la précédente en ciblant les comparateurs de l'ECUS de 2^e ligne et en reprenant les résultats des méta-analyses conduites.</i>
--------	---

Expert 1	7	En pratique c'est les deux imageries en coupe qui sont faites le scanner et l'IRM. L'ECUS n'intervient qu'après pour résoudre un problème diagnostique sur souvent un nodule atypique. L'ECSU est donc réalisé après le scanner et l'IRM. Je trouve difficile de la mettre sur le même plan que le scanner et/ou l'IRM.
Expert 2	9	
Expert 3	Sans opinion	
Expert 4	9	
Expert 5	8	
Expert 6	3	idem affirmation précédente
Expert 7	8	Je suis d'accord avec cette affirmation mais complèterais avec une autre affirmation permettant de mettre en valeur la caractérisation focale de l'ECUS alors que les autres modalités permettent d'examiner l'ensemble du foie.
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	8	

► Modélisation de l'orientation diagnostique après imagerie multiphasique

2.2.11	Avez-vous des commentaires à apporter aux principes de modélisation appliqués ?	
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	

2.2.12	Avez-vous des commentaires à apporter aux différences d'efficacité diagnostique observées entre les examens d'imagerie de 1 ^{ère} et de 2 ^e ligne ?	
Expert 1	Non	
Expert 2	Non	
Expert 3	Non	
Expert 4	Non	
Expert 5	Non	
Expert 6	Non	
Expert 7	Oui	Il aurait été intéressant de comparer la stratégie imagerie de seconde ligne par rapport à la stratégie imagerie dans 3 mois.
Expert 8	Non	
Expert 9	Non	

2.2.13	Quelques essais comme celui conduit en France par Aubé <i>et al.</i> ont rapporté que jusqu'à 25 % des lésions détectées à l'IRM ou au scanner ne sont pas visibles à l'ECUS. Cette estimation vous semble-t-elle conforme à votre pratique ?	
Expert 1	Oui	
Expert 2	Sans opinion	
Expert 3	Sans opinion	
Expert 4	Incertain	Mon impression clinique était que ce pourcentage était plus faible, d'environ 10 % mais ce n'est qu'une impression clinique et pas une donnée scientifique
Expert 5	Sans opinion	
Expert 6	Oui	
Expert 7	Oui	Cette proportion est d'ailleurs sans doute croissante avec de plus en plus de patients peu échogènes...
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	Oui	Cela peut être dû à de multiples facteurs, dont le fait que l'IRM peut détecter des pseudo lésions. Ce point est d'ailleurs une des limites de l'ECUS qui en fait un examen sans doute moins performant « en intention de caractériser ».

ECUS de 2^e ligne réunissant les critères typiques de CHC

2.2.14	Affirmation soumise à cotation Lors de nodules ≥ 1 cm survenant sur cirrhose chez un adulte et n'ayant pas été caractérisés en CHC typique à l'imagerie multiphasique de 1^{ère} ligne : « En moyenne, près de 25 % des lésions caractérisées en CHC à l'ECUS de 2^e ligne pourraient l'être à tort ; la valeur prédictive positive de l'ECUS de 2^e ligne (VPP $\approx 0,60-0,85$) n'est ainsi pas suffisante pour conclure à un CHC (faible niveau de preuve) ». Cette affirmation et les suivantes s'appuient sur les méta-analyses et les modélisations réalisées. La mention 'faible niveau de preuve' souligne les réserves importantes associées. Deux considérations concourent à cette formulation : la VPP de 2^e ligne se révèle tout d'abord inférieure à celle de 1^{ère} ligne, elle n'apporte donc pas le même niveau de certitude ; en outre, la seule opinion professionnelle publiée pour un tel niveau de probabilité post-test ($\approx 0,75$) implique la classification LI-RADS et plus précisément la catégorie LR-4 pour laquelle le CHC est qualifié de probable et non plus de certain et pour laquelle il n'est pas énoncé comme possible de conclure à un CHC. Cette évaluation cible l'ECUS ; l'affirmation proposée n'implique donc que cet examen et non l'IRM et le scanner bien qu'ils soient tous deux associés aux mêmes VPP de 2^e ligne dans les modélisations réalisées. Il pourra être mentionné en perspective de ce rapport qu'il incombe aux organismes professionnels de faire évoluer leurs recommandations pour l'IRM et le scanner de 2^e ligne s'ils le jugent pertinent, ce d'autant qu'une actualisation des recommandations de l'AFEH serait très prochainement programmée. Pour juger du bienfondé d'une telle évolution pour l'IRM et le scanner, il conviendrait d'élargir la sélection bibliographique de ce rapport aux essais évaluant l'IRM ou le scanner de 2^e ligne sans avoir nécessairement impliqué l'ECUS.	
Expert 1	8	
Expert 2	7	
Expert 3	8	
Expert 4	6	En complément :

		1/ l'analyse méthodologique et statistique est non discutable. 2/ cependant, en pratique clinique, dans ce contexte, il est attendu que la valeur diagnostique d'un examen réalisé en 2° intention soit inférieure à celle de l'examen réalisé en 1° intention. L'objectif premier est de savoir s'il est justifié d'utiliser l'ECUS à la place d'une IRM ou d'un TDM si ces derniers sont contre-indiqués avant l'étape de la biopsie hépatique, sans perte de chance pour les patients, sachant qu'en cas de doute, si la biopsie ne peut pas être réalisée, un suivi par le 1° type d'imagerie est souvent contrôlé à 3 mois. 3/ si les objectifs, la méthodologie de cette évaluation sont différents de ceux des recommandations à venir de l'AFEF, il sera plus facile pour les cliniciens de suivre ces 2 avis s'ils sont cohérents. Si les conclusions ne sont pas cohérentes, il serait alors souhaitable que les discordances soient clairement expliquées 4/ à noter que dans les centres de référence, les biopsies hépatiques de nodules suspects sont de plus en plus souvent réalisés pour préciser le type de tumeur afin de guider le traitement et le pronostic
Expert 5	8	
Expert 6	4	Le problème est surtout celui d'un diagnostic qui reste incertain avec une ECUS de 2ème ligne (plus qu'un diagnostic affirmé à tort) me semble-t-il.
Expert 7	8	
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	5	Je trouve la formulation un peu confuse. « La VPP trop faible n'est pas suffisante pour conclure à une CHC » : qu'entendez-vous exactement par là ? que cela montre que l'ECUS ne doit pas être utilisée ? ou bien que même si l'aspect est celui d'un CHC le taux d'erreur est grand ?

Affirmation soumise à cotation

Lors de nodules ≥ 1 cm survenant sur cirrhose chez un adulte et n'ayant pas été caractérisés en CHC typique à l'imagerie multiphasique de 1^{ère} ligne :

« Les lésions réunissant les critères typiques de CHC à l'ECUS de 2^e ligne et sans contre-indication à la ponction-biopsie relèvent en 1^{ère} intention d'une confirmation par analyse histologique, cette décision devant être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP ; faible niveau de preuve ; critères typiques : rehaussement artériel (ni en anneau, ni en mottes périphériques discontinues) suivi par un lavage modéré et tardif (> 60 s)) ».

Cette affirmation prolonge la précédente pour aborder plus directement l'orientation de prise en charge à laquelle un examen d'ECUS de 2^e ligne concluant à un CHC pourrait conduire. La présente affirmation propose là encore de transposer l'orientation évoquée dans les recommandations pour les situations où la probabilité de CHC est superposable à celle estimée dans ce cas de figure (catégorie LR-4).

2.2.15

Les mentions « en 1^{ère} intention » et « sans contre-indication » visent à éviter une expression qui serait sans elles possiblement trop restrictive, sans pour autant sacrifier à un objectif de clarification des prises en charge à privilégier ; la précaution a été prise de mentionner que cette décision relève in fine d'une RCP et donc d'un jugement pluridisciplinaire et individualisé.

Cette formulation continue à confier à l'ECUS de 2^e ligne un rôle de tri des indications de ponction-biopsie ; tenant compte des faits disponibles et des modélisations réalisées, il est proposé de faire évoluer la façon dont ce tri s'opère ; la modification proposée (ne pas conclure à un CHC sans preuve histologique) vise à limiter les risques inhérents aux faux positifs d'ECUS (perte de chance ou effets indésirables dus à des traitements inappropriés), considérant que ce risque serait trop fréquent (VPP $\approx 0,75$) et associé à des conséquences peu prévisibles (types histologiques associés incomplètement définis dans les essais disponibles).

Cette affirmation, motivée par l'objectivation d'une VPP d'ECUS limitée en 2^e ligne, s'accorde avec les recommandations les plus récentes émises sous l'égide de l'AFEF et de la SFR dans le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD 2023), ces recommandations énonçant que « la preuve histologique doit être la référence pour le diagnostic de CHC, sauf en cas de contre-indication à une biopsie percutanée ».

Expert 1	8	
Expert 2	9	
Expert 3	9	
Expert 4	7	en complément : en effet, l'ECUS a un apport mais ses résultats et la prise en charge thérapeutique doivent être discutés au cas par cas en RCP, en particulier l'indication de la biopsie hépatique en prenant en compte les possibilités thérapeutiques qui varient selon le degré d'insuffisance hépatique, de l'âge et des comorbidités hépatologiques ou non du patient.
Expert 5	9	
Expert 6	8	
Expert 7	8	
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	3	Ce n'est pas ce qui est recommandé dans le LI-RADS. Si une lésion est LR-5 en ECUS (quelle que soit la ligne) elle est LR-5. Si l'on dit que les performances sont identiques pour IRM, CT et ECUS de 2e ligne, cette stratégie devrait être recommandée dans tous les cas. Par ailleurs, si la biopsie est recommandée en cas d'ECUS non concluante ET en cas d'ECUS concluante, aucune raison de faire une ECUS. Enfin, je suis favorable à une biopsie systématique des CHC, même considérés LR-5 (mais c'est un autre sujet).

2.2.16	La proportion de nodules supra-centimétriques sur cirrhose associés en pratique à une contre-indication à la ponction-biopsie est-elle connue ?	
Expert 1	Non	
Expert 2	Non	
Expert 3	Sans opinion	
Expert 4	Non	
Expert 5	Incertain	
Expert 6	Non	
Expert 7	Non	En pratique, chez un patient avec projet thérapeutique de son CHC (c'est-à-dire avec cirrhose non décompensée), il n'y a pratiquement aucune contre-indication à la biopsie. Parfois, la contre-indication n'est que temporaire le temps d'instituer un traitement diurétique permettant de faire disparaître une lame d'ascite. Par contre, la biopsie a aussi des limites : biais d'échantillonnage, erreur balistique... (environ 30% dans notre dernière série publié en 2023 (Brusset B et al JHep Reports)).
Expert 8	Non	
Expert 9	Incertain	Elle est extrêmement faible.

2.2.17	Quelle prise en charge peut être proposée si la lésion caractérisée en CHC à l'ECUS de 2 ^e ligne est associée à une contre-indication à la ponction-biopsie ?	
Expert 1	Prise en charge attendue connue.	
Expert 2	Sans opinion.	
Expert 3	Sans opinion.	

Expert 4	Prise en charge attendue connue : la prise en charge thérapeutique est discutée en RCP au cas par cas en évaluant la balance bénéfice-risque de chaque possibilité thérapeutique. Par exemple, si la contre-indication à la biopsie hépatique est secondaire à une comorbidité qui limite les traitements, la décision peut être des favoriser les soins de confort. Par exemple également, si la contre-indication est liée au fait que la cirrhose soit décompensée chez un patient jeune et sans comorbidité, la transplantation sera envisagée en 1 ^o intention (pratique clinique).
Expert 5	Sans opinion.
Expert 6	Inconnue actuelle.
Expert 7	Prise en charge attendue connue : si la CI vient de la décompensation de la cirrhose, c'est que le malade est Child B ou C et donc que seule la transplantation hépatique est validé dans ce cas de figure. Les autres traitements ne présentent pas de bénéfice de survie.
Expert 8	Sans opinion.
Expert 9	Prise en charge attendue connue : la lésion sera prise en charge comme un CHC. Décision à prendre et valider en RCP+++ Mais je répète que les CI vraies sont absolument exceptionnelles

ECUS de 2^e ligne ne réunissant pas tous les critères typiques de CHC

2.2.18	Affirmation soumise à cotation
	Lors de nodules ≥ 1 cm survenant sur cirrhose chez un adulte et n'ayant pas été caractérisés en CHC typique à l'imagerie multiphasique de 1 ^{ère} ligne : « En moyenne, près de 30 % des lésions ne réunissant pas tous les critères typiques à l'ECUS de 2^e ligne pourraient impliquer un CHC ; la valeur prédictive négative de l'ECUS de 2^e ligne (VPN $\approx 0,60-0,80$) n'est ainsi pas suffisante pour exclure un CHC (faible niveau de preuve) ». <i>Cette affirmation formalise le jugement général émis dans les recommandations en vigueur ; celles-ci soulignent en effet qu'en l'absence d'aspect typique de CHC les démarches de caractérisation sur cirrhose doivent être poursuivies (notamment AFEF, 2020 ; EASL, 2018).</i>
Expert 1	9
Expert 2	9
Expert 3	9
Expert 4	7
Expert 5	7
Expert 6	8
Expert 7	9
Expert 8	6
Expert 9	9

Les affirmations 2.2.19a et b et 2.2.20 cherchent à préciser la prise en charge à privilégier lors d'ECUS de 2^e ligne ne concluant pas à un CHC typique. D'un point de vue du risque de CHC, les lésions regroupées par les examens d'ECUS « négatifs » ne constituent pas un groupe homogène. A ce titre, il est proposé de différencier les lésions sans aucun critère typique (objet de l'affirmation 2.2.19a et b) de celles présentant un seul des deux critères typiques de CHC (objet de l'affirmation 2.2.20).

2.2.19a	Affirmation soumise à cotation
	Lors de nodules ≥ 1 cm survenant sur cirrhose chez un adulte et n'ayant pas été caractérisés en CHC typique à l'imagerie multiphasique de 1 ^{ère} ligne :

	« Les lésions sans rehaussement artériel ni lavage modéré et tardif (> 60 s) à l'ECUS de 2^e ligne relèvent en 1^{ère} intention d'une surveillance initialement rapprochée par imagerie multiphasique (≤ 3 mois) (faible niveau de preuve) ». La stratification proposée ici se calque sur celles associées aux catégories LI-RADS ; en l'espèce, la prise en charge proposée ici (surveillance) est celle des LR-3. Concevoir que tous les examens négatifs d'ECUS de 2^e ligne relèveraient d'une analyse histologique conduirait à remettre en question l'intérêt même de cette 2^e ligne puisque dans ce cas de figure que l'ECUS soit positive (VPP insuffisante) ou négative toutes les lésions relèveraient d'une analyse histologique. Cette affirmation cherche dès lors à affiner le tri des analyses histologiques qui pourraient faire suite à l'ECUS de 2^e ligne. La pertinence de cette stratification est soumise ici à votre expertise.	
Expert 1	9	
Expert 2	9	
Expert 3	8	
Expert 4	7	En complément : en pratique clinique, cette attitude est prudente en raison du pourcentage de 30 % de faux négatifs de l'ECUS qui permet en même temps de diminuer le nombre de biopsies hépatiques « inutiles ». L'existence de modifications de taille et d'aspect à 3 mois permet de réorienter la prise en charge si besoin.
Expert 5	8	
Expert 6	8	
Expert 7	9	
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	5	Il faut rajouter la RCP (comme ci-dessous).

2.2.19b	Affirmation soumise à cotation Lors de nodules ≥ 1 cm survenant sur cirrhose chez un adulte et n'ayant pas été caractérisés en CHC typique à l'imagerie multiphasique de 1^{ère} ligne : Les lésions sans rehaussement artériel ni lavage modéré et tardif (> 60 s) à l'ECUS de 2^e ligne relèvent en 1^{ère} intention d'une surveillance initialement rapprochée par imagerie multiphasique (≤ 3 mois), « cette décision devant être discutée en RCP (faible niveau de preuve) ». Cette cotation prolonge la précédente et vise à recueillir spécifiquement votre opinion quant à la pertinence de recourir à une discussion en RCP dans le cas de figure présent. L'implication d'une RCP à l'étape de la caractérisation n'est pas abordée dans les recommandations de l'AFEF (2020) ou de l'EASL (2018) ; elle est mentionnée comme nécessaire pour les lésions LR-4/5/M/TIV dans les recommandations de l'AASLD (2023) ; elle l'est évoquée comme systématique dans le TNCD émis en 2023 par l'AFEF et la SFR (« L'utilisation des critères non invasifs - valables uniquement en cas de cirrhose sous-jacente doit se faire avec rigueur sur le plan technique et dans leur interprétation, en particulier en ce qui concerne les examens d'imagerie. Cette démarche nécessite une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). En l'absence de ces conditions, la biopsie est indispensable »). La présente affirmation s'inscrit ainsi dans cette dernière formulation en proposant de recourir à une RCP à l'issue d'une ECUS de 2^e ligne qui ne retrouverait aucun critère typique de CHC ; son but serait de limiter le risque de perte de chance qui pourrait découler d'une attente de 3 mois avant nouvel examen.	
	Expert 1	8
	Expert 2	9
	Expert 3	8
	Expert 4	7

Expert 5	9
Expert 6	8
Expert 7	9
Expert 8	Sans opinion
Expert 9	9

2.2.20	Affirmation soumise à cotation Lors de nodules ≥ 1 cm survenant sur cirrhose chez un adulte et n'ayant pas été caractérisés en CHC typique à l'imagerie multiphasique de 1^{ère} ligne : « Les lésions ne présentant qu'un des critères typiques de CHC à l'ECUS de 2^e ligne (rehaussement artériel ou lavage modéré tardif (> 60 s)) relèvent d'une analyse histologique ou d'une surveillance rapprochée par imagerie (nouvel examen multiphasique réalisé dans un délai de 3 mois ; faible niveau de preuve). Ce choix doit être discuté en RCP ». Cette affirmation prolonge la précédente et en reprend le rationnel. Les lésions liées à ce descriptif correspondent à celles associées à la catégorie ECUS LR-4 (ACR, 2017 : « RCP peut être nécessaire pour une prise en charge en consensus. Si ni une biopsie ni un traitement ne sont prévus : répéter l'imagerie ou faire une imagerie diagnostique alternative dans ≤ 3 mois »).
Expert 1	9
Expert 2	9
Expert 3	8
Expert 4	7
Expert 5	9
Expert 6	8
Expert 7	8
Expert 8	Sans opinion
Expert 9	9

Autres aspects diagnostiques

2.2.21	Selon les estimations disponibles, les faux positifs d'ECUS de 2^e ligne impliquant un cholangiocarcinome pourraient concerner près de 0,5 % de l'ensemble des lésions (8 % des 5 % de faux positifs). Cette estimation est incertaine, la moitié des types lésionnels des faux positifs d'ECUS n'ayant pas été définis dans les essais. Sous cette contrainte et dans l'hypothèse du pire, les cholangiocarcinomes omis par ECUS pourraient impliquer jusqu'à 3 % des lésions³⁵⁰. Cette estimation conservatrice excède celle plus générale de la prévalence de cholangiocarcinomes intra-hépatiques lors de cirrhose qui a été émise par l'EFSUMB³⁵¹ (1-2 %, 2020). Une affirmation précédente propose d'envisager une analyse histologique lors d'ECUS de 2^e ligne positive compte tenu de sa VPP limitée à cette place (cf. 2.2.15) ; une telle orientation pourrait ainsi limiter les conséquences des faux positifs d'ECUS.
--------	--

³⁵⁰ Hypothèse du pire : les 50 % des faux positifs d'ECUS (5%) dont le type lésionnel n'est pas défini impliquent un cholangiocarcinome ; ils représenteraient alors 2,5 % des lésions examinées ($0,05 \times 0,5$) venant s'ajouter au 0,5 % précédemment évoqués et directement mentionnés dans les essais (soit $0,005 + 0,025 = 0,03$ (3%)).

³⁵¹ "ICC risk is increased in patients with liver cirrhosis, but only 1–2% of newly detected FLL in a cirrhotic liver are ICCs".

