



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ACTUALISATION

**MÉTHODES NON INVASIVES DE MESURE DE LA
FIBROSE HÉPATIQUE
DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE NON COMPLIQUÉE**

ARGUMENTAIRE

Décembre 2008

Ce document est téléchargeable sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication
2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 - Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **décembre 2008**.

© **Haute Autorité de Santé – 2008**

Sommaire

Préambule	6
Abréviations	7
Méthode	9
1 Recherche documentaire	9
1.1 Sources d'information	9
1.2 Stratégie de recherche	9
1.3 Sélection des articles	11
2 Avis des professionnels de santé	12
3 Critères et conditions de validation des tests	12
3.1 Critères de jugement	12
3.2 Prise en compte des ajustements	13
3.3 Combinaisons et algorithmes de tests non invasifs de fibrose	13
3.4 Choix des comparateurs	14
3.5 Sous populations et comorbidités	14
Argumentaire	15
1 Introduction	15
2 Contexte	16
2.1 Pourquoi évaluer la fibrose au cours des hépatopathies chroniques ?	16
2.2 Comment évaluer la fibrose ?	16
2.2.1 La biopsie hépatique	16
2.2.2 Tests sanguins de fibrose	22
2.2.3 Elastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)	23
2.3 Recours aux tests non invasifs de fibrose en France	23
3 Tests non invasifs de fibrose pour le bilan initial	24
3.1 Présentation des études	24
3.1.1 Hépatite chronique C sans comorbidité - synopsis	25
3.1.2 Hépatite C – hémodialysés, transplantés hépatiques ou coinfectés VIH-VHC - synopsis	26
3.1.3 Autres étiologies- synopsis	27
3.1.4 Etiologies « mélangées » - synopsis	28
3.1.5 Pédiatrie - synopsis	29
3.2 Evaluation des tests non invasifs de fibrose chez les patients atteints d'hépatite C chronique non traitée	30
3.2.1 Scores composites de tests biologiques usuels au cours de l'hépatite C chronique	30
3.2.2 Fibrotest®	32
3.2.3 FibroMètre®	36
3.2.4 Hépascore	40
3.2.5 Score ELF	43
3.2.6 Score MP3 ou score de Leroy	43
3.2.7 Elastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)	45
3.2.8 Méta analyses d'études évaluant les tests non invasifs de fibrose	48
3.2.9 Combinaisons de tests	50
3.2.10 Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de l'hépatite chronique C	52
3.3 Evaluation des tests non invasifs de fibrose chez les patients coinfectés VIH-VHC	52
3.3.1 Particularités de l'évaluation de la fibrose chez les patients coinfectés VIH-VHC	52
3.3.2 Tests sanguins d'évaluation de la fibrose chez les patients coinfectés VIH-VHC	52
3.3.3 Elastométrie impulsionnelle ultrasonore chez les patients coinfectés VIH-VHC	55
3.3.4 Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de la coinfection VIH-VHC	58

3.4	Evaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de l'hépatite chronique B	59
3.4.1	Particularités de l'évaluation de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite chronique B	59
3.4.2	Précédente évaluation de la HAS	59
3.4.3	Evaluation des tests sanguins de fibrose au cours de l'hépatite chronique B	60
3.4.4	Evaluation de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore au cours de l'hépatite chronique B	61
3.4.5	Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de l'hépatite chronique B	62
3.5	Evaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de la maladie alcoolique du foie (MAF)	63
3.5.1	Particularités de l'évaluation de la fibrose au cours de la MAF	63
3.5.2	Données de l'évaluation précédente de la HAS	63
3.5.3	Evaluation de tests sanguins de fibrose au cours de la MAF	63
3.5.4	Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de la MAF	64
3.6	Evaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de la NAFLD	65
3.6.1	Particularités de l'évaluation de la fibrose au cours de la stéatohépatite non alcoolique	65
3.6.2	Données de l'évaluation précédente de la HAS	65
3.6.3	Score d'Angulo	65
3.6.4	APRI	67
3.6.5	Concentration plasmatique de DHEA	67
3.6.6	ELF	67
3.6.7	Fibrotest®	69
3.6.8	Fibromètre®	70
3.6.9	Elastométrie impulsionnelle ultrasonore	71
3.6.10	Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de la NAFLD	72
3.7	Pédiatrie	72
3.7.1	Particularités de l'évaluation de la fibrose en pédiatrie	72
3.7.2	Données de l'évaluation précédente de la HAS	72
3.7.3	Nouvelles données	72
3.7.4	Conclusion sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose en pédiatrie	73
3.8	Evaluation des tests non invasifs au cours de la cirrhose biliaire primitive	74
3.9	Evaluation des tests non invasifs au cours de l'hémochromatose	74
4	Tests non invasifs de fibrose en dehors du bilan initial.....	74
4.1	Répétition des tests non invasifs de fibrose dans les indications validées	74
4.2	Prédiction d'événements cliniques	74
4.2.1	Ratio plaquettes/diamètre de la rate	75
4.2.2	Variables biologiques simples	75
4.2.3	Fibrotest®	76
4.2.4	Elastométrie impulsionnelle ultrasonore	77
4.2.5	Capsule	79
4.2.6	Tomodensitométrie (TDM)	79
4.2.7	Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs dans la prédiction d'événements cliniques	79
5	Analyse comparée des coûts	79
5.1	Le coût de la ponction biopsie hépatique	80
5.1.1	Données économiques	80
5.1.2	Données issues du PMSI	80
5.1.3	Conclusion sur le coût de la PBH	85
5.2	Le coût des marqueurs biologiques de la fibrose	85
5.2.1	Données économiques	85
5.2.2	Conclusion sur le coût des marqueurs biologiques de la fibrose	86
5.3	Le coût de la mesure de la fibrose par élastométrie impulsionnelle ultrasonore	87
5.3.1	Données économiques	87
5.3.2	Conclusion sur le coût de la mesure de la fibrose hépatique par élastométrie impulsionnelle ultrasonore	88

5.4	Conclusion générale sur l'analyse comparée des coûts	88
6	Conclusion générale et perspectives	89
Annexe 1.	Tableau récapitulatif des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique validées dans ce rapport	91
Annexe 2.	Formules, composants et/ou seuils des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique validées dans ce rapport	92
Annexe 3.	Etudes non retenues	93
	Participants	162
	Références bibliographiques	164

Préambule

Ce rapport actualise l'évaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique et de la cirrhose réalisée en 2006. Il a pour but de sélectionner les techniques non invasives considérées en 2008 comme validées (selon des critères méthodologiques définis et qui sont les mêmes qu'en 2006).

En prenant en compte les techniques non invasives considérées comme validées, le présent rapport sert de base à l'actualisation de deux autres documents de la HAS :

- les recommandations professionnelles sur « les critères diagnostiques et le bilan initial de la cirrhose non compliquée » (HAS, 2006) (1) ;
- les avis de la Haute Autorité de Santé sur les techniques non invasives de mesure de la fibrose/cirrhose hépatique (HAS, 2006) (2).

L'objet de ce rapport n'est pas d'évaluer l'ensemble de la stratégie diagnostique et thérapeutique, ni la pertinence de la fibrose en tant qu'élément d'aide à la décision, mais bien d'analyser l'alternative à la ponction de biopsie hépatique dans l'évaluation du degré de fibrose.

Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous.

A2MG	alpha 2 macroglobuline
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
AFP	alpha foetoprotéine
AH	acide hyaluronique
ALAT	alanine amino transférase
AP-HP	Assistance publique des hôpitaux de Paris
ApoLPA1	apolipoprotéine A1
ASAT	aspartate amino transférase
Auroc	area under the receiver operating curve
BMI	body mass index
BT	bilirubinémie totale
CCAM	classification commune des actes médicaux
CBP	cirrhose biliaire primitive
CEDIT	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
CHC	carcinome hépatocellulaire
CMA	comorbidité associée
CMD	catégorie majeure de diagnostics
CPRE	cholangio pancréatographie rétrograde endoscopique
CSP	cholangite sclérosante primitive
CT	cholestérol total
DNID	diabète non insulinodépendant
ENC	échelle nationale des coûts
FDR	facteur de risque
GGT	gamma-glutamyltranspeptidase ou gamma-glutamyltransférase
GHM	groupe homogène de malades
HAI	hépatite autoimmune
HD	hémorragie digestive
HOMA	index d'insulinorésistance
HTA	hypertension artérielle
IFG	impaired fasting glucose
IMC	indice de masse corporelle
INR	international normalized ratio
ICG	test au vert d'indocyanine
MAF	maladie alcoolique du foie
MEGX	monoéthylglycinexylidide
MMP-1	métalloprotéinase 1
MMP-2	métalloprotéinase 2
NABM	nomenclature des actes de biologie médicale
NAFLD	<i>non alcoholic fatty liver diseases</i> (stéatose hépatique non alcoolique)
NASH	non alcoholic steato-hepatitis

NRLT	non répondeur à long terme au traitement antiviral C
PBH	ponction biopsie hépatique
PIIIP	partie N terminale du pro-collagène III
PMSI	programme de médicalisation des systèmes d'information
RLT	répondeur à long terme au traitement antiviral C
S	significatif
TCA	temps de céphaline activée
TDM	tomodensitométrie
TIMP-1	inhibiteur de la métalloprotéinase 1
TP	taux de prothrombine
ULN	fois la normale supérieure
VB	vésicule biliaire
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C
VHD	virus de l'hépatite D
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

Méthode

1 Recherche documentaire

1.1 Sources d'information

Bases de données bibliographiques :

- Medline (*National Library of Medicine*, Etats-Unis)

Autres sources :

- sites Internet d'organismes publics du domaine de la santé ;
- sites référençant des recommandations et/ou des rapports d'évaluation technologique ;
- sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- articles et documents indiqués par les experts consultés ;
- bibliographies des articles et documents sélectionnés.

1.2 Stratégie de recherche

La recherche a porté sur les types d'étude et les sujets définis avec les chefs de projet et la chargée de projet. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées. La période de recherche débute en septembre 2006, date correspondant à la fin des recherches pour la précédente évaluation de la HAS sur le même thème. Une veille bibliographique sur le thème a été assurée jusqu'en octobre 2008.

Le tableau ci-dessous reprend les étapes successives de la recherche documentaire dans Medline : la stratégie d'interrogation précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude ainsi que la période de recherche, et le nombre de références obtenues. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé ; lorsque le champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur. Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens.

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références trouvées
Recommandations		Sept. 06 Oct. 08	42
Etape 1	cirrho*/titre,resume OU liver cirrhosis OU ((fibrosis OU fibrotic)/titre,resume SAUF (cystic fibrosis OU pulmonary fibrosis)/titre) OU hepatitis C/titre OU hepatitis C OU hepatitis B/titre OU hepatitis B OU (alcohol*/titre ET (liver diseases OU liver/titre OU hepato*/titre OU hepatic/titre)) OU liver diseases, alcoholic OU metabolic syndrome/titre OU metabolic syndrome X OU hemochromatosis/titre OU haemochromatosis/titre OU hemochromatosis OU biliary cirrhosis/titre OU liver cirrhosis, biliary OU autoimmune hepatitis/titre OU (autoimmune/titre ET (liver diseases OU liver/titre OU hepato*/titre OU hepatic/titre)) OU (NAFLD OU steatos*)/titre,resume OU fatty liver OU hepatitis, autoimmune OU Wilson disease/titre OU hepatolenticular degeneration OU (antitrypsin ET deficiency)/titre OU alpha 1-antitrypsin deficiency OU (Budd ET Chiari)/titre,resume OU hepatic vein thrombosis OU (esophageal ET varice*)/titre OU (esophagal ET varice*)/titre OU (gastric ET varice*)/titre OU esophageal and gastric varices OU portal hypertension/titre OU hypertension, portal OU hepatocellular carcinoma/titre OU carcinoma, hepatocellular		

ET

Etape 2 diagnos*/titre OU diagnostic techniques, digestive system OU liver function tests OU (biological ET marker*/titre OU (serum ET marker*/titre OU (serologic ET marker*/titre OU biomarker*/titre OU biological markers OU (biopsy OU biopsies)/titre OU biopsy OU platelet*/titre OU blood platelets OU (blood count OU cells count)/titre,resume OU blood cell count OU thrombocytopenia/titre,resume OU thrombocytopenia OU (leucopenia OU leukopenia)/titre,resume OU leukopenia OU INR/titre,resume OU international normalized ratio OU (prothrombin* OU carboxyprothrombin*/titre,resume OU prothrombin OU prothrombin time OU albumin*/titre,resume OU serum albumin OU (globulin* OU globin* OU macroglobulin*/titre,resume OU alpha-macroglobulins OU haptoglobin*/titre,resume OU haptoglobins OU bilirubin/blood,analysis OU ferritin/titre,resume OU ferritins OU transferrin/titre,resume OU transferrin OU (alpha-fetoprotein* OU alpha fetoprotein* OU alpha-fetoprotein* OU alpha foetoprotein*/titre,resume OU alpha-fetoproteins OU laminin*/titre,resume OU laminin OU glycoproteins/blood OU (YKL-40 OU YKL40)/titre,resume OU (PIIIP OU P-III-P)/titre,resume OU (pro-collagen OU procollagen)/titre,resume OU procollagen OU extracellular matrix proteins OU apolipoprotein*/titre,resume OU apolipoproteins OU hyaluronic acid/titre,resume OU hyaluronic acid OU (glycomic* OU glycan*/titre,resume OU ((alanine aminotransferase* OU aspartate aminotransferase* OU transaminase* OU alt OU ast OU alanine transaminase OU aspartate aminotransferases) ET (level* OU biochemical OU parameter* OU predict* OU factor* OU index OU elevat* OU marker* OU biomarker* OU raise OU raised OU severity OU activity OU concentration* OU diminished OU reduction OU reduced OU detect* OU test OU tests)/titre OU (glutamyltransferase OU glutamyltranspeptidase OU glutamyl transferase OU glutamyl transpeptidase)/titre,resume OU gamma-glutamyltransferase OU pseudocholinesterase OU phosphatase/titre,resume OU alkaline phosphatase OU (MMP1 OU MMP-1)/titre,resume OU matrix metalloproteinase 1 OU (MMP2 OU MMP-2)/titre,resume OU matrix metalloproteinase 2 OU (TIMP-1 OU TIMP1)/titre,resume OU tissue inhibitor of metalloproteinase-1 OU (TIMP-2 OU TIMP2)/titre,resume OU tissue inhibitor of metalloproteinase-2 OU (fibrotest OU actitest OU fibrometre OU fibrometer OU fibrospect OU hepascor OU ELF OU APRI OU FORNS OU Guci OU Bonacini OU Lok OU Kaul OU Obrador OU Sud OU Fortunato OU Fib-4 OU discriminant score OU PGA OU PGAA OU MDA OU glyco-cirrhorest OU glycocirrhorest)/titre,resume OU (elastography OU elastometry OU fibroscan)/titre,resume OU elasticity OU (ultrasonograph* OU ultrasound*/titre OU ultrasonography OU tomograph*/titre OU tomography, emission-computed OU tomography, x-ray OU magnetic resonance imaging/titre OU magnetic resonance imaging OU endoscop*/titre OU endoscopy OU (respiratory test* OU breath test*/titre,resume OU breath tests OU proteomic*/titre,resume OU proteomics OU (hypertrophic liver OU atrophic liver)/titre,resume OU angioma*/titre,resume OU severity of illness index

OU

Etape 3 stiff*/titre ET (liver OU hepatic OU cirrhotic OU cirrhosis OU fibrotic OU fibrosis)/titre, resume

ET

Etape 4 (guideline* OU recommendation*/titre OU practice guidelines as topic OU guidelines as topic OU health planning guidelines OU (guideline OU practice guideline)/type_publication OU (consensus conference* OU consensus statement*/titre,resume OU consensus development conferences as topic OU consensus development conferences, NIH as topic OU (consensus development conference OU consensus development conference, NIH OU technical report)/type_publication OU manuals as topic OU manual/titre

Meta-analyses / Revues systématiques	Sept. 06 Oct. 08	20
(Etape 1 ET Etape 2) OU Etape 3 ET Etape 5 (metaanalys* OU meta-analysis OU meta analysis)/titre,resume OU meta-analysis as topic OU meta-analysis/type_publication OU (systematical review* OU systematic review*)/titre,resume		
Autres revues de la littérature	Sept. 06 Oct. 08	323
(Etape 1 ET Etape 2) OU Etape 3 Et Etape 6 review/titre OU review literature as topic OU review/type_publication		
Essais cliniques	Sept. 06 Oct. 08	708
(Etape 1 ET Etape 2) OU Etape 3 ET Etape 7 random*/titre OU randomized controlled trials as topic OU single-blind method OU double-blind method OU randomized controlled trial/type_publication OU random allocation OU cross-over studies OU clinical trials as topic OU controlled clinical trials as topic OU controlled clinical trial/type_publication OU multicenter studies as topic OU multicenter study/type_publication OU case control/titre,resume OU case-control studies OU clinical trial/type_publication OU comparative study/type_publication		
Etudes de cohorte	Sept. 06 Oct. 08	269
(Etape 1 ET Etape 2) OU Etape 3 ET Etape 8 (cohort study OU cohort studies)/titre OU longitudinal studies OU follow-up studies OU cohort studies		
Performances des tests	Sept. 06 Oct. 08	249
(Etape 1 ET Etape 2) OU Etape 3 ET Etape 9 (specific* OU sensitiv*)/titre OU sensitivity and specificity OU predictive value/titre,resume OU false positive reactions OU false negative reactions OU false positive/titre,resume OU false negative/titre,resume OU reproducibility of results OU reproducibility/titre,resume OU reliability/titre,resume OU reliable/titre,resume OU predictive value of tests OU reference standards OU observer variation		

1.3 Sélection des articles

Les études ont été sélectionnées selon les critères méthodologiques utilisés par la HAS lors de l'évaluation initiale de 2006 :

- **critères concernant la population étudiée** : effectif suffisant, population comparable à la population cible, définition précise des critères d'inclusion et de non inclusion, présentation des résultats par étiologie, caractère consécutif des patients inclus ;
- **critères concernant le test analysé** : description, accessibilité, reproductibilité et variabilité interlaboratoire éventuelle ;

- **critères concernant le test de référence** : définition, taille de la biopsie si celle-ci est le test de référence et intervalle entre la réalisation du test analysé et le test de référence ;
- validation des résultats par une équipe indépendante du concepteur promoteur du test ;
- le caractère prospectif de l'étude était un critère considéré mais non exclusif en raison du faible nombre d'études prospectives disponibles dans la littérature.

Il faut souligner que les données de la littérature renseignent essentiellement sur la performance des tests (sensibilité, spécificité, VPP, VPN, etc.) et qu'aucune inférence chiffrée ne peut être tirée sur l'ensemble de la procédure de prise en charge en prenant comme critère de jugement final un critère clinique (estimation de l'impact en termes cliniques sur le devenir des patients, compte tenu des faux positifs ou faux négatifs de chacun des tests, etc.). Ceci limite donc la possibilité de réaliser toutes modélisations.

2 Avis des professionnels de santé

La méthode de travail de la HAS est fondée sur l'analyse critique de la littérature et l'avis de professionnels réunis dans un groupe de travail. Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, un document de travail exposant la problématique, la méthode et les résultats de l'analyse des études publiées a été rédigé. Ce document a été discuté en réunion par les membres du groupe de travail. Le groupe de travail a été constitué en faisant appel aux organismes professionnels et sociétés savantes de façon à réunir des professionnels de santé de diverses compétences, ayant un mode d'exercice public ou privé, et provenant de régions différentes. Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail avec des représentants d'associations d'usagers, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations. La liste des membres de ces groupes, leurs disciplines respectives et leur provenance géographique sont présentées aux dernières pages du rapport.