	Si cette orientation venait à être validée à l'issue de cette consultation, cela serait-il de nature à lever l'opposition au recours à l'ECUS qui a été énoncée³⁵² en 2023 dans le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD émis sous l'égide notamment de l'AFEF et de la SFR) ?	
Expert 1	Oui	
Expert 2	Non	Ce point concerne trop peu de patients.
Expert 3	Sans opinion	
Expert 4	Incertain	
Expert 5	Sans opinion	
Expert 6	Oui	
Expert 7	Non	La limite de l'ECUS ne tient pas qu'à ce paramètre. Son caractère opérateur dépendant, sa relecture difficile et le manque d'examen global du foie resteront des freins important à l'acceptation de l'ECUS.
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	Non	Car son utilisation ne changerait pas le besoin de recours à une biopsie.

2.2.22	Les moindres performances de l'ECUS de 2^e ligne pour les lésions de 10 à 20 mm rapportées par Aubé et al. appellent-elles à une conduite à tenir particulière pour cette catégorie de lésions ?	
Expert 1	Non	
Expert 2	Non	
Expert 3	Sans opinion	
Expert 4	Non	Pour les raisons suivantes : 1/ le fait que les performances diagnostiques de l'ECUS pour le diagnostic de CHC devant un petit nodule est attendu (comme pour le TDM et l'IRM) 2/ cependant, l'ECUS en 2^e intention est intéressante dans les 2 contextes : -après une IRM de 1^e intention, l'ECUS est un peu moins sensible qu'un TDM mais a de meilleures spécificités et VPP et une VPN comparable (si j'ai bien compris) -après un TDM de 1^e intention, l'ECUS est un peu moins sensible que l'IRM mais a de meilleures spécificités et VPP et une VPN comparables 3/ l'ECUS est discuté principalement en cas de contre-indication à l'examen de 2^e intention (TDM ou IRM) 2/ le résultat de l'ECUS est à discuter de toute façon en RCP (l'indication de la biopsie est discutée, sachant que plus le nodule est de petite taille, plus la réalisation de la biopsie peut être difficile avec un risque de faux négatif)
Expert 5	Sans opinion	
Expert 6	Incertain	
Expert 7	Non	

³⁵² « La cinétique du wash-out en échographie de contraste est d'autant plus lente que le CHC est bien différencié. Cependant, des cholangiocarcinomes peuvent avoir en échographie de contraste de type SonoVue une dynamique de remplissage et de lavage identiques à celle d'un CHC (Rimola, Forner et al. 2009). De ce fait, l'échographie avec produit de contraste n'est pas recommandée pour le diagnostic non invasif de CHC ».

Expert 8	Sans opinion
Expert 9	Incertain

2.2.23	Avez-vous des commentaires à apporter aux modélisations issues des observations de l'essai français d'Aubé et al. ?
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

2.2.24	Avez-vous des commentaires à apporter aux opinions externes publiées ?
Expert 1	Non
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Oui Au niveau du paragraphe 3.5.1.2. il pourrait être utile de souligner le fait que la moitié des études prises en compte dans ce rapport (et listées dans la table 3) ont été publiées après la publication du NICE, et comprennent les deux tiers de l'effectif des patients pris en compte dans ce rapport
Expert 5	Non
Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Non
Expert 9	Non

2.2.25	Une enquête de pratique française a-t-elle estimé la part de comptes-rendus d'ECUS sur cirrhose qui s'appuient sur les critères LI-RADS ? Dans le cas contraire, seriez-vous en mesure de l'estimer ?
Expert 1	Non
Expert 2	Sans opinion
Expert 3	Sans opinion
Expert 4	Sans opinion

Expert 5	Sans opinion
Expert 6	Incertain
Expert 7	Sans opinion
Expert 8	Sans opinion
Expert 9	Non Aucune étude à ma connaissance en France. La proportion de CR qui emploient explicitement la terminologie et les critères LI-RADS est faible. En revanche la sémilogie (rehaussement et lavage) telle que définie par le LI-RADS est utilisée, mais le plus souvent sans le dire explicitement.

2.2.26	Convient-il de privilégier la classification LI-RADS pour exprimer les observations d'ECUS de 2^e ligne lors de suspicion de CHC sur cirrhose ? <i>Contrairement à l'IRM et au scanner, les critères LI-RADS et EASL sont superposables à l'ECUS³⁵³.</i>	
Expert 1	Oui	
Expert 2	Non	Intérêt de critères homogènes et non dépendant de la méthode d'imagerie utilisée.
Expert 3	Sans opinion	
Expert 4	Oui	Cela correspond à la pratique clinique courante et permet d'avoir une classification reproductible.
Expert 5	Sans opinion	
Expert 6	Oui	
Expert 7	Sans opinion	
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	Oui	Cette classification et surtout son lexique, sa terminologie et ses recommandations techniques doivent être utilisés.

2.2.27	Avez-vous d'autres commentaires à formuler au sujet de l'intérêt diagnostique de l'ECUS de 2^e ligne en contexte de cirrhose ?	
Expert 1	Non	
Expert 2	Non	
Expert 3	Non	
Expert 4	Oui	L'intérêt de cet examen est particulièrement important chez les patients qui ont une contre-indication au TDM et/ou à l'IRM afin de limiter la perte de chance pour les patients, malgré des valeurs diagnostiques qui, si elles peuvent sembler moyennes restent comparables aux examens en coupe réalisés en seconde intention.
Expert 5	Non	
Expert 6	Non	
Expert 7	Non	

³⁵³ "Conversely, the diagnosis of HCC by CEUS is coincident when using the current EASL or LI-RADS criteria" (EASL, 2018).

Expert 8	Non
Expert 9	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	/
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	Non
Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Non
Expert 9	Non

Les données analysées dans ce 2nd rapport sont superposables à celles du 1^{er} rapport auquel vous avez participé. A des fins de simplification et de cohérence, il vous est proposé de reprendre le résumé de l'expertise colligée lors du 1^{er} rapport. Cette démarche est soumise à votre validation.

3.2	« Les experts consultés considèrent 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 pratique ». Avez-vous des compléments à apporter à cette formulation ?
Expert 1	Non
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	Non
Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Oui /
Expert 9	Non

3.3

« Les experts estiment 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 fort³⁵⁴ (médiane : 9)) ;
- en dehors de leurs contre-indications respectives, l'ECUS avec injection de SonoVue® et l'IRM multiphasique avec 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 hépatospécifique (accord relatif (médiane : 8)) ; l'un des experts a précisé à ce sujet que l'accumulation tissulaire évoquée après injection de gadolinium hépatospécifique 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 avec injection de SonoVue® est moins fréquemment associée à des effets indésirables graves que la ponction-biopsie hépatique³⁵⁵ (accord fort (médiane : 9)) ».

Etes-vous d'accord pour reprendre cette formulation dans le présent rapport ?

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	Oui

3.4

Avez-vous d'autres commentaires à apporter à cette partie sécurité ?

Expert 1	Non
Expert 2	Non
Expert 3	Non
Expert 4	Non
Expert 5	Non

³⁵⁴ 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 .

³⁵⁵ 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.

Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Non
Expert 9	Non

4) Enjeux organisationnels liés à l'ECUS

4.1	Avez-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
Expert 8	Non
Expert 9	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	Non
Expert 5	Non
Expert 6	Non
Expert 7	Non
Expert 8	Non
Expert 9	Non

4.3	Affirmation soumise à cotation « L'influence de l'ECUS sur les délais de caractérisation de nodules hépatiques lors de cirrhose n'est pas connue ». <i>Cette affirmation tient compte de la recherche bibliographique réalisée.</i>
Expert 1	9
Expert 2	9
Expert 3	4

Expert 4	8
Expert 5	8
Expert 6	7
Expert 7	8
Expert 8	7
Expert 9	8

4.4	La précédente évaluation avait abouti à la position d'experts suivante : « <i>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 ».</i> Etes-vous d'accord pour reprendre cette formulation dans le présent rapport ?	
Expert 1	Oui	
Expert 2	Oui	
Expert 3	Oui	
Expert 4	Oui	
Expert 5	Oui	
Expert 6	Oui	
Expert 7	Oui	
Expert 8	Non	Il est tout à fait possible de réaliser l'ECUS en non programmée sans désorganiser de manière importante l'activité.
Expert 9	Non	/

4.5	Avez-vous d'autres commentaires à apporter à cette partie ?	
Expert 1	Non	
Expert 2	Non	
Expert 3	Non	
Expert 4	Oui	Le délai d'attente de l'ECUS n'est comparable qu'à celui de l'examen en coupes en 2 ^e intention qu'il remplace.
Expert 5	Non	
Expert 6	Non	
Expert 7	Non	

Expert 8	Non
Expert 9	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

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 Les essais et méta-analyse décrits dans les données complémentaires évaluent le pourcentage de patients dont la claustrophobie a empêché la réalisation ou a justifié une interruption prématurée de l'IRM. Ceci ne prend pas en compte le pourcentage de patients chez qui l'examen n'est pas demandé par le clinicien en raison d'une claustrophobie identifiée en amont de l'arrivée du patient dans le service de radiologie. De même, cela ne prend pas en compte les autres contre-indications à la réalisation d'IRM (présence de matériel métallique connu par exemple). La possibilité de réalisation de l'examen dans une IRM « ouverte » est diminuée par le nombre faible d'appareils de ce type.
Expert 5	Non
Expert 6	Non
Expert 7	Oui Population de malades atteints de cirrhose ou de maladie chronique du foie (cf. commentaire 1.1)
Expert 8	Non
Expert 9	Non

5.3	La précédente évaluation avait abouti à la position d'experts suivante : « Les experts ont jugé 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. ». Etes-vous d'accord pour reprendre cette formulation dans le présent rapport ?	
Expert 1	Oui	
Expert 2	Oui	
Expert 3	Oui	
Expert 4	Oui	
Expert 5	Oui	
Expert 6	Oui	
Expert 7	Oui	
Expert 8	Non	L'IRM ouverte n'est pas le seul élément probant pour lutter contre la claustrophobie (hypnose, divertissement visuel pendant l'examen, simulation ...).
Expert 9	Non	

5.4	Affirmation soumise à cotation « Les préférences des patients en matière de modalités de caractérisation des nodules sur cirrhose ne sont pas connues ». <i>Cette affirmation tient compte des données identifiées.</i>	
Expert 1	9	
Expert 2	9	
Expert 3	6	
Expert 4	7	
Expert 5	8	
Expert 6	8	
Expert 7	9	
Expert 8	7	
Expert 9	9	

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
Expert 8	Non
Expert 9	Non

6) Conditions générales de réalisation

6.1	Depuis la précédente évaluation, un dispositif de formation médicale continue a-t-il été mis en place par les organismes professionnels concernés afin de permettre à un radiologue d'acquérir les compétences requises par la pratique d'ECUS du foie ?
Expert 1	Non /
Expert 2	Non /
Expert 3	Sans opinion hors champs de ma spécialité.
Expert 4	Je ne sais pas.
Expert 5	Non /
Expert 6	Oui /
Expert 7	Non /
Expert 8	Non /
Expert 9	Non

Les conditions de réalisation présentées dans le rapport en cours sont celles qui ont été définies avec votre expertise lors du précédent rapport.

6.2	Avez-vous des compléments à apporter à cette partie consacrée aux conditions générales de réalisation 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 L'utilisation de ½ dose est faite en routine dans beaucoup de centres.

7) Indications et populations cible

Les indications soumises à cotation dans cette partie ont été formulées en s'appuyant sur l'ensemble des éléments évalués dans le rapport provisoire qui vous a été transmis.

7.1	Avez-vous des commentaires à apporter aux recommandations divergentes formulées au sujet 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	/	
Expert 9	Oui	Comme je l'ai précisé plus haut, l'EASL va adopter le LI-RADS (très probablement) en 2024. L'ECUS y sera considérée comme possible, même en première ligne, mais le CT et l'IRM seront favorisés (IRM étant au même niveau que CT).

► Définition de la population cible d'ECUS de 2^e ligne

La définition de la population cible de l'ECUS est fractionnée en trois cotations afin de vous permettre d'exprimer précisément votre opinion (7.2 a/b/c) ; les trois contextes proposés seront réunis s'ils sont validés à l'issue de cette consultation.

Affirmation soumise à cotation	
7.2a	Les adultes à haut risque de CHC ciblés par les indications d'ECUS de 2^e ligne sont ceux présentant un nodule ≥ 1 cm survenant : « sur cirrhose (non consécutive à une fibrose congénitale ou à une pathologie vasculaire) ». La formulation proposée reprend celle des recommandations LI-RADS consacrées à l'ECUS. Le contexte de cirrhose est également ciblé par les recommandations de l'AFEf (2020), de l'EASL (2018) ou encore du TNCD (2023).
Expert 1	9
Expert 2	9
Expert 3	8
Expert 4	3 Selon les recommandations de l'AFEf pour le diagnostic et le suivi non invasifs des maladies du foie, au niveau du chapitre 10, question 11, il persiste une ambiguïté sur la population à dépister - « cirrhose (grade B1) dans l'encadré - « patients avec hépatopathie chronique avancée (F3 ou 4) » dans le texte En pratique, comme il n'y a pas de test diagnostic invasif ou non invasif qui permet de classer correctement les patients avec une fibrose avancée et les patients avec une cirrhose, la population considérée comme à risque de CHC chez qui le dépistage semestriel est réalisé comprend - les patients avec une hépatopathie chronique avancée (dans ces mêmes recommandations, concernant les patients avec une hépatite chronique C, il est même émis des seuils de tests non invasifs de fibrose pré-thérapeutiques (Fibroscan 10 kPa, 0,58 pour le Fibrotest et 0,78 pour le

		Fibromètre) qui sont inférieurs ou égal à ceux considérés pour définir la cirrhose virale C. En conclusion, les adultes à haut risque de CHC sont les patients avec une hépatopathie chronique avancée, ce qui est plus large aux patients cirrhotiques et plus adapté à la pratique et aux recommandations existantes.
Expert 5	7	
Expert 6	8	
Expert 7	8	
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	8	Les trois circonstances sont valables selon le LI-RADS. Il me semble donc que les trois recommandations sont correctes.

7.2b	Affirmation soumise à cotation <i>Les <u>adultes à haut risque de CHC</u> ciblés par les indications d'ECUS de 2^e ligne sont ceux présentant un nodule ≥ 1 cm survenant : « dans un contexte d'hépatite chronique virale B ».</i> <i>Le contexte d'hépatite virale B (VHB) comme champ de caractérisation des CHC par imagerie est mentionné par l'ACR (LI-RADS) mais pas par l'EASL³⁵⁶ (2018).</i> <i>L'AFEF n'évoque pas non plus ce contexte dans ses recommandations de 2020 consacrées au diagnostic de CHC ; le TNCD (2023) émis sous l'égide de l'AFEF et de la SFR ne l'évoque pas davantage (dans ses recommandations de 2020 et dans le chapitre dédié au VHB, l'AFEF liste les circonstances justifiant d'un dépistage du CHC sans en préciser les modalités (analyse histologique vs imagerie multiphasique ?)).</i>	
Expert 1	9	
Expert 2	8	
Expert 3	8	
Expert 4	8	
Expert 5	7	
Expert 6	8	
Expert 7	1	Il faut distinguer le VHB chronique sans cirrhose pour lequel l'ECUS n'est pour moi pas recommandé mais qui est une minorité de patients en France, et le VHB chronique avec fibrose avancée ou cirrhose.
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	8	

7.2c	Affirmation soumise à cotation <i>Les <u>adultes à haut risque de CHC</u> ciblés par les indications d'ECUS de 2^e ligne sont ceux présentant un nodule ≥ 1 cm survenant : « dans un contexte d'antécédent de CHC ».</i> <i>Circonstance évoquée uniquement par les recommandations LI-RADS dont la formulation ne précise pas la présence conjointe d'une fibrose et encore moins son stade (cirrhose ?).</i>	
Expert 1	9	
Expert 2	9	

³⁵⁶ "Non-invasive criteria can only be applied to cirrhotic patients for nodule(s) ≥ 1 cm, in light of the high pre-test probability and..." (EASL, 2018).

Expert 3	8	
Expert 4	9	
Expert 5	5	
Expert 6	8	
Expert 7	1	Dans le contexte de récurrence de nodule après traitement antérieur d'un CHC, en plus de la caractérisation du nodule, il est impératif d'évaluer l'ensemble du foie en ayant la notion de lésions atypiques. Il est donc essentiel d'avoir recours à une modalité d'imagerie en coupe globale du foie.
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	8	

► Conditions de mise en œuvre d'une ECUS de 2^e ligne

7.3	Affirmation soumise à cotation	
	Lors de nodules ≥ 1 cm survenant chez un adulte à haut risque de CHC :	
	« Le recours à l'ECUS de 2^e ligne nécessite :	
	- un diagnostic de cirrhose conforme aux recommandations de l'AFEF ; - le respect des conditions de réalisation définies dans ce rapport ; - une prise en compte de ses résultats en réunion de concertation pluridisciplinaire pour définir la prise en charge optimale du patient ».	
	La notion « d'adulte à haut risque de CHC » sera explicitement définie dans le rapport définitif à partir des cotations associées à la question précédente (cf. 7.2a/b/c).	
	Cette affirmation transpose les recommandations du TNCD (AFEF, SFR ; 2°23) au contexte évalué ³⁵⁷ . Les recommandations de l'AFEF (2020) évoquées dans cette affirmation précisent que le diagnostic de cirrhose « peut être évoqué sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, morphologiques et à l'aide des marqueurs non invasifs de diagnostic de la fibrose hépatique (D1) ; en l'absence d'arguments indirects francs en faveur d'une cirrhose, une ponction-biopsie du foie non tumoral est indispensable (D1) ; la fonction hépatique doit être évaluée par les scores de Child-Pugh (B1), MELD (B2) ou ALBI (B2) ».	
Expert 1	9	
Expert 2	9	
Expert 3	8	
Expert 4	3	Je pense, pour les mêmes raisons citées ci-dessus et référencées dans les Recommandations AFEF 2020, que la définition de la population à haut risque cde carcinome hépatocellulaire comprend -les patients avec une « hépatopathie chronique avancée » -les patients avec une hépatite chronique B et des antécédents de carcinome hépatocellulaire au 1^{er} degré et/ou un score Page-B au moins égal à 10 (Chapitre 2, Question 7) Le recours à l'ECUS de 2^e ligne nécessite également la prise en compte des contre-indications à la réalisation d'une IRM ou d'un TDM de 2^e intention.
Expert 5	7	
Expert 6	9	
Expert 7	8	

³⁵⁷ « Lorsqu'un nodule est détecté chez un patient atteint de cirrhose, l'utilisation de critères non invasifs ... nécessite : la certitude du diagnostic de cirrhose ; le respect de recommandations techniques concernant la réalisation des examens d'imagerie, décrites sur le site de la Société française de radiologie ; la validation du diagnostic non invasif par une RCP « spécialisée » » (TNCD, 2023).

Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	5	Si les propositions précédentes sont acceptées, le VHB et les antécédents de CHC comptent aussi et doivent alors être inclus ici il me semble, d'une manière ou d'un autre.

► Indications d'ECUS de 2^e ligne soumises à votre validation

7.4	Affirmation soumise à cotation	
	Lors de nodules ≥ 1 cm survenant chez un adulte à haut risque de CHC :	
	« Une ECUS de 2^e ligne peut compléter la caractérisation d'un nodule ne présentant qu'un critère majeur de CHC à l'IRM ou au scanner multiphasique (nodule présentant un rehaussement artériel non périphérique ou un lavage isolé non périphérique portal ou tardif) ».	
	Cette affirmation propose de valider les indications évaluées dans ce rapport (ECUS après IRM ou scanner ne concluant pas à un CHC typique) en précisant les contextes de caractérisation sous-tendus par l'expression « IRM ou scanner <u>ne concluant pas à un CHC typique</u> ». Cette clarification est opérée dans cette affirmation (7.4) et dans la suivante (7.5).	
	Cette 1 ^{ère} affirmation reprend les recommandations de l'AFEf (2020), de l'EASL (2018) et du TNCD (2023) dont les algorithmes associent le recours à une 2 ^e ligne à l'absence de critères majeurs de CHC conjointement observés.	
	Les critères secondaires LI-RADS que l'EASL juge non validé ³⁵⁸ ne sont pas repris dans l'affirmation proposée, cette controverse ne pouvant pas être réglée dans le cadre de cette évaluation consacrée à l'ECUS.	
	L'expression utilisée est non contraignante (« une ECUS de 2 ^e ligne <u>peut</u> compléter » et non <u>doit</u>) pour permettre de s'adapter aux cas particuliers rencontrés.	
Expert 1	8	
Expert 2	9	
Expert 3	8	
Expert 4	8	
Expert 5	7	
Expert 6	9	
Expert 7	5	Oui mais une imagerie en coupe est préférable.
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	3	Je pense que cela ne doit être possible que pour affirmer un rehaussement non visible en IRM ou scanner, et pas pour le lavage. C'est d'ailleurs comme cela que l'ECUS est positionné dans les recommandations Asiatiques (mise en évidence du rehaussement manquant), mais pas pour le lavage.

7.5	Affirmation soumise à cotation	
	Lors de nodules ≥ 1 cm survenant chez un adulte à haut risque de CHC :	
	« Une ECUS peut être conduite en 2^e ligne pour confirmer la caractérisation d'un nodule sans aucun critère majeur de CHC à un examen IRM ou scanner multiphasique complet mais de qualité insuffisante et a priori non corrigible par sa simple réitération (mouvements respiratoires non contenus, claustrophobie, ...) ».	

³⁵⁸ "The LI-RADS system also integrates the use of imaging features not related to tumour enhancement, such as the presence of tumour capsule or significant tumour growth over time, which have not been prospectively validated and are not accepted by EASL" (EASL, 2018).

	Cette 2^e affirmation cible les lésions pour lesquelles la caractérisation serait perçue comme incertaine en raison de la qualité insuffisante de l'examen d'imagerie en coupe. Implicitement, les algorithmes de l'AFEF et de l'EASL valide cette indication en proposant une 2^e ligne à toutes les lésions ne réunissant pas les deux critères majeurs de CHC. Les affirmations 7.4 et 7.5 proposent ainsi de valider le principe d'un recours possible à l'ECUS de 2^e ligne pour les lésions de type LR-4 et pour certaines lésions de type LR 3 IRM/scanner ; elles écartent implicitement de cette éventualité les lésions de type LR-5 et LR-M (cf. 7.7). Cette affirmation distingue les examens complets/incomplets (séquences incomplètes d'IRM par exemple) des examens complets mais de qualité insuffisante. Un examen multiphasique de 1^{ère} ligne incomplet relève en priorité de sa réitération pour le rendre complet.	
Expert 1	9	
Expert 2	9	
Expert 3	8	
Expert 4	8	
Expert 5	7	
Expert 6	9	
Expert 7	5	Oui mais une imagerie en coupe est préférable.
Expert 8	7	
Expert 9	8	

► Nuances apportées aux indications d'ECUS soumises à votre validation

7.6a	Affirmation soumise à cotation	
	Lors de nodules ≥ 1 cm survenant chez un adulte à haut risque de CHC : « Une modalité d'imagerie en coupe (IRM ou scanner) peut être préférée en 2^e ligne à une ECUS si la visibilité du nodule à l'échographie n'est pas certaine (scanner privilégié si IRM initiale et vice versa ; jusqu'à 25 % des nodules détectés à l'IRM ou au scanner pourraient en effet ne pas être visibles à l'échographie) ». Cette affirmation (7.6a) et la suivante (7.6b) précise les critères de choix de la modalité d'imagerie de 2^e ligne. La présente affirmation est motivée par les observations du PHRC d'Aubé et al. qui a fait état de 25 % de lésions détectées en imagerie en coupe qui n'étaient pas visibles à l'ECUS. La formulation utilisée se veut une fois de plus ouverte et non restrictive (peut être préférée et non <u>doit</u> être préférée).	
Expert 1	9	
Expert 2	9	
Expert 3	8	
Expert 4	8	
Expert 5	8	
Expert 6	9	
Expert 7	2	Je propose de reformuler l'affirmation comme suit : Une modalité d'imagerie en coupe semble préférable en 2 ^e ligne à une ECUS afin d'explorer l'ensemble du foie, de permettre un contrôle qualité plus facile et une réinterprétation en RCP.
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	8	

7.6b	Affirmation soumise à cotation Lors de nodules ≥ 1 cm survenant chez un adulte à haut risque de CHC : « Une modalité d'imagerie en coupe (IRM ou scanner) peut être préférée en 2 ^e ligne à une ECUS si la visibilité du nodule à l'échographie n'est pas certaine (scanner privilégié si IRM initiale et vice versa ; jusqu'à 25 % des nodules détectés à l'IRM ou au scanner pourraient en effet ne pas être visibles à l'échographie). Dans les autres cas de figure, la modalité d'imagerie multiphasique de 2 ^e ligne (IRM, scanner, ECUS) diffère de celle non concluante en 1 ^{ère} ligne et son choix dépend de son accessibilité et de ses éventuelles contre-indications ». Les performances de caractérisation des diverses modalités de 2 ^e ligne sont superposables dans les méta-analyses réalisées ; aucune hiérarchie à partir de ce champ n'a alors été énoncée. Les contre-indications notamment au produit de contraste et l'accessibilité locale deviennent dans ce cadre les leviers du choix à émettre en pratique.
	Expert 1 : 9
	Expert 2 : 9
	Expert 3 : 8
	Expert 4 : 8
	Expert 5 : 7
	Expert 6 : 9
	Expert 7 : 8
	Expert 8 : Sans opinion
	Expert 9 : 8

7.7	Affirmation soumise à cotation Lors de nodules ≥ 1 cm survenant chez un adulte à haut risque de CHC : « L'ECUS de 2 ^e ligne n'est pas indiquée si l'IRM ou le scanner multiphasique suspectent une lésion maligne autre qu'un carcinome hépatocellulaire (CHC) ». Cette affirmation reprend la position de l'EASL (2018 ; « Notably, if MR or CT suggest a malignant lesion other than HCC, this panel recommends obtaining a pathological confirmation »).
	Expert 1 : 9
	Expert 2 : 9
	Expert 3 : 8
	Expert 4 : 8
	Expert 5 : 9
	Expert 6 : 8
	Expert 7 : 9
	Expert 8 : Sans opinion
	Expert 9 : 9

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 l'AMM du SonoVue® qui n'autorise qu'une seconde dose au cours du même examen (cf. p 79-80 du rapport).</i>
Expert 1	9
Expert 2	9
Expert 3	Sans opinion
Expert 4	8
Expert 5	8
Expert 6	9
Expert 7	9
Expert 8	Sans opinion
Expert 9	9

► Volume d'actes attendues d'ECUS de 2^e ligne

7.9	Seriez-vous en mesure de préciser le volume d'actes attendus à associer aux indications d'ECUS que vous avez jugé valides (cf. 7.4 et 7.5) ?	
Expert 1	Non	
Expert 2	Non	
Expert 3	Sans opinion	
Expert 4	Non	
Expert 5	Non	
Expert 6	Non	
Expert 7	Sans opinion	
Expert 8	Sans opinion	
Expert 9	Oui	Très incertain quant à cette réponse... cela me semble demeurer une proportion faible de cas.

► Autre

7.10	Avez-vous d'autres compléments 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	
Expert 8	Non	
Expert 9	Non	

8) Observations générales

8.1	Ce rapport est intitulé « <i>Indications de l'échographie de contraste lors de suspicion de carcinome hépatocellulaire chez l'adulte cirrhotique</i> ». Ce titre vous paraît-il explicite ?	
Expert 1	Oui	
Expert 2	Oui	
Expert 3	/	
Expert 4	Non	Je suggère de remplacer le mot « cirrhotique » par « à risque élevé ».
Expert 5	Oui	
Expert 6	Oui	
Expert 7	Oui	
Expert 8	Oui	
Expert 9	Oui	

8.2	Auriez-vous d'autres remarques générales à formuler ?	
Expert 1	Non	
Expert 2	Non	
Expert 3	Non	
Expert 4	Oui	Dans les recommandations AFEF 2020, chapitre, l'ECUS fait partie des examens recommandés (A1) et en 2° intention (grade B2).
Expert 5	Non	
Expert 6	Non	
Expert 7	Non	
Expert 8	Non	
Expert 9	Non	

C/ Consultation complémentaire

8.1	Ce rapport est intitulé « <i>Indications de l'échographie de contraste lors de suspicion de carcinome hépatocellulaire chez l'adulte cirrhotique</i> », le caractère explicite de cette formulation ayant été confirmé par la quasi-totalité des experts lors de la phase de consultation. A l'issue de cette consultation, la population cible de l'ECUS a été définie par la majorité des experts comme impliquant les sujets à haut risque de CHC c'est-à-dire les adultes présentant un nodule ≥ 1 cm en contexte de cirrhose, de VHB ou d'antécédent de CHC. Dans ce contexte, il pourrait être pertinent de reformuler en conséquence le titre du rapport comme suit : « <i>Indications de l'échographie de contraste lors de suspicion de carcinome hépatocellulaire chez les sujets à haut risque</i> ». Quel titre vous paraît le plus adapté ? <i>Le point sous-tendu par ce questionnaire consiste à savoir si la qualification « sujet à haut risque de CHC » est suffisamment explicite pour tous les praticiens ou s'il convient plutôt, dans le cas contraire, de conserver le titre initial (chez l'adulte cirrhotique) pour laisser cette précision n'apparaître que de façon détaillée dans les conclusions formulées par la HAS.</i>
Expert 1	2 nd titre proposé : « ... chez les sujets à haut risque »
Expert 2	Titre initial : « chez l'adulte cirrhotique »
Expert 3	Sans opinion (ou rajouter au titre initial « ... en contexte de VHB ou d'antécédent de CHC »)
Expert 4	2 nd titre proposé : « ... chez les sujets à haut risque »
Expert 5	2 nd titre proposé : « ... chez les sujets à haut risque »
Expert 6	2 nd titre proposé : « ... chez les sujets à haut risque »
Expert 7	2 nd titre proposé : « ... chez les sujets à haut risque »
Expert 8	Sans opinion
Expert 9	2 nd titre proposé : « ... chez les sujets à haut risque »

Afin de n'omettre aucune indication potentielle, tenant compte des commentaires émis par quelques experts lors de leur consultation et par souci de cohérence avec l'argumentaire des recommandations de l'EASL³⁵⁹, l'affirmation suivante a été soumise à l'appréciation des experts :

7.7	Affirmation soumise à cotation Lors de nodule ≥ 1 cm survenant chez un adulte à haut risque de CHC : « Une ECUS peut être envisagée en 1^{ère} ligne de caractérisation en cas de contre-indication à l'IRM et au scanner multiphasiques ; l'orientation ultérieure du patient doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (faible niveau de preuve) ». <i>Cette formulation prolonge les recommandations de l'EASL. Les performances diagnostiques de l'ECUS à cette place sont décrites dans la revue des méta-analyses présentées dans le rapport (cf. 3.3 ; figure 6).</i>
Expert 1	9
Expert 2	8
Expert 3	Sans opinion

³⁵⁹ « CEUS also suffers from the difficulty of reviewing images acquired in another centre, unlike CT or MRI. Furthermore, it is not recommended as a first-line imaging technique or for recall strategies in terms of cost-effectiveness, because CT or MRI will be needed for staging, but it can be utilised when both CT and MRI are contraindicated or are inconclusive for the HCC diagnosis ».

Expert 4	9
Expert 5	9
Expert 6	8
Expert 7	8
Expert 8	Sans opinion
Expert 9	8

Annexe 8. Opinions émises par les parties prenantes consultées

A/ Modalités de consultation

• Un rapport provisoire présentant l'analyse factuelle réalisée par la HAS et l'opinion exprimée par les experts a été adressé aux parties prenantes consultées. Ce rapport a été accompagné d'un questionnaire ouvert permettant aux parties prenantes d'exprimer leur opinion sur chaque champ évalué ainsi que sur les conclusions et perspectives provisoires formulées avec et à l'issue de la consultation des experts. Cette consultation des parties prenantes a été conduite de juin à juillet 2024.

B/ Opinions émises par les conseils nationaux professionnels (CNP)

• Cinq CNP ont été consultés (cf. 2.2.2 ; CNP de radiologie et d'imagerie médicale (G4), CNP d'hépatogastroentérologie (CNPHEG), CNP des pathologistes (CNPPath), CNP de chirurgie viscérale et digestive (CNP-CVD) et CNP des manipulateurs d'électroradiologie médicale (CNP MEM)). Le CNP-CVD n'a pas répondu à cette sollicitation, ayant été convenu, après plusieurs relances et après une prolongation de la période de consultation prévue, qu'une non-réponse sous-tendait une absence de commentaire à transmettre à la HAS.

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 ?
G4	Oui - La faible disponibilité des IRM en France rend les recommandations de choix de l'examen de caractérisation des nodules suspects sur cirrhose difficile à suivre. Elle influe aussi sur la place de l'ECUS dans la prise en charge de ces nodules. Elle devrait donc être signalée. <i>Note : cette remarque a été rapportée dans la partie dédiée 8.2.2.</i> - Concernant la caractérisation en 2nd ligne l'ECUS n'est pas mentionnée alors qu'elle est présente dans la majorité des reco internationales (Europe et Asie). De même le profil typique permettant un diagnostic non invasif est décrit sans inclure l'ECUS dont il existe pourtant une description précise dans les reco internationales. <i>Note : ce positionnement de l'ECUS est spécifiquement présenté dans la partie 8.2.1.</i> - Dans la fig 1 le mélange d'une classification probabiliste (LIRADS) et d'une classification en catégorie (EASL) conduit à des inexactitudes. Ainsi parmi les nodules LR2 il y a 7 à 12% de CHC. Il est donc dangereux de les qualifier dans le graphique de « bénins ». <i>Note : pour éviter toute ambiguïté, seules les qualifications LI-RADS ont été reprises en évoquant l'identification d'une lésion « certainement (LR-1) ou probablement (LR-2) bénigne » à la figure 1.</i> - Situation particulière au CHC qui n'est pas envisagée et doit l'être absolument car c'est un des intérêts organisationnel et de rapidité de prise en charge majeur : La fonction de tri par une pré caractérisation immédiate par ECUS des nodules suspects incertain découverts lors du dépistage : - Dépistage CHC = échographie semestrielle (reco internationales) - Performance de l'échographie dans cette indication = 45% pour les CHC de moins de 5cm (PMID: 29425931) - Devant la découverte d'un nodule franchement suspect attitude = IRM (idéal mais délai) ou CT - Devant la découverte d'un possible nodule suspect (exploration foie de cirrhose difficile) : Réalisation d'une ECUS dans le même temps : Si Aspect typique ou renforcement de suspicion (hypervascularisation) accélérer l'accès à l'IRM. Si Aspect non suspect. attitude classique avec recours à IRM ou CT dans les délais possible, voir attitude de suivi à 3 mois si aspect rassurant. <i>Note : ces remarques ont été reprises dans la partie 8.2.2 ainsi qu'en perspective de ce rapport.</i>

CNPHGE	Oui	La place de la biopsie hépatique n'est plus réservée qu'aux tumeurs sur foie non cirrhotique. Le chapitre 7 du TNCD dédié au carcinome hépatocellulaire et actualisé le 28/09/2023 recommande page 4 que « la preuve histologique doit être la référence pour le diagnostic de CHC, sauf en cas de contre-indication à une biopsie per-cutanée. Étant donné que plusieurs options thérapeutiques, y compris à visée curative, sont désormais disponibles, le recours systématique aux critères non invasifs expose au risque d'erreur diagnostique, en particulier pour les nodules de moins de 3 cm de diamètre (Compagnon, Grandadam et al. 2008). Des études indiquent par ailleurs que des cholangiocarcinomes intra-hépatiques (y compris pour des tailles de 2,0 à 3,5 cm) - qui partagent les principaux facteurs de risque de CHC - peuvent avoir une cinétique de rehaussement identique à celle des CHC aussi bien en TDM (Mendiratta-Lala, Park et al. 2016) qu'en IRM (Huang, Wu et al. 2016). Le diagnostic des petits nodules découverts lors de la surveillance des cirrhoses par échographie est souvent difficile ; la sensibilité des critères non invasifs est faible pour les tumeurs de moins de 10 mm (Lee, Lee et al. 2015) pour lesquelles le diagnostic de CHC ne peut être affirmé que dans environ un tiers des cas (Trinchet, Chaffaut et al. 2011)». Les recommandations de l'AFEF sur la prise en charge du CHC, en cours de finalisation et qui seront présentées au congrès 2024 seront alignées avec le TNCD. Il sera recommandé de confirmer le diagnostic de CHC par une analyse histologique aussi souvent que possible, sans retarder la présentation en RCP en cas de CHC typique en imagerie. Aussi, l'importance de la biopsie pourrait être plus clairement exprimée dans le rationnel, car prendre en compte ces éléments semble important évaluer pour la place d'une 3eme modalité d'imagerie avant une biopsie. <u>Note</u> : cette remarque a été rapportée dans le contexte du rapport.
CNPath	Non	
CNP MEM	Non	

Intérêt diagnostique de l'ECUS

2	Avez-vous des commentaires à apporter au sujet de l'évaluation de l'intérêt diagnostique de l'ECUS ?	
G4	Non	
CNPHGE	Oui	Même remarque que précédemment. Même si la PBH est un moyen diagnostique invasif, comportant des risques, et possiblement imparfait, la preuve histologique devrait être la référence pour le diagnostic de CHC. L'évaluation de la place d'une autre technique non invasive doit prendre en compte cette évolution de pratique, limitant le diagnostic non invasif du CHC aux contre-indications ou difficultés techniques de la biopsie. <i><u>Note</u> : cette remarque a été rapportée dans le contexte du rapport ainsi qu'en partie 3.5.2.1.</i>
CNPath	Non	
CNP MEM	Non	

Sécurité de l'ECUS

3	Avez-vous des commentaires à apporter à la partie du rapport évaluant la sécurité de l'ECUS ?
G4	Non
CNPHGE	Non
CNPath	-
CNP MEM	Non

Enjeux organisationnels liés à l'ECUS

4	Avez-vous des commentaires à apporter à l'évaluation des enjeux organisationnels liés à l'ECUS ?	
G4	Oui	- Il n'est pas réellement répondu à la question car l'ECUS n'est envisagée que comme examen de caractérisation de 1ère ligne fait séparément de la découverte du nodule suspect et non en amont ce qui constitue sa place principale. Cf commentaire ci-dessus Le rôle de tri d'amont d'ECUS lors d'une pré caractérisation permet de ne pas perdre de temps en cas de suspicion forte et inversement de ne pas surbooker une IRM en cas de faible suspicion. Ce rôle de pré caractérisation est fondamental dans la prise en charge du CHC précoce et doit être positionné dans les reco.
CNPHGE	Non	
CNPath	Non	
CNP MEM	Oui	La durée moyenne d'un examen ECUS est similaire au temps estimé à la réalisation des examens pratiqués par les manipulateurs diplômés d'un DIU d'échographie d'acquisition exerçant dans le cadre des protocoles de coopérations nationales. Les manipulateurs sont habilités à l'injection de médicaments pharmaceutiques, aux réglages de l'échographe et à la détection des lésions hépatiques. Le développement de leur implication à l'ECUS permettrait une diffusion, une accessibilité de la pratique sur tout le territoire et ainsi en faciliter le partage .

Préférences et attentes des patients

5	Avez-vous des commentaires à apporter au sujet des préférences et attentes des patients ?	
G4	Non	
CNPHGE	Non	
CNPath		Sans opinion
CNP MEM	Oui	L'observance des patients peut être insuffisante dans la durée sur des modalités plus anxiogène, plus contraignantes comme la magnéto protection L'enquête d'opinion exprimant leur hiérarchie de préférences semble converger vers l'ECUS et une adhésion thérapeutique pérenne.

Conditions de réalisation de l'ECUS

6	Avez-vous des commentaires à apporter à la partie consacrée aux conditions de réalisation de l'ECUS ?	
G4	Non	
CNPHGE	Non	
CNPath		Sans opinion
CNP MEM	Oui	La diffusion de l'ECUS sur tout le territoire pourrait être renforcée par le renforcement et le développement des actions de formation théorique et pratique des manipulateurs titulaires du DIU d'échographie d'acquisition et répondre efficacement à l'évolution technique médicale en échographie L'ECUS peut être acquis par un binôme médecin /manipulateur mais également avec un renfort de sa formation un binôme manipulateur/manipulateur formé à l'échographie et optimiser : le temps médical nécessaire à l'interprétation ainsi que la pertinence de l'acquisition d' un module spécifique contraste de l'échographe.