Aucun des membres du groupe de travail n'a déclaré de conflit d'intérêt.

3 Critères et conditions de validation des tests

3.1 Critères de jugement

Il a été proposé une liste d'étapes successives de validation d'un test non invasif de fibrose au cours de cette actualisation :

- test évalué dans des études répondant aux critères méthodologiques déterminés lors de l'évaluation initiale de la HAS (cf encadré 1) ;
- test répondant à des critères de reproductibilité et de transférabilité établis ;
- évaluation statistique du test conforme au critère de jugement principal choisi lors de l'évaluation initiale de la HAS (AUROC > 0,8) et à d'autres critères de jugement définis en fonction de la situation clinique. En effet, le groupe de travail a jugé que la sensibilité était un critère prioritaire pour le diagnostic de cirrhose afin d'éviter un défaut de surveillance et de prise en charge des complications. Pour le diagnostic de fibrose significative, le groupe de travail a souligné que le diagnostic d'absence de fibrose significative était l'objectif diagnostique principal. Là encore, la valeur prédictive négative et donc la sensibilité du test étaient prioritaires.

Les critères de jugement sont repris dans l'encadré 1.

Encadré 1. Critères méthodologiques ayant servi à la sélection des études

- 1) Critères concernant la population étudiée : taille de l'échantillon, présentation des résultats par étiologie de cirrhose, recrutement de patients consécutifs, échantillonnage représentatif de la population qui recevra le test en pratique.
- 2) Critères concernant la méthode diagnostique analysée : description du principe, de la réalisation de la méthode et de la performance diagnostique, accessibilité, reproductibilité et éventuellement variabilité inter laboratoire, limites en termes de réalisation technique et d'interprétation des résultats.
- 3) Critères concernant la méthode de référence : définition, taille du prélèvement si la ponction biopsie hépatique (PBH) est le test de référence, intervalle de temps entre la réalisation du test étudié et le test de référence.
- 4) Validation des résultats par au moins une équipe indépendante des concepteurs du test.
- 5) Caractère prospectif de l'étude.

Les objectifs de validation conformes à ces exigences comprennent également l'expression des caractéristiques intrinsèques des tests en fonction de seuils communs ou proches dans les différentes études.

Le pourcentage de biopsies évitées est un critère de jugement utilisé dans certaines études. Il a été considéré comme un critère de jugement secondaire dans ce rapport, ne pouvant se substituer à la valeur diagnostique intrinsèque et extrinsèque des tests de fibrose évalués.

3.2 Prise en compte des ajustements

Les variations de la prévalence des différents stades de fibrose sont un facteur d'hétérogénéité majeure dans la littérature, susceptibles d'induire des fluctuations des critères de jugement (3). Il a été vérifié dans ce rapport qu'aucune décision concernant la validation d'un test non invasif de fibrose puisse être remise en cause en raison de la réalisation ou non de cet ajustement (cette donnée n'est habituellement pas disponible dans la plupart des études de la littérature).

3.3 Combinaisons et algorithmes de tests non invasifs de fibrose

Le groupe de travail a distingué la combinaison de tests d'une part et les algorithmes d'autre part.

Il a été préalablement recommandé d'utiliser en première intention, au cours de l'hépatite C chronique non traitée et sans comorbidités, un des deux examens non invasifs de fibrose validés dans cette indication, c'est à dire le Fibrotest® ou le Fibroscan®, en respectant leurs conditions d'utilisation. En cas de non concordance du résultat du test non invasif utilisé avec la situation clinique ou en cas d'échec de sa réalisation ou encore d'une anomalie associée perturbant son interprétation, il a été recommandé la réalisation d'une autre méthode diagnostique. Cette utilisation de plusieurs tests a été considérée comme une combinaison.

Au contraire, l'utilisation d'un premier test puis d'un second dont la réalisation va dépendre des résultats du premier a été considérée comme un algorithme. Il peut s'agir, par exemple, de réaliser un premier test ayant une forte valeur prédictive négative (VPN), et de n'utiliser le second que chez les patients ayant une valeur supérieure au seuil, de façon à n'utiliser ce deuxième test seulement chez les patients suspects d'avoir des lésions de fibrose significative. Actuellement, très peu d'études ont été réalisées avec des algorithmes ainsi définis. Ces études ont été analysées dans la revue de la littérature mais n'ont pas permis de valider un algorithme de tests en fonction des critères méthodologiques préalablement définis.

3.4 Choix des comparateurs

Le groupe de travail a décidé d'examiner les données comparant les résultats des tests évalués à ceux de tests déjà validés dans l'indication recommandée par la HAS, à savoir le test de référence classique qu'est la biopsie hépatique, le Fibrotest® et le Fibroscan®.

3.5 Sous populations et comorbidités

L'évaluation des tests de fibrose dans diverses sous populations définies par l'étiologie de l'hépatopathie a été discutée par le groupe de travail. Dans certaines sous populations (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis* ou stéato-hépatite non alcoolique : NASH, hépatite B, alcool par exemple), les caractéristiques de la répartition de la fibrose ne permettent pas de généraliser les résultats obtenus dans des populations de patients atteints d'hépatite C chronique. Dans d'autres sous populations (hémophiles infectés par le VHC par exemple), l'absence de retentissement de la comorbidité sur la répartition de la fibrose permettrait une telle généralisation. Pour la coinfection VIH-VHC, le groupe de travail a finalement considéré qu'il était justifié d'analyser les résultats dans cette population spécifique en particulier pour les tests sanguins dont les résultats peuvent être modifiés par certains traitements antirétroviraux. Il en est de même pour l'enfant chez lequel les problèmes cliniques sont différents de l'adulte (évolution souvent bénigne de l'hépatite C chronique, prévalence prédominante des maladies cholestatiques).

L'évaluation des comorbidités au sein des sous populations étudiées a fait l'objet d'un débat : est-il nécessaire de définir, dans chacune des sous populations de patients définis, des seuils quantitatifs ou qualitatifs pour définir la présence ou non de chacune des comorbidités à un niveau susceptible d'interférer avec la mesure de la fibrose ? A l'issue de ce débat, il est apparu difficile d'améliorer la précision de la définition quantitative ou descriptive des comorbidités par rapport au travail initial de la HAS pour deux raisons :

- cette exigence nécessiterait que seules les études décrivant et quantifiant de façon systématique toutes les comorbidités soient incluses dans l'évaluation ce qui reviendrait à exclure la plus grande partie de la littérature ;
- ce gain théorique de validité interne de l'évaluation serait contre balancé par un défaut de validité externe, l'analyse des résultats dans des groupes de malades très homogènes devenant inapplicable à la population hétérogène prise en charge par les praticiens.

Remarque : par convention dans ce rapport, le terme validé (ou validation) désigne une technique non invasive dont les résultats répondent aux critères méthodologiques définis (voir chapitre 3.1) ; *a contrario*, le terme non validé (ou non validation) désigne des techniques dont les résultats ne répondent à ces critères méthodologiques.

Argumentaire

1 Introduction

Le processus de fibrose hépatique résulte d'une prolifération et d'une accumulation de cellules myofibroblastiques en réponse à des stimuli incluant la nécrose hépatocytaire, l'apoptose et l'activation de cellules inflammatoires. Il s'agit d'un processus commun aux diverses étiologies d'hépatopathie chronique et déterminant la survenue de complications telles que l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire, situations cliniques mettant en jeu le pronostic vital.

L'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques est indispensable à la prise en charge des patients car elle conditionne les décisions thérapeutiques et le dépistage des complications. Elle est par ailleurs un marqueur d'évolutivité des hépatopathies.

L'examen historique de référence pour l'analyse de la fibrose hépatique que constitue l'analyse histologique de la biopsie hépatique a l'inconvénient d'être un examen invasif, nécessitant une hospitalisation, d'acceptabilité inconstante par les patients et dont le résultat est soumis à un biais d'échantillonnage.

Ces inconvénients et limites de la biopsie hépatique ont conduit au développement de tests non invasifs de fibrose reposant sur l'obtention de scores composites via un algorithme à partir de dosages sanguins et sur l'élastographie impulsionnelle ultrasonore.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a réalisé en 2006 une évaluation clinique et médico économique des tests non invasifs de mesure de la fibrose hépatique (2) et, de façon concomitante et coordonnée, un rapport de recommandations professionnelles concernant les critères diagnostiques et le bilan initial de la cirrhose non compliquée (1). A l'issue de ces travaux, la HAS a considéré que les résultats de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) et d'un score obtenu par la combinaison de 5 marqueurs sanguins (FibroTest®) en faisait des alternatives à la biopsie hépatique pour les patients atteints d'une hépatite chronique C non traitée sans comorbidité. Ces deux tests ont été inclus dans la stratégie diagnostique proposée dans les recommandations et la HAS a émis un avis favorable à leur inscription à la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie.

Les travaux de la HAS concluaient également que trois autres scores composites (FibroMètre®, Hepascore et ELF) présentaient des premiers résultats très encourageants quant à la mesure de la fibrose dans l'hépatite C chronique non traitée sans comorbidité mais avec un corpus scientifique encore trop mince pour qu'elles soient considérées comme complètement validées en 2006. Dans d'autres indications cliniques d'évaluation de la fibrose, hépatite C chronique avec comorbidités, coinfections, hépatopathies alcooliques et stéato-hépatites non alcooliques, les données de la littérature n'étaient pas suffisantes pour conclure.

En l'absence de stratégie validée d'utilisation de ces différents tests dans les diverses situations cliniques requérant l'évaluation de la fibrose hépatique, il s'avérait impossible de préciser l'impact économique global de l'utilisation de ces méthodes non invasives.

Compte tenu du volume de la littérature publiée sur ce thème depuis, la HAS a décidé de réaliser une réévaluation de ces tests. Cette réévaluation a pour objectif de répondre aux questions suivantes :

- au cours de l'hépatite chronique C non traitée sans comorbidité, les données de la littérature permettent-elles de considérer l'efficacité d'**autres tests non invasifs** non validés lors de l'évaluation précédente, sur la base des mêmes critères méthodologiques ?

- Des tests non invasifs de fibrose peuvent-ils être validés dans le bilan préthérapeutique d'**autres hépatopathies** que l'hépatite C ?
- Ces données de réévaluation doivent-elles conduire à modifier les **recommandations professionnelles concernant le diagnostic de cirrhose** émises en 2006 par la HAS ?
- Ces données de réévaluation doivent-elles conduire la HAS à émettre de nouveaux avis favorables à l'inscription d'autres tests, voire d'autres indications, sur la liste des actes pris en charge par l'Assurance maladie ?
- Quelle est la place de ces outils **en dehors du bilan initial** ?

2 Contexte

2.1 Pourquoi évaluer la fibrose au cours des hépatopathies chroniques ?

L'évaluation de la fibrose hépatique répond à deux objectifs principaux :

- **identifier les patients ayant une fibrose dite significative** et relevant donc potentiellement d'un traitement de l'hépatopathie causale ;
- **détecter la survenue d'une cirrhose** afin de déclencher la prise en charge spécifique notamment en termes de dépistage et de traitement des complications (hypertension portale, carcinome hépatocellulaire) afin d'en diminuer la mortalité et d'aider à la détermination du moment optimal d'une éventuelle transplantation.

Il convient cependant de nuancer la pertinence de ces objectifs en fonction de la cause de l'hépatopathie :

- au cours des hépatopathies d'origine alcoolique, métabolique ou auto-immune, le ratio bénéfice/risque favorable du traitement de l'hépatopathie conduit à mettre en œuvre celui-ci quel que soit le niveau de fibrose ; la mesure de celle-ci est alors centrée sur le diagnostic de cirrhose ;
- au cours des hépatopathies virales en revanche, l'évaluation de la fibrose intervient directement dans l'appréciation du ratio bénéfice/risque du traitement antiviral tout particulièrement dans certaines situations cliniques associées à une probabilité moindre de réponse (par exemple génotype 1 et/ou forte charge virale au cours de l'hépatite C).

L'évolution de la fibrose après traitement de l'hépatopathie responsable pourrait enfin constituer un critère de jugement d'efficacité. En effet, l'amélioration quantitative de la fibrose liée à un traitement efficace de l'hépatopathie causale pourrait précéder les améliorations de l'architecture hépatique.

2.2 Comment évaluer la fibrose ?

2.2.1 La biopsie hépatique

Les données suivantes sont issues du rapport de la HAS de 2006 (2).

► Performances de la biopsie

Elles sont difficiles à préciser puisque cette technique a toujours été le *gold standard* de l'évaluation de la sévérité des lésions hépatiques. Le seul examen susceptible de donner une évaluation certaine de l'importance et de la nature des lésions hépatiques est

l'analyse attentive du foie entier. De plus, son interprétation est opérateur dépendante dans une certaine mesure même si des scores semi quantitatifs de fibrose ont été établis dans l'objectif de diminuer cette variabilité.

Les avantages de la biopsie par rapport aux examens non invasifs sont : de faire le diagnostic étiologique dans la majorité des cas, lorsque le bilan biologique, virologique, immunologique est insuffisant ; de diagnostiquer les lésions associées et leur sévérité ; de permettre le suivi histologique de la sévérité des lésions.

Selon la revue de la littérature faite par l'*American Gastroenterology Association* (AGA) et la revue de la littérature de Friedman, le diagnostic supposé avant le geste est modifié par la biopsie dans 8 % à 14 % des cas environ (4,5) et la conduite à tenir dans 12 % des cas environ (5).

Dans une étude de Spycher *et al.* en 2001 (6), l'influence des résultats de la PBH sur la conduite thérapeutique chez le patient a été analysée. Cette étude rétrospective concernait les PBH réalisées entre 1995 et 1999 dans un centre d'hépatologie : chez 365 patients biopsiés, les résultats de la biopsie ont permis le diagnostic d'une cause associée dans 10,5 % des cas, de modifier le diagnostic dans 6,8 % des cas et de modifier la prise en charge ultérieure du patient dans 12,1 % des cas.

► **Limites de la PBH**

Variabilité intra observateur et variabilité interobservateur

Elle est relativement plus faible pour les lésions de cirrhose (coefficient Kappa de concordance > 0,8) que pour les autres stades de fibrose ou les lésions d'activité (coefficient Kappa de 0,4 à 0,5) avec la possibilité de faux négatifs lorsque la biopsie est fragmentée ou de petite taille (en particulier si elle passe à travers un nodule de régénération) et de rares faux positifs quand la fibrose est surestimée par une biopsie sous capsulaire (7,8).

Dans l'étude de Rousselet *et al.*, (9) la concordance interobservateur de la lecture du score histologique de fibrose était globalement de 0,59 et elle était meilleure si la lecture était réalisée par un observateur expérimenté que par un observateur moins expérimenté (0,6 *versus* 0,52). La concordance intra observateur était meilleure : 0,77 et les facteurs de risque (FDR) de discordance étaient la petite taille de la PBH et le niveau d'expérience de l'observateur.

Erreur d'échantillonnage et distribution hétérogène de la fibrose dans le foie

Il faut savoir que le fragment de la PBH d'une taille moyenne de 15 mm représente seulement 1/50 000 de la masse hépatique et que les lésions histologiques, si elles sont diffuses, ne sont pas homogènes.

Par exemple, il a été montré qu'en fonction des études, le fragment obtenu par voie transjugulaire est de longueur suffisante pour être interprétable dans 64 % à 100 % des cas, avec une moyenne de 0,63 cm par voie transjugulaire au lieu de 1,5 cm par voie transpariétale (10). Or, l'existence d'une cirrhose est un facteur de risque de fragmentation de la biopsie.

Une autre étude, réalisée chez 124 patients ayant eu une biopsie en foie droit et une en foie gauche au cours d'une laparoscopie, a montré 33 % de variation d'un stade de fibrose, 24 % de variation d'un grade d'activité, 2,4 % de variation de 2 stades de fibrose et 1,6 % de 2 grades d'activité entre les 2 biopsies interprétées en score de Scheuer (11). Les coefficients de corrélation étaient 0,64 pour l'activité et 0,57 pour la fibrose entre les 2 lobes. Dans cette étude, le pourcentage de faux négatifs de cirrhose était de 14,5 %.

Poniachik *et al.* (12) ont comparé le diagnostic macroscopique de la cirrhose (définie par un foie dur et une surface nodulaire) et le diagnostic histologique (réalisé grâce à une PBH par laparoscopie) chez 434 patients consécutifs ayant une hépatopathie (52 % de HCC, 8 % de HCB, 8 % de NASH, 4 % de CBP, 3 % de HAI, 25 % d'autres étiologies) et

pour lesquels on avait procédé à une laparoscopie entre 1992 et 1994. Pour 169 patients on relevait un aspect macroscopique de cirrhose à la laparoscopie, confirmée pour 115 d'entre eux par l'analyse de la biopsie (32 % de discordance) ; pour 265 patients une cirrhose était histologiquement prouvée, parmi lesquels 2 n'avaient pas d'aspect macroscopique de cirrhose (0,8 %). Si l'analyse macroscopique à la laparoscopie était considérée comme la technique de référence, la sensibilité, la spécificité, la VPN et la VPP de la biopsie étaient de 68 %, 99 %, 83 % et 98 %, respectivement, sans différence de taille de la biopsie entre les patients ayant une cirrhose et les autres. Les auteurs suggéraient une erreur d'échantillonnage dans 32 % des cas (30 % des patients Child Pugh A, 38 % Child Pugh B et 15 % Child Pugh C).

Plus récemment, Bedossa *et al.* (13) en réalisant 10 659 biopsies à partir de 17 échantillons chirurgicaux (dont 3 cirrhoses, 3 F3, 4 F2, 3 F1 et 4 F0 en score Métavir) ont montré un coefficient de variation de 55 % et un taux de discordance de 35 % entre le score de fibrose à la biopsie et à l'analyse du fragment de foie interprétable ; ces variables diminuaient à 45 % et 25 % respectivement pour des biopsies de 25 mm, plus difficiles à obtenir.

Variabilité des résultats en fonction de l'aiguille utilisée

Le diagnostic serait moins fiable lorsqu'une aiguille de Menghini est utilisée plutôt qu'une aiguille Truocut : 65 % *versus* 89 %, respectivement (8). Dans la plupart des études, le matériel de prélèvement n'est pas précisé.

Interprétation réalisée habituellement par des scores semi quantitatifs

Ces scores semi quantitatifs sont donc non continus, limités en nombre de stades et dont la borne supérieure est limitative. Les principaux scores sont décrits en annexe 1. Leur validation est étiologie dépendante. En pratique courante, il n'y a pas de recommandations consensuelles sur l'utilisation d'un score en particulier. Le plus utilisé en France est le score Métavir (13,14) validé dans les hépatites virales chroniques et étendu aux hépatites autoimmunes. Le score de Knodell (15) et le score d'Ishak (16) sont souvent retrouvés dans la littérature. Il n'existe pas de tableau de correspondance consensuel permettant de « passer » d'un score à l'autre.

► **Autres limites de la PBH**

Actuellement la biopsie hépatique est réalisée dans la majorité des cas par voie transpariétale et parfois par voie transjugulaire ou au cours d'une laparotomie ou d'une laparoscopie.

Les limites de ce geste sont : la nécessité d'un bilan pré biopsie, les contre indications, les complications, son coût et les contraintes pratiques qu'il engendre.

L'Association française pour l'étude du foie (AFEF) et la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) ont publié en 2001 des recommandations conjointes sur la réalisation de la ponction biopsie hépatique (17). Le conseil scientifique de l'Anaes leur a donné son label méthodologique en mars 2002.

D'autres recommandations internationales ont abordé le même thème : celles de la *British Society of Gastroenterology* et de la *British Association for the Study of the Liver* (18), et celles de la *Canadian Association of Gastroenterology* (19).

Les données détaillées ci-après sont tirées notamment de ces différentes recommandations.

Bilan pré biopsie (voie transpariétale)

Il est constitué par :

- un bilan de coagulation (taux de prothrombine, temps de céphaline allongé) dans les 4 jours précédant le geste ;
- une échographie réalisée dans les 6 mois précédant le geste ;

- une 1^{ère} détermination de groupe sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières ;
- une numération formule sanguine (19) ;
- un repérage échographique précédant immédiatement le geste réalisé en transpariétal est recommandé. Quand c'est réalisable, il est préférable que la biopsie soit alors effectuée directement sous guidage échographique (17,18) ;
- une information orale et écrite doit être donnée au patient qui doit remettre avant la réalisation du geste une feuille de consentement signée.

Complications

Elles peuvent être :

- Mineures (17,18) :
 - ▶ douleur chez 20 % à 30 % des patients, modérée à sévère chez 3 % à 5 % (18), nécessitant dans ce cas un contrôle échographique, un dosage des transaminases, de la phosphatase alcaline, de la gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), de la bilirubinémie totale (BT) et des enzymes pancréatiques ;
 - ▶ malaise vagal dans 0,4 % à 3 % des cas dont 0,2 % s'accompagnent d'un collapsus
- majeures (8,17,18) :
 - ▶ hématome symptomatique intra hépatique et/ou sous capsulaire dans 0,35 % à 0,5 % des cas (à noter qu'à l'échographie réalisée systématiquement après la biopsie, un hématome est retrouvé dans 23 % des cas (20) mais le plus souvent asymptomatique) ;
 - ▶ hémorragie intrapéritonéale dans 0,11 % des cas, essentiellement en cas de lésion néoplasique ;
 - ▶ hémobilie dans 0,06 % des cas plus ou moins associée à une pancréatite aiguë ;
 - ▶ infections : angiocholite, bactériémie ;
 - ▶ péritonite biliaire 0,22 % ;
 - ▶ pneumothorax dans 0,35 % des cas, hémothorax dans 0,18 % des cas, pleurésie dans 0,21 % des cas ;
 - ▶ ponction d'autres organes voisins entre 0,09 % et 0,19 % des cas ;
 - ▶ emphysème sous cutané 0,014 % ;
 - ▶ fistule artério veineuse dans 5,4 % des cas ;
 - ▶ autres : hémothorax, choc allergique, fistule biliopleurale, fistule veino biliaire, rupture d'aiguille, sepsis ;
- décès après 1 à 3/10 000 biopsies environ (18) ;
- Elles surviennent pour 61 % d'entre elles dans les 2 heures suivant le geste et pour 96 % d'entre elles dans les 24 heures (21).

Contraintes

Trois revues de la littérature soulignent les contraintes de la réalisation de la PBH (7,22,23) :

- une relativement faible acceptabilité de la part du patient et même de certains médecins, en particulier s'il est nécessaire de la répéter, ce qui peut diminuer la prise en charge des patients, d'après certains auteurs ; cela peut expliquer dans un certain nombre de cas l'éviction de certains patients du système de soins ;
- le coût de l'examen (cf. chapitre consacré à l'évaluation économique) ;
- la nécessité d'une hospitalisation d'au moins 6 heures après l'examen, qui doit avoir lieu dans un service proche d'une unité de réanimation ;
- la réalisation du geste par un médecin expérimenté.

L'échographie peut être utilisée afin de repérer préalablement le site d'insertion de l'aiguille ou en temps réel (échoguidage). Selon les recommandations françaises (17), le repérage échographique diminue le risque de douleur après ponction, le taux global de complications et le taux de perforation d'organe creux ; il tend à diminuer les complications hémorragiques. Il n'est pas démontré qu'il diminue la mortalité. Le repérage

échographique est le plus largement utilisé, et doit être effectué immédiatement avant la biopsie, de préférence par l'opérateur qui réalise la biopsie, en raison des variations possibles du point de ponction en fonction de la position du malade (avis d'experts). Le repérage échographique et l'échoguidage restent controversés dans les recommandations anglaises (18). Les revues récentes de la littérature (5,24,25) confirment que le recours à l'échographie diminue les complications mineures et majeures.

► **Contre indications**

Le groupe de travail a retenu les contre indications de la biopsie par voie transpariétale détaillées ci-dessous, extraites des recommandations françaises (17), anglaises (18), et canadiennes (19). Des recommandations américaines récentes concernant le guidage échographique dans la réalisation de la PBH ont également été prises en compte dans cette liste de contre indications (26) :

- un patient non compliant ou non susceptible de comprendre le déroulement de l'examen et ses risques ;
- des troubles hémorragiques à rechercher par :
 - ▶ l'interrogatoire sur les antécédents familiaux et personnels du patient ;
 - ▶ la prise de médicaments anticoagulants (antiagrégants plaquettaires, anti vitamines K, héparine, anti inflammatoires non stéroïdiens) dans les 10 jours précédant le geste ; dans ce cas, une biopsie par voie transjugulaire peut être proposée mais le fragment biopsié est le plus souvent de petite taille et morcelé, rendant plus difficile son interprétation, la réalisation de la biopsie plus longue et nécessitant une infrastructure différente (la biopsie est le plus souvent retardée dans ce cas en dehors de contexte d'urgence) ;
 - ▶ un bilan de coagulation dans la semaine précédant le geste qui doit comprendre : une numération plaquettaire (seuil de 60 000 plaquettes/mm³) ;
 - ▶ un taux de prothrombine (s'il est supérieur à 60 %, la voie transpariétale peut être utilisée ; s'il est entre 50 % et 60 %, les facteurs II, V, VII et X doivent être dosés et la biopsie transpariétale peut être effectuée en l'absence de déficit isolé en facteur de coagulation (en dehors d'un déficit isolé en facteur XII ou de la présence d'anti phospholipides) et si la diminution du taux de prothrombine (TP) est associée à un allongement du temps de céphaline activée (TCA) supérieur à 1,5 fois le témoin ;
 - ▶ un temps de saignement si l'interrogatoire fait suspecter un trouble de l'hémostase primaire (s'il est supérieur à 10 secondes, une biopsie par voie transjugulaire peut être proposée) ;
 - ▶ l'impossibilité de transfuser le patient ;
 - ▶ une instabilité tensionnelle ;
 - ▶ la présence à l'échographie réalisée dans les 6 mois précédant le geste d'une dilatation des voies biliaires ou d'un obstacle sur les voies biliaires, d'une angiocholite ou d'anastomoses bilio digestives ;
 - ▶ une insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère ;
 - ▶ une amylose ou un foie vasculaire ;
 - ▶ un emphysème ;
 - ▶ une insuffisance rénale ou une hémodialyse (la voie transjugulaire est recommandée) ;
 - ▶ un angiome ou kyste biliaire (qui ne sont que des contre indications relatives puisque la biopsie est réalisée dans ces cas-là sous repérage échoguidé) ;
 - ▶ une lésion focale autre (il faut rediscuter dans ce cas de l'indication de la biopsie et, si elle est maintenue, réaliser une biopsie en zone tumorale et non tumorale sous échographie) ;
 - ▶ une ascite abondante (reprogrammer la biopsie après évacuation de l'ascite ou proposer la voie transjugulaire).

► Indications

Elles sont tirées principalement des recommandations françaises (17), américaines (27) et anglaises (18).

La biopsie ne doit être réalisée que lorsque le bénéfice est supérieur au risque et que les résultats vont influencer le traitement ou la surveillance du patient, c'est à dire :

- à but étiologique lorsque l'étiologie ne peut être affirmée par d'autres examens non invasifs, ou lorsqu'il est nécessaire de rechercher une étiologie associée ;
- pour effectuer un bilan de sévérité de l'hépatopathie s'il n'y a pas d'autres alternatives.

La réalisation de la PBH est habituellement discutée :

- quand il existe une anomalie du bilan biologique hépatique inexplicée ;
- quand une évaluation des lésions d'inflammation et de fibrose est nécessaire ;
- dans certaines maladies inflammatoires ou infectieuses (pour isoler le germe) ;
- pour le diagnostic de lésions focales ;
- après greffe hépatique (5).

Elle permet, outre l'évaluation de la sévérité des lésions de fibrose, d'évaluer leur topographie, l'architecture hépatique, le degré d'inflammation, l'association avec une stéatose ou non, la présence éventuelle de surcharge en fer, de lésions dysplasiques, de granulomes, de marqueurs autoimmuns) et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

► Mise à jour des données de la littérature concernant la PBH

L'examen de référence pour l'étude de la fibrose hépatique que constitue l'analyse histologique de la biopsie hépatique a l'inconvénient d'être un examen invasif, nécessitant une hospitalisation, d'acceptabilité inconstante par les patients et dont le résultat est soumis à un biais d'échantillonnage. On estime en effet que la biopsie hépatique ne permet d'analyser que les 1 / 50 000 du parenchyme. Ces différents aspects ont été traités dans les recommandations de la HAS de 2006 (1). Plusieurs études s'intéressant à la biopsie hépatique ont été publiées récemment.

Une étude (28) a rapporté l'expérience des complications observées chez 1 398 patients ayant eu une biopsie hépatique pour hépatopathie virale chronique ou cytolysie inexplicée (22 %) entre 1996 et 2005. Le pourcentage de complications majeures observées était de 1 % avec 10 hémorragies (0,83 %) dont 3 hémorragies d'évolution fatale (0,25 %), un bilipéritoine (0,08 %) et une perforation viscérale (0,08 %) ; sept de ces 10 patients avaient des anomalies de la coagulation. Le pourcentage de complications minimales était de 13,6 % : douleurs (64 %), biopsie d'un autre organe (7 %), vomissements (2,4 %). Les facteurs de risque de complications étaient une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³, un temps de Quick supérieur à 16 secondes, un *International Normalized Ratio* (INR) supérieur à 1,3, un âge supérieur à 50 ans et un nombre de passages égal ou supérieur à 2. Le taux de complications plus élevé dans cette étude que dans le reste de la littérature s'explique par les caractéristiques de la population étudiée, incluant des patients avec des critères de coagulation contre indiquant la réalisation d'une biopsie transpariétale.

Denzer *et al.* (29) ont comparé, dans une étude prospective, chez 857 patients consécutifs biopsiés (402 VHC, 95 VHB, 55 AI, 259 autres causes) les résultats diagnostiques entre 415 patients ayant été biopsiés en percutané et 377 sous minilaparotomie (score d'Ishak). Le pourcentage de cirrhoses ainsi diagnostiquées était de 22,3 % avec la biopsie percutanée, 26 % par minilaparotomie et 33,8 % par l'aspect macroscopique à la minilaparotomie associée à l'aspect histologique (p = 0,001) ; les auteurs concluaient à 26 % de sous estimation de la cirrhose par l'aspect macroscopique seul. Le pourcentage de complications sévères était de 1 % au cours de ponctions biopsies hépatiques (PBH) percutanées et de 0,2 % au cours des minilaparotomies.

Larson *et al.* (30) ont comparé les résultats histologiques de biopsies hépatiques peropératoires réalisées dans le lobe hépatique droit et le lobe gauche chez 43 patients obèses (avec un IMC à 46,2 kg/m²) pour le diagnostic de *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). Le taux de concordance pour le diagnostic de fibrose était de 98 %. La taille des PBH était en moyenne de 22 mm dans le lobe droit et 23 mm dans le lobe gauche.

Svegliati-Baroni *et al.* (31) ont analysé les facteurs de risque de fibrose chez 90 patients ayant une hépatite C chronique et 90 patients atteints de NAFLD appariés sur l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et une dysrégulation de l'équilibre glycémique. L'insulino résistance était un facteur de risque de fibrose indépendant dans l'hépatite C chronique et le NAFLD quelle que soit le degré de stéatose.

Poynard *et al.* (32) ont analysé l'aire sous la courbe ROC (*Area under the ROC Curve* : AUROC) du diagnostic de fibrose chez 1 312 patients non consécutifs ayant une hépatite C dans une étude rétrospective, en fonction de la longueur de la PBH et de la prévalence de chaque stade de fibrose. L'examen de référence était l'analyse histologique de la totalité du foie. La biopsie était significativement plus petite en cas de cirrhose : 16 mm vs 18 mm en cas de fibrose F3 et 19 mm en cas de fibrose F0 ($p = 0,01$). Le nombre de fragments augmentait significativement avec la fibrose : 4,1 en moyenne en cas de cirrhose par rapport aux autres stades de fibrose : 1,9 si F0-2 et 2,3 si F3 ; $p < 0,001$. L'AUROC du Fibrotest® pour le diagnostic de F3-4 variait de 0,8 à 0,98, ajusté sur la prévalence des différents stades, en fonction de la longueur de la biopsie et du nombre de fragments.

Au final, ces différentes études ne modifient pas l'analyse de la littérature réalisée au cours du précédent travail, en termes de complications de la biopsie hépatique, de variabilité d'échantillonnage en fonction du nombre de biopsies effectuées chez un même patient, des facteurs de risque de fibrose. L'ajustement des AUROC du Fibrotest® en fonction de la prévalence de chaque stade de fibrose confirme la validité du Fibrotest® au cours de l'hépatite C chronique non traitée, mais cette donnée n'est habituellement pas disponible dans la plupart des études de la littérature (cf. § IV.2 Prise en compte des ajustements) et n'a pas été jugée par le groupe de travail indispensable pour valider d'autres tests si les valeurs diagnostiques de ces tests étaient compatibles avec les critères précédemment énoncés (AUROC $\geq 0,8$, critères méthodologiques de l'étude jugés satisfaisants).

2.2.2 Tests sanguins de fibrose

La HAS a évalué en 2006 les performances diagnostiques de différents types de tests sanguins (2) :

- des dosages de protéines de la matrice, marqueurs directs de fibrose (acide hyaluronique, propeptide du collagène III, collagène IV, métalloprotéinases ...) qui avaient l'inconvénient d'être insuffisamment évalués et/ou insuffisamment reproductibles ;
- des combinaisons de tests usuels ayant un lien indirect avec la fibrose (tests APRI, de Forns, GUCI, de Bonacini, de Lok, d'Obrador, de Sud, Fib 4 ...) pour lesquelles les données étaient préliminaires ou témoignaient d'une faible efficacité ;
- des combinaisons complexes de tests usuels indirects et de marqueurs directs de fibrose (Fibrotest®, ELF, Hépascore, Fibromètre®).

A l'issue de cette évaluation méthodologique et statistique, seule une combinaison de tests usuels indirects et de marqueurs directs de fibrose (le Fibrotest®) était validée dans l'indication de l'évaluation de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite C chronique non traitée sans comorbidité.

Les précautions d'emploi de cette technique sont les suivantes : 1. le laboratoire doit s'assurer des techniques appropriées de dosage et de la qualité de la réalisation et de la conservation des prélèvements ; 2. le médecin prescripteur doit respecter les précautions

d'interprétation du test (absence de maladie intercurrente, en particulier de syndrome inflammatoire, d'une hémolyse, d'un syndrome de Gilbert ou de prise médicamenteuse susceptible d'entraîner une hyperbilirubinémie).

2.2.3 Elastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)

Cette technique a été validée dans l'indication de diagnostic de cirrhose chez les patients atteints d'hépatite chronique C non traitée sans comorbidité (sous réserve de respecter les précautions d'utilisation et d'interprétation des résultats). Dans les études publiées, une valeur supérieure à 13-15 kPa chez l'adulte suggérait fortement le diagnostic de cirrhose.

Les principaux inconvénients de cette technique résident dans l'accessibilité actuellement restreinte de la méthode, l'appareil n'étant pas disponible dans un grand nombre de centres en France, et dans l'impossibilité technique d'obtenir un résultat en cas d'épaisseur pariétale excessive (obésité). Une sonde à usage pédiatrique a été mise au point et est actuellement commercialisée.

Les données d'élastométrie dans la population générale ne sont que partiellement connues. Une étude a mesuré l'élasticité hépatique chez 429 personnes consécutives n'ayant ni hépatopathie connue, ni anomalie des tests sanguins hépatiques et se soumettant à un bilan de santé (33). Le taux de succès clinique était de 93,6 % mais diminuait (88 %) chez les patients ayant un IMC supérieur à 40 kg/m². Les résultats d'élasticité hépatique sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Résultats de mesure d'élastométrie hépatique dans une population sans hépatopathie ni anomalie du bilan hépatique et se soumettant à un bilan de santé d'après Roulot *et al.*, 2008 (33)

Caractéristiques patients	Valeurs élastométrie (kPa)	Différences
Population de l'étude	5,49 ± 1,59 kPa	
Hommes (n = 196)	5,81 ± 1,54 kPa	
Femmes (n = 233)	5,23 ± 1,59 kPa	p < 0,05
IMC ≥ 30 kg/m ² (n = 62)	6,26 ± 1,89 kPa	
IMC < 30 kg/m ² (n = 367)	5,37 ± 1,51 kPa	p < 0,05
Avec syndrome métabolique (n = 59)	6,51 ± 1,64 kPa	
Sans syndrome métabolique (n = 370)	5,33 ± 1,51 kPa	p < 0,05

IMC : indice de masse corporelle

Cette étude montrait que les résultats d'élastométrie étaient influencés indépendamment par le sexe, l'IMC et la présence d'un syndrome métabolique. Elle suggérait également que les seuils de normalité devraient être différents selon les sous populations définies par ces critères.

2.3 Recours aux tests non invasifs de fibrose en France

Une enquête de pratique (34) réalisée par envoi d'un questionnaire en avril 2006, a permis de comptabiliser 546 réponses (65 %) reflétant la pratique en milieu public (n = 265), libéral (n = 163) ou mixte (n = 128) en France (publication aux données limitées car publiée sous forme de lettre). Elle montrait que le Fibrotest® était le test non invasif le plus utilisé (81 % pour 66 % des patients), suivi du Fibroscan® (32 % pour 60 % des

patients), et du dosage d'acide hyaluronique (17 %). La PBH restait réalisée systématiquement par 4 % des professionnels interrogés, alors qu'elle n'était plus pratiquée par 3 % d'entre eux. Pour les hépatologues consultés, elle restait nécessaire en cas de :

- présence de comorbidités (alcool, surpoids) (72 %) ;
- non concordance des résultats entre Fibrotest® et Fibroscan®, ou entre les marqueurs et l'évaluation clinique (72 %) ;
- mise en route d'un traitement chez des patients atteints de VHC de génotype 1 ou 4 (30 %) ;
- suspicion de cirrhose (44 %).

Cette enquête estimait que le recours aux tests non invasifs permettrait d'éviter la réalisation d'une PBH chez plus de 50 % des patients, et d'augmenter le nombre de patients traités (35 %).

Les résultats de cette enquête montrent que les outils non invasifs sont déjà largement utilisés en France, aboutissant à une nette diminution du recours à la PBH.

3 Tests non invasifs de fibrose pour le bilan initial

L'analyse de la littérature (septembre 2006/mai 2008) a permis d'identifier des études évaluant la fibrose hépatique et/ou le diagnostic de cirrhose par :

- des scores composites de tests biologiques usuels ;
- des scores composites de tests usuels et non usuels (mais accessibles en routine) ;
- des dosages spécifiques (dont protéines de la matrice, non accessibles en routine) ;
- des scores composites comprenant des dosages spécifiques (non accessibles en routine) ;
- des tests fonctionnels ;
- des techniques d'imagerie ;
- élastométrie.

3.1 Présentation des études

Les encadrés synoptiques suivants récapitulent l'ensemble des études publiées depuis le rapport de la HAS élaboré en 2006 (2). Ces études évaluent les performances diagnostiques des tests, scores composites et techniques, étiologie par étiologie, pour l'évaluation de la fibrose et/ou le diagnostic de la cirrhose. Sont également rapportées certaines études évaluant différents outils dans le diagnostic de la présence de varices œsophagiennes ou d'hypertension portale.