Positions professionnelles publiées et recueillies

7	Avez-vous des commentaires à apporter aux positions professionnelles publiées ou à celles recueillies auprès des experts consultés ?	
<i>G4</i>	Oui	Seul les reco européennes et américaine (USA) sont citées. Il pourrait être précisé que l'ECUS est recommandée dans cette indication dans toutes les reco asiatiques
<i>CNPHGE</i>	Non	
<i>CNPath</i>	Non	
<i>CNP MEM</i>	Non	

Conclusions provisoires

8	Avez-vous des commentaires à apporter aux conclusions provisoires formulées ?	
<i>G4</i>	Oui	- Manque l'indication de precaracterisation immédiate lors de la decouverte d'un nodule douteux en échographie permettant un tri des nodules en fonction de la suspicion de CHC et ainsi un gain de temps de prise en charge et une organisation de l'usage des examens en coupe notamment de l'IRM (cf commentaires précédents)
<i>CNPHGE</i>	Non	
<i>CNPath</i>	Non	
<i>CNP MEM</i>	Non	

9	Avez-vous des commentaires à apporter aux perspectives formulées ?	
<i>G4</i>	Non	
<i>CNPHGE</i>	Non	
<i>CNPath</i>	Non	
<i>CNP MEM</i>	Oui	la formation initiale du DIU d'échographie d'acquisition inclue une formation théorique et pratique (40 supervisions d'examens /actes). Les protocoles nationaux de coopération prévoient la possibilité d'accéder pour les manipulateurs à des actions de formation théorique et pratique complémentaire à la formation initiale Une formation complémentaire théorique associée à un nombre de supervisions d'examens à déterminer, identifiée et reproductible pourrait conforter la pratique de l'ECUS sur tout le territoire national, des secteurs public et privé. La profession de manipulateur par son expertise en échographie, sa maturité pluridisciplinaire pourrait conforter en collaboration avec les équipes médicales le nombre, et la disponibilité des opérateurs d'ECUS.

Observations générales

10	Avez-vous d'autres remarques générales à exprimer ?	
<i>G4</i>	Non	
<i>CNPHGE</i>	Non	
<i>CNPath</i>	Non	
<i>CNP MEM</i>	Non	

B/ Opinions émises par les associations de patients et usagers consultées

• Trois associations ont été consultées (cf. 2.2.2 ; Transhépate (fédération des malades et transplantés hépatiques), SOS hépatites (fédération hépatites et maladies du foie), France Assos Santé). Transhépate et France Assos Santé n'ont pas répondu à cette sollicitation, ayant été convenu, après plusieurs relances et après une prolongation de la période de consultation prévue, qu'une non-réponse sous-tendait une absence de commentaire à transmettre à la HAS.

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 ?
SOS hépatites	Oui Le réseau SOS hépatites & maladies du foie remercie la HAS de l'associer, ainsi que d'autres associations de patients et d'usagers du système de santé, à cette évaluation sur la place de l'échographie de contraste lors de suspicion de carcinome hépatocellulaire (CHC) chez un adulte à haut risque (cirrhose, VHB, antécédent de CHC), dans une dynamique internationale marquée par une augmentation de la prévalence des maladies chroniques du foie pouvant s'accompagner de nodules, ce qui rend l'amélioration de la fiabilité de leur caractérisation d'autant plus importante. Cependant, l'avis des patients experts sur un sujet aussi technique et spécialisé est difficile. C'est parce que notre réseau a la chance de compter parmi ses administrateurs un professionnel spécialiste à la retraite, que nous avons l'opportunité de rédiger nos remarques dans l'intérêt des patients.

Intérêt diagnostique de l'ECUS

2	Avez-vous des commentaires à apporter au sujet de l'évaluation de l'intérêt diagnostique de l'ECUS ?
SOS hépatites	Oui Dans la mesure où l'ECUS peut être prise en défaut en 2e ligne, cet algorithme semble judicieux et adapté. En effet, des patients étiquetés à tort CHC risquent d'être traités et inversement des patients avec CHC non diagnostiqués ont une perte de chance. En ce qui concerne l'examen de 2e ligne, il faut aussi tenir compte des potentialités locales.

Sécurité de l'ECUS

3	Avez-vous des commentaires à apporter à la partie du rapport évaluant la sécurité de l'ECUS ?
SOS hépatites	Oui Du fait de la bonne tolérance et du faible pourcentage d'effets secondaires graves, l'ECUS peut être utilisée de manière aisée avec les conditions de sécurité préconisées et en respectant les contre-indications citées. Les patients avec comorbidités cardiopulmonaires importantes ou allergies sévères doivent être monitorés en milieu sécurisé.

Enjeux organisationnels liés à l'ECUS

4	Avez-vous des commentaires à apporter à l'évaluation des enjeux organisationnels liés à l'ECUS ?
---	--

SOS hépatites	Oui	Le parcours du patient est souvent difficile surtout si les opérateurs sont différents. Pour éviter un temps d'attente important entre les examens de 1ère et 2e ligne, il serait très judicieux que le rendez-vous de l'ECUS soit pris et consigné sur le compte-rendu de scanner ou de l'IRM par le service de radiologie ayant porté l'indication.
--------------------------	-----	--

Préférences et attentes des patients

5	Avez-vous des commentaires à apporter au sujet des préférences et attentes des patients ?	
SOS hépatites	Oui	Les patients réalisent les examens demandés par le médecin. Nous confirmons ne pas disposer de données associatives sur les préférences des patients en matière de modalités de caractérisation des nodules sur cirrhose. L'ECUS doit avoir un espace important en cas de contre-indication ou de risques importants du scanner et de l'IRM (insuffisance rénale, pacemaker, prothèses métalliques, claustrophobie, agitation, etc.) Elle doit donc être utilisée en 1ère ligne si contre-indication des deux examens ou en 2e ligne en complément de l'examen non contre-indiqué.

Conditions de réalisation de l'ECUS

6	Avez-vous des commentaires à apporter à la partie consacrée aux conditions de réalisation de l'ECUS ?	
SOS hépatites	Non	

Positions professionnelles publiées et recueillies

7	Avez-vous des commentaires à apporter aux positions professionnelles publiées ou à celles recueillies auprès des experts consultés ?	
SOS hépatites	Oui	L'ECUS est un examen qui a sa place dans l'arsenal diagnostique du CHC chez les patients à haut risque. Mais celle-ci doit respecter un certain nombre de critères, pratiquée : - de préférence en 2e ligne (impossibilité d'explorer l'ensemble du foie) - par un professionnel qualifié - dans des conditions de sécurité optimales Cette technique a ses limites, avec un manque de sensibilité et de spécificité, qui en font un outil complémentaire mais pas toujours déterminant. L'avis de la RCP est important dans les cas litigieux.

Conclusions provisoires

8	Avez-vous des commentaires à apporter aux conclusions provisoires formulées ?	
SOS hépatites	Non	
9	Avez-vous des commentaires à apporter aux perspectives formulées ?	
SOS hépatites	Oui	Voir ci-dessus.

Observations générales

10	Avez-vous d'autres remarques générales à exprimer ?
SOS hépatites	Oui Voir ci-dessus.

Références bibliographiques

1. 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
2. Haute Autorité de Santé. Indications de l'échographie de contraste lors de suspicion de tumeur hépatique bénigne chez l'adulte sans cirrhose ni cancer. Saint-Denis La Plaine; 2023. https://www.has-sante.fr/cms/p_3215918/fr/indications-de-l-echographie-de-contraste-lors-de-suspicion-de-tumeur-hepatique-benigne-chez-l-adulte-sans-cirrhose-ni-cancer
3. Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie. Livre blanc de l'hépatogastroentérologie. Etat des lieux et chiffres clés. Paris: CNPHG; 2020. <https://www.cnp-hge.fr/>
4. Assurance Maladie. La cirrhose du foie : définition et causes [En ligne] 2023. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cirrhose-foie/cirrhose-foie-definition-causes>
5. Société française d'hépatologie. La cirrhose [En ligne] 2023. <https://afef.asso.fr/cirrhose/>
6. Ganne-Carrié N. Cirrhose [dossier]. Rev Prat 2017;67:725-30.
7. Association française de l'étude du foie, De Lédighen V. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. Paris: AFEF; 2020. <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>
8. Collège des universitaires (CDU) français d'hépatogastro entérologie (HGE). Les objectifs de connaissance en hépatogastro-entérologie pour le deuxième cycle des études médicales. Document source national (DSN) de la CDU-HGE. Paris: CDU HGE; 2022. <https://www.snfge.org/content/document-source-national-dsn-de-la-cdu-hge>
9. 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, Uhry Z. 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>
10. Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11(12):737-49. <https://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.151>
11. Trinchet JC, Ziol M. Diagnostic des nodules sur cirrhose. Quel est la place de la biopsie ? Post'U 2012;191-200.
12. 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 2023. <https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>
13. 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.
14. 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. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy510>
15. Collégiale des universitaires en Hépatogastro-entérologie. Item 301 - UE9 - Tumeurs du foie, primitives et secondaires. Dans: Hépatogastro entérologie. Chirurgie digestive. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. p. 353-68.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
17. 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. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.29913>
18. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11(4):317-70. <https://dx.doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>
19. Ganne-Carié N. Comment améliorer le dépistage de l'hépatocarcinome ? Post'U 2017:191.
20. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2019;380(15):1450-62. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1713263>
21. Pariente A. Cirrhose et complications. Rev Prat 2018;68:e-135- e-47.

22. 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.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.01.025>
23. 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.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.05.040>
24. Fron C, Blanc JF. Carcinome hépatocellulaire. *Encyclop Méd Chir Traité de Médecine Akos* 2017;4-0400.
25. Cassinotto C. Diagnostic du carcinome hépatocellulaire : apport de l'imagerie. *Encyclop Méd Chir Hépatologie* 2017;7-038-A-18.
26. Fares N, Peron JM. Epidémiologie, histoire naturelle, et facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire. *Rev Prat* 2013;63(2):216-7, 20-2.
27. Cartier V, Aubé C. Imagerie digestive : pièges et astuces - diagnostic du petit CHC. *J Radiol Diagn Intervent* 2013;94:708-23.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.03.007>
28. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, Ayuso C. Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology* 2011;54(6):2238-44.
<https://dx.doi.org/10.1002/hep.24670>
29. 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.
30. 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.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030>
31. Lee DH, Lee JM. Primary malignant tumours in the non-cirrhotic liver. *Eur J Radiol* 2017;95:349-61.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.030>
32. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014;383(9935):2168-79.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61903-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61903-0)
33. Luciani A, Alice O, Zegai B, Djabbari M, Anglade MC, Rahmouni A, *et al.* Nodules sur foie de cirrhose: quelle imagerie? Pourquoi? Comment? *J Radiol* 2007;88(7-8 Pt 2):1073-90.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363\(07\)89920-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363(07)89920-3)
34. Haute Autorité de Santé. Surveillance des malades atteints de cirrose non compliquée et prévention primaire des complications [argumentaire]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/surveillance_cirrhose_-_argumentaire.pdf
35. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, *et al.* Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54(6):1987-97.
<https://dx.doi.org/10.1002/hep.24545>
36. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J Hepatol* 2014;61(3):589-93.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.046>
37. Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence. Rapport d'évaluation du SMR, de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique des produits de contraste à base de gadolinium administrés par voie intraveineuse du 25 juillet 2018. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-09/gadolinium_pic_ri_reeval_rapport_annexe.pdf
38. Haute Autorité de Santé, Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer primitif du foie. ALD 30. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
<https://www.e-cancer.fr/content/download/95938/1021348/file/GUIALDFOIE10.pdf>
39. Haute Autorité de Santé. Surveillance des malades atteints de cirrose non compliquée et prévention primaire des complications [recommandations]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/surveillance_cirrhose_-_recommandations_2008_02_13_17_41_31_104.pdf
40. Haute Autorité de Santé. Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prise_en_charge_des_complications_des_cirrhoses_-_recommandations_2007_12_21_16_27_7_579.pdf
41. American College of Radiology. TDM/IRM LI RADS® v2018 CORE [En ligne] 2018.
<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/Translations/LI-RADS-2018-CT-MRI-Core-French.pdf?la=en>
42. 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.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.07.018>
43. American College of Radiology. Liver lesion—initial characterization. ACR Appropriateness Criteria® [En ligne] 2014.
<https://acsearch.acr.org/docs/69472/Narrative/>
44. Société Française de Radiologie, Société française de médecine nucléaire, Haute Autorité de Santé, Haute Autorité de sûreté nucléaire. Cirrhose - diagnostic d'un nodule. Dans: Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. Référentiel de bonnes pratiques à l'usage des médecins qui sont amenés à demander ou à réaliser des examens d'imagerie médicale 2013.
45. 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.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2017.12.014>

46. Corwin MT, Lee AY, Fananapazir G, Loehfelm TW, Sarkar S, Sirlin CB. Nonstandardized Terminology to Describe Focal Liver Lesions in Patients at Risk for Hepatocellular Carcinoma: Implications Regarding Clinical Communication. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210(1):85-90.

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

47. 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.

48. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit. Sonovue. London: EMA; 2018.

49. 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

50. Précetti S, Vullierme MP, Vilgrain V. Échographie de contraste et pathologie hépatique [En ligne] 2007.

<http://hepatoweb.com/congres/beaujon2007/Vilgrain.pdf>

51. 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. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-123931>

52. 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>

53. 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.

<https://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325499>

54. Wilson SR, Burns PN, Kono Y. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver masses: A success story. *Ultrasound Med Biol* 2020;46(5):1059-70.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.12.021>

55. Battaglia V, Cervelli R. Liver investigations: Updating on US technique and contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Eur J Radiol* 2017;96:65-73.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.029>

56. Chiorean L, Tana C, Braden B, Caraianni 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 Princ Pract* 2016;25(5):399-407.

<https://dx.doi.org/10.1159/000447670>

57. Vilgrain V, Ronot M. Imagerie des tumeurs bénignes hépatocellulaires. *Hépatogastro* 2015;22:739-45.

58. Strobel D, Jung EM, Ziesch M, Praktiknjo M, Link A, Dietrich CF, *et al.* Real-life assessment of standardized contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS algorithms (CEUS LI-RADS®/ESCUAP) in hepatic nodules in cirrhotic patients-a prospective multicenter study. *Eur Radiol* 2021;31:7614-25.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-07872-3>

59. Piscaglia F, Wilson SR, Lyshchik A, Cosgrove D, Dietrich CF, Jang HJ, *et al.* American College of Radiology Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS) for the diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a pictorial essay. *Ultraschall Med* 2017;38(3):320-4.

<https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-124661>

60. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria® Liver Lesion-Initial Characterization. Reston: ACR; 2020.

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

61. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sheron N. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69(3):718-35.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.011>

62. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol* 2020;72(2):250-61.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.025>

63. Runggay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J, *et al.* Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol* 2022;77(6):1598-606.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.021>

64. 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

65. 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

66. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, Koffel JB. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39.

<https://dx.doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

67. Gates M, Gates A, Pieper D, Fernandes RM, Tricco AC, Moher D, *et al.* Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. *BMJ* 2022;378:e070849.

<https://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-070849>

68. Pollock M, Fernandes RM, Becker LA, Pieper D, Hartling L. Overviews of reviews. Dans: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). London: Cochrane; 2022.

69. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.

<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>

70. Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, *et al.* ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* 2016;69:225-34.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.06.005>

71. Fraquelli M, Nadarevic T, Colli A, Manzotti C, Giljaca V, Miletic D, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2022;9(9):CD013483.

<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013483.pub2>

72. Li J, Yang L, Ma L, Lu Q, Luo Y. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system (CEUS LI-RADS) for differentiating between hepatocellular carcinoma and other hepatic malignancies in high-risk patients: A meta-analysis. *Ultraschall Med* 2021;42(2):187-93.

<https://dx.doi.org/10.1055/a-1309-1568>

73. Li L, Hu Y, Han J, Li Q, Peng C, Zhou J. Clinical application of liver imaging reporting and data system for characterizing liver neoplasms: A meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(2).

<https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11020323>

74. Peng J, Zhang T, Wang H, Ma X. The value of contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Ultrasound Med* 2022;41(6):1537-47.

<https://dx.doi.org/10.1002/jum.15837>

75. Qin Z, Zhou Y, Ding J, Wen J, Chen Y, Zhou H, Jing X. Risk stratification for hepatocellular carcinoma of contrast-enhanced ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) and the diagnostic performance of LR-5 and LR-M: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 2022;77(4):e280-e6.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2022.01.041>

76. Shin J, Lee S, Bae H, Chung YE, Choi JY, Huh YM, Park MS. Contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system for diagnosing hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Liver Int* 2020;40(10):2345-52.

<https://dx.doi.org/10.1111/liv.14617>

77. Son JH, Choi SH, Kim SY, Lee SJ, Park SH, Kim KW, *et al.* Accuracy of contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020;14(6):1104-13.

<https://dx.doi.org/10.1007/s12072-020-10102-5>

78. Zhou Y, Qin Z, Ding J, Zhao L, Chen Y, Wang F, Jing X. Risk Stratification and Distribution of Hepatocellular Carcinomas in CEUS and CT/MRI LI-RADS: A Meta-Analysis. *Front Oncol* 2022;12:873913.

<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.873913>

79. Bougioukas KI, Vounzoulaki E, Mantsiou CD, Savvides ED, Karakosta C, Diakonidis T, *et al.* Methods for depicting overlap in overviews of systematic reviews:

An introduction to static tabular and graphical displays. *J Clin Epidemiol* 2021;132:34-45.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.12.004>

80. Pérez-Bracchiglione J, Meza N, Bangdiwala SI, Niño de Guzmán E, Urrútia G, Bonfill X, Madrid E. Graphical representation of overlap for overviews: GROOVE tool. *Res Synth Methods* 2022;13(3):381-8.

<https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1557>

81. Lunney C, Pieper D, Thabet P, Kanji S. Managing overlap of primary study results across systematic reviews: practical considerations for authors of overviews of reviews. *BMC Med Res Methodol* 2021;21(1):140.

<https://dx.doi.org/10.1186/s12874-021-01269-y>

82. van der Pol CB, McInnes MDF, Salameh JP, Levis B, Chernyak V, Sirlin CB, *et al.* CT/MRI and CEUS LI-RADS Major Features Association with Hepatocellular Carcinoma: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Radiology* 2022;302(2):326-35.

<https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2021211244>

83. Sporea I, Săndulescu DL, Şirli R, Popescu A, Danilă 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/10.15403/jgld-180>

84. Tugwell P, Welch VA, Karunanathan S, Maxwell LJ, Akl EA, Avey MT, *et al.* When to replicate systematic reviews of interventions: consensus checklist. *BMJ* 2020;370:m2864.

<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2864>

85. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, *et al.* Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: The PRISMA-DTA statement. *JAMA* 2018;319(4):388-96.

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

86. Salameh JP, Bossuyt PM, McGrath TA, Thombs 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.

<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2632>

87. Flemming E, Cumpston M, Arevalo-Rodriguez I, Chandler J, Deeks JJ. Planning a Cochrane Review of diagnostic test accuracy. Draft version (13 May 2022) Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022.

<https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

88. Deeks JJ, Bossuyt PM. Evaluating medical tests. Draft version (13 May 2022). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022.

<https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

89. Bossuyt PM. Understanding the design of test accuracy studies. Draft version (13 May 2022) Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022.