Légende de lecture des tableaux synoptiques :

Les études répondant aux critères méthodologiques précités figurent **en gras**.

Les études ponctuellement reprises du rapport d'évaluation 2006 sont soulignées.

Les études ne répondant pas aux critères méthodologiques précités (cf. Encadré 1) apparaissent **en grisé** et leurs tableaux d'analyse sont rapportés en annexe 3.

Ces encadrés synoptiques ne rapportent pas les différentes méta-analyses identifiées bien qu'elles aient été analysées dans ce rapport.

3.1.1 Hépatite chronique C sans comorbidité - synopsis

EVALUATION DE LA FIBROSE – DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE	
Scores composites de tests biologiques usuels	
Numération des plaquettes, AAR, score de Pohl, APRI et score de Lok	Cheung <i>et al.</i> , 2008 (35) ; Gomes da Silva <i>et al.</i> , 2008 (36)
AAR, CDS, APRI, API, Pohl et combinaisons	Borroni <i>et al.</i> , 2006 (37) ; Shaheen et Myers, 2007 (38) ; Abdo <i>et al.</i> , 2007 (39) ; Sebastiani <i>et al.</i> , 2008 (40) ; Calès <i>et al.</i>, 2008 (41) ; Leroy <i>et al.</i>, 2008 (42) ; Boursier <i>et al.</i>, 2008 (43)
Rapport ASAT/ALAT (ou index de Pohl), index âge-numération des plaquettes, score de Forns, index de Bonacini (ou CDS) et APRI, rapport ASAT/ numération des plaquettes	Fabris <i>et al.</i> , 2006 (44)
Fibroindex	Dinesen <i>et al.</i> , 2008 (45)
Score d'Altasie	Alsatie <i>et al.</i> , 2007 (46)
Fib-4	Kurosaki et Izumi, 2008 (47) ; Adler <i>et al.</i> , 2008 (48) ; Vallet-Pichard <i>et al.</i> , 2007 (49) ; Calès <i>et al.</i>, 2008 (41)
Score Virahep-C	Fontana <i>et al.</i> , 2006 (50)
Fibroindex (comprenant : numération des plaquettes, ASAT et gammaglobulines)	Koda <i>et al.</i> , 2007 (51)
Score de Metwally (comprenant : numération des plaquettes, ASAT et albumine)	Metwally <i>et al.</i> , 2007 (52) ; Parise <i>et al.</i> , 2006 (53)
Score de Sud	Sud <i>et al.</i>, 2004 (54) ; Romera <i>et al.</i>, 2006 (55)
Scores composites de tests usuels et non usuels (mais accessibles en routine)	
Fibrotest®	Bourliere <i>et al.</i>, 2006 (56) ; Sebastiani <i>et al.</i>, 2006 (57) ; Grigorescu <i>et al.</i>, 2007 (58) ; Halfon <i>et al.</i>, 2007 (59) ; Leroy <i>et al.</i>, 2007 (60) ; Calès <i>et al.</i>, 2008 (41) ; Leroy <i>et al.</i>, 2008 (42) ; Boursier <i>et al.</i>, 2008 (43) ; Bourliere <i>et al.</i>, 2008 (61)
Algorithme comprenant Fibrotest® et APRI	Bourliere <i>et al.</i>, 2006 (56) ; Sebastiani <i>et al.</i>, 2006 (57)
FibroMètre®	<u>Calès <i>et al.</i>, 2005 (62) ; Halfon <i>et al.</i>, 2007 (59) ; Leroy <i>et al.</i>, 2007 (60) ; Calès <i>et al.</i>, 2008 (41) ; Leroy <i>et al.</i>, 2008 (42) ; Boursier <i>et al.</i>, 2008 (43)</u>
Hépascore	<u>Adams <i>et al.</i>, 2005 (63) ; Halfon <i>et al.</i>, 2007 (59) ; Leroy <i>et al.</i>, 2007 (60) ; Calès <i>et al.</i>, 2008 (41) ; Leroy <i>et al.</i>, 2008 (42) ; Boursier <i>et al.</i>, 2008 (43) ; Bourliere <i>et al.</i>, 2008 (61)</u>
Dosages spécifiques (protéines de la matrice et autres non accessibles en routine)	
Collagène IV, PIIIP, collagène 7S IV	Takeda <i>et al.</i> , 2006 (69)
Fibronectine	Attallah <i>et al.</i> , 2007 (70)
Leptine	Myers <i>et al.</i> , 2007 (71)
AFP	Bruce <i>et al.</i> , 2008 (72)
Score d'Attalah (comprenant Acide Hyaluronique, N-acétyl-béata D-glucosaminidase, Acide glucuronique, glucosamine, ASAT/ALAT)	Attallah <i>et al.</i> , 2006 (64) ; Brown <i>et al.</i> , 2007 (65) ; Christensen <i>et al.</i> , 2006 (66)
Fibrospect II (à partir des dosages de l'AH, du TIMP1 et de l'A2MG)	Mehta <i>et al.</i> , 2008 (67) ; Patel <i>et al.</i> , 2008, (68)

EVALUATION DE LA FIBROSE – DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE (suite)	
Scores composites comprenant des dosages spécifiques (non accessibles en routine)	
Score de Leroy (ou MP3 comprenant PIIP et MMP-1)	<u>Leroy et al., 2004 (73)</u> ; Trocme et al., 2006 (74) ; Leroy et al., 2007 (60)
Fibrosis Discriminant Score (FDS)	Attallah et al., 2007 (75)
Tests fonctionnels	
Test respiratoire à l'aminopyrine	Schneider et al., 2006 (76)
Test respiratoire à la méthacétine	Dinesen et al., 2008 (45)
Elastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)	
	Takeda et al., 2006 (69) ; Nahon et al., 2006 (77) ; Posthouwer et al., 2007 (78) ; Arena et al., 2008 (79)
Echo Doppler	
Vitesse du flux porte (PVV), de l'index de résistance de l'artère hépatique (HARI), de l'index de pulsatilité de l'artère hépatique (HAPI), de l'index de résistance de l'artère splénique (SARI), de l'index de pulsatilité de l'artère hépatique (SAPI)	Liu et al., 2006 (80) ; Liu et al., 2007 (81)
Rapport numération des plaquettes/diamètre de la rate	Testa et al., 2006 (82)
Echo endoscopie	Andanappa et al., 2008 (83)
TDM	
	Romero-Gómez et al., 2008 (84)

AAR : ASAT/ALAT ratio ; AFP : alpha foetoprotéine ; AH : acide hyaluronique ; A2MG : alpha 2 macroglobuline ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; ASAT : aspartate amino transférase ; ALAT : alanine amino transférase ; CDS : Cirrhosis Discriminant Score ; MMP-1 : métalloprotéinase 1 ; PIIP : partie N terminale du pro collagène III ; TDM : tomodensitométrie ; TIMP1 : inhibiteur de la métalloprotéinase 1

3.1.2 Hépatite C – hémodialysés, transplantés hépatiques ou coinfectés VIH-VHC - synopsis

EVALUATION DE LA FIBROSE – DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE	
Patients hémodialysés	
APRI	Schiavon et al., 2007 (85)
YKL-40, AH	Schiavon et al., 2008 (86)
Patients transplantés hépatiques	
Fibroscan®	Carrión et al., 2006 (87) ; Rigamonti et al., 2008 (88)
Patients coinfectés VHC-VIH	
AH, TIMP-1	Larrousse et al., 2007 (89)
FibroMètre®, Fibrotest®, Hépascore, Fib-4, APRI, Forns et SHASTA	Cacoub et al., 2008 (90) ; Carvalho-Filho et al., 2008 (91) ; Loko et al., 2008 (92)
Fibroscan®	Maor et al., 2007 (93) ; Vergara et al., 2007 (94) ; <u>de Lédighen et al., 2006 (95)</u>

3.1.3 Autres étiologies- synopsis

EVALUATION DE LA FIBROSE – DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE	
VHB	
GGT, APRI, score âge-plaquettes, ASAT et leurs combinaisons Index APGA, GGT, ASAT, numération des plaquettes, AFP Score de Mohamadnejad Gammaglobulines sériques Fibrotest® Fibroscan® Techniques SELDI-TOF et MALDI-TOF	Hongbo <i>et al.</i> , 2007 (96) ; Kim <i>et al.</i> , 2007 (97) ; Pan <i>et al.</i> , 2007 (98) Fung <i>et al.</i> , 2008 (99) Mohamadnejad <i>et al.</i> , 2006 (100) Schmilovitz-Weiss <i>et al.</i> , 2006 (101) ; Qu <i>et al.</i> , 2007 (102) Zhao <i>et al.</i>, 2007 (103) ; Ngo <i>et al.</i> , 2008 (104) Fung <i>et al.</i> , 2008 (99) ; Marcellin <i>et al.</i>, 2009 (105) Cui <i>et al.</i> , 2007 (106) ; Kam <i>et al.</i> , 2007 (107)
MAF	
APRI, score de Forns, Fib-4, Fibrotest®, FibroMètre®, Hépascore	Naveau <i>et al.</i>, 2009 (108)
NAFLD	
APRI, score d'Angulo ELF Collagène IV et AH DHEA Fibrotest® FibroMètre® Tests respiratoires à la caféine-C13 Fibroscan®	Angulo <i>et al.</i>, 2007 (109) ; Calès <i>et al.</i>, 2009 (110) ; Qureshi <i>et al.</i>, 2008 (111) <u>Rosenberg <i>et al.</i>, 2004 (112) ; Guha <i>et al.</i>, 2008 (113)</u> Yoneda <i>et al.</i> , 2007 (114) Charlton <i>et al.</i>, 2008 (115) Ratziu <i>et al.</i>, 2007 (116) ; Jacqueminet <i>et al.</i>, 2008 (117) Calès <i>et al.</i>, 2009 (110) Schmilovitz-Weiss <i>et al.</i> , 2008 (118) Yoneda <i>et al.</i>, 2008 (119)
CBP	
ASAT/ALAT Tests respiratoires Fibroscan®	Holtmeier <i>et al.</i> , 2006 (120) Gómez-Dominguez <i>et al.</i> , 2008 (121)
Hémochromatose	
APRI, Fib-4, GUCI, Fibrotest®, Hépascore Fibroscan®	Adhoute <i>et al.</i> , 2008 (122) Mirault <i>et al.</i> , 2008 (123)

AFP : alpha foetoprotéine ; AH : acide hyaluronique ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; ASAT : aspartate amino transférase ; ALAT : alanine amino transférase ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; DHEA : déhydroépiandrostérone ; GGT : gamma glutamyl transpeptidase ; GUCI : Göteborg University Cirrhosis Index ; TIMP1 : inhibiteur de la métalloprotéinase 1

3.1.4 Etiologies « mélangées » - synopsis

De nombreuses études ont été publiées concernant l'évaluation de tests ou techniques d'imagerie, sur des populations d'étiologies différentes sans données chiffrées par étiologie. Les résultats de ces études sont difficilement exploitables si ce n'est dans le cas de l'évaluation de certains de ces outils dans le diagnostic de complications de la fibrose/cirrhose.

EVALUATION DE LA FIBROSE – DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE	
Scores composites de tests biologiques usuels	
Transaminases, APRI et Forns AAR	Coco <i>et al.</i> , 2007 (124) ; Kawamoto <i>et al.</i> , 2006 (125) ; Lin <i>et al.</i> , 2008 (126)
TP, GGT et albumine associés à des critères épidémiologiques et des signes cutanés	Niederau <i>et al.</i> , 2008 (127)
Scores composites de tests usuels et non usuels (mais accessibles en routine)	
AH	Kawamoto <i>et al.</i> , 2006 (125) ; Coco <i>et al.</i> , 2007 (124) ; Khan <i>et al.</i> , 2007 (128) ; Yilmaz <i>et al.</i> , 2007 (129)
Fibrotest®	Coco <i>et al.</i> , 2007 (124)
Dosages spécifiques (protéines de la matrice et autres non accessibles en routine)	
CA 19-9, du CA 15-3 et CA 125	Schöniger-Hekele et Müller, 2006 (131)
Collagène IV	Kawamoto <i>et al.</i> , 2006 (125)
Résistine et TNF-alpha	Yagmur <i>et al.</i> , 2006 (132)
Angiopoïétine 2	Scholz <i>et al.</i> , 2007 (133)
MEGX	Bhise et Dias, 2007 (134)
Fibrospect II (à partir des dosages de l'AH, du TIMP1 et de l'A2MG)	Jeffers <i>et al.</i> , 2007 (130)
Tests fonctionnels	
Test respiratoire à la méthacétine	Schneider <i>et al.</i> , 2007 (135)
Elastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)	
	Kawamoto <i>et al.</i> , 2006 (125) ; Coco <i>et al.</i> , 2007 (124) ; Fraquelli <i>et al.</i> , (136) ; Sagir <i>et al.</i>, 2008 (137) ; Arena <i>et al.</i>, 2008 (138) ; Kim <i>et al.</i>, 2007 (139)
Echo Doppler	
Doppler de la VSH droite et de la vitesse du flux porte	Sudhamshu <i>et al.</i> , 2006 (140)
Echographie avec produit de contraste	Maruyama <i>et al.</i> , 2006 (141) Abbattista <i>et al.</i> , 2008 (142)
Mesure du coefficient de diffusion apparent (ADC)	Girometti <i>et al.</i> , 2007 (143)
Ratio fibrose/volume total par échographie comparée	Yamada <i>et al.</i> , 2006 (144)
Performances diagnostiques de l'écho Doppler hépatique	Iliopoulos <i>et al.</i> , 2007 (145)
Elastographie en temps réel	
	Friedrich-Rust <i>et al.</i> , 2007 (146)
IRM	
	Huwart <i>et al.</i> , 2006 (147) ; Yin <i>et al.</i> , 2007 (148) ; Huwart <i>et al.</i> , 2007 (149) ; Hagiwara <i>et al.</i> , 2008 (150)
TDM	
	Keedy <i>et al.</i> , 2008 (151)

EVALUATION DE LA PRESENCE DE VARICES ŒSOPHAGIENNES	
Critères cliniques, biologiques et morphologiques	
	Sharma et Aggarwal, 2007 (152)
Tests biologiques usuels	
Taux de plaquettes	Burton <i>et al.</i> , 2007 (153) ; Qamar et al. 2008 (154)
Rapport taux de plaquettes/taille de la rate	Sethar <i>et al.</i> , 2006 (155)
Albumine, INR, ALAT, angiomes stellaires	Berzigotti <i>et al.</i>, 2008 (156)
Fibrotest®	
	Castera <i>et al.</i>, 2008 (157)
Echo-Doppler	
	Liu <i>et al.</i> , 2008 (158)
Fibroscan®	
	Thabut <i>et al.</i>, 2007 (159) ; Kazemi <i>et al.</i>, 2006 (160) ; Bureau <i>et al.</i>, 2008 (161)
TDM	
	Kim <i>et al.</i> , 2007 (162) ; Kim <i>et al.</i> , 2007 (163) ; Perri <i>et al.</i> , 2008 (164)

AAR : ASAT/ALAT ratio ; AH : acide hyaluronique ; ALAT : alanine amino transférase ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; A2MG : alpha 2 macroglobuline ; GGT : gamma glutamyl transpeptidase ; INR : *International Normalized Ratio* ; MEGX : monoethylglycinexylidide ; TDM : tomodensitométrie ; TIMP1 : inhibiteur de la métalloprotéinase 1 ; TP : taux de prothrombine

EVALUATION DE LA PRESENCE D'HYPERTENSION PORTALE, DE LA SURVENUE D'UNE HEMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE OU DE LA PREDICTION D'UN CARCINOME HEPATOCELLULAIRE	
	Thabut <i>et al.</i> , 2006 (165) ; Alempijevic <i>et al.</i> , 2007 (166) ; Kogo <i>et al.</i> , 2007 (167) ; Durazo <i>et al.</i> , 2008 (168)

3.1.5 Pédiatrie - synopsis

EVALUATION DE LA FIBROSE – DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE	
Scores composites de tests biologiques usuels et non usuels	
APRI et Fibrotest®	De Lédinghen <i>et al.</i> , 2007 (169)
Test usuel et dosages spécifiques	
Acide hyaluronique, PIIIP, collagène IV, laminine	Li <i>et al.</i> , 2006 (170)
Elastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)	
	De Lédinghen <i>et al.</i> , 2007 (169) ; Nobili <i>et al.</i>, 2008 (171)
Echo Doppler	
Pic de vitesse systolique et index de résistance dans l'artère hépatique	Li <i>et al.</i> , 2006 (170)
IRM	
	Takahashi <i>et al.</i> , 2007 (172)

EVALUATION DE LA PRESENCE DE VARICES ŒSOPHAGIENNES	
Tests biologiques usuels	
Taux de plaquettes	Druve Tavares Fagundes <i>et al.</i> , 2008 (173)

3.2 Evaluation des tests non invasifs de fibrose chez les patients atteints d'hépatite C chronique non traitée

3.2.1 Scores composites de tests biologiques usuels au cours de l'hépatite C chronique

► Score APRI

Le score APRI (ASAT en multiple de la valeur normale supérieure/taux de plaquettes*100) n'a pas été validé par la HAS lors de l'évaluation initiale en 2006 pour les deux raisons principales suivantes :

- raisons techniques : utilisation non reproductible de la valeur normale supérieure de l'ASAT, variabilités inter laboratoires de ces dosages ;
- raisons méthodologiques : valeurs de performance diagnostique insuffisantes dans la plupart des études et variabilité des seuils (cf. Annexe 3).

L'étude de Calès *et al.* (41), celle de Leroy *et al.* (42) et celle de Boursier *et al.* (43) comparant les performances diagnostiques de différents scores composites de tests biologiques usuels dont celles de l'APRI rapportaient les résultats suivants (cf. Tableau 2).

Tableau 2. Evaluation du score APRI au cours de l'hépatite C chronique

Etude	Calès <i>et al.</i> , 2008 (41)	Leroy <i>et al.</i> , 2008 (42)	Boursier <i>et al.</i> , 2008 (43)
Effectif	1 056 patients dont 4,4 % F0 / 43,5 % F1 / 27 % F2 / 14 % F3 et 11,2 % F4	825 patients dont 4,8 % F0, 46,7 % F1, 25 % F2, 12,5 % F3 et 11 % F4	1 056 patients (*) dont 4,4 % F0 / 43,5 % F1 / 27 % F2 / 14 % F3 et 11,2 % F4
Objectif	Analyse et comparaison des performances diagnostiques du FM, FT, du fib-4, de l'APRI et de l'HS pour le diagnostic de fibrose significative (F2-4)	Evaluation des valeurs diagnostiques du FM, du FT, de l'APRI et de l'HS pour le diagnostic de fibrose significative, sévère et de fibrose, par méta analyse de données individuelles	Analyse et comparaison des performances diagnostiques du FM, FT, du fib-4, de l'APRI et de l'HS pour le diagnostic de fibrose sévère (F3-4)
Sensibilité	(F2-F4) : 62,4 %	(F2-F4) : 38,8 %	(F3-F4) : 77,5 % et F4 : 84,6 %
Spécificité	(F2-F4) : 83,5 %	(F2-F4) : 95,1 %	(F3-F4) : 91,7 % et F4 : 97,7 %
VPN	(F2-F4) : 67 %	(F2-F4) : 62,3 %	(F3-F4) : 90,9 % et F4 : 84,6 %
VPP	(F2-F4) : 80,5 %	(F2-F4) : 88,1 %	(F3-F4) : 67,3 % et F4 : 61,5 %
AUROC	(F2-F4) : 0,786	(F2-F4) : 0,789 (F3-F4) : 0,837 F4 : 0,861	(F3-F4) : 0,822 F4 : 0,841
Remarques	- meilleur seuil à 0,548 - étude prospective - patients consécutifs dans chaque centre - test de référence : biopsie hépatique - taille 21 ± 8 mm, dont 84 % de plus de 15 mm et de plus de 20 mm dans 58 % des cas - délai < 3 mois - score Métavir	- seuils utilisés initialement = seuils publiés dans les études <i>princeps</i> ou par les concepteurs - étude prospective - patients consécutifs - test de référence : biopsie hépatique - taille de la biopsie : 21 ± 7 mm, 83,5 % de plus de 15 mm et 55,4 % de plus de 20 mm - score Métavir	- classification correcte des patients F3 et des patients F4 par l'APRI dans 71,4 % et 88 % des cas (seuil à 0,57) - avec une VPN de 100 %, il est possible d'exclure le diagnostic de F3 chez 1,4 % des patients avec l'APRI et exclure celui de F4 chez 5,4 % des patients - étude rétrospective - patients consécutifs dans chaque centre - test de référence : biopsie - taille de la biopsie : 21 ± 8 mm - score Métavir - délai < 3 mois

APRI : ASAT to platelets ratio index ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; FM : Fibromètre® ; FT : Fibrotest ; HS : Hépascore ; (*) NB : cette série de patients est la même que celle décrite dans les publications de Calès *et al.*, 2008 (174) et de Calès *et al.*, 2008 (41), mais avec des objectifs différents.