90. Deeks JJ, Takwoingi Y, Macaskill P, Bossuyt PM. Understanding test accuracy measures Draft version (13 May 2022). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022. <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

91. Leeflang MM, Davenport C, Bossuyt PM. Defining the review question. Draft version (13 May 2022). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022. <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

92. Spijker R, Dinnes J, Glanville J, Eisinga A. Searching for and selecting studies. Draft version (13 May 2022). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022. <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

93. Dinnes J, Deeks JJ, Leeflang MM, Li T. Collecting data. Draft version (13 May 2022). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022. <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

94. Reitsma JB, Rutjes A, Whiting P, Yang B, Leeflang MM, Bossuyt PM, Deeks JJ. Assessing risk of bias and applicability. Draft version (13 May 2022). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022. <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

95. Macaskill P, Takwoingi Y, Deeks JJ, Gatsonis C. Understanding meta-analysis Draft version (13 May 2022). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022. <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

96. Takwoingi Y, Dendukuri N, Schiller I, Rücker G, Jones HE, Partlett C, Macaskill P. Undertaking meta-analysis. Draft version (13 May 2022). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022. <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

97. Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y. Presenting findings. Draft version (13 May 2022). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022. <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

98. Leeflang MM, Steingart KR, Scholten RJ, Davenport C. Drawing conclusions. Draft version (13 May 2022). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. London: Cochrane; 2022. <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

99. Whiting P, Davenport C. Writing a plain language summary. Draft version (13 May 2022). Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, ed. *Cochrane*

Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. London: Cochrane; 2022.

<https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

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

101. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>

102. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, *et al.* GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64(12):1283-93. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>

103. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):407-15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>

104. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, *et al.* GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol* 2016;76:89-98. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.032>

105. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, *et al.* GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol* 2020;122:129-41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.12.020>

106. Schünemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, Steingart KR, Leeflang M, Murad MH, *et al.* GRADE guidelines: 21 part 2. Test accuracy: inconsistency, imprecision, publication bias, and other domains for rating the certainty of evidence and presenting it in evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2020;122:142-52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.12.021>

107. 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

108. Cannella R, Burgio MD, Sartoris R, Gregory J, Vilgrain V, Ronot M. Adherence to LI-RADS and EASL high-risk population criteria: a systematic review. *Hepatology* 2023. <https://dx.doi.org/10.1097/hep.0000000000000321>

109. 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

110. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L. The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *J Clin Epidemiol* 2005;58(9):882-93.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.01.016>
111. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Khan L, Guindi M, Sherman M. Optimization of imaging diagnosis of 1-2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *J Hepatol* 2011;54(4):723-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.025>
112. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Yazdi LK, Guindi M, Sherman M. Indeterminate 1-2-cm nodules found on hepatocellular carcinoma surveillance: biopsy for all, some, or none? *Hepatology* 2011;54(6):2048-54.
<https://dx.doi.org/10.1002/hep.24638>
113. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, Camaggi V, Vidili G, Pini P, Bolondi L. The impact of vascular and nonvascular findings on the noninvasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma based on the EASL and AASLD criteria. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):599-609.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.654>
114. Piscaglia F, Leoni S, Cabibbo G, Borghi A, Imbriaco G, Golfieri R, Bolondi L. Cost analysis of recall strategies for non-invasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010;42(10):729-34.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.03.003>
115. Zhou Y, Ding J, Qin Z, Long L, Zhang X, Wang F, et al. Combination of CT/MRI LI-RADS with CEUS can improve the diagnostic performance for HCCs. *Eur J Radiol* 2022;149:110199.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110199>
116. Ding J, Long L, Zhang X, Chen C, Zhou H, Zhou Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound LI-RADS 2017: comparison with CT/MRI LI-RADS. *Eur Radiol* 2020.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-07159-z>
117. Kang HJ, Lee JM, Yoon JH, Han JK. Role of contrast-enhanced ultrasound as a second-line diagnostic modality in noninvasive diagnostic algorithms for hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol* 2021;22(3):354-65.
<https://dx.doi.org/10.3348/kjr.2020.0973>
118. Kang HJ, Kim JH, Joo I, Han JK. Additional value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) on arterial phase non-hyperenhancement observations (≥ 2 cm) of CT/MRI for high-risk patients: focusing on the CT/MRI LI-RADS categories LR-3 and LR-4. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45(1):55-63.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-019-02132-x>
119. Aube C, Oberti F, Lonjon J, Pageaux G, Seror O, N'Kontchou G, et al. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int* 2017;37(10):1515-25.
<https://dx.doi.org/10.1111/liv.13429>
120. Manini MA, Sangiovanni A, Fornari F, Piscaglia F, Biolato M, Fanigliulo L, et al. Clinical and economical impact of 2010 AASLD guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;60(5):995-1001.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.006>
121. Granito A, Galassi M, Piscaglia F, Romanini L, Lucidi V, Renzulli M, et al. Impact of gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance on the non-invasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(3):355-63.
<http://dx.doi.org/10.1111/apt.12166>
122. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59(5):638-44.
<https://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.187286>
123. 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.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1872-034X.2007.00269.x>
124. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47(1):97-104.
<https://dx.doi.org/10.1002/hep.21966>
125. Pompili M, Riccardi L, Semeraro S, Orefice R, Elia F, Barbaro B, et al. Contrast-enhanced ultrasound assessment of arterial vascularization of small nodules arising in the cirrhotic liver. *Dig Liver Dis* 2008;40(3):206-15.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2007.10.006>
126. 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
127. Paisant A, Vilgrain V, Riou J, Oberti F, Sutter O, Laurent V, et al. Comparison of extracellular and hepatobiliary MR contrast agents for the diagnosis of small HCCs. *J Hepatol* 2020;72(5):937-45.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.12.011>
128. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162(10):697-711.
<https://dx.doi.org/10.7326/m14-2509>
129. Nadarevic T, Colli A, Giljaca V, Fraquelli M, Casazza G, Manzotti C, et al. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. The Cochrane database of systematic reviews 2022;5(5):CD014798.
<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014798.pub2>
130. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67(1):401-21.
<https://dx.doi.org/10.1002/hep.29487>
131. Kierans AS, Kang SK, Rosenkrantz AB. The diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced MR imaging for detection of small hepatocellular

carcinoma measuring up to 2 cm: A Meta-Analysis. *Radiology* 2016;278(1):82-94.

<https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015150177>

132. Guo J, Seo Y, Ren S, Hong S, Lee D, Kim S, Jiang Y. Diagnostic performance of contrast-enhanced multidetector computed tomography and gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a meta-analysis. *Abdominal Radiol* 2016;41(10):1960-72.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-016-0807-7>

133. Li J, Wang J, Lei L, Yuan G, He S. The diagnostic performance of gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies. *Eur Radiol* 2019;29(12):6519-28.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06294-6>

134. Ye F, Liu J, Ouyang H. Gadolinium Ethoxybenzyl Diethylenetriamine Pentaacetic Acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging and multidetector-row computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(32):e1157.

<https://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000001157>

135. Colli A, Nadarevic T, Miletic D, Giljaca V, Fraquelli M, Štimac D, Casazza G. Abdominal ultrasound and alpha-fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2021;4(4):CD013346.

<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013346.pub2>

136. Cannella R, Zins M, Brancatelli G. ESR Essentials: diagnosis of hepatocellular carcinoma-practice recommendations by ESGAR. *Eur Radiol* 2024.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-024-10606-w>

137. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, *et al.* AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2023;78(6):1922-65.

<https://dx.doi.org/10.1097/hep.0000000000000466>

138. 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>

139. 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.

<https://dx.doi.org/10.3310/hta17160>

140. 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

141. 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>

142. 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

143. Li D, Zhang R, Lan H, Chen M, Huang Z, Zhao H, *et al.* A retrospective study on adverse events of intravenous administration of sulfur hexafluoride microbubbles in abdominal and superficial applications in 83,778 patients. *Insights Imaging* 2024;15(1):65.

<https://dx.doi.org/10.1186/s13244-024-01632-9>

144. Li Q, Yang K, Ji Y, Liu H, Fei X, Zhang Y, *et al.* Safety analysis of adverse events of ultrasound contrast agent Lumason/SonoVue in 49,100 patients. *Ultrasound Med Biol* 2023;49(2):454-9.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.09.014>

145. Tang J, Xi X, Wang S, Li G, Sun M, Zhang B. Prolonged heterogeneous liver enhancement accompanied by abdominal symptoms after sonographic contrast agent injection: a cross-sectional study. *Quantitative Imaging Med Surg* 2023;13(5):3150-60.

<https://dx.doi.org/10.21037/qims-22-1035>

146. 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;33(2):988-95.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-022-09108-4>

147. 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. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46(10):4647-59.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-021-03010-1>

148. Hu C, Feng Y, Huang P, Jin J. Adverse reactions after the use of SonoVue contrast agent: Characteristics and nursing care experience. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(44):e17745.

<https://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000017745>

149. 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.

<https://dx.doi.org/10.7863/ultra.15.11075>

150. Levano JA, Jimenez MA, Laiseca A, Vives R. Anaphylactic shock due to SonoVue. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108(3):208-9.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2011.12.011>

151. Solivetti FM, Elia F, Musicco F, Bonagura AC, Di Leo N, Iera J, Drudi F. Anaphylactic shock induced by sulphur hexafluoride in an individual with no history of heart

disease: case report and literature review. *Ultraschall Med* 2012;33(6):597-8.

<https://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1313141>

152. Piscaglia F, Bolondi L. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006;32(9):1369-75.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031>

153. ACR Committee on Drugs and Contrast Media, American College of Radiology. ACR Manual on contrast media. Reston: ACR; 2022.

https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf

154. 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>

155. 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.

<https://dx.doi.org/10.1097/ruq.0000000000000514>

156. Italian Society of Ultrasound in Medicine and Biology, Vidili G, De Sio I, D'Onofrio M, Mirk P, Bertolotto M, Schiavone C. 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.

<https://dx.doi.org/10.1007/s40477-018-0343-0>

157. 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.

158. 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>

159. 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>

160. 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

161. 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

162. 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>

163. 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

164. 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>

165. 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>

166. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Association française pour l'étude du Foie, Bedossa P, Cherqui D, Degos F, Denninger MH, Jacquemin E. 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

167. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49(3):1017-44.

<https://dx.doi.org/10.1002/hep.22742>

168. 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

169. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, Lleo A. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019;25(40):6041-52.

<https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6041>

170. 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.

<https://dx.doi.org/10.5152/dir.2018.17525>

171. Sparchez Z, Mocan T. Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2018;10(7):452-61.

<https://dx.doi.org/10.4254/wjh.v10.i7.452>

172. Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med* 2017;377(8):756-68.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1610570>
173. Mueller M, Kratzer W, Oeztuerk S, Wilhelm M, Mason RA, Mao R, Haenle MM. Percutaneous ultrasonographically guided liver punctures: an analysis of 1961 patients over a period of ten years. *BMC Gastroenterol* 2012;12:173.
<https://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-12-173>
174. 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.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.carj.2011.09.004>
175. 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.
<https://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318187754c>
176. 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.
<https://dx.doi.org/10.1136/gut.36.3.437>
177. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344(7):495-500.
<https://dx.doi.org/10.1056/nejm200102153440706>
178. Correas JM, Claudon M, Lefèvre F, Hélénon O, Cattin F, Vilgrain V. Les produits de contraste en échographie. *J Radiol* 2000;81:423-32.
179. 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.
<https://dx.doi.org/10.1097/ruq.0000000000000375>
180. 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.
<https://dx.doi.org/10.7863/jum.2007.26.12.1703>
181. 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/10.1186/1756-0500-7-199>
182. 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.
<https://dx.doi.org/10.1177/1742271x14562995>
183. Tang A, Abukasm K, Moura Cunha G, Song B, Wang J, Wagner M, *et al.* Imaging of hepatocellular carcinoma: a pilot international survey. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46(1):205-15.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-020-02598-0>
184. 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-delaiss-rdv-IRM-2013.pdf>
185. 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-delaiss-dattente-les-chiffres-2018/>
186. 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-delaiss-dattente-les-chiffres-2018/>
187. 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. Gérer 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
188. 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>
189. 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>
190. 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.
<https://dx.doi.org/10.1097/ruq.0000000000000515>
191. 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.
<https://dx.doi.org/10.1017/s0266462315000239>
192. 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.
<https://doi.org/10.1016/j.radi.2014.12.004>
193. 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.
<https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2016160476>
194. 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;28(3):780-7.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.radi.2022.02.010>

195. 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>

196. 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>

197. 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.

198. 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

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? J Imagerie Diagn Intervent 2018;1(4):221-4. <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2018.06.001>

203. Aubé C, Association française de formation en hépato-gastro-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/

204. Ronot M, Lagadec M, Vilgrain V. Nodule hépatique de découverte fortuite. Rev Prat Méd Gen 2014;28(920):326-7.

205. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363\(07\)89922-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363(07)89922-7)

206. Association Française pour l'étude du Foie (AFEF), Blanc JF, Debailon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige VB. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). Dans: Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), ed. Thésaurus national de Cancérologie digestive. Paris: SNFG; 2021. https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap_07-chc_2021-06-03.pdf

207. Société française d'hépatologie, Blanc JF, Neuzillet C. Prise en charge des cholangiocarcinomes intrahépatiques et périhiliaires. Paris: AFEF; 2022. <https://methods.cochrane.org/sdt/handbook-dta-reviews>

208. Association française de la maladie du foie. Prise en charge de la maladie du foie liée à l'alcool. Paris: AFEF; 2021. https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2021/01/AFEF_Prise-en-charge-de-la-maladie-du-foie-liee-a-lalcool.pdf

209. Association française pour l'étude du foie. Indications de la transplantation hépatique chez l'adulte et l'enfant. Recommandations d'experts 2018. Hépat Gastro Oncol Dig 2020;27.

210. Haute Autorité de Santé. Hépatite C : prise en charge simplifiée chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport_elaboration_hepatite_c.pdf

211. Haute Autorité de Santé. Hépatite chronique C. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/lap_ald_6_vhc_actualisation_dec_2007.pdf

212. Haute Autorité de Santé. Hépatite chronique B. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/lap_ald_6_final_juillet_2007.pdf

213. Haute Autorité de Santé. Cirrhoses alcooliques. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/lap_ald_6_cirrhoses_final.pdf

214. Malka D, Blanc JF, Boudjema K, Bretagne-Bignon AL, Coriat R, de Baère T, et al. Cancer des voies biliaires. Dans: Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), ed. Thésaurus national de Cancérologie digestive. Paris: SNFG; 2022. https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap_07-chc_2021-06-03.pdf

215. European Association for the Study of the Liver. Risk-based surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis. EASL Policy Statement. Geneva: EASL; 2023. <https://easl.eu/publication/easl-policy-statement-risk-based/>

216. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on Intrahepatic Cholangiocarcinoma. J Hepatol 2023. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.010>

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

218. Huang R, Jiang L, Xu Y, Gong Y, Ran H, Wang Z, Sun Y. 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.

<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00102>

219. Wu M, Li L, Wang J, Zhang Y, Guo Q, Li X, Zhang X. Contrast-enhanced US for characterization of focal liver lesions: a comprehensive meta-analysis. *Eur Radiol* 2018;28(5):2077-88.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-017-5152-x>

220. 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/10.1111/liv.12115>

221. 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/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.03.006>

222. 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/10.1007/s00432-011-1035-8>

223. Li J, Chen M, Wang ZJ, Li SG, Jiang M, Shi L, *et al.* Interobserver agreement for contrast-enhanced ultrasound of liver imaging reporting and data system: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases* 2020;8(22):5589-602.

<https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v8.i22.5589>

224. Wu Y, Xia C, Chen J, Qin Q, Ye Z, Song B. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound in differentiating intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2023;49(1):34-48.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-023-04064-z>

225. Pascual S, Miralles C, Bernabe JM, Irurzun J, Planells M. Surveillance and diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Clin Cases* 2019;7(16):2269-86.

<https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v7.i16.2269>

226. Yang Y, Liu C, Yan J, Liu K. Perfluorobutane contrast-enhanced ultrasonography for the diagnosis of HCC: a systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46(10):4619-28.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-021-03141-5>

227. Kang JH, Choi SH, Lee JS, Kim DW, Jang JK. Inter-reader reliability of contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system: A meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46(10):4671-81.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-021-03169-7>

228. van der Pol CB, McInnes MDF, Salameh JP, Chernyak V, Tang A, Bashir MR. Impact of reference standard on CT, MRI, and contrast-enhanced US LI-RADS diagnosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Radiology* 2022;303(3):544-5.

<https://dx.doi.org/10.1148/radiol.212340>

229. Nadarevic T, Giljaca V, Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Miletic D, Štimac D. Computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2021;10(10):CD013362.

<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013362.pub2>

230. Nathional Institute for Health Research, Sadler L, Jones H, Whiting P, Rogers G, Rogers G, *et al.* Diagnostic accuracy of serological and imaging tests used in surveillance for hepatocellular carcinoma in adults with cirrhosis: a systematic review. PROSPERO 2022 CRD42022357163. London: NIHR; 2022.

https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42022357163

231. Nathional Institute for Health Research, Xiaoxue T. Four imaging techniques for the diagnosis of HCC : A protocol for Meta-Analysis and Adjusted Indirect Comparison of Diagnostic Test Accuracy. PROSPERO 2021 CRD42021292647. London: NIHR; 2022.

https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42022357163

232. Chen Y, Qiao H, Lian Z, Li C, Xiang Y. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for microvascular invasion of hepatocellular carcinoma: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2022;101(15):e29083.

<https://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000029083>

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

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

234. Zhang J, Yu Y, Li Y, Wei L. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis with evidence from 1998 to 2016. *Oncotarget* 2017;8(43):75418-26.

<https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.20049>

235. Deng H, Shi H, Lei J, Hu Y, Li G, Wang C. A meta-analysis of contrast-enhanced ultrasound for small hepatocellular carcinoma diagnosis. *J Cancer Res Ther* 2016;12(Supplement):C274-C6.

<https://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.200756>

236. Huang J, Chen W, Yao S. Assessing diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in detecting small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(30):e7555.

<https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000007555>

237. Niu Y, Huang T, Lian F, Li F. Contrast-enhanced ultrasonography for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Tumour Biol* 2013;34(6):367-74.

<https://dx.doi.org/10.1007/s13277-013-0948-z>

238. Wang J, Ye X, Li J, He S. The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound in detecting hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(6):e24602.