Dans l'étude de Leroy *et al.* (42), la variation des seuils entre les centres (variabilité inter centre) était de 24 %, ce qui fait varier le pourcentage de patients avec fibrose significative de 18,2 %. Au final, les performances diagnostiques rapportées dans ces 2 études sont peu satisfaisantes.

Le score APRI n'est pas validé en 2008 au cours de l'hépatite chronique C pour les raisons suivantes :

- raison technique : utilisation non reproductible de la valeur normale supérieure de l'ASAT, variabilité inter laboratoire du dosage des transaminases ;
- raison méthodologique : seuils variables d'une étude à l'autre ;
- valeurs de performance diagnostique insuffisantes.

► Score de Sud

Le score de Sud inclut 2 variables cliniques (âge, consommation d'alcool) et 3 variables biologiques (ASAT, *Homeostasis Model Assesement* (HOMA), cholestérolémie). Pour mémoire, HOMA = insulïnémie (mU/l) x glycémie (mM/l) / 22,5.

Deux études ont évalué la valeur diagnostique de ce test, l'une (54) analysée dans le rapport d'évaluation de la HAS en 2006, l'autre (55) plus récente et dont les principaux résultats figurent au tableau 3.

Tableau 3. Evaluation du score de Sud au cours de l'hépatite C chronique

Étude	Romera <i>et al.</i> , 2006 (55)	Sud <i>et al.</i> , 2004 (54)
Effectif	131 patients dont 69 % F0-1, 40 % F2, 22 % F3-4 25 % des patients consommaient plus de 40 g/j d'alcool	176 dans le 1 ^{er} groupe et 126 dans le groupe validation sans forme décompensée, dont 48 % et 59 % F2-4 et 6 % et 13 % de patients cirrhotiques
Objectif	Analyse des performances diagnostiques du score de Sud pour le diagnostic de fibrose sévère (F3-4)	Prédire la fibrose significative (F2-4)
Sensibilité	NR	0,85 à 0,96 si score \geq 0,2
Spécificité	NR	0,94 à 0,98 si score \geq 0,8
VPN	-présence de F2-4 : 0,74	0,69 à 0,93 si score \geq 0,2
VPP	-présence de F3-4 : 0,73	0,87 à 0,97 si score \geq 0,8
AUROC	-AUROC (absence F2-4) = 0,8 -AUROC (présence de F3-4) du score de Sud à 0,88	AUROC = 0,84 dans le 1 ^{er} groupe et 0,77 dans le 2 ^e groupe pour le diagnostic de F2-4
Remarques	-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie (Scheuer) -taille des 10 espaces portes +/- 2 espaces portes -intervalle < 1 jour -seuil à 0,2	- étude prospective - consécutive des patients non renseignée - biopsies lues à l'aide du score de Scheuer - patients exclus si VIH, diabète - évite la PBH chez 44 % des F0-1, c'est à dire 20 % à 22 % de la cohorte - prélèvement le jour de la biopsie - pas de précision sur la taille de la PBH : biais de référence possible

NR : non renseigné ; PBH : ponction biopsie hépatique ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

D'un point de vue méthodologique, l'étude de Sud *et al.* (54) n'avait pas été validée lors du rapport initial de la HAS en raison de l'absence de contrôle du test de référence

(aucune précision sur la taille exigée de la biopsie hépatique). Les résultats publiés de l'étude de Romera *et al.* (55) sont incomplets.

Le score de Sud n'est pas validé en 2008 au cours de l'hépatite chronique C pour les raisons suivantes :

- **raison technique : utilisation non reproductible de la valeur normale supérieure de l'ASAT, variabilité inter laboratoire du dosage des transaminases ;**
- **raison méthodologique : il manque une étude présentant une méthodologie validée et une performance diagnostique suffisante.**

► **Fib-4**

La formule de ce score est la suivante : [âge (années) x ASAT (U/l)] / [numération des plaquettes/ALAT (U/l)]^{1/2}.

La justification de la non validation de ce test reposait sur le fait que :

- la plupart des études l'évaluant ont été publiées sous forme de lettre sans précision des performances diagnostiques indispensables (les écartant de la sélection) ;
- l'absence de reproductibilité interlaboratoire du dosage des transaminases sur lequel repose le test ;
- l'absence de 2 études méthodologiquement satisfaisantes permettant de le valider.

L'étude de Kurosaki et Izumi (47) publiée depuis le précédent rapport mais sous forme de lettre également, suggérait que la valeur diagnostique de ce test pourrait être diminuée chez les patients de plus de 50 ans, ce qui demande à être confirmé ou infirmé.

L'étude de Calès *et al.* (41) comparant les performances diagnostiques de différents scores composites de tests biologiques usuels (méthode satisfaisante décrite ci-après, cf. § II.3) dont celles du Fib-4 rapportait les résultats suivants pour le diagnostic de fibrose significative :

- sensibilité de 73,9 % et spécificité de 71,9 % ;
- VPN de 71,6 % et VPP de 74,2 % ;
- AUROC de 0,799 ;
- meilleur seuil à 1,116.

Le Fib-4 n'est pas validé en 2008 au cours de l'hépatite chronique C pour les raisons suivantes :

- **raison technique : utilisation non reproductible de la valeur normale supérieure de l'ASAT, variabilité inter laboratoire du dosage des transaminases ;**
- **raison méthodologique : il manque une étude présentant une méthodologie validée et une performance diagnostique suffisante.**

3.2.2 Fibrotest®

Le Fibrotest® a été validé par la HAS en 2006 lors de l'évaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de l'hépatite chronique C non traitée (2). Depuis cette évaluation, 6 études (41-43,58,60,61) ont évalué à nouveau la valeur diagnostique du Fibrotest® au cours de l'hépatite C chronique.

► **Etudes de confirmation**

Il est rappelé que les seuils d'interprétation relatifs au score histologique Métavir et publiés par la société commercialisant le Fibrotest® sont les suivants :

- F0 : de 0 à 0,21 ;
- F0/1 : de 0,22 à 0,27 ;

- F1 : de 0,28 à 0,31 ;
- F1/2 : de 0,32 à 0,48 ;
- F2 : de 0,49 à 0,58 ;
- F3 : de 0,59 à 0,72 ;
- F3/4 : de 0,73 à 0,74 ;
- F4 : de 0,75 à 1.

Les AUROC observées dans les études évaluant à nouveau le Fibrotest® (cf. tableaux 4, 5 et 6) pour le diagnostic de fibrose cliniquement significative, varient de 0,79 à 0,84. Une seule étude (59) présentait une AUROC pour le diagnostic de cirrhose (0,86).

Les seuils utilisés dans ces études pour définir les sensibilités, spécificités et valeurs prédictives sont variables d'une étude à l'autre. Dans deux études (56,60), les seuils choisis pour le diagnostic de fibrose significative (0,22 et 0,1 respectivement) étaient inférieurs aux seuils d'interprétation publiés, favorisant la sensibilité et la valeur prédictive négative mais limitant l'applicabilité de ces résultats.

Tableau 4. Evaluation du Fibrotest® au cours de l'hépatite C chronique

Etude	Grigorescu <i>et al.</i> , 2007 (58)		Halfon <i>et al.</i> , 2007 (59)		Leroy <i>et al.</i> , 2007 (60)	
Effectif	206 patients		356 patients		180 patients	
Stades et prévalence en %	F0	8	F0	4	F0	8
	F1	29	F1	55	F1	41
	F2	34	F2	26	F2	22
	F3	21	F3	11	F3	14
	F4	8	F4	4	F4	14
Seuils	F2-4 : 0,47		F2-4 : 0,44 F3-4 : 0,45 F4 : 0,56		F2-4 : 0,32 F3-4 : 0,59	
Sensibilité	F2-4 : 0,80		F2-4 : 0,67 F3-4 : 0,84 F4 : 0,85		F2-4 : 0,89 F3-4 : 0,67	
Spécificité	F2-4 : 0,63		F2-4 : 0,80 F3-4 : 0,69 F4 : 0,72		F2-4 : 0,74 F3-4 : 0,88	
VPN	F2-4 : 0,79		F2-4 : 0,78 F3-4 : 0,96 F4 : 0,99		F2-4 : 0,75 F3-4 : 0,87	
VPP	F2-4 : 0,66		F2-4 : 0,70 F3-4 : 0,31 F4 : 0,11		F2-4 : 0,75 F3-4 : 0,68	
AUROC	AUROC observée = 0,782 AUROC ajustée = 0,856 12 % mal classés		F2-4 : 0,79 F3-4 : 0,81 F4 : 0,86		F2-4 AUROC : 0,84 F3-4 AUROC : 0,87	
Remarques	-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie (Métavir) -intervalle < 1 jour -taille de la biopsie > 6 espaces portes -ajustement de l'AUROC en fonction de la prévalence des différents stades de fibrose		-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie (Métavir) (double lecture) -taille de la PBH ≥ 15 mm et 22 ± 7,1 espaces portes -intervalle < 1 semaine		-étude prospective et rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique (Métavir) -taille de la PBH : 23 mm (6-60) (23,4 ± 8,5) ou 17 ± 6,8 (4-35) espaces portes ≥ 15 mm chez 89,4 % et ≥ 25 mm chez 45 % des patients -délai entre le test et la biopsie < 1 jour	

PBH : ponction biopsie hépatique ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

Tableau 5. Evaluation du Fibrotest® au cours de l'hépatite C chronique						
Etude	Bourlière et al., 2006 (56)		Calès et al., 2008 (41)		Leroy et al., 2008 (42)	
Effectif	235 patients		1 056 patients		825 patients	
Stades et prévalence en %	F0	14	F0	14	F0	4,8
	F1	43	F1	43	F1	46,7
	F2	18	F2	18	F2	25
	F3	18	F3	18	F3	12,5
	F4	7	F4	7	F4	11
Seuils	F2-4 : 0,1		F2-4 : 0,435		F2-4 : seuils publiés dans les études <i>princeps</i>	
Sensibilité	F2-4 : 0,97		F2-4 : 0,677		F2-4 : 0,578	
Spécificité	F2-4 : 0,9		F2-4 : 0,819		F2-4 : 0,853	
VPN	F2-4 : 0,9		F2-4 : 0,702		F2-4 : 0,685	
VPP	F2-4 : 0,79		F2-4 : 0,801		F2-4 : 0,785	
AUROC	F2-4 : 0,81		F2-4 : 0,811		F2-4 : 0,803	
Remarques	-étude prospective -patients non consécutifs (si données manquantes) -test de référence : biopsie hépatique (Métavir) -intervalle avec le test < 1 jour -taille de la biopsie = 16 ± 7,5 mm et 9,4 ± 5 espaces portes (36 % entre 10 et 15 mm et 15 % < 10mm ; 92 % au moins 5 espaces portes)		-étude prospective -patients consécutifs dans chaque centre -test de référence : biopsie hépatique -taille 21 ± 8 mm, dont 84 % de plus de 15 mm et de plus de 20 mm dans 58 % -délai < 3 mois -score Métavir		-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille de la biopsie : 21 ± 7 mm, 83,5 % de plus de 15 mm et 55,4 % de plus de 20 mm -score Métavir	

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

Tableau 6. Evaluation du Fibrotest® au cours de l'hépatite C chronique

Etude	Boursier <i>et al.</i> , 2008 (43) (*)		Bourliere <i>et al.</i> , 2008 (61)	
Effectif	1 056 patients		467 patients des 2 cohortes FibroPACA et Fibroscore	
Stades et prévalence en %	F0	4,4	F0	15
	F1	43,5	F1	36
	F2	27	F2	22
	F3	14	F3	20
	F4	11,2	F4	7
Sensibilité	F3-4 : 0,844 (seuil à 0,448) F4 : 82,4 (seuil à 0,66)		F2-4 : 0,62 F3-F4 : 0,69 F4 : 0,91	
Spécificité	F 3-4 : 0,838 (seuil à 0,631) F4 : 0,955 (seuil à 0,862)		F2-4 : 0,86 F3-F4 : 0,87 F4 : 0,75	
VPN	F3-4 : 0,935 (seuil à 0,448) F4 : 0,824 (seuil à 0,66)		F2-4 : 0,69 F3-F4 : 0,88 F4 : 0,99	
VPP	F3-4 : 0,577 (seuil à 0,631) F4 : 0,518 (seuil à 0,862)		F2-4 : 0,82 F3-F4 : 0,65 F4 : 0,23	
AUROC	F3-F4 : 0,837 F4 : 0,882		F2-4 : 0,83 F3-F4 : 0,84 F4 : 0,89	
VD	-		F2-4 : 0,74 F3-F4 : 0,84 F4 : 0,89	
Remarques	-classification correcte des patients F3 et des patients F4 par le FT dans 78,2 % et 95,1 % des cas (seuil à 0,43) -avec une VPN de 100 %, il est possible d'exclure le diagnostic de F3 chez 3,6 % avec le FT, et il est possible d'exclure le diagnostic de cirrhose chez 31,9 % des patients - étude rétrospective -patients consécutifs dans chaque centre -test de référence : biopsie -score Métavir -délai < 3 mois -taille de la biopsie : 21 ± 8 mm		-études prospectives -patients consécutifs -délai < 1 jour -test de référence : PBH -score Métavir -taille moyenne de 19,7 ± 8,4 mm et en médiane de 9 espaces portes (2-36), dont 30 % de plus de 25 mm, 59 % de plus de 15 mm, 34 % de 10 à 15 mm et 7 % de moins de 10 mm et 90 % de plus de 5 espaces portes	

FT : Fibrotest ; PBH : ponction biopsie hépatique ; VD : valeur diagnostique ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

(*) NB : cette série de patients est la même que celle décrite dans les publications de Calès *et al.*, 2008 (174) et de Calès *et al.*, 2008 (41), mais avec des objectifs différents.

Au final, ces études permettent de confirmer :

- la valeur diagnostique du Fibrotest® pour l'évaluation de la fibrose hépatique/cirrhose au cours de l'hépatite chronique C non traitée ;
- les recommandations et conclusions de l'évaluation de la HAS faites en 2006 concernant le Fibrotest® dans cette indication.

Il convient de rappeler les précautions suivantes concernant son utilisation et l'interprétation de ses résultats. Il faut souligner que ses résultats conduisent à une probabilité d'avoir ou non une fibrose significative/sévère ou une cirrhose et qu'il est nécessaire d'expliquer au patient l'interprétation des résultats.

Les précautions d'utilisation de ce test concernent les situations pathologiques associées susceptibles de fausser ces résultats :

- le laboratoire doit s'assurer des techniques appropriées de dosage et de la qualité de la réalisation et de la conservation des prélèvements ;
- le médecin prescripteur doit respecter les précautions d'interprétation du test (absence de maladie intercurrente, en particulier de syndrome inflammatoire pour l'haptoglobine, d'une hémolyse pour le dosage de l'haptoglobine et de la bilirubine totale, d'un syndrome de Gilbert ou de prise médicamenteuse susceptible d'entraîner une hyperbilirubinémie).

3.2.3 FibroMètre®

L'évaluation faite par la HAS en 2006 du FibroMètre® dans sa version adaptée aux hépatopathies virales (FibroMètre V®) précisait que les résultats de ce test, basés sur deux études (59,62) devaient être validés par d'autres études.

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

Les principales caractéristiques en termes d'efficacité diagnostique du FibroMètre V® réalisée à partir de l'étude *princeps* (62) et des données communiquées à la HAS ont été synthétisées dans le tableau 7.

Tableau 7. Données issues de l'étude *princeps* (62) et de données non publiées

	Population	Seuil	Se	Sp	VPP	VPN	+LR /- LR	VD /AUROC	commentaires
Fibrose significative $\geq F2$	N=383 $\geq F2 =$ 55,6 %	0,41	80,5	84,1	86,3	77,6		82,1 / TC : 0,883 /VC : 0,892	TC = <i>training cohort</i> VC = <i>validation cohort</i> VHB inclus
Fibrose sévère F3F4	25 %	S1=0,628 S2=0,830	83,6 59,8	79,4 91,2	57,8 69,6	93,4 87,0	4,06 / 0,21 6,71 / 0,44 3,30 /	80,5 / 0,885 83,2 / idem 73,8 /	Résultats du score original
Cirrhose F4	11 %	S1=0,628 S2=0,979	95,7 35,7	71,1 98,0	29,7 69,5	99,2 92,2	0,06 17,75 / 0,66	0,907 90,9	idem
Fibrose sévère F3F4	25 %	S1=0,232 S2=0,557						80,9 / 0,888 84,4	Résultats du nouveau score
Cirrhose F4	11 %	S1=0,089 S2=0,442						81,8 / 0,919 93,0	Idem Meilleure corrélation avec aire de fibrose

Article *princeps* (62) : diagnostic d'une fibrose significative à partir d'une population de 383 hépatites et population de validation de n = 120 puis établissement du nouveau score pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose sur la population suivante : 1 056 patients infectés par le VHC ; délai tests / PBH inférieur à 3 mois ; F0 : 4,4 % ; F1 : 43,5 % ; F2 : 27 % ; F3 : 14 % ; F4 : 11,2 % ; S1 : seuil correspondant à l'indice de Youden maximal ; S2 : seuil correspondant à la meilleure valeur diagnostique globale ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VD : valeur diagnostique ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; LR : *likelihood ratio*

Il est rappelé que les seuils d'interprétation publiés par la société commercialisant le FibroMètre V® sont les suivants :

FibroMètre virus	0	0,24	0,37	0,62	0,83	0,98	1
META VIR		F0-F1	F1	F1-F2	F2-F3	F3-F4	F4

La reproductibilité du score obtenu a été testée en situation réelle dans une étude (174) et semblait satisfaisante sous réserve du contrôle des limites des normales et du respect des recommandations de prise en charge des échantillons sanguins.

Cette étude (174) était constituée de 4 sous études, comprenant au total 147 patients et dont les objectifs étaient d'analyser la reproductibilité interlaboratoire du Fibromètre et de ses composantes, en comparaison de l'APRI et du Fibrotest :

- 2 prélèvements successifs dans 2 laboratoires différents ;
- 2 prélèvements simultanés testés à 24 heures d'intervalle dans 12 laboratoires différents ;
- 2 prélèvements successifs dans 10 laboratoires différents ;
- 2 prélèvements simultanés le 1^{er} ou le 2^e jour dans 2 laboratoires différents.

Cette étude analysait aussi l'impact du changement d'un seul marqueur.

Les coefficients intraclasse du Fibromètre® variaient entre 0,893 et 0,991. Le coefficient de concordance entre 2 laboratoires différents était de 0,983. La variation de la valeur du Fibromètre® devenait significative si elle était supérieure à 0,15. L'impact de la variation d'un seul composant était discret s'il s'agissait des ASAT et de l'AH, modéré s'il s'agissait de l'alpha-2-macroglobuline ou de l'urée et plus important s'il s'agissait des plaquettes et du TP. Enfin, le coefficient de corrélation (ric) était de 0,993 pour les hépatopathies virales et de 0,997 pour les MAF.

Etant donné les variables utilisées par le Fibromètre® au cours de l'hépatite virale (âge, sexe, alpha-2-macroglobuline, acide hyaluronique, TP, plaquettes, ASAT et urée), les précautions d'utilisation de ce test concernent les situations pathologiques associées susceptibles de fausser ces résultats :

- syndrome inflammatoire pour l'alpha-2 macroglobuline ;
- traitements anti-vitamines K ou cholestase responsable d'un déficit en vitamines K pour le TP ;
- insuffisance rénale ou déshydratation pour l'urée.
- Afin de limiter les erreurs liées à des variations des différents dosages composant le Fibromètre, un système expert a été mis au point par les concepteurs de ce test ; dans un premier temps, un score dit « initial » est calculé utilisant l'ensemble des marqueurs et les valeurs des marqueurs comparées à des valeurs de référence. En cas de franchissement de ces valeurs de référence, sont calculés :
 - un score « estimé », après remplacement des valeurs « aberrantes » par des valeurs moyennes disponibles sur la base de données du concepteur ;
 - un score « alternatif » après la suppression du marqueur avec la valeur « aberrante ».

Les différents scores sont ensuite comparés en termes de distance d'écart. S'il y a plusieurs valeurs « aberrantes », le « système expert » les hiérarchise.

Six études ont évalué les performances diagnostiques du Fibromètre® dans l'hépatite chronique C (41-43,59,60,62) (celle-ci étant plutôt une étude permettant d'explorer une voie de recherche d'amélioration du test) dont les principales données sont reprises dans le tableau suivant (cf. Tableau 8).

Tableau 8. Etudes évaluant le Fibromètre® au cours de l'hépatite chronique C

Etude	Calès <i>et al.</i> , 2005 (62)	Halfon <i>et al.</i> , 2007 (59)	Leroy <i>et al.</i> , 2007 (60) (*)	Calès <i>et al.</i> , 2008 (41)	Leroy <i>et al.</i> , 2008 (42)	Boursier <i>et al.</i> , 2008 (**) (43)
Effectif	383 patients : groupe test (VHB n=46) 120 patients : groupe validation	356 patients	180 patients	1 056 patients	825 patients	1 056 patients
Stades et prévalence en %	≥ F2 : 55,6	F0 : 4 F1 : 55 F2 : 26 F3 : 11 F4 : 4	F0 : 8 F1 : 41 F2 : 22 F3 : 14 F4 : 14	F0 : 4,4 F1 : 43,5 F2 : 27 F3 : 14 F4 : 11,2	F0 : 4,8 F1 : 46,7 F2 : 25 F3 : 12,5 F4 : 11	F0 : 4,4 F1 : 43,5 F2 : 27 F3 : 14 F4 : 11,2
Seuils	F2-4 : 0,5	F2-4 : 0,57 F3-4 : 0,67 F4 : 0,88	F2-4 : 0,5 F3-4 : S1=0,628 et S2=0,830 F4 : S1=0,628 et S2=0,979	F2-4 : 0,419	F2-4 : seuils publiés dans les études <i>princeps</i>	variables
Sensibilité	F2-4 : 0,81	F2-4 : 0,64 F3-4 : 0,82 F4 : 0,92	F2-4 : 0,778 F3-4 : 0,889 avec S1 et 0,511 avec S2 F4 : 0,70 avec S1 et 0,40 avec S2	F2-4 : 0,80	F2-4 : 0,753	F3-F4 : 0,836 (seuil à 0,628) F4 : 0,957 (seuil à 0,628)
Spécificité	F2-4 : 0,84	F2-4 : 0,81 F3-4 : 0,76 F4 : 0,87	F2-4 : 0,787 F3-4 : 0,828 avec S1 et 0,96 avec S2 F4 : 0,901 avec S1 et 0,978 avec S2	F2-4 : 0,76	F2-4 : 0,781	F3-F4 : 0,912 (seuil à 0,83) F4 : 0,98 (seuil à 0,979)
VPN	F2-4 : 0,86	F2-4 : 0,77 F3-4 : 0,96 F4 : 1	F2-4 : 0,769 F3-4 : 0,95 avec S1 et 0,826 avec S2 F4 : 0,955 avec S1 et 0,92 avec S2	F2-4 : 0,776	F2-4 : 0,77	F3-F4 : 0,934 (seuil à 0,628) F4 : 0,957 (seuil à 0,628)
VPP	F2-4 : 0,78	F2-4 : 0,70 F3-4 : 0,37 F4 : 0,11	F2-4 : 0,785 F3-4 : 0,666 avec S1 et 0,758 avec S2 F4 : 0,483 avec S1 et 0,72 avec S2	F2-4 : 0,785	F2-4 : 0,764	F3-F4 : 0,696 (seuil à 0,83) F4 : 0,695 (seuil à 0,979)

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

Tableau 8 (suite). Etudes évaluant le Fibromètre® au cours de l'hépatite chronique C (suite)

Etude	Calès <i>et al.</i> , 2005 (62)	Halfon <i>et al.</i> , 2007 (59)	Leroy <i>et al.</i> , 2007 (60) (*)	Calès <i>et al.</i> , 2008 (41)	Leroy <i>et al.</i> , 2008 (42)	Boursier <i>et al.</i> , 2008 (**)
AUROC	groupe test = 0,88 groupe validation = 0,89 12 % mal classés	F2-4 : 0,78 F3-4 : 0,84 F4 : 0,86	F2-4 : 0,86 F3-4 : 0,91 F4 : 0,92	F2-4 : 0,853	F2-4 : 0,84	F3-F4 : 0,885 F4 : 0,907
Valeur diagnostique	F2-4 : 82 %	F2-4 : 74 % F3-4 : 77 % F4 : 87 %	F2-4 : 77,6 % F3-4 : 84,5 % avec S1 et 81,4 % avec S2 F4 : 87 % avec S1 et 90,6 % avec S2		F2-4 : 76,7 %	
Remarques	- <i>gold standard</i> : biopsie interprétée par le score Métavir et l'analyse morphométrique - étude prospective - patients consécutifs - intervalle entre le test et la PBH < 7 jours - mesure de l'aire de fibrose chez 277 patients : prédiction de l'aire de fibrose indépendante de la taille de la PBH - biopsie de plus de 15 mm chez les 120 patients VHC	- étude rétrospective - patients consécutifs - test de référence : biopsie (Métavir) (double lecture) - taille de la PBH ≥ 15 mm et 22 ± 7,1 espaces portes - intervalle < 1 semaine	- étude prospective et rétrospective - patients consécutifs - test de référence : biopsie hépatique (Métavir) - taille de la PBH : 23 mm (6-60) (23,4 ± 8,5) ou 17 ± 6,8 (4-35) espaces portes, ≥ 15 mm chez 89,4 % et ≥ 25 mm chez 45 % des patients - délai entre le test et la biopsie < 1 jour	- étude prospective - patients consécutifs dans chaque centre - test de référence : biopsie hépatique - taille 21 ± 8 mm, dont 84 % de plus de 15 mm et de plus de 20 mm dans 58 % des cas - délai < 3 mois - score Métavir	- étude prospective - patients consécutifs - test de référence : biopsie hépatique - taille de la biopsie : 21 ± 7 mm, 83,5 % de plus de 15 mm et 55,4 % de plus de 20 mm - score Métavir	- étude rétrospective - patients consécutifs dans chaque centre - test de référence : biopsie - score Métavir - délai < 3 mois - taille de la biopsie : 21 ± 8 mm - classification correcte des patients F3 et des patients F4 par le FM dans 90,1 % et 100 % des cas (seuil à 0,4) - avec une VPN de 100 %, il est possible d'exclure le diagnostic de F3 chez 15,4 % des patients avec le FM, et celui de la cirrhose chez 47,6 % des patients avec le FM -VPP maximum avec le Fibromètre classique à 88,2 % ;

FM : fibromètre ; PBH : ponction biopsie hépatique ; VHC : virus hépatite C ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

(*) Données recalculées par l'auteur en fonction des seuils *princeps*, à la demande de la HAS ;

(**) NB : cette série de patients est la même que celle décrite dans les publications de Calès *et al.*, 2008 (41) et de Calès *et al.*, 2008 (175), mais avec des objectifs différents.

L'étude de Boursier *et al.* (43) évaluait les performances diagnostiques d'un Fibromètre® spécifique du diagnostic de cirrhose (amélioration des performances diagnostiques par modification des seuils), qui sont satisfaisantes mais qui restent à valider par une équipe

indépendante des concepteurs promoteurs du test. D'autre part l'indication de ce test serait marginale en pratique clinique courante puisque la question posée par le clinicien chez un patient ayant une hépatite C chronique, en plus de l'existence ou non d'une cirrhose, est aussi de savoir s'il existe une fibrose significative, synonyme d'indication thérapeutique. Ce test pourrait être indiqué comme un test de confirmation du diagnostic de cirrhose en cas de doute ou chez des patients ne pouvant bénéficier d'un traitement anti viral C (contre indication, refus du patient) et pour lesquels, seule l'affirmation du diagnostic de cirrhose est utile pour débiter le dépistage systématique des complications.

En conclusion, le Fibromètre® a été évalué dans plusieurs études indépendantes des concepteurs-promoteurs, avec des performances diagnostiques comparables. La reproductibilité des résultats est satisfaisante. Les valeurs seuils du score probabiliste recommandées par le concepteur sont reprises en annexe 2.

L'ensemble de ces résultats permet de valider l'utilisation du Fibromètre® pour le diagnostic de la fibrose significative, de la fibrose sévère et de la cirrhose au cours de l'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité chez l'adulte.

Il convient de rappeler les précautions suivantes concernant son utilisation et l'interprétation de ses résultats. Il faut souligner que ces résultats conduisent à une probabilité d'avoir ou non une fibrose significative/sévère ou une cirrhose et qu'il est nécessaire d'expliquer au patient l'interprétation des résultats. Les précautions d'utilisation de ce test concernent les situations pathologiques associées susceptibles de fausser ces résultats :

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

3.2.4 Hépascore

L'évaluation faite par la HAS en 2006 de l'Hépascore précisait que les résultats de ce test, basées sur deux études (59,63), devaient être validés par d'autres études (il avait été reconnu comme test prometteur pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose au cours de l'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité).

L'Hépascore comporte 4 paramètres biologiques que sont l'alpha-2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, la bilirubine totale et la gamma GT avec un ajustement en fonction du sexe et de l'âge (voir formule de calcul en annexe 2).

Aucune étude de reproductibilité spécifique de l'Hépascore n'a été identifiée dans la littérature concernant ce score mais les dosages biologiques qui le composent ne posent pas de problème particulier en termes de variabilité inter laboratoire.

Cinq nouvelles études évaluant ce score pour la fibrose et le diagnostic de la cirrhose ont été identifiées (41-43,60,61) (cf. Tableau 9).

Tableau 9. Evaluation de l'Hépascore au cours de l'hépatite C chronique.

Etude	Adams <i>et al.</i> , 2005 (63)	Halfon <i>et al.</i> , 2007 (59)	Leroy <i>et al.</i> , 2007 (60)	Calès <i>et al.</i> , 2008 (41)	Boursier <i>et al.</i> , 2008(*) (43)	Leroy <i>et al.</i> , 2008 (42)	Bourliere <i>et al.</i> , 2008 (61)	
Effectif	117 patients groupe test 104 patients groupe validation		180 patients	1 056 patients	1 056 patients	825 patients	467 patients	
Stades et prévalence en %	F0	16	4	8	4,4	4,4	4,8	15
	F1	27	55	41	43,5	43,5	46,7	36
	F2	34	26	22	27	27	25	22
	F3	7	11	14	14	14	12,5	20
	F4	16	4	14	11,2	11,2	11	7
Seuils	F2-4	0,5	0,32	0,5	0,465	Variables pour F3-F4 et F4	F2-4 : seuils publiés dans les études <i>princeps</i>	0,5
	F3-4	0,5	0,53	0,84	-			-
	F4	0,84	0,61	-	-			0,84
Sensibilité	F2-4	0,63	0,77	0,54	0,662	-	0,636	0,60 (**)
	F3-4	0,88	0,78	0,47	-	0,821 (seuil à 0,497)		0,69 (**)
	F4	0,71	0,92	-	-	0,804 (seuil à 0,801)		0,75 (**)
Spécificité	F2-4	0,92	0,63	0,84	0,624	-	0,802	0,86
	F3-4	0,74	0,72	0,90	-	0,93 (seuil à 0,904)		0,87
	F4	0,89	0,72	-	-	0,985 (seuil à 0,999)		0,85
VPN	F2-4	0,74	0,8	0,64	0,683	-	0,702	0,86
	F3-4		0,95	0,80	-	0,922 (seuil à 0,497)		0,87
	F4		1		-	0,971 (seuil à 0,801)		0,85
VPP	F2-4	0,88	0,59	0,78	0,775	-	0,751	0,81
	F3-4		0,32	0,65	-	0,696 (seuil à 0,904)		0,67
	F4		0,11		-	0,763 (seuil à 0,999)		0,30
AUROC	F2-4	0,82	0,76	0,79	0,784	-	0,781	0,82
	F3-4	0,90	0,81	0,85	-	0,834		0,84
	F4	0,89	0,81		-	0,896		0,9
Valeur diagnostique	F2-4	NR	69 %	NR			72,2	NR
	F3-4		73 %					
	F4		76 %					

NR : non renseigné ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; (*) NB : cette série de patients est la même que celle décrite dans les publications de Calès *et al.*, 2008 (41) et de Calès *et al.*, 2008 (175), mais avec des objectifs différents ; (**) moyenne

Tableau 9 (suite). Evaluation de l'Hépascore au cours de l'hépatite C chronique

Etude	Adams <i>et al.</i> , 2005 (63)	Halfon <i>et al.</i> , 2007 (59)	Leroy <i>et al.</i> , 2007 (60)	Calès <i>et al.</i> , 2008 (41)	Boursier <i>et al.</i> , 2008(*) (43)	Leroy <i>et al.</i> , 2008 (42)	Bourliere <i>et al.</i> , 2008 (61)	
Remarques	- étude prospective - consécutive - délai entre la PBH et le test < 1 jour - taille de la PBH > 5 EP et 9 EP en médiane (13 mm) - Score Métavir	- étude rétrospective - patients consécutifs - test de référence : biopsie (Métavir) (double lecture) - taille de la PBH ≥ 15 mm et 22 ± 7,1 espaces portes - intervalle < 1 semaine	- étude prospective et rétrospective - patients consécutifs - test de référence : biopsie hépatique (Métavir) - taille de la PBH : 23 mm (6-60) (23,4 ± 8,5) ou 17 ± 6,8 (4-35) espaces portes ≥ 15 mm chez 89,4 % et ≥ 25 mm chez 45 % des patients - délai entre le test et la biopsie < 1 jour	- étude prospective - patients consécutifs dans chaque centre - test de référence : biopsie hépatique - taille 21 ± 8 mm, dont 84 % de plus de 15 mm et de plus de 20 mm dans 58 % des cas - délai < 3 mois - score Métavir	- étude prospective - patients consécutifs dans chaque centre - test de référence : biopsie hépatique - taille 21 ± 8 mm, dont 84 % de plus de 15 mm et de plus de 20 mm dans 58 % des cas - délai < 3 mois - score Métavir	- classification correcte des patients F3 et des patients F4 par l'HS dans 73,8 % et 94,9 % des cas (seuil à 0,47) ; - avec une VPN de 100 %, il est possible d'exclure avec l'HS le diagnostic de F3 chez 0,3 % des patients et le diagnostic de F4 chez 24,7 % des patients - étude rétrospective - patients consécutifs dans chaque centre - test de référence : biopsie - score Métavir - délai < 3 mois - taille de la biopsie : 21 ± 8 mm	- étude prospective - patients consécutifs - méta analyse sur données individuelles - test de référence : biopsie hépatique - taille de la biopsie : 21 ± 7 mm, 83,5 % de plus de 15 mm et 55,4 % de plus de 20 mm - score Métavir	- étude prospective - patients consécutifs - délai < 1 jour - test de référence : PBH - score Métavir - taille moyenne de 19,7 ± 8,4 mm et en médiane de 9 espaces portes (2-36), dont 30 % de plus de 25 mm, 59 % de plus de 15 mm, 34 % de 10 à 15 mm et 7 % de moins de 10 mm et 90 % de plus de 5 espaces portes

EP : espace portes ; HS : hépascore ; NR : non renseigné ; PBH : ponction biopsie hépatique ; VPN : valeur prédictive négative

La synthèse des résultats de ces sept études est la suivante :

- **pour le diagnostic de cirrhose**, les AUROC disponibles (4/7 études) étaient toutes supérieures à 0,8 ; les seuils variaient de 0,61 (59) à 0,999 (43) (pour le calcul de spécificité et de VPP) et il est de 0,84 dans les études d'Adams *et al.* (63) et de Bourliere *et al.* (61) ;
- **pour le diagnostic de fibrose sévère**, les AUROC disponibles (5/7 études) étaient toutes supérieures à 0,8 ; les seuils sont proches de 0,5 dans les études d'Adams *et al.* (63), d'Halfon *et al.* (59) et de Boursier *et al.* (43) (pour le calcul de la sensibilité et de la VPN) et variaient jusqu'à 0,904 dans l'étude de Boursier *et al.* (43) (pour le calcul de spécificité et de VPP) ;
- **pour le diagnostic de fibrose significative**, les AUROC étaient supérieures à 0,8 dans l'étude d'Adams *et al.* (63) et de Bourliere *et al.* (61), et de 0,79 dans celle de Leroy *et al.* (60) ; les seuils étaient proches de 0,5 dans les études d'Adams *et al.* (63), de Leroy *et al.* (60), de Bourliere *et al.* (61) et de Calès *et al.* (41).

L'Hépascore répond aux critères techniques et méthodologiques prédéfinis. Les performances diagnostiques de l'Hépascore sont suffisantes pour permettre de valider ce test en 2008 dans l'évaluation de la fibrose hépatique et de la cirrhose au cours de l'hépatite C chronique non traitée.

Les seuils recommandés sont : 0,5 pour le diagnostic de fibrose significative et 0,84 pour le diagnostic de cirrhose (cf. annexe 2).

Le médecin prescripteur doit respecter les précautions d'interprétation du test (absence de maladie intercurrente, en particulier de syndrome inflammatoire pour l'alpha-2-macroglobuline, d'une hémolyse pour le dosage de la bilirubine, d'un syndrome de Gilbert ou de prise médicamenteuse susceptible d'entraîner une hyperbilirubinémie).

3.2.5 Score ELF

Il s'agit d'un score composite comprenant des dosages spécifiques de protéines de la matrice : la partie N-terminale du pro-collagène III (PIIIP) (ng/ml) et l'inhibiteur de la métalloprotéinase de type 1 (TIMP-1) (ng/ml). Sa formule est la suivante :

$$-0,014 \ln \text{âge} + 0,616 \ln \text{AH} + 0,586 \ln \text{PIIIP} + 0,472 \ln \text{TIMP} - 6,38$$

Suite à l'évaluation de la HAS en 2006, ce score avait été considéré comme un score prometteur au cours de l'hépatite chronique C pour l'évaluation de la fibrose (2). Aucune nouvelle étude n'a été identifiée concernant l'évaluation des performances diagnostiques du score ELF au cours de l'hépatite chronique C.