<https://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000024602>

239. Chen Y, Zhu Y, Chen K, Wang H, Zhang W, Bao J, Wang W. Differentiation between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma using contrast-enhanced ultrasound: A systematic review and meta-analysis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2021;79(2):293-309. <https://dx.doi.org/10.3233/ch-211145>
240. Hussein TD. Serological tumor markers of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2015;30(1):e32-42. <https://dx.doi.org/10.5301/ijbm.5000119>
241. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, *et al*. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275(1):97-109. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.14140690>
242. Liu X, Zou L, Liu F, Zhou Y, Song B. Gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2013;8(8):e70896. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0070896>
243. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, *et al*. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154(6):1706-18 e1. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.064>
244. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, McGrath TA, Salameh JP, Bashir MR, *et al*. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019;156(4):976-86. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.020>
245. Zhang Z, Ma C, Luo Y. Diagnostic value of liver contrast-enhanced ultrasound in early hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 2023;14(2):626-35. <https://dx.doi.org/10.21037/jgo-23-211>
246. Wang H, Cao J, Fan H, Huang J, Zhang H, Ling W. Compared with CT/MRI LI-RADS, whether CEUS LI-RADS is worth popularizing in diagnosis of hepatocellular carcinoma?-a direct head-to-head meta-analysis. *Quant Imaging Med Surg* 2023;13(8):4919-32. <https://dx.doi.org/10.21037/qims-22-1383>
247. Jin H, Cai Y, Zhang M, Huang L, Bao W, Hu Q, *et al*. LI-RADS LR-5 on contrast-enhanced ultrasonography has satisfactory diagnostic specificity for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Quant Imaging Med Surg* 2023;13(2):957-69. <https://dx.doi.org/10.21037/qims-22-591>
248. Ren J, Lu Q, Fei X, Dong Y, M DO, Sidhu PS, Dietrich CF. Assessment of arterial-phase hyperenhancement and late-phase washout of hepatocellular carcinoma-a meta-analysis of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) with SonoVue® and Sonazoid®. *Eur Radiol* 2024;34(6):3795-812. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-023-10371-2>
249. Shin J, Lee S, Kim YY, Chung YE, Choi JY, Park MS. Contrast-enhanced ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System category M: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasonography* 2022;41(1):74-82. <https://dx.doi.org/10.14366/usq.21011>
250. Beynon R, Leeflang MM, McDonald S, Eisinga A, Mitchell RL, Whiting P, Glanville JM. Search strategies to identify diagnostic accuracy studies in MEDLINE and EMBASE. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013(9):MR000022. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.MR000022.pub3>
251. Alaboudy A, Inoue T, Hatanaka K, Chung H, Hyodo T, Kumano S, *et al*. Usefulness of combination of imaging modalities in the diagnosis of hepatocellular carcinoma using Sonazoid®-enhanced ultrasound, gadolinium diethylene-triamine-pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging, and contrast-enhanced computed tomography. *Oncology* 2011;81:66-72. <https://dx.doi.org/10.1159/000333264>
252. Arita J, Takahashi M, Hata S, Shindoh J, Beck Y, Sugawara Y, *et al*. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound using Sonazoid in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2011;254(6):992-9. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31822518be>
253. 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s11547-010-0506-3>
254. Blondin D, Erhardt A, Crynen K, Sagir A, Scherer A, Kröpil P, *et al*. [Diagnosis of focal liver lesions in cirrhotic patients: comparison of contrast-enhanced ultrasound using sulphur hexafluoride (SF6) microbubbles and MRI using Gd-EOB-DTPA]. *Z Gastroenterol* 2011;49(1):23-9. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245781>
255. Boozari B, Soudah B, Rifai K, Schneidewind S, Vogel A, Hecker H, *et al*. Grading of hypervascular hepatocellular carcinoma using late phase of contrast enhanced sonography - a prospective study. *Digestive Liver Dis* 2011;43(6):484-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2011.01.001>
256. Burns PN, Wilson SR, Simpson DH. Pulse inversion imaging of liver blood flow: improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast. *Invest Radiol* 2000;35(1):58-71. <https://dx.doi.org/10.1097/00004424-200001000-00007>
257. Catala V, Nicolau C, Vilana R, Pages M, Bianchi L, Sanchez M, Bru C. Characterization of focal liver lesions: comparative study of contrast-enhanced ultrasound versus spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2007;17(4):1066-73. <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-006-0444-6>
258. 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. <https://dx.doi.org/10.1097/01.meg.0000250585.53608.3c>
259. Chami L, Lassau N, Malka D, Ducreux M, Bidault S, Roche A, Elias D. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(3):683-90. <https://dx.doi.org/10.2214/ajr.07.2295>

260. D'Onofrio M, Faccioli N, Zamboni G, Malagò R, Caffarri S, Fattovich G, Mucelli RP. 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.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11547-008-0316-z>
261. de Sio I, Iadevaia MD, Vitale LM, Niosi M, Del Prete A, de Sio C, *et al.* Optimized contrast-enhanced ultrasonography for characterization of focal liver lesions in cirrhosis: A single-center retrospective study. *United European gastroenterology journal* 2014;2(4):279-87.
<https://dx.doi.org/10.1177/2050640614538964>
262. Dill-Mackay MJ, Burns PN, Khalili K, Wilson SR. Focal hepatic masses: enhancement patterns with SH U 508A and pulse-inversion US. *Radiology* 2002;222(1):95-102.
<https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2221010092>
263. Ding H, Kudo M, Onda H, Suetomi Y, Minami Y, Maekawa K. Contrast-enhanced subtraction harmonic sonography for evaluating treatment response in patients with hepatocellular carcinoma. *AJR. American journal of roentgenology* 2001;176(3):661-6.
<https://dx.doi.org/10.2214/ajr.176.3.1760661>
264. Dong Y, Wang W-P, Mao F, Ji Z-B, Huang B-J. Application of imaging fusion combining contrast-enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in detection of hepatic cellular carcinomas undetectable by conventional ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(4):822-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13202>
265. Dong Y, Wang WP, Mao F, Dietrich C. Contrast-enhanced ultrasound features of hepatocellular carcinoma not detected during the screening procedure. *Z Gastroenterol* 2017;55(8):748-53.
<https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-114672>
266. Dumitrescu CI, Gheonea IA, Săndulescu L, Surlin V, Săftoiu A, Dumitrescu D. Contrast enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in hepatocellular carcinoma diagnosis. *Med Ultrason* 2013;15(4):261-7.
267. Egger C, Goertz RS, Strobel D, Lell M, Neurath MF, Knieling F, Scharf M. Dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for easy and rapid evaluation of hepatocellular carcinoma compared to dynamic contrast-enhanced computed tomography (DCE-CT)--a pilot study. *Ultraschall Med* 2012;33(6):587-92.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325545>
268. Forner A, Vilana R, Bianchi L, Rodriguez-Lope C, Reig M, Garcia-Criado MA, *et al.* Lack of arterial hypervascularity at contrast-enhanced ultrasound should not define the priority for diagnostic work-up of nodules <2 cm. *J Hepatol* 2015;62(1):150-5.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.028>
269. 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.
<https://dx.doi.org/10.1053/jhep.2001.29373>
270. Furlan A, Marin D, Cabassa P, Taibbi A, Brunelli E, Agnello F, *et al.* Enhancement pattern of small hepatocellular carcinoma (HCC) at contrast-enhanced US (CEUS), MDCT, and MRI: intermodality agreement and comparison of diagnostic sensitivity between 2005 and 2010 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guidelines. *Eur J Radiol* 2012;81(9):2099-105.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.07.010>
271. Furuse J, Nagase M, Ishii H, Yoshino M. Contrast enhancement patterns of hepatic tumours during the vascular phase using coded harmonic imaging and Levovist to differentiate hepatocellular carcinoma from other focal lesions. *Br J Radiol* 2003;76(906):385-92.
<https://dx.doi.org/10.1259/bjrl/14206699>
272. Gaiani S, Celli N, Piscaglia F, Cecilioni L, Losinno F, Giangregorio F, *et al.* Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *J Hepatol* 2004;41(3):421-6.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2004.04.022>
273. Giorgio A, Di Sarno A, Nunzia F, de Stefano G, Scognamiglio U, Coppola C, Giorgio V. Value of contrast enhanced ultrasound in the characterization of small nodular lesions in cirrhotic livers [abstract]. *J Hepatol* 2010;52:S219.
[https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(10\)60551-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(10)60551-X)
274. Giorgio A, Calisti G, di Sarno A, Farella N, de Stefano G, Scognamiglio U, Giorgio V. Characterization of dysplastic nodules, early hepatocellular carcinoma and progressed hepatocellular carcinoma in cirrhosis with contrast-enhanced ultrasound. *Anticancer Res* 2011;31(11):3977-82.
275. Goto E, Masuzaki R, Tateishi R, Kondo Y, Imamura J, Goto T, *et al.* Value of post-vascular phase (Kupffer imaging) by contrast-enhanced ultrasonography using Sonazoid in the detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2012;47(4):477-85.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00535-011-0512-9>
276. Hatanaka K, Kudo M, Minami Y, Ueda T, Tatsumi C, Kitai S, *et al.* Differential diagnosis of hepatic tumors: value of contrast-enhanced harmonic sonography using the newly developed contrast agent, Sonazoid. *Intervirol* 2008;51 Suppl 1:61-9.
<https://dx.doi.org/10.1159/000122600>
277. Hohmann J, Skrok J, Basilico R, Jennett M, Müller A, Wolf KJ, Albrecht T. 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.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.10.015>
278. Honda T, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, *et al.* Comparison of contrast-enhanced harmonic ultrasonography and power Doppler ultrasonography for depicting vascularity of hepatocellular carcinoma identified by angiography-assisted CT. *Hepatol Res* 2003;27(4):315-22.
[https://dx.doi.org/10.1016/s1386-6346\(03\)00265-1](https://dx.doi.org/10.1016/s1386-6346(03)00265-1)
279. Hu YX, Shen JX, Han J, Mao SY, Mao RS, Li Q, *et al.* Diagnosis of Non-Hepatocellular Carcinoma Malignancies in Patients With Risks for Hepatocellular Carcinoma: CEUS LI-RADS Versus CT/MRI LI-RADS. *Front Oncol* 2021;11:641195.
<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.641195>

280. Huang Z, Zhou P, Li S, Li K. MR versus CEUS LI-RADS for Distinguishing hepatocellular carcinoma from other hepatic malignancies in high-risk patients. *Ultrasound Med Biol* 2021;47(5):1244-52.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.01.020>
281. Hwang JA, Jeong WK, Min JH, Kim YY, Heo NH, Lim HK. Sonazoid-enhanced ultrasonography: comparison with CT/MRI Liver Imaging reporting and data system in patients with suspected hepatocellular carcinoma. *Ultrasonography* 2021;40(4):486-98.
<https://dx.doi.org/10.14366/usq.20120>
282. Iavarone M, Sangiovanni A, Forzenigo LV, Massironi S, Fraquelli M, Aghemo A, et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis by dynamic contrast imaging: the importance of tumor cell differentiation. *Hepatology* 2010;52(5):1723-30.
<https://dx.doi.org/10.1002/hep.23903>
283. 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.
<https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2293020858>
284. Iwamoto T, Imai Y, Kogita S, Igura T, Sawai Y, Fukuda K, et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasound and gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced mri for the diagnosis of macroscopic type of hepatocellular carcinoma. *Digest Dis* 2016;34(6):679-86.
285. 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.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.08.011>
286. Jiang Y, Zhang M, Zhu Y, Zhu D. Diagnostic role of contrast-enhanced ultrasonography versus conventional B-mode ultrasonography in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *J Gastrointest Oncol* 2021;12(5):2403-11.
<https://dx.doi.org/10.21037/jgo-21-611>
287. Kan M, Hiraoka A, Uehara T, Hidaka S, Ichiryu M, Nakahara H, et al. Evaluation of contrast-enhanced ultrasonography using perfluorobutane (Sonazoid®) in patients with small hepatocellular carcinoma: comparison with dynamic computed tomography. *Oncol Lett* 2010;1(3):485-8.
<https://dx.doi.org/10.3892/ol.00000085>
288. Kang HJ, Lee JM, Yoon JH, Yoo J, Choi Y, Joo I, Han JK. Sonazoid™ versus SonoVue® for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma Using Contrast-Enhanced Ultrasound in At-Risk Individuals: A Prospective, Single-Center, Intraindividual, Noninferiority Study. *Korean J Radiol* 2022;23(11):1067-77.
<https://dx.doi.org/10.3348/kjr.2022.0388>
289. Kawada N, Ohkawa K, Tanaka S, Matsunaga T, Uehara H, Ioka T, et al. Improved diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma with gadolinium ethoxybenzyl diethylene triamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography. *Hepatol Res* 2010;40(9):930-6.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1872-034X.2010.00697.x>
290. Kim YY, Min JH, Hwang JA, Jeong WK, Sinn DH, Lim HK. Second-line Sonazoid-enhanced ultrasonography for Liver Imaging Reporting and Data System category 3 and 4 on gadoxetate-enhanced magnetic resonance imaging. *Ultrasonography* 2022;41(3):519-29.
<https://dx.doi.org/10.14366/usq.21198>
291. Kong Y, Jing Y, Sun H, Zhou S. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and enhanced CT combined with tumor markers AFP and CA199 in liver cancer. *J Healthc Eng* 2022;2022:5074571.
<https://dx.doi.org/10.1155/2022/5074571>
292. Kudo M, Hatanaka K, Maekawa K. Newly developed novel ultrasound technique, defect reperfusion ultrasound imaging, using sonazoid in the management of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010;78 :40-5.
<http://dx.doi.org/10.1159/000315229>
293. Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, Hirooka M, Imai Y, Aso K, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter randomized controlled trial. *Liver cancer* 2019;8(4):271-80.
<https://dx.doi.org/10.1159/000501082>
294. Kunishi Y, Numata K, Morimoto M, Okada M, Kaneko T, Maeda S, Tanaka K. Efficacy of fusion imaging combining sonography and hepatobiliary phase MRI with Gd-EOB-DTPA to detect small hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 2012;198(1):106-14.
<http://dx.doi.org/10.2214/AJR.10.6039>
295. Li L, Mao S, Wang J, Zheng W, Shen J, Clevert DA, Zhou J. Intraindividual comparison of contrast-enhanced ultrasound using perfluorobutane with modified criteria versus CT/MRI LI-RADS Version 2018 for diagnosing HCC in high-risk patients. *AJR Am J Roentgenol* 2022;220(5):682-91.
<https://dx.doi.org/10.2214/ajr.22.28420>
296. Li R, Guo Y, Hua X, He Y, Ding J, Guo A, Luo M. 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.
<https://dx.doi.org/10.1002/jcu.20310>
297. 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.
<https://dx.doi.org/10.1148/radiol.14140911>
298. Li J, Ling W, Chen S, Ma L, Yang L, Lu Q, Luo Y. The interreader agreement and validation of contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system. *Eur J Radiol* 2019;120:108685.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108685>
299. 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.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2009.07.003>
300. 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.

<https://dx.doi.org/10.7863/jum.2009.28.4.439>

301. Luo W, Numata K, Morimoto M, Kondo M, Takebayashi S, Okada M, *et al.* Focal liver tumors: characterization with 3D perflubutane microbubble contrast agent-enhanced US versus 3D contrast-enhanced multidetector CT. *Radiology* 2009;251(1):287-95. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2511081324>

302. Luo W, Numata K, Morimoto M, Nozaki A, Nagano Y, Sugimori K, Tanaka K. Three-dimensional contrast-enhanced sonography of vascular patterns of focal liver tumors: pilot study of visualization methods. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(1):165-73. <https://dx.doi.org/10.2214/ajr.08.1107>

303. Luo W, Numata K, Morimoto M, Nozaki A, Ueda M, Kondo M, *et al.* Differentiation of focal liver lesions using three-dimensional ultrasonography: retrospective and prospective studies. *World J Gastroenterol* 2010;16(17):2109-19. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i17.2109>

304. Mandai M, Koda M, Matono T, Nagahara T, Sugihara T, Ueki M, *et al.* Assessment of hepatocellular carcinoma by contrast-enhanced ultrasound with perfluorobutane microbubbles: comparison with dynamic CT. *Br J Radiol* 2011;84(1002):499-507. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/38682601>

305. Marschner CA, Zhang L, Schwarze V, Völckers W, Froelich MF, von Münchhausen N, *et al.* The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for assessing hepatocellular carcinoma compared to histopathology; a retrospective single-center analysis of 119 patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 2020;76(4):453-8. <https://dx.doi.org/10.3233/ch-209221>

306. Martie A, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Dănilă M, Serban C, *et al.* Contrast enhanced ultrasound for the characterization of hepatocellular carcinoma. *Med Ultrason* 2011;13(2):108-13.

307. Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, Yoshikawa M, Yokosuka O. Contrast-enhanced ultrasound for characterisation of hepatic lesions appearing non-hypervascular on CT in chronic liver diseases. *Br J Radiol* 2012;85(1012):351-7. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/20440141>

308. Maruyama H, Takahashi M, Sekimoto T, Kamesaki H, Shimada T, Kanai F, Yokosuka O. Heterogeneity of microbubble accumulation: a novel approach to discriminate between well-differentiated hepatocellular carcinomas and regenerative nodules. *Ultrasound Med Biol* 2012;38(3):383-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.12.006>

309. Mei Q, Yu M, Chen Q. Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in early diagnosis of small hepatocellular carcinoma (≤ 2 cm). *World J Clin Cases* 2022;10(24):8525-34. <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v10.i24.8525>

310. Mita K, Kim SR, Kudo M, Imoto S, Nakajima T, Ando K, *et al.* Diagnostic sensitivity of imaging modalities for hepatocellular carcinoma smaller than 2 cm. *World J Gastroenterol* 2010;16(33):4187-92.

<https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i33.4187>

311. Moudgil S, Kalra N, Prabhakar N, Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, Khandelwal N. Comparison of contrast enhanced ultrasound with contrast enhanced computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2017;7(3):222-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2017.03.003>

312. Nicolau C, Vilana R, Catalá V, Bianchi L, Gilabert R, García A, Brú C. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(1):158-67. <https://dx.doi.org/10.2214/ajr.04.1009>

313. Numata K, Isozaki T, Morimoto M, Sugimori K, Kunisaki R, Morizane T, Tanaka K. Prospective study of differential diagnosis of hepatic tumors by pattern-based classification of contrast-enhanced sonography. *World J Gastroenterol* 2006;12(39):6290-8. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v12.i39.6290>

314. Ooi CC, Low SC, Schneider-Kolsky M, Lombardo P, Lim SY, Abu Bakar R, Lo RH. 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. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1754-9485.2010.02195.x>

315. Palmieri VO, Santovito D, Marano G, Minerva F, Ricci L, D'Alitto F, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *La Radiologia medica* 2015;120(7):627-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-014-0494-9>

316. Park JH, Park MS, Lee SJ, Jeong WK, Lee JY, Park MJ, *et al.* Contrast-enhanced US with perfluorobutane for hepatocellular carcinoma surveillance: A Multicenter Diagnostic Trial (SCAN). *Radiology* 2019;292(3):638-46. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2019190183>

317. Pei XQ, Liu LZ, Xiong YH, Zou RH, Chen MS, Li AH, Cai MY. Quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasonography: differentiating focal nodular hyperplasia from hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2013;86(1023):20120536. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20120536>

318. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/s1076-6332\(03\)80119-8](https://dx.doi.org/10.1016/s1076-6332(03)80119-8)

319. 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. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(6):1474-83. <https://dx.doi.org/10.2214/ajr.07.2122>

320. Rahbin N, Siösteen AK, Elvin A, Blomqvist L, Hagen K, Hultcrantz R, Aleman S. Detection and characterization of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasonography in patients with hepatitis C-induced liver cirrhosis. *Acta Radiol* 2008;49(3):251-7. <https://dx.doi.org/10.1080/02841850701813831>

321. Rickes S, Schulze S, Neye H, Ocran KW, Wermke W. Improved diagnosing of small hepatocellular

carcinomas by echo-enhanced power Doppler sonography in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(8):893-900.

<https://dx.doi.org/10.1097/00042737-200308000-00010>

322. Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G, *et al.* Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25(3):327-36.

<https://dx.doi.org/10.1097/00004728-200105000-00001>

323. Schwarze V, Marschner C, Völckers W, de Figueiredo GN, Rübenthaler J, Clevert DA. The diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for evaluating hepatocellular carcinoma (HCC) juxtaposed to MRI findings; a retrospective single-center analysis of 292 patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 2020;76(2):155-60.

<https://dx.doi.org/10.3233/ch-209213>

324. Schwarze V, Marschner C, Volckers W, Grosu S, Negrao de Figueiredo G, Rubenthaler J, Clevert DA. Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound versus computed tomography for hepatocellular carcinoma: a retrospective, single-center evaluation of 234 patients. *J Int Med Res* 2020;48(6):300060520930151.

<https://dx.doi.org/10.1177/0300060520930151>

325. 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/10.1055/s-0029-1245591>

326. 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 Med* 2008;29(5):499-505.

<https://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1027806>

327. 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.

<https://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109673>

328. 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.

<https://dx.doi.org/10.1118/1.2900109>

329. Sugimoto K, Saito K, Shiota N, Kamiyama N, Sakamaki K, Takahashi H, *et al.* Comparison of modified CEUS LI-RADS with sonazoid and CT/MRI LI-RADS for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2022.

<https://dx.doi.org/10.1111/hepr.13793>

330. Sugimoto K, Moriyasu F, Shiraishi J, Saito K, Taira J, Saguchi T, Imai Y. Assessment of arterial hypervascularity of hepatocellular carcinoma: comparison of contrast-enhanced US and gadoxetate disodium-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2012;22(6):1205-13.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2372-3>

331. Sugimoto K, Kim SR, Imoto S, Tohyama M, Kim SK, Matsuoka T, *et al.* Characteristics of Hypovascular versus Hypervascular Well-Differentiated Hepatocellular Carcinoma Smaller Than 2 cm - Focus on Tumor Size, Markers and Imaging Detectability. *Dig Dis* 2015;33(6):721-7.