Le score ELF n'est pas validé en 2008 au cours de l'hépatite chronique C pour les raisons suivantes :

- **raison technique de standardisation et d'accessibilité des dosages spécifiques des protéines de la matrice qui le composent (le nombre d'automates exigés pour le dosage de PIIIP et de TIMP-1 est limité) ;**
- **il manque une étude présentant une méthodologie validée et une performance diagnostique suffisante.**

3.2.6 Score MP3 ou score de Leroy

Il s'agit d'un score composite comprenant des dosages spécifiques de protéines de la matrice : la partie N-terminale du pro-collagène III (PIIIP) et la métalloprotéinase de type 1 (MMP-1).

Lors de l'évaluation de la HAS en 2006, une seule étude était disponible (73) et le score n'avait pas été validé. Une nouvelle étude émanant de la même équipe a été identifiée (60), ainsi qu'une autre (74) mais non valable sur le plan méthodologique (cf. Annexe 3). Les résultats des deux études retenues sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10. Evaluation du score de Leroy au cours de l'hépatite chronique C.

Etudes	Leroy <i>et al.</i> , 2004 (73)			Leroy <i>et al.</i> , 2007 (60)	
Effectif	194 patients (fibrose interprétable à la PBH chez 188 patients) dont 17 % F0, 38,3 % F1, 25,5 % F2, 11,7 % F3 et 7,4 % F4			180 hépatites C chroniques dont 8,3 % F0, 41,1 % F1, 22,2 % F2, 14,4 % F3 et 13,9 % F4	
Population	Hépatite C chronique			Hépatite C chronique à transaminases élevées	
Sensibilité	Seuils	F2-4	F3-4	F2-4	F3-4
	0,2	0,91	0,94	0,96	1
	0,3	-	-	0,82	0,92
Spécificité		F2-4	F3-4	F2-4	F3-4
	0,2	0,35	0,28	-	-
	0,4	0,95	0,92	0,95	0,90
VPN		F2-4	F3-4	F2-4	F3-4
	0,2	0,88	0,95	0,84	1
	0,3	0,75	0,95	0,8	0,95
VPP		F2-4	F3-4		
	0,3	0,76	0,43		
AUROC		F2-4	F3-4	F2-4	F3-4
	0,4	0,91	0,66	0,91	0,70
Remarques	- étude prospective - patients consécutifs - pas de population de validation - PIIP dosé par Orion Diagnostica Type III Procollagen Intact PIINP RIA - <i>gold standard</i> = PBH lues avec le score Métavir - taille de la PBH en moyenne à 19 ± 6 mm (plus de 15 mm dans 75 % des cas) et 14 ± 6 espaces portes (plus de 6 dans 95 % des cas) - score de 0 à 0,2 chez 24 %, de 0,2 à 0,3 chez 37 %, de 0,3 à 0,4 chez 21 %, de 0,4 à 0,5 chez 11 % et > 0,5 chez 7 % des patients			-étude prospective et rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique (Métavir) -taille de la PBH : 23 mm (6-60) (23,4 ± 8,5) ou 17 ± 6,8 (4-35) espaces portes, ≥ 15 mm chez 89,4 % et ≥ 25 mm chez 45 % des patients -délai entre le test et la biopsie < 1 jour	

PBH : ponction biopsie hépatique ; PIIP : partie N terminale du pro-collagène III ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

Ces deux études montraient des AUROC supérieures à 0,8 pour le diagnostic de fibrose cliniquement significative et de fibrose sévère. Les résultats sont cependant limités par plusieurs facteurs :

- la reproductibilité et la disponibilité des dosages de protéines de la matrice ;
- l'absence d'étude de confirmation par une équipe indépendante du concepteur promoteur du test.

Le score MP3, ou score de Leroy n'est pas validé en 2008 pour l'évaluation de la fibrose au cours de l'hépatite C chronique non traitée pour les raisons suivantes :

- raisons techniques de reproductibilité et d'accessibilité des dosages spécifiques de protéines de la matrice ;
- raison méthodologique : il manque une étude indépendante des concepteurs promoteurs du test, présentant une méthodologie validée, des seuils homogènes et une performance diagnostique suffisante.

3.2.7 Elastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)

► Evaluation antérieure de la HAS

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore mesure l'élasticité des tissus. La mesure de la fibrose hépatique qu'elle permet est donc indirecte. Les valeurs obtenues correspondent à la médiane de 10 mesures successives et sont comprises entre 2,5 kPa et 75 kPa.

Lors de l'évaluation initiale de la HAS (2), le Fibroscan® a été validé pour le diagnostic de fibrose au cours de l'hépatite chronique C. La reproductibilité de la technique a été analysée dans le rapport de la HAS en 2006. Les seuils retenus étaient de 13 à 15 kPa pour affirmer le diagnostic de cirrhose, et de 5 à 7 kPa pour exclure le diagnostic de fibrose significative.

Il est rappelé que la mesure de l'élasticité par élastométrie peut être limitée par plusieurs facteurs parmi lesquels une ascite, une adiposité thoracique importante, l'étroitesse des espaces intercostaux (sujet âgé, maigre). Comme pour les tests sanguins, la HAS a recommandé de toujours interpréter les résultats d'élastométrie en fonction du contexte clinique.

► Performance de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore en situation réelle

Une étude de performance de l'élastométrie en situation réelle a été publiée en 2006 (77). Ses principaux résultats sont reportés dans le tableau 11 ci-après.

Tableau 11. Etude de performance de l'élastométrie en situation réelle.

Etude	Nahon <i>et al.</i> , 2006 (77)
Effectif	142 patients dont 31 % F1, 32 % F2, 11 % F3, 26 % F4
Objectif	Analyser la valeur ajoutée de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore à l'appréciation de la fibrose par le clinicien sur des critères cliniques, biologiques et épidémiologiques Première évaluation par 2 médecins peu expérimentés (exerçant depuis moins de 2 ans depuis leur thèse) et 2 médecins expérimentés puis modification éventuelle du résultat après connaissance de l'élastométrie et comparaison au score histologique de la biopsie
Population	VHC non traités, sans hépatopathie décompensée
VD, AUROC, coefficient de corrélation	Augmentation significative de l'AUROC du diagnostic de cirrhose chez 3 des 4 médecins après l'élastométrie : 0,87 vs 0,76 ; 0,87 vs 0,8 ; 0,89 vs 0,83 Pas de différence significative entre l'impression donnée par les juniors par rapport à celle des seniors après l'élastométrie : 0,72 vs 0,69 pour le diagnostic de F2-4 et 0,9 vs 0,87 pour le diagnostic de cirrhose -AUROC élastométrie seule : 0,89 pour F4, 0,78 pour F3-4 et 0,68 pour F2-4 -AUROC pour le clinicien seul dans le même ordre : de 0,76 à 0,86 ; de 0,72 à 0,79 ; de 0,64 à 0,71 -AUROC de l'avis du clinicien après élastométrie : 0,87 à 0,9 ; 0,8 à 0,82 et 0,69 à 0,72
Remarques	- étude prospective - patients consécutifs - test de référence : biopsie (Métavir) - taille de la PBH = 15,8 ± 7,6 mm (4-50), 10 % < 5 mm, 30 % entre 5 et 10 mm, et 40 % de 10 à 15 mm - intervalle entre le test et la biopsie < 1

PBH : ponction biopsie hépatique ; VD : valeur diagnostique ; VHC : virus hépatite C

Cette étude confirmait la valeur diagnostique de l'élastométrie pour le diagnostic de cirrhose avec une AUROC de 0,89 et l'amélioration de la reproductibilité du diagnostic de cirrhose par l'élastométrie par rapport à l'appréciation clinique et biologique isolée, quelle que soit l'expérience des cliniciens.

L'AUROC de l'élastométrie pour le diagnostic de fibrose cliniquement significative était inférieure (0,68) à celle des études analysées lors de l'évaluation de la HAS en 2006 (>0,8). Après ajustement sur la prévalence des stades de fibrose, cette AUROC était de 0,84, valeur concordante avec les données antérieures.

► **Performance de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore au cours d'une hépatite aiguë**

Deux études récentes suggéraient que l'élastométrie n'est pas fiable au cours d'une hépatite aiguë. Il s'agit de l'étude de Sagir *et al.* (137), réalisée chez 20 patients hospitalisés pour une hépatite aiguë dont 8 virales B, 1 virale A, 8 médicamenteuses et 3 autoimmunes avec un niveau initial d'ALAT à 1 355 UI :MI en moyenne. L'élastométrie donnait des résultats variant entre 4,4 à 72 kPa dont 75 % au dessus de 12,5 kPa. Onze patients ont été biospiés dont 3 avaient une fibrose à F2 en score Métavir et les autres à F1. L'élastométrie avait été réalisée à nouveau au cours du suivi de 6 patients avec une diminution de l'élastométrie au dessous du seuil de 12,5 kPa chez tous. La bilirubinémie initiale et l'âge étaient significativement plus faibles chez les patients ayant une élastométrie initiale inférieure à 12,5 kPa par rapport aux autres patients, sans différence significative concernant l'IMC et l'âge.

Arena *et al.* (138) ont décrit chez 18 patients hospitalisés pour une hépatite aiguë virale (7 VHA, 8 VHB et 3 VHC) avec un niveau initial moyen d'ALAT de 2005 UI :l, des valeurs d'élastométrie à 12,7 kPa en moyenne le 1^{er} jour de l'hospitalisation, à 9,4 lorsque le niveau des ALAT a diminué de plus de la moitié et de 6,2 lorsque les ALAT avaient diminué au dessous de 2 fois la normale. Tous les patients avaient normalisé leurs transaminases à la fin du suivi.

Ces deux études ainsi que les auteurs de l'éditorial correspondant, Cobbold et Taylor-Robinson, recommandaient donc de ne pas se fier aux valeurs d'élastométrie chez des patients en période d'hépatite aiguë en raison d'une possible surestimation de la fibrose (176).

► **Reproductibilité interobservateur de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore dans des hépatopathies d'étiologies diverses**

Boursier *et al.* (177) ont analysé, dans une étude prospective chez des patients consécutifs, la reproductibilité inter observateur chez 50 patients ayant une hépatopathie. Il s'agissait de 13 % d'hépatite B chronique, 32 % d'hépatite C chronique, 41 % de maladie alcoolique du foie et de 9 % d'autres hépatopathies, répartis en 5 groupes de 10 patients. Chacun des patients de chaque groupe avait une élastométrie faite par 2 opérateurs différents. Le coefficient de corrélation entre les 2 opérateurs était de 0,7 entre 2 médecins experts (ayant une expérience de plus de 100 élastométries) vs 0,62 en comparant 2 médecins non experts.

Le résultat de l'élastométrie influençait également le taux de corrélation qui était de 0,49 pour des valeurs d'élastométrie de moins de 9 kPa et de 0,87 pour des valeurs supérieures ou égales à 9 kPa. Les différences des résultats entre les opérateurs novices et experts diminuaient avec le nombre de mesures valides et se stabilise entre 20 % et 30 % à partir de la 4^e mesure.

Dans une autre étude prospective publiée par les mêmes auteurs (178), la reproductibilité de l'élastométrie a été analysée chez 46 patients (groupe A de 22 patients et groupe B de 24 patients) dont 52 % de maladie alcoolique du foie, 26 % d'hépatopathie virale, et 22 % d'autres hépatopathies. Chacun des patients de chaque groupe avait une mesure de l'élastométrie par 2 médecins expérimentés à 4 endroits différents :

- patient en décubitus latéral, sur la ligne médio axillaire, dans le 1^{er} espace intercostal sous le bord supérieur du foie ;
- patient en décubitus dorsal, sur la ligne médio axillaire dans le 1^{er} espace intercostal sous le bord supérieur du foie ;
- sur la ligne axillaire antérieure, dans le 1^{er} espace intercostal sous le bord supérieur du foie ;
- sur la ligne médio axillaire dans le 2^e espace intercostal sous le bord supérieur du foie.

La corrélation interobservateur était très satisfaisante à 0,93 mais diminuait avec :

- la valeur de l'élastométrie (0,53 pour des valeurs < 9 kPa et 0,9 pour des valeurs ≥ 9 kPa) ;

- un IMC au moins égal à 25 % ;
- un *interquartile range* (IQR) supérieur à 25 %.

La meilleure corrélation était observée au niveau de l'intersection entre la ligne médio axillaire et le 1^{er} espace intercostal sous le bord supérieur du foie chez un patient en décubitus dorsal.

Lorsque les résultats sont exprimés en score Métavir, la discordance interobservateur était de 25 %, plus élevée pour les valeurs de F2-F3 et plus faible pour les valeurs de F4. La concordance intra observateur était de 0,96, intersite de 0,92 à 0,98 et interéquipement à 0,92.

► Performance de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore au cours d'une hépatite chronique C

Deux nouvelles études ont évalué les performances diagnostiques du Fibroscan® chez des patients atteints d'hépatite chronique C :

- l'étude d'Arena *et al.* (79) n'était pas satisfaisante sur le plan méthodologique car elle incluait des patients ayant une cirrhose évidente (présence de varices œsophagiennes (cf Annexe 3) ;
- l'étude de Lupşor *et al.* (179) était méthodologiquement satisfaisante (cf. Tableau 12).

► Conclusions

En résumé, ces résultats suggèrent qu'une surestimation des résultats d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore peut être observée au cours d'une hépatite en phase aiguë.

L'étude en situation réelle confirme les résultats antérieurs d'efficacité de l'élastométrie pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose au cours de l'hépatite C chronique non traitée. Elle souligne la faisabilité d'établir un diagnostic de cirrhose de manière reproductible indépendamment de l'expérience du clinicien.

Les nouvelles données disponibles confirment en 2008 la décision de la HAS de valider l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore dans cette indication.

N.B. : L'étude FIBROSTIC financée par la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) dans le cadre du programme de soutien aux technologies innovantes et coûteuses (STIC) a évalué les performances diagnostiques du Fibroscan® chez des patients atteints d'hépatite C chronique (n = 913). Les données du rapport d'analyse statistique intermédiaire telles qu'elles ont été communiquées à la HAS confirment la validation du Fibroscan® dans cette indication, mais ne peuvent apparaître au sein de ce rapport au même titre que les autres études référencées car non encore publiées.

Tableau 12. Etude ayant évalué le Fibroscan® chez des patients atteints d'hépatite chronique C

Etude		Lupsor <i>et al.</i> , 2008 (179)
Effectif		342 patients dans le groupe test et 42 patients dans le groupe de validation
Prévalence fibrose % F0/1/2/3/4		4 /31 /32 /11 /21 dans le groupe test et 5 /38 /40 /14 /2 dans le groupe validation
AUROC	F ≥ 2	0,862
	F3-F4	0,910
	F4	0,938
Seuils	F ≥ 2	7,4
	F3-F4	9,1
	F4	11,8
Sensibilité (%)		76
		86,8
		87
Spécificité (%)		83,6
		84
		90,8
VPN (%)		64,8
		92,7
		96,2
VPP (%)		90
		73
		72,3
Valeur diagnostique		78,6
		84,9
		90
Remarques	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille de la biopsie d'au moins 6 espaces portes (11,38 mm en moyenne) -délai entre le test et la biopsie < 1 jour -score Métavir de fibrose et stéatose (0, < 33 %, 33 à 66 %, > 66 %) -1,69 % échec (IMC > 35)	

IMC : indice de masse corporelle ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

3.2.8 Méta analyses d'études évaluant les tests non invasifs de fibrose

► Méta analyse de Shaheen *et al.*

Une première méta analyse de Shaheen *et al.* publiée en 2007 (180) fait la synthèse de 9 études évaluant les performances diagnostiques du FibroTest® et de 4 études évaluant celles du Fibroscan® dans le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose au cours de l'hépatite C (cf. Tableau 13). Ces études ont été analysées individuellement au sein de ce rapport et de celui de 2006.

Le critère de jugement principal était l'AUC de ces deux tests pour ces deux diagnostics. Les AUROC des deux tests étaient supérieurs à 0,8 pour le diagnostic de fibrose significative et pour le diagnostic de cirrhose.

Le seuil choisi pour le diagnostic de fibrose significative (0,6) était plus élevé que dans la plupart des études (cf tableaux précédents) et supérieur aux seuils d'interprétation utilisés par la société commercialisant le test. L'utilisation de ce seuil élevé explique les valeurs basses de sensibilité observées (0,47 et 0,64 respectivement pour le FibroTest® et le Fibroscan®).

Tableau 13. Méta analyse de Shaheen *et al.*, 2007 (180) publiée en 2007, ayant inclus 12 études évaluant le Fibroscan et/ou le Fibrotest versus biopsie hépatique

Tests non invasifs		FibroTest®	Fibroscan®
Effectif		9 études, 1 679 patients	4 études, 546 patients
AUROC	F significative	0,81 (0,78-0,84)	0,83 (0,03-1)
	Cirrhose	0,9 (NR)	0,95 (0,87-0,99)
Seuils	Fibrose significative/cirrhose	0,6 / NR	8 Kpa / 12,5 Kpa
Sensibilité	F significative	0,47 (0,35-0,59)	0,64 (0,5-0,76)
	Cirrhose	NR	0,86
Spécificité	F significative	0,9 (0,87-0,92)	0,87 (0,8-0,91)
	Cirrhose	NR	0,93

NR : non renseigné

Les seuils utilisés pour le diagnostic de cirrhose par FibroScan® sont proches des seuils antérieurement publiés et la sensibilité du Fibroscan® est élevée (0,86) pour ce diagnostic.

L'hétérogénéité observée dans cette méta analyse ne semblait pas en rapport avec la qualité méthodologique des études, ni avec la longueur des biopsies hépatiques réalisées, ni en rapport avec l'inclusion de sous populations ayant des caractéristiques spécifiques de fibrose hépatique. L'interprétation des résultats par les auteurs de cette méta analyse remettait en cause l'utilisation de ces deux tests en alternative à la biopsie hépatique au cours de l'hépatite chronique C non traitée. Cependant, l'utilisation d'un seuil élevé non conforme aux seuils d'utilisation courante ne permettait pas de valider une telle conclusion.

Les résultats de cette méta analyse (180) ne remettent donc pas en question la décision antérieure de la HAS de valider le FibroTest® et le Fibroscan® dans cette indication.

► **Méta analyse de Poynard *et al.***

L'objectif principal de la méta analyse de Poynard *et al.* (181) était de préciser si les valeurs diagnostiques étaient similaires entre les différentes étiologies d'hépatopathie, en particulier les AUROC permettant de diagnostiquer les fibroses significatives (F2 à F4 en Métavir). Trente études publiées dans 25 articles ont été colligées. Elles ont été réalisées au total chez 6 378 patients ayant eu de façon rapprochée le Fibrotest® et la biopsie hépatique, et plus particulièrement 3 501 patients avec une hépatite C chronique, 1 457 patients avec une hépatite B chronique, 429 patients avec une MAF et 724 avec hépatopathies mixtes. Les données individuelles étaient disponibles chez 3 828 patients. L'AUROC globale ajustée sur la prévalence était de 0,84 sans différence significative entre les différentes étiologies : 0,85 dans le VHC, 0,8 dans le VHB, 0,84 dans la NAFLD, 0,86 dans la MAF, 0,85 dans les hépatopathies de cause mixte.

Par ailleurs, les AUROC pour différencier les stades Métavir F1 de F2 étaient de 0,66, pour différencier F3 de F4 de 0,69 et pour différencier F1 de F0 de 0,62. Il existait une hétérogénéité des AUROC si elles étaient calculées en « observé » (0,8 globalement) mais pas si elles étaient ajustées sur la prévalence (0,84).