<https://dx.doi.org/10.1159/000439078>

332. 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.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2008.09.018>

333. 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.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.hepres.2004.02.010>

334. Takahashi M, Maruyama H, Shimada T, Kamezaki H, Sekimoto T, Kanai F, Yokosuka O. Characterization of hepatic lesions (≤ 30 mm) with liver-specific contrast agents: a comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2013;82(1):75-84.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.05.035>

335. Tanaka S, Kitamra T, Fujita M, Yoshioka F. Value of contrast-enhanced color Doppler sonography in diagnosing hepatocellular carcinoma with special attention to the "color-filled pattern". *J Clin Ultrasound* 1998;26(4):207-12.

[https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0096\(199805\)26:4<207::aid-jcu6>3.0.co;2-h](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0096(199805)26:4<207::aid-jcu6>3.0.co;2-h)

336. Tanaka S, Ioka T, Oshikawa O, Hamada Y, Yoshioka F. Dynamic sonography of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177(4):799-805.

<https://dx.doi.org/10.2214/ajr.177.4.1770799>

337. Tanaka S, Hamada Y, Ioka T, Sugiyama T, Akamatsu I, Takakura R, *et al.* Contrast-enhanced multiphase dynamic ultrasonography for the characterization of liver tumors. *J Med Ultrason* 2005;32(2):57-63.

<https://dx.doi.org/10.1007/s10396-005-0035-1>

338. Terzi E, Bonis L, Leoni S, Benevento F, Granito A, Tovoli F, *et al.* CEUS LI-RADS are effective in predicting the risk hepatocellular carcinoma of liver nodules [abstract]. *Dig Liver Dis* 2017;49:e22.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.046>

339. Vilana R, Llovet JM, Bianchi L, Sanchez M, Pagés M, Sala M, *et al.* Contrast-enhanced power Doppler sonography and helical computed tomography for assessment of vascularity of small hepatocellular carcinomas before and after percutaneous ablation. *J Clin Ultrasound* 2003;31(3):119-28.

<https://dx.doi.org/10.1002/jcu.10151>

340. von Herbay A, Haeussinger D, Gregor M, Vogt C. Characterization and detection of hepatocellular carcinoma (HCC): comparison of the ultrasound contrast agents SonoVue (BR 1) and Levovist (SH U 508A)--comparison of SonoVue and Levovist in HCC. *Ultraschall Med* 2007;28(2):168-75.

<https://dx.doi.org/10.1055/s-2007-963070>

341. 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.
342. 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.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05435.x>
343. Wang JH, Lu SN, Hung CH, Chen TY, Chen CH, Changchien CS, Lee CM. Small hepatic nodules (< or =2 cm) in cirrhosis patients: characterization with contrast-enhanced ultrasonography. *Liver Int* 2006;26(8):928-34.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01318.x>
344. Wen YL, Kudo M, Zheng RQ, Minami Y, Chung H, Suetomi Y, *et al.* Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: therapeutic response using contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(1):57-63.
<https://dx.doi.org/10.2214/ajr.181.1.1810057>
345. Wen YL, Zhou P, Kudo M. Detection of intratumoral vascularity in small hepatocellular carcinoma by coded phase inversion harmonics. *Intervirolgy* 2004;47(3-5):169-78.
<https://dx.doi.org/10.1159/000078469>
346. Wen YL, Kudo M, Zheng RQ, Ding H, Zhou P, Minami Y, *et al.* Characterization of hepatic tumors: value of contrast-enhanced coded phase-inversion harmonic angio. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182(4):1019-26.
<https://dx.doi.org/10.2214/ajr.182.4.1821019>
347. Wu H, Lu Q, Luo Y, He X-L, Zeng Y. Application of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in the decision-making about hepatocellular carcinoma operation. *World J Gastroenterol* 2010;16(4):508-12.
348. Xie F, Hong Y, Sun X, Wang B, Meng Q, Guo J, Huang B. Comparison of the value of conventional two-dimensional ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and MSCT in early diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol* 2022;69(1):162-5.
<https://dx.doi.org/10.23736/s2724-5985.22.03258-2>
349. Xu HX, Liu GJ, Lu MD, Xie XY, Xu ZF, Zheng YL, Liang JY. 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.
<https://dx.doi.org/10.1002/jcu.20234>
350. Yamamoto K, Shiraki K, Nakanishi S, Fuke H, Nakano T, Hashimoto A, *et al.* 1.5 Harmonic Imaging Sonography with microbubble contrast agent improves characterization of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11(36):5607-13.
<https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i36.5607>
351. Yang J, Jiang H, Xie K, Bashir MR, Wan H, Huang J, *et al.* Profiling hepatocellular carcinoma aggressiveness with contrast-enhanced ultrasound and gadoxetate disodium-enhanced MRI: An intra-individual comparative study based on the Liver Imaging Reporting and Data System. *Eur J Radiol* 2022;154:110397.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110397>
352. Yoshizumi H, Maruyama H, Okugawa H, Kobayashi S, Akiike T, Yoshikawa M, *et al.* How to characterize non-hypervascular hepatic nodules on contrast-enhanced computed tomography in chronic liver disease: feasibility of contrast-enhanced ultrasound with a microbubble contrast agent. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(10):1528-34.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.05184.x>
353. Youk JH, Kim CS, Lee JM. Contrast-enhanced agent detection imaging: value in the characterization of focal hepatic lesions. *J Ultrasound Med* 2003;22(9):897-910.
<https://dx.doi.org/10.7863/jum.2003.22.9.897>
354. Yue W-W, Wang S, Xu H-X, Sun L-P, Guo L-H, Bo X-W, *et al.* Parametric imaging with contrast-enhanced ultrasound for differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic liver cancer. *Clin Hemorheology Microcirculation* 2016;64(2):177-88.
355. Zhang L, Gu J, Li Y, Ren Z, Zhang B, Yu Z. Clinical value study on contrast-enhanced ultrasound combined with enhanced CT in early diagnosis of primary hepatic carcinoma. *Contrast Media Mol Imaging* 2022;2022:7130533.
<https://dx.doi.org/10.1155/2022/7130533>
356. Zhou Y, Wang Y, Wang F, Zhang X, Ding J, Zhou H, Jing X. 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.
<https://dx.doi.org/10.1002/jum.15498>
357. Schellhaas B, Gortz RS, Pfeifer L, Kielisch C, Neurath MF, Strobel D. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma: ESCULAP versus CEUS-LI-RADS. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(9):1036-44.
<https://dx.doi.org/10.1097/meq.0000000000000916>
358. Schellhaas B, Wildner D, Pfeifer L, Goertz RS, Hagel A, Neurath MF, Strobel D. LI-RADS-CEUS - Proposal for a Contrast-Enhanced Ultrasound Algorithm for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in High-Risk Populations. *Ultraschall Med* 2016;37(6):627-34.
<https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-112221>
359. Ling W, Wang M, Ma X, Qiu T, Li J, Lu Q, Luo Y. The preliminary application of liver imaging reporting and data system (LI-RADS) with contrast-enhanced ultrasound (CEUS) on small hepatic nodules (≤2cm). *J Cancer* 2018;9(16):2946-52.
<https://dx.doi.org/10.7150/jca.25539>
360. Wang JY, Feng SY, Xu JW, Li J, Chu L, Cui XW, Dietrich CF. Usefulness of the contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system in diagnosing focal liver lesions by inexperienced radiologists. *J Ultrasound Med* 2020;39(8):1537-46.
<https://dx.doi.org/10.1002/jum.15242>
361. Zheng W, Li Q, Zou XB, Wang JW, Han F, Li F, *et al.* Evaluation of Contrast-enhanced US LI-RADS version 2017: Application on 2020 liver nodules in patients with hepatitis B infection. *Radiology* 2020;294(2):299-307.
<https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2019190878>
362. Cheng MQ, Hu HT, Huang H, Pan JM, Xian MF, Huang Y, *et al.* Pathological considerations of CEUS LI-

RADS: correlation with fibrosis stage and tumour histological grade. *Eur Radiol* 2021.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-07660-5>

363. Ding J, Qin Z, Zhou Y, Zhou H, Zhang Q, Wang Y, *et al.* Impact of Revision of the LR-M Criteria on the Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound LI-RADS. *Ultrasound Med Biol* 2021;47(12):3403-10.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.08.007>

364. Ghiuchici AM, Dănilă M, Popescu A, Şirli R, Moga T, Topan M, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound algorithm (ACR CEUS LI-RADSv 2017)- a valuable tool for the noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Med Ultrason* 2021.

<https://dx.doi.org/10.11152/mu-2887>

365. Giangregorio F, Garolfi M, Mosconi E, Ricevuti L, Debellis MG, Mendoza M, *et al.* High frame-rate contrast enhanced ultrasound (HIFR-CEUS) in the characterization of small hepatic lesions in cirrhotic patients. *J Ultrasound* 2022.

<https://dx.doi.org/10.1007/s40477-022-00724-w>

366. Huang Y, Li W, Hu HT, Ruan SM, Xian MF, Xie XY, *et al.* Contrast-enhanced US diagnostic algorithm of hepatocellular carcinoma in patients with occult hepatitis B. *Abdom Radiol (NY)* 2022;47(2):608-17.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-021-03343-x>

367. Huang Z, Zhou P, Li S, Li K. Evaluation of contrast-enhanced ultrasound LI-RADS version 2017: application on 271 liver nodules in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol* 2022;32(10):7146-54.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-022-08872-7>

368. Li CQ, Huang H, Ruan SM, Hu HT, Xian MF, Xie XY, *et al.* An assessment of liver lesions using a combination of CEUS LI-RADS and AFP. *Abdom Radiol (NY)* 2022;47(4):1311-20.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-022-03428-1>

369. Li J, Ling W, Chen S, Yang L, Ma L, Lu Q, Luo Y. Can risk stratification based on ultrasound elastography of background liver assist CEUS LI-RADS in the diagnosis of HCC? *Front Oncol* 2021;11:662680.

<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.662680>

370. Sugimoto K, Kakegawa T, Takahashi H, Tomita Y, Abe M, Yoshimasu Y, *et al.* Usefulness of modified CEUS LI-RADS for the diagnosis of hepatocellular carcinoma using sonazoid. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(10).

<https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics10100828>

371. Makoyeva A, Kim TK, Jang HJ, Medellin A, Wilson SR. Use of CEUS LI-RADS for the accurate diagnosis of nodules in patients at risk for hepatocellular carcinoma: A validation study. *Radiol Imaging Cancer* 2020;2(2):e190014.

<https://dx.doi.org/10.1148/rycan.2020190014>

372. Hu J, Bhayana D, Burak KW, Wilson SR. Resolution of indeterminate MRI with CEUS in patients at high risk for hepatocellular carcinoma. *Abdominal Radiol* 2020;45(1):123-33.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-019-02181-2>

373. Pan JM, Chen W, Zheng YL, Cheng MQ, Zeng D, Huang H, *et al.* Tumor size-based validation of contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data

system (CEUS LI-RADS) 2017 for hepatocellular carcinoma characterizing. *Br J Radiol* 2021;94(1126):20201359.

<https://dx.doi.org/10.1259/bjir.20201359>

374. Qiu S, Ding J, Qin Z, Zhou Y, Zhou H, Wang Y, *et al.* Application of DCE-US using the LI-RADS for patients with liver nodules at high risk for hepatocellular carcinoma: A preliminary study and comparison with visual interpretation. *Eur J Radiol* 2022;155:110473.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110473>

375. Tong WJ, Cheng MQ, Lin MX, Hu HT, Pan JM, Huang H, *et al.* Identification of the origin of tumor in vein: comparison between CEUS LI-RADS v2017 and v2016 for patients at high risk. *BMC medical imaging* 2022;22(1):186.

<https://dx.doi.org/10.1186/s12880-022-00912-4>

376. Vidili G, Arru M, Solinas G, Calvisi DF, Meloni P, Sauchella A, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System: Lights and shadows in hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma diagnosis. *World J Gastroenterol* 2022;28(27):3488-502.

<https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i27.3488>

377. Xian MF, Huang Y, Xie WX, Pan KM, Zeng D, Huang H, *et al.* LR-M Observations on Contrast-Enhanced Ultrasound: Detection of Hepatocellular Carcinoma Using Additional Features in Comparison With Current LI-RADS Criteria. *AJR Am J Roentgenol* 2022;219(1):76-85.

<https://dx.doi.org/10.2214/ajr.21.26837>

378. Yang D, Hu H, Li R, Tang CL, Ma KS, Guo DY. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound LI-RADS for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis and chronic hepatitis B. *Abdominal Radiol* 2022;47(2):630-9.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-021-03345-9>

379. Zeng D, Xu M, Liang JY, Cheng MQ, Huang H, Pan JM, *et al.* Using new criteria to improve the differentiation between HCC and non-HCC malignancies: clinical practice and discussion in CEUS LI-RADS 2017. *Radiol Med* 2022;127(1):1-10.

<https://dx.doi.org/10.1007/s11547-021-01417-w>

380. Zhou H, Zhang C, Du L, Jiang J, Zhao Q, Sun J, *et al.* Contrast-Enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system in diagnosing hepatocellular carcinoma: Diagnostic performance and interobserver agreement. *Ultraschall Med* 2022;43(1):64-71.

<https://dx.doi.org/10.1055/a-1168-6321>

381. Zuo D, Yang K, Wu S. Diagnostic performance of intravascular perfusion based contrast-enhanced ultrasound LI-RADS in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *Clin Hemorheol Microcirc* 2021;78(4):429-37.

<https://dx.doi.org/10.3233/ch-211164>

382. D'Onofrio M, Rozzanigo U, Masinielli BM, Caffarri S, Zogno A, Malagò R, Procacci C. Hypoechoic focal liver lesions: characterization with contrast enhanced ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 2005;33(4):164-72.

<https://dx.doi.org/10.1002/jcu.20111>

383. 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.

384. 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.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00384-002-0397-4>

385. Schellhaas B, Pfeifer L, Kielisch C, Goertz RS, Neurath MF, Strobel D. Interobserver Agreement for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS)-Based standardized algorithms for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in high-risk patients. *Ultraschall in der Medizin* 2018;39(6):667-74.

<http://dx.doi.org/10.1055/a-0612-7887>

386. Li W, Li L, Zhuang BW, Ruan SM, Hu HT, Huang Y, *et al*. Inter-reader agreement of CEUS LI-RADS among radiologists with different levels of experience. *Eur Radiol* 2021;31(9):6758-67.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-021-07777-1>

387. Wen R, Lin P, Gao R, Wu Y, Peng J, Peng Y, *et al*. Diagnostic performance and interreader agreement of CEUS LI-RADS in ≤ 30 mm liver nodules with different experienced radiologists. *Abdom Radiol (NY)* 2022.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-022-03468-7>

388. Chen LD, Ruan SM, Liang JY, Yang Z, Shen SL, Huang Y, *et al*. Differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in high-risk patients: A predictive model using contrast-enhanced ultrasound. *World J Gastroenterol* 2018;24(33):3786-98.

<https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i33.3786>

389. Chen LD, Xu HX, Xie XY, Xie XH, Xu ZF, Liu GJ, *et al*. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: differential diagnosis with contrast-enhanced ultrasound. *Europ Radiol* 2010;20(3):743-53.

<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-009-1599-8>

390. Chen L-D, Ruan S-M, Lin Y, Liang J-Y, Shen S-L, Hu H-T, *et al*. Comparison between M-score and LR-M in the reporting system of contrast-enhanced ultrasound LI-RADS. *Eur Radiol* 2019;29(8):4249-57.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-018-5927-8>

391. Han J, Liu Y, Han F, Li Q, Yan C, Zheng W, *et al*. The degree of contrast washout on contrast-enhanced ultrasound in distinguishing intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 2015;41(12):3088-95.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.08.001>

392. Huang XW, Huang Y, Chen LD, Wang Z, Yang Z, Liu JY, *et al*. Potential diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and tumor markers in differentiating combined hepatocellular-cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Med Ultrasonics* 2018;45(2):231-41.

<https://dx.doi.org/10.1007/s10396-017-0834-1>

393. Huang XW, Liao B, Huang Y, Liang JY, Shan QY, Shen SL, *et al*. Non-invasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma in hepatitis b virus-endemic areas: Is cirrhosis indispensable? *Dig Dis* 2018;36(3):228-35.

<https://dx.doi.org/10.1159/000486196>

394. Li F, Han J, Han F, Wang JW, Luo RZ, Li AH, Zhou JH. Combined Hepatocellular cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: Potential role of contrast-enhanced ultrasound in diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(4):767-74.

<https://dx.doi.org/10.2214/ajr.16.17513>

395. Li F, Li Q, Liu Y, Han J, Zheng W, Huang Y, *et al*. Distinguishing intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in patients with and without risks: the evaluation of the LR-M criteria of contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system version 2017. *Eur Radiol* 2020;30(1):461-70.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-019-06317-2>

396. Li R, Yuan MX, Ma KS, Li XW, Tang CL, Zhang XH, *et al*. Detailed analysis of temporal features on contrast enhanced ultrasound may help differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *PLoS ONE* 2014;9(5):e98612.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098612>

397. Liu GJ, Wang W, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, *et al*. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver cancer* 2015;4(4):241-52.

<https://dx.doi.org/10.1159/000367738>

398. Shin SK, Choi DJ, Kim JH, Kim YS, Kwon OS. Characteristics of contrast-enhanced ultrasound in distinguishing small (≤ 3 cm) hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(41):e12781.

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012781>

399. Ye J, Xie X, Liu B, Zhang X, Wang W, Huang X, *et al*. Imaging features on contrast-enhanced ultrasound and clinical characteristics of Hepatitis B virus-related combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: comparison with Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Ultrasound Med Biol* 2017;43(11):2530-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.07.016>

400. Sagrini E, Iavarone M, Stefanini F, Tovoli F, Vavassori S, Maggioni M, *et al*. Imaging of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in cirrhosis and risk of false diagnosis of hepatocellular carcinoma. *United European Gastroenterol J* 2019;7(1):69-77.

<https://dx.doi.org/10.1177/2050640618815378>

401. Ye J, Xie X, Lin Y, Liu B, Wang W, Huang X, Huang G. Imaging features of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma on contrast-enhanced ultrasound: correlation with clinicopathological findings. *Clin Radiol* 2018;73(3):237-43.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2017.10.003>

402. Dong Y, Teufel A, Trojan J, Berzigotti A, Cui XW, Dietrich CF. Contrast enhanced ultrasound in mixed hepatocellular cholangiocarcinoma: Case series and review of the literature. *Dig Liver Dis* 2018;50(4):401-7.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.11.003>

403. Jin C, Zhang XY, Li JW, Li C, Peng W, Wen TF, *et al*. Impact of tumor size and cirrhotic background for differentiating HCC and ICC with CEUS: does it matter for patients undergoing hepatectomy? *Oncotarget* 2017;8(48):83698-711.

<https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.19624>

404. Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-Criado A, Rimola J, de Lope CR, *et al.* Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010;51(6):2020-9.
<https://dx.doi.org/10.1002/hep.23600>
405. Huang JY, Li JW, Ling WW, Li T, Luo Y, Liu JB, Lu Q. Can contrast enhanced ultrasound differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma? *World J Gastroenterol* 2020;26(27):3938-51.
<https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i27.3938>
406. Chen Y, Lu Q, Zhang W, Cao J, Dong Y, Wang W. Preoperative Differentiation of Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma From Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Nomogram Based on Ultrasonographic Features and Clinical Indicators. *Front Oncol* 2022;12:757774.
<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.757774>
407. Li CQ, Zheng X, Guo HL, Cheng MQ, Huang Y, Xie XY, *et al.* Differentiation between combined hepatocellular carcinoma and hepatocellular carcinoma: comparison of diagnostic performance between ultrasomics-based model and CEUS LI-RADS v2017. *BMC Med Imaging* 2022;22(1):36.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12880-022-00765-x>
408. Guo HL, Zheng X, Cheng MQ, Zeng D, Huang H, Xie XY, *et al.* Contrast-Enhanced Ultrasound for Differentiation Between Poorly Differentiated Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Ultrasound Med* 2022;41(5):1213-25. <https://dx.doi.org/10.1002/jum.15812>
409. Zhou Y, Yin S, Zhao L, Zhang X, Li M, Ding J, *et al.* CEUS and CT/MRI LI-RADS in association with serum biomarkers for differentiation of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2022;12:897090.
<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.897090>
410. Wen R, Lin P, Wu Y, Yin H, Huang W, Guo D, *et al.* Diagnostic value of CEUS LI-RADS and serum tumor markers for combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol* 2022;154:110415.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2022.110415>
411. Yang J, Zhang YH, Li JW, Shi YY, Huang JY, Luo Y, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound in association with serum biomarkers for differentiating combined hepatocellular-cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2020;26(46):7325-37.
<https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i46.7325>
412. Yang J, Huang JY, Chen X, Ling WW, Luo Y, Shi YJ, *et al.* Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: can we use contrast-enhanced ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) to predict the patient's survival? *Eur Radiol* 2021;31(8):6397-405.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-07656-1>
413. Borzio M, Fornari F, De Sio I, Andriulli A, Terracciano F, Parisi G, *et al.* Adherence to american association for the study of liver diseases guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: Results of an italian field practice multicenter study. *Future Oncol* 2013;9(2):283-94.
<https://dx.doi.org/10.2217/fon.12.183>
414. Blankenburg M, Elhamamy M, Zhang D, Corbin A, Jin G, Harris J, Knobloch G. Evaluation of the health economic impact of initial diagnostic modality selection in patients suspected of having HCC in China and the USA. *J Med Econ* 2022;25(1):1015-29.
<https://dx.doi.org/10.1080/13696998.2022.2110353>
415. Geyer T, Rübenthaler J, Marschner C, von Hake M, Fabritius MP, Froelich MF, *et al.* Structured Reporting Using CEUS LI-RADS for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma (HCC)-Impact and Advantages on Report Integrity, Quality and Interdisciplinary Communication. *Cancers* 2021;13(3).
<https://dx.doi.org/10.3390/cancers13030534>
416. Terzi E, Giamperoli A, Iavarone M, Leoni S, De Bonis L, Granito A, *et al.* Prognosis of Single Early-Stage Hepatocellular Carcinoma (HCC) with CEUS Inconclusive Imaging (LI-RADS LR-3 and LR-4) Is No Better than Typical HCC (LR-5). *Cancers* 2022;14(2).
<https://dx.doi.org/10.3390/cancers14020336>
417. Terzi E, Iavarone M, Pompili M, Veronese L, Cabibbo G, Fraquelli M, *et al.* Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1,006 nodules. *J Hepatol* 2018;68(3):485-92.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.007>
418. Huang JY, Li JW, Lu Q, Luo Y, Lin L, Shi YJ, *et al.* Diagnostic accuracy of CEUS LI-RADS for the characterization of liver nodules 20 mm or smaller in patients at risk for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2020;294(2):329-39.
<https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2019191086>
419. 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.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-008-1179-3>
420. 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/10.1016/j.ejrad.2013.12.012>
421. 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.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-011-9788-8>
422. Giorgio A, De Stefano G, Coppola C, Ferraioli G, Esposito V, Di Sarno A, *et al.* Contrast-enhanced sonography in the characterization of small hepatocellular carcinomas in cirrhotic patients: comparison with contrast-enhanced ultrafast magnetic resonance imaging. *Anticancer Res* 2007;27(6C):4263-9.
423. Giorgio A, Ferraioli G, Tarantino L, de Stefano G, Scala V, Scarano F, *et al.* Contrast-enhanced sonographic appearance of hepatocellular carcinoma in patients with

- cirrhosis: comparison with contrast-enhanced helical CT appearance. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(5):1319-26. <https://dx.doi.org/10.2214/ajr.183.5.1831319>
424. Chang J, Dumitrache A, Böhling N, Abu-Omar J, Meyer C, Strobel D, *et al.* Alteration of contrast enhanced ultrasound (CEUS) of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis and transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Sci Rep* 2020;10(1):20682. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-77801-9>
425. Giorgio A, Montesarchio L, Gatti P, Amendola F, Matteucci P, Santoro B, *et al.* Contrast-Enhanced Ultrasound: a Simple and Effective Tool in Defining a Rapid Diagnostic Work-up for Small Nodules Detected in Cirrhotic Patients during Surveillance. *J Gastrointest Liver Dis* 2016;25(2):205-11. <http://dx.doi.org/10.15403/jglid.2014.1121.252.chu>
426. Ciocalteu A, Iordache S, Cazacu SM, Urhut CM, Sandulescu SM, Ciurea AM, *et al.* Role of Contrast-Enhanced Ultrasonography in Hepatocellular Carcinoma by Using LI-RADS and Ancillary Features: A Single Tertiary Centre Experience. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) 2021;11(12). <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11122232>
427. Leoni S, Piscaglia F, Granito A, Borghi A, Galassi M, Marinelli S, *et al.* Characterization of primary and recurrent nodules in liver cirrhosis using contrast-enhanced ultrasound: which vascular criteria should be adopted? *Ultraschall in der Medizin* 2013;34(3):280-7. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1335024>
428. Xu HX, Xie XY, Lu MD, Liu GJ, Xu ZF, Zheng YL, *et al.* Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma < or =2 cm. *J Clin Ultrasound* 2008;36(5):257-66. <https://dx.doi.org/10.1002/jcu.20433>
429. Xu HX, Lu MD, Liu LN, Zhang YF, Guo LH, Xu JM, Liu C. Discrimination between neoplastic and non-neoplastic lesions in cirrhotic liver using contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2012;85(1018):1376-84. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr/19932596>
430. Li S, Zhou L, Chen R, Chen Y, Niu Z, Qian L, *et al.* Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasound versus MRI Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) for categorising hepatic observations in patients at risk of hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 2021;76(2):161 e1- e10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2020.10.009>
431. Tranquart F, Correas JM, Ladam Marcus V, Manzoni P, Vilgrain V, Aube C, *et al.* Echographie de contraste temps réel entre 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. [https://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363\(09\)70089-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363(09)70089-7)
432. Tranquart F, Le Gouge A, Correas 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.
433. Wang JY, Feng SY, Yi AJ, Zhu D, Xu JW, Li J, *et al.* Comparison of contrast-enhanced ultrasound versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the diagnosis of focal liver lesions using the liver imaging reporting and data system. *Ultrasound Med Biol* 2020;46(5):1216-23. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.01.023>
434. Zhou Y, Jing X, Zhang X, Ding J, Wang Y, Zhou H, *et al.* Combining the arterial phase of contrast-enhanced ultrasonography, gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging in the diagnosis of hepatic nodules ≤20 mm in patients with cirrhosis. *Ultrasound Med Biol* 2019;45(3):693-701. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2018.10.019>
435. Di Carlo L, Loria F, Loria G, Basile S, Randazzo D, Frosina L. Diagnosis of small hepatic nodules in cirrhotic liver: role of contrast-enhanced ultrasound and contrast enhanced magnetic resonance imaging in the validation of the non invasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma [abstract]. *HPB* 2012;14:435.
436. Mulazzani L, Sansone V, Giordano L, Di Bonaventura C, Giamperoli A, Cimino A, Piscaglia F. Clinical validation of the role of contrast-enhanced ultrasound in the EASL guidelines for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. The International Liver Congress. Vienna, Austria: EASL: European Association for the Study of the Liver, 2019. ; 2019. https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/HCC2019/aula-P04_14_HCC2019.pdf
437. Schellhaas B, Bernatik T, Bohle W, Borowitzka F, Chang J, Dietrich CF, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound algorithms (CEUS-LIRADS/ESCUAP) for the noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma - a prospective multicenter DEGUM Study. *Ultraschall Med* 2021;42(2):178-86. <https://dx.doi.org/10.1055/a-1198-4874>
438. Lv K, Cao X, Dong Y, Geng D, Zhang J. CT/MRI LI-RADS version 2018 versus CEUS LI-RADS version 2017 in the diagnosis of primary hepatic nodules in patients with high-risk hepatocellular carcinoma. *Ann Transl Med* 2021;9(13):1076. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-1035>
439. Ricci P, Cantisani V, Drudi F, Pagliara E, Bezzi M, Meloni F, *et al.* Is contrast-enhanced US alternative to spiral CT in the assessment of treatment outcome of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma? *Ultraschall Med* 2009;30(3):252-8. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1027727>
440. Wildner D, Bernatik T, Greis C, Seitz K, Neurath MF, Strobel D. CEUS in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in 320 patients - early or late washout matters: a subanalysis of the DEGUM multicenter trial. *Ultraschall Med* 2015;36(2):132-9. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1399147>
441. Lyshchik A, Kono Y, Piscaglia F, Rodgers SK, Wile GE, Kamaya A. Clinical validation of CEUS LI-RADS in prospective multicenter study: preliminary results [abstract] - Scientific Assembly and Annual Meeting Dec 1-6; Chicago [IL] Radiological Society of North America. . Dans: Radiological Society of North America (RSNA 2019).Scientific Assembly and Annual Meeting 2019. <https://archive.rsna.org/2019/19014914.html>

442. Giangregorio F, Garolfi M, Mosconi E, Ricevuti L, Debellis MG, Mendoza M, *et al.* High frame-rate contrast enhanced ultrasound (HIFR-CEUS) in the characterization of small hepatic lesions in cirrhotic patients. *J Ultrasound* 2023;26(1):71-9.
<https://dx.doi.org/10.1007/s40477-022-00724-w>
443. Jung EM, Moran VO, Engel M, Krüger-Genge A, Stroszczyński C, Jung F. Modified contrast-enhanced ultrasonography with the new high-resolution examination technique of high frame rate contrast-enhanced ultrasound (HiFR-CEUS) for characterization of liver lesions: First results. *Clin Hemorheol Microcirc* 2023;83(1):31-46.
<https://dx.doi.org/10.3233/ch-221449>
444. Xie F, Hong Y, Sun X, Wang B, Meng Q, Guo J, Huang B. Comparison of the value of conventional two-dimensional ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and MSCT in early diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol* 2023;69(1):162-5.
<https://dx.doi.org/10.23736/s2724-5985.22.03258-2>
445. Ding J, Long L, Zhou H, Zhou Y, Wang Y. The predictive value of the liver imaging reporting and data system with contrast-enhanced ultrasound (v2017) in the risk of hepatocellular carcinoma in a high-risk population. *European Congress of Radiology Jul 15-19. Dans: European Congress of Radiology* 2020.
446. 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 Hemorheology Microcirculation* 2019;71(2):267-76.
<http://dx.doi.org/10.3233/CH-189417>
447. Schellhaas B, Hammon M, Strobel D, Pfeifer L, Kielisch C, Goertz RS, *et al.* Interobserver and intermodality agreement of standardized algorithms for non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma in high-risk patients: CEUS-LI-RADS versus MRI-LI-RADS. *Eur Radiol* 2018;28(10):4254-64.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-018-5379-1>
448. Shin SK, Kim YS, Choi SJ, Shim YS, Jung DH, Kwon OS, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of small atypical hepatocellular carcinomas from dysplastic nodules in cirrhosis. *Digestive Liver Dis* 2015;47(9):775-82.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.05.001>
449. Tan Z, Teoh WC, Wong KM, Wansaicheong GK, Sandrasegaran K. Analysis of comparative performance of CEUS and CECT/MR LI-RADS classification: Can CEUS dichotomize LI-RADS indeterminate lesions on CT or MRI? *Clin Imaging* 2020;62:63-8.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.02.002>
450. Cerrito L, Ainora ME, Borriello R, Piccirilli G, Garcovich M, Riccardi L, *et al.* Contrast-Enhanced Imaging in the Management of Intrahepatic Cholangiocarcinoma: State of Art and Future Perspectives. *Cancers* 2023;15(13).
<https://dx.doi.org/10.3390/cancers15133393>
451. Huang H, Li CQ, He DN, Ruan SM, Li MD, Cheng MQ, *et al.* Surveillance for malignant progression of LI-RADS version 2017 category 3/4 nodules using contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2023;33(12):9336-46.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00330-023-09811-w>
452. Lyshchik A, Wessner CE, Bradigan K, Eisenbrey JR, Forsberg F, Yi M, *et al.* Clinical validation of contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system in a prospective multinational study in North America and Europe. *Hepatology* 2023;79(2):380-91.
<https://dx.doi.org/10.1097/hep.0000000000000558>
453. Hu YX, Yan CJ, Yun M, Zheng W, Zou XB, Zhang YF, *et al.* Contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system v2017: patient outcomes after treatment for early-stage hepatocellular carcinoma nodules with category 3-5 and category M. *Br J Radiol* 2023;96(1147):20220492.
<https://dx.doi.org/10.1259/bjr.20220492>
454. Huang W, Wen R, Wu Y, Lin P, Guo D, Peng Y, *et al.* Can Modifications of LR-M Criteria Improve the Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound LI-RADS for Small Hepatic Lesions up to 3 cm? *J Ultrasound Med* 2023;42(10):2403-13.
<https://dx.doi.org/10.1002/jum.16267>
455. Yang Q, Zheng R, Zhou J, Tang L, Zhang R, Jiang T, *et al.* On-Site Diagnostic Ability of CEUS/CT/MRI for Hepatocellular Carcinoma (2019-2022): A Multicenter Study. *J Ultrasound Med* 2023;42(12):2825-538.
<https://dx.doi.org/10.1002/jum.16321>
456. Wen R, Huang W, Song R, Qin L, Wu Y, Peng Y, *et al.* Differences between CEUS LI-RADS and CECT LI-RADS in the diagnosis of focal liver lesions in patients at risk for HCC. *BMC medical imaging* 2023;23(1):122.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12880-023-01088-1>
457. Hu J, Burrowes DP, Caine BA, Gibson N, Bhayana D, Medellin A, *et al.* Nodules Identified on Surveillance Ultrasound for HCC: CEUS or MRI as the Initial Test? *J Ultrasound Med* 2023;42(6):1181-90.
<https://dx.doi.org/10.1002/jum.16183>
458. Qin Z, Zhou Y, Zhang X, Ding J, Zhou H, Wang Y, *et al.* The comparison of contrast-enhanced ultrasound and gadoxetate disodium-enhanced MRI LI-RADS for nodules ≤2 cm in patients at high risk for HCC: a prospective study. *Front Oncol* 2024;14:1345981.
<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2024.1345981>
459. Kono Y, Piscaglia F, Wilson SR, Medellin A, Rodgers SK, Planz V, *et al.* Clinical impact of CEUS on non-characterizable observations and observations with intermediate probability of malignancy on CT/MRI in patients at risk for HCC. *Abdom Radiol (NY)* 2024;49(8):2639-49.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00261-024-04305-9>
460. Reitsma JB, Rutjes AWS, Whiting P, Vlassov VV, Leflang MMG, Deeks JJ. Assessing methodological quality. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration*; 2009.
https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org/sdt/files/public/uploads/ch09_Oct09.pdf
461. Lee S, Kim YY, Shin J, Son WJ, Roh YH, Choi JY, *et al.* Percentages of hepatocellular carcinoma in LI-RADS categories with CT and MRI: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2023;307(1):e220646.
<https://dx.doi.org/10.1148/radiol.220646>

462. Torzilli G. Adverse effects associated with SonoVue use. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(3):399-401.
<https://dx.doi.org/10.1517/14740338.4.3.399>
463. 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 Echocardiogr* 2009;10(5):707-10.
<https://dx.doi.org/10.1093/ejehocardi/jep073>
464. 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.
<https://dx.doi.org/10.4103/jmu.Jmu.44.19>
465. Coudray S, Fabre C, Aichoun I, Perez-Martin A. Anaphylactic shock with an ultrasound contrast agent. *J Medecine Vasc* 2017;42(6):384-7.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jdmv.2017.10.001>
466. Catalano O, Sandomenico F, Nunziata A, Vallone P, Raso MM, Setola SV, D'Errico AG. 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.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jus.2011.04.005>
467. D'Onofrio M, Romanini L, Serra C, Magnolfi F, Bertolotto M, Quaia E, *et al.* Contrast enhancement ultrasound application in focal liver lesions characterization: a retrospective study about guidelines application (SOCEUS-CEUS survey). *J Ultrasound* 2016;19(2):99-106.
<https://dx.doi.org/10.1007/s40477-015-0185-y>
468. 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.
469. Rettenbacher T. Our experiences using contrast-enhanced ultrasound in focal liver lesions. *Eur Radiol* 2005;15:E93-7.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10406-005-0170-1>
470. 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.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10406-007-0234-5>
471. 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>
472. 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.
<https://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1109449>
473. Faccioli N, D'Onofrio M, Comai A, Cugini C. Contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of benign focal liver lesions: activity-based cost analysis. *Radiol Med* 2007;112(6):810-20.
<https://dx.doi.org/10.1007/s11547-007-0185-x>
474. 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 Imaging* 2015;6(4):499-508.
<https://dx.doi.org/10.1007/s13244-015-0402-4>
475. Barr RG. How to develop a contrast-enhanced ultrasound program. *J Ultrasound Med* 2017;36(6):1225-40. <https://dx.doi.org/10.7863/ultra.16.09045>
476. Schiele G, Weickert U. Ist die Kontrastmittelsonographie im klinischen Alltag eine robuste Methode? Eine retrospektive Analyse über 6 Monate. *Dtsch Med Wochenschr* 2013;138(20):1044-9.
<https://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1332922>
477. 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.
478. Sporea I, Sirli R, Martie A, Popescu A, Danila M. How useful is contrast enhanced ultrasonography for the characterization of focal liver lesions? *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19(4):393-8.
479. Tombesi P, Catellani M, Abbasciano V, Sartori S, Tassinari D. Impact of contrast-enhanced ultrasonography in a tertiary clinical practice. *J Ultrasound Med* 2008;27(6):991-2.
<https://dx.doi.org/10.7863/jum.2008.27.6.991>
480. 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.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12911-021-01540-8>
481. Lu J, Deng Q, Liu W. Effects of organizational atmosphere and organizational practice on knowledge, attitude, and practice toward diffusion and utilization of hepatic contrast-enhanced ultrasound among physicians. *Front Public Health* 2022;10:778253.
<https://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2022.778253>
482. O'Brien M, Oliver L, Proctor N, Siakantari M, Cantin P, Griffin CP, Stenberg B. Assessing the impact and resource implications of contrast-enhanced ultrasound on workflow of patients with incidental focal liver lesions on the UK national health service. *Acta Radiol Open* 2023;12(6):20584601231183131.
<https://dx.doi.org/10.1177/20584601231183131>
483. Quaia E, Alaimo V, Baratella E, Pizzolato R, Cester G, Medeot A, Cova MA. 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.
<https://dx.doi.org/10.7863/jum.2010.29.1.25>

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 prenante³⁶⁰ 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 digestive³⁶¹ (CNP-CVD) ;
 - collège de la médecine générale³⁶² ;
 - conseil national professionnel des manipulateurs d'électroradiologie médicale (CNPMEM) ;
 - France Assos Santé³⁶³ ;
 - Transhépate³⁶⁴ (fédération nationale des malades et transplantés hépatiques) ;
 - SOS hépatites (fédération hépatites et maladies du foie).

Professionnels consultés comme experts (groupe de travail)

- Les professionnels suivants ont été consultés comme experts³⁶⁵ :
 - 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 Beaujon, Clichy) ;
 - Mme Fanny JOUJOU (manipulatrice en radiologie, spécialité échographie, hôpital Saint-Louis, Paris) ;
 - Pr Maïté LEWIN (radiologue, hôpital Paul Brousse, Villejuif) ;
 - Dr Agnès RODE (radiologue, hospices civils de Lyon) ;
 - Pr Maxime RONOT (radiologue, hôpital Beaujon, Clichy) ;
 - Pr Stéphanie TRUANT (chirurgie digestive et viscérale, hôpital Huriez, CHU de Lille).
- Ces experts ont transmis leurs déclarations publiques d'intérêts qui ont été examinées 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 à ce travail.
- La HAS a émis un appel public à candidature afin d'identifier des patients 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 de patients concernés.

³⁶⁰ « 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).

³⁶¹ Le CNP-CVD a transmis à la HAS des noms d'experts dont l'un a été consulté ; le CNP-CVD n'a pas souhaité au-delà répondre comme partie prenante de la thématique évaluée.

³⁶² Partie prenante sollicitée mais n'ayant pas souhaité participer à ce travail ni proposer de noms d'experts ou de patients à consulter.

³⁶³ Association n'ayant pas répondu à sa sollicitation.

³⁶⁴ Association n'ayant pas répondu à sa sollicitation.

³⁶⁵ 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