Il est à noter que : 1) ces études ont été prises en compte par la HAS, mais pas toutes sélectionnées en raison des caractéristiques méthodologiques de chacune ; 2) 27 % seulement des patients faisaient partie d'études indépendantes des concepteurs promoteurs du test (30 % d'études non indépendantes et 43 % d'études mixtes).

Au final, les résultats de cette méta analyse (181) ne sont pas suffisants au regard des critères méthodologiques prédéfinis, pour étendre l'utilisation de ce test dans d'autres indications que l'hépatite C chronique non traitée sans comorbidité.

► **Méta analyses de Talwalkar *et al.* et de Friedrich-Rust *et al.***

La méta analyse de Talwalkar *et al.* (182) colligait 9 études, publiées en 2006 et 2005, toutes prises en compte dans le rapport de la HAS en 2006 (8 études au cours de l'hépatite chronique C et une chez des patients coinfectés VIH-VHC). Son objectif était de comparer les performances diagnostiques de l'élastométrie à celles de la PBH pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose. Elle soulignait que les différents seuils employés dans chaque étude était un biais important, source d'hétérogénéité dans le regroupement des patients considérés dans cette méta analyse. Elle aboutissait à des valeurs de sensibilité de 70 % pour le diagnostic de fibrose significative et de 87 % pour le diagnostic de cirrhose, et respectivement de 84 % et 91 % pour la spécificité, et de 0,87 et 0,96 pour l'AUROC.

La méta analyse de Friedrich-Rust *et al.* (183) réunissait 50 études (dont 15 études et 35 abstracts) publiés entre 2003 et 2007, concernant des patients d'étiologies variées mais majoritairement VHC. Elle visait à évaluer les performances de l'élastométrie dans le diagnostic de la fibrose modérée, de la fibrose sévère et de la cirrhose, et à analyser les éventuels facteurs pouvant les influencer. Elle concluait à des valeurs médianes d'AUROC de 0,84 chez les patients F2-F4 (0,91 si la biopsie est de bonne qualité), de 0,89 pour les patients F3-F4 et de 0,94 (0,99 si ajustée sur la prévalence) pour les patients F4. L'âge, l'indice de masse corporelle et la qualité de la biopsie n'ont pas montré d'influence significative sur ces valeurs d'AUROC.

Au final, les résultats de ces deux méta analyses permettent de confirmer les conclusions du rapport de la HAS en 2006 quant à la validation de l'élastométrie en tant qu'outil diagnostique de fibrose/cirrhose au cours de l'hépatite chronique C.

3.2.9 Combinaisons de tests

- Deux nouvelles études (56,61) ont évalué l'intérêt d'algorithmes associant des combinaisons de tests usuels au Fibrotest®.

► **Algorithmes comprenant le FibroTest® et l'APRI**

La finalité théorique des associations de tests est potentiellement double :

- augmenter la valeur diagnostique par rapport à celle des tests pris isolément ;
- utiliser un test simple sensible en « *screening* » et limiter ainsi l'utilisation d'un test plus complexe et spécifique.

Une étude (56) a évalué la valeur diagnostique d'une association du FibroTest® et du test APRI. Ses résultats sont présentés dans le tableau 14, en comparaison de ceux de l'étude de Sebastiani *et al.* (57) analysée dans le rapport de 2006 de la HAS.

Tableau 14. Evaluation des algorithmes comprenant le FibroTest® et l'APRI au cours de l'hépatite chronique C

Etude	Sebastiani <i>et al.</i> , 2006 (57)		Bourlière <i>et al.</i> , 2006 (56)	
Effectif	190		235	
Algorithme	FibroTest® + APRI + Forns		FibroTest® + APRI	
Diagnostic	F2-4, transaminases élevées	F2-4, transaminases normales	F4	F2-4
% PBH évitées = % tests concordants	43	56	71	81
Valeur diagnostique si concordance	94	94	93	96

PBH : ponction biopsie hépatique

Les algorithmes de Sebastiani *et al.* et de Bourlière *et al.* étaient différents au moins sur les points suivants :

- Bourlière *et al.* utilisaient d'emblée le Fibrotest® chez tous les patients alors que Sebastiani *et al.* ne l'utilisaient que chez les patients ayant un APRI entre 0,5 et 1,5 ;
- Sebastiani *et al.* utilisaient le Forns alors que Bourlière *et al.* Ne l'utilisaient pas.

L'étude de Bourlière *et al.* 2008 (61) a évalué les cinq algorithmes détaillés dans le tableau ci-après (cf. Tableau 15).

L'absence de comparabilité des combinaisons de tests dans au moins deux études indépendantes des concepteurs promoteurs et le recours au score APRI non validé ne permettent pas de valider l'utilisation de telles combinaisons dans le diagnostic de cirrhose et de fibrose hépatique au cours de l'hépatite chronique C non traitée.

Tableau 15. Evaluation des algorithmes selon l'étude de Bourlière *et al.*, 2008 (61) comprenant le FibroTest® et/ou l'APRI et/ou l'Hépascore au cours de l'hépatite chronique C

Algorithmes	1 ^{er}	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e
1^{er} algorithme (APRI / Fibrotest®)	- 1 ^{ère} étape : APRI - 2 ^e étape : biopsie si classé F0-1 par l'APRI et Fibrotest® chez les patients ayant des valeurs intermédiaires de l'APRI - 3 ^e étape : si Fibrotest® = F0-1 : biopsie				
2^e algorithme (APRI / Hépascore)	- 1 ^{ère} étape : APRI - 2 ^e étape : biopsie chez les F0-1 à l'APRI et Hépascore chez les patients ayant une valeur intermédiaire de l'APRI - 3 ^e étape : biopsie chez les patients F0-1 à l'Hépascore				
3^e algorithme (Fibrotest® / APRI)	- 1 ^{ère} étape : Fibrotest® - 2 ^e étape : APRI chez les patients classés ≥ F2 au Fibrotest® - 3 ^e étape : biopsie chez les patients classés F0-1 à l'APRI				
4^e algorithme (Hépascore / APRI)	- 1 ^{ère} étape : Hépascore - 2 ^e étape : APRI chez les patients classés ≥ F2 à l'Hépascore - biopsie chez les patients classés F0-1 à l'APRI				
5^e algorithme (Fibrotest® / Hépascore / APRI)	- 1 ^{ère} étape : Fibrotest® et Hépascore - 2 ^e étape : APRI chez les patients classés comme discordants par Fibrotest® et Hépascore - 3 ^e étape : biopsie chez les patients classés F0-1 à l'APRI				
Algorithmes	1^{er}	2^e	3^e	4^e	5^e
PBH évitées (%)	35 à 44	33 à 45	32 à 33	29 à 37	32 à 37
VPN (%)	100	100	100	100	100
VPP (%)	85-76	89-81	79-72	77-85	86
Valeur diagnostique (%)	95-90	96-91	96-91	96-94	96-94

PBH : ponction biopsie hépatique ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

3.2.10 Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de l'hépatite chronique C

Pour les patients atteints d'hépatite chronique C (non traitée et sans comorbidité), le rapport de la HAS a permis de valider en 2006 les tests non invasifs suivants : le Fibrotest® et le Fibroscan®. L'actualisation de ce rapport en 2008 permet de mettre à disposition chez ces patients deux nouveaux outils diagnostiques : le Fibromètre® et l'Hépascore (cf. annexe 1).

3.3 Evaluation des tests non invasifs de fibrose chez les patients coinfectés VIH-VHC

3.3.1 Particularités de l'évaluation de la fibrose chez les patients coinfectés VIH-VHC

L'évolution de l'atteinte hépatique est devenue la première cause de décès chez les patients coinfectés (184). L'influence de l'infection VIH sur l'évolution de l'infection virale C est caractérisée, en l'absence de multithérapie antivirale par une évolution plus sévère et plus rapide de la fibrose vers la cirrhose que chez les patients mono infectés, ce d'autant que le taux de CD4 est bas (185). La multithérapie antirétrovirale lorsqu'elle est introduite précocément et avec l'objectif d'un maintien d'un taux de CD4 supérieur à 200/mm³ permet de diminuer le risque de survenue de fibrose sévère et d'augmenter les chances de réponse au traitement anti viral C (186). En revanche, introduite tardivement chez un patient très immunodéprimé ayant une charge virale VIH élevée, elle peut être associée à des hépatopathies sévères par rupture de tolérance lors de la restauration immunitaire. Les comorbidités hépatiques sont fréquemment présentes chez les patients coinfectés, pouvant associer l'hépatotoxicité médicamenteuse, les stéatopathies alcooliques et non alcooliques, cette dernière associée à un syndrome métabolique.

La conférence de consensus européenne de 2005 (187) a recommandé d'introduire un traitement antiviral C chez les patients coinfectés ayant une des deux caractéristiques suivantes :

- une probabilité très forte d'efficacité thérapeutique (génotype 2 ou 3, génotype 1 et faible charge virale) ;
- une probabilité de réponse thérapeutique plus faible (génotype 1 et forte charge virale) mais un score de fibrose \geq F2 en score Métavir.

Les deux critères principaux d'évaluation clinique des tests non invasifs de fibrose que sont le diagnostic de cirrhose et le diagnostic de fibrose significative sont donc également pertinents chez les patients coinfectés.

3.3.2 Tests sanguins d'évaluation de la fibrose chez les patients coinfectés VIH-VHC

► Précédente évaluation de la HAS

Aucun des tests sanguins évalués en 2006 dans le rapport de la HAS n'était validé pour le diagnostic de fibrose chez les patients coinfectés VIH-VHC. Les tests évalués étaient le rapport ASAT/ALAT, l'APRI, le score de Bonacini, le score de Forns, le score Fib-4, le Fibrotest®, l'acide hyaluronique, le score de Shasta, le PIIIP et l'YKL-40.

► Performances diagnostiques du Fibromètre®, Fibrotest®, Hépascore, Fib-4, APRI, Forns et SHASTA

Trois études (90-92) (cf. Tableaux 16 et 17) ont évalué les performances diagnostiques de ces différents tests dans une population de patients VIH-VHC (naïfs pour le VHC).

Dans l'étude de Cacoub *et al.* (90) pour le diagnostic de fibrose significative, les AUROC obtenus pour le Fib-4, l'APRI, le Forns et le SHASTA étaient médiocres. Ceux du Fibromètre®, Fibrotest® et de l'Hépascore étaient meilleurs mais restaient inférieurs aux résultats observés chez les patients mono infectés. L'ajustement des AUROC selon la prévalence des différents stades de fibrose améliorait les performances diagnostiques globales du Fibromètre® et de l'Hépascore. La cohorte RIBAVIC n'a pas été constituée dans le but d'évaluer ces tests (pas de patients F0 inclus), un biais de sélection ne peut être évité. Enfin, l'impact des traitements rétroviraux sur les dosages de certains composants des tests biochimiques restaient à mieux évaluer.

Tableau 16. Caractéristiques et principaux résultats de l'étude de Cacoub *et al.*, 2008 (90) : performances diagnostiques du Fibromètre®, Fibrotest®, Hépascore, Fib-4, APRI, Forns et SHASTA chez les patients coinfectés VIH-VHC

Population	272 patients VIH-VHC naïfs pour le VHC 0 % F0, 25 % F1, 40 % F2, 25 % F3 et 10 % F4 Avec un taux de CD4 à 486/mm ³ et une virémie à 3,5 log (médianes) -aucun traité par atazanavir				
Objectif	Analyser les performances diagnostiques du Fibrotest®, de l'Hépascore, du Fibromètre®, du SHASTA, de l'APRI, du Forns et du Fib-4 pour le diagnostic de fibrose significative (F2-4), de fibrose sévère (F3-4) et de cirrhose				
		F2-4	F3-4	F4	AUROC ajustés
AUROC	FM	0,70	0,78	0,84	0,86
	HS	0,69	0,76	0,83	0,84
	FT	0,64	0,72	0,81	0,78
	Fib-4	0,65	0,69	0,72	0,77
	SHASTA	0,64	0,68	0,72	0,74
	APRI	0,65	0,67	0,7	0,75
	Forns	0,59	0,66	0,79	0,73
% bien classés	FM	71 %			
	HS	68 %			
	FT	62 %			
	Fib-4	51 %			
	-				
	APRI	53 %			
	Forns	61 %			
Remarques	- pour le diagnostic de F2-4, FM > Forns, pas d'autre différence significative - pour le diagnostic de F3-4 : HS = FM > Forns - Patients de la cohorte Ribavic non consécutifs - test de référence : PBH lues en Métavir - intervalle entre le test et la biopsie de quelques jours - taille de la biopsie : 18,6 ± 7,9 mm (6-44)				

FM: Fibromètre® ; HS : Hépascore ; FT : Fibrotest® ; PBH : ponction biopsie hépatique

Tableau 17. Performances diagnostiques du Fib-4, APRI, Forns et de la numération de plaquettes chez les patients coinfectés VIH-VHC

	Carvalho-Filho <i>et al.</i> , 2008 (91)			Loko <i>et al.</i> , 2008 (92)			
Effectif	111 patients dont 41 % F2-F4			200 coinfectés VIH-VHC de la cohorte Aquitaine ANRS CO3 dont 21,5 % F0-1, 43 % F2, 15,5 % F3 et 20 % F4			
Population	69 % traités, 431 ± 225 CD4/mm ³ et charge virale 1,63 ± 2,02 log			CD4 médians à 500/mm ³ et 87 % traités pour le VIH			
Sensibilité	APRI	F2-F4 0,94	F4 0,9	APRI	F2-F4 0,879	F3- F4 -	F4 0,850
	Fib-4	0,98	-	Fib-4	0,981	0,732	0,825
				Forns	0,841	-	-
				Plaquettes	-	-	0,675
Spécificité	APRI	F2-F4 0,82	F4 0,9	APRI	F2-F4 0,954	F3- F4 -	F4 0,844
	Fib-4	0,33	-	Fib-4	0,535	0,93	0,906
				Forns	1	-	-
				Plaquettes	-	-	0,775
VPN	APRI	F2-F4 0,87	F4 0,96	APRI	F2-F4 0,525	F3- F4 -	F4 0,943
	Fib-4	0,8	-	Fib-4	0,75	0,826	0,936
				Forns	0,31	-	-
				Plaquettes	-	-	0,905
VPP	APRI	F2-F4 0,75	F4 0,55	APRI	F2-F4 0,966	F3- F4 -	F4 0,432
	Fib-4	0,48	-	Fib-4	0,867	0,71	0,516
				Forns	1	-	-
				Plaquettes	-	-	0,429
AUROC	APRI	F2-F4 0,774	F4 0,809	APRI	F2-F4 0,77	F3- F4 -	F4 0,79
	Fib-4	0,668	-	Fib-4	0,79	0,77	0,8
				Forns	0,75	-	-
				Plaquettes	-	-	0,78
Remarques	-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille de la PBH d'au moins 10 mm et 5 espaces portes, en moyenne de 14,5 ± 4 mm et 13 mm en médiane -délai inférieur à 6 mois -score Métavir -seuils variables			-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score Métavir -délai < 1 mois chez 100 % des patients -taille moyenne 15,7 ± 7,5 mm, 81 % > 10 mm, et 46,8 % > 15 mm - respectivement, le Fib-4, l'APRI et le taux de plaquettes évitent 59,60 % et 76 % des biopsies			

PBH : ponction biopsie hépatique ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

Rappels :

- Formule du score de Forns : 7,811 - 3,131 ln (numération des plaquettes en 10⁹/l) + 0,781 ln (GGT en U/l) + 3,467 ln (âge) - 0,014 (cholestérol total en mg/dl)
- et formule du Fib-4 : [âge (années) x ASAT (U/l)] / [numération des plaquettes/ALAT (U/l)] ½

Ces 2 études sont satisfaisantes sur le plan méthodologique mais les performances diagnostiques sont médiocres et les seuils utilisés sont différents des seuils classiques. D'autre part, il est rappelé qu'en l'absence de standardisation du dosage des transaminases, l'APRI et le Fib-4 pose des problèmes techniques de reproductibilité.

► Méta analyse de Shaheen et Myers

Cette deuxième méta analyse de Shaheen et Myers publiée en 2008 (188) n'avait inclus au total que 8 études, évaluant respectivement l'APRI (4 études, 555 patients), le Forns (2 études, 303 patients), le Fibrotest® (1 étude, 103 patients ; prise en compte dans le rapport de la HAS en 2006) et SHASTA (1 étude, 95 patients) pour le diagnostic de la fibrose significative et de la cirrhose au cours de la coinfection VIH-VHC

Elle n'apportait pas d'éléments nouveaux à l'évaluation des performances diagnostiques de ces marqueurs non invasifs chez les patients coinfectés (absence notamment des valeurs seuils utilisées pour chacun des tests).

► Conclusion

L'utilisation des tests sanguins non invasifs n'est pas validée en 2008 pour le diagnostic de cirrhose et de fibrose chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC pour les raisons suivantes :

- raison technique (pour l'APRI et le Fib-4) : utilisation non reproductible de la valeur normale supérieure de l'ASAT, variabilité inter laboratoire du dosage des transaminases, et études insuffisantes pour évaluer plus précisément les risques de perturbation de ces dosages par le traitement anti VIH ;
- raison méthodologique : absence de deux études présentant une méthodologie validée et une performance diagnostique suffisante.

3.3.3 Elastométrie impulsionnelle ultrasonore chez les patients coinfectés VIH-VHC

► Précédente évaluation de la HAS

Les conclusions du rapport de la HAS en 2006, basées sur une seule étude (95) donnant des résultats spécifiques dans la population des patients coinfectés n'avaient pas permis de valider l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore chez les patients coinfectés VIH-VHC

► Littérature analysée

Deux études prospectives multicentriques répondant aux critères méthodologiques d'inclusion ont été identifiées et ont inclus 241 patients entre 2003 et 2006 (cf. Tableau 18).

Tableau 18. Présentation des études d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore chez les patients coinfectés VIH-VHC

Etudes	Effectif screening	Effectif inclus	Nombre de centres	Périodes inclusion	Type d'étude
Vergara <i>et al.</i> , 2007 (94)	171	169	6	12/2005-11/2006	prospective multicentrique
De Lédinghen <i>et al.</i> , 2006 (95)	77	72	5	1/2003-1/2005	prospective multicentrique

Les patients inclus avaient tous une coinfection VIH-VHC et aucun d'entre eux n'était traité pour leur hépatite C. Il s'agissait d'une majorité d'hommes quadragénaires ayant un indice de masse corporelle normal (cf. Tableau 19). La prévalence des différents stades histologiques de fibrose était équilibrée en particulier entre les stades extrêmes et les stades intermédiaires de fibrose.

Tableau 19. Populations étudiées dans les études d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore chez les patients coinfectés VIH-VHC

Etudes	Effectif inclus	Age	% hommes	% cirrhose clinique	IMC médian	Prévalence de la fibrose %F01234
Vergara <i>et al.</i> , 2007 (94)	169	43 [39-46]	85	27	23 [21-25]	12/40/21/11/15
De Lédighen <i>et al.</i> , 2006 (95)	72	42 ± 6	72	NR	22 ± 4	39(F0F1)/30/7/24

IMC : indice de masse corporelle ; NR : non renseigné

Les deux études considéraient la biopsie hépatique comme examen de référence mais la vérification était partielle dans l'étude de Vergara *et al.* (94). Dans cette étude, la présence de signes cliniques et/ou biologiques de cirrhose faisait classer F4 l'évaluation de la fibrose sans recours effectif à la biopsie. Le délai entre l'élastométrie et la biopsie n'étaient pas précisé dans l'étude de de Lédighen *et al.* (95). Ce délai était cependant inférieur à 2 ans compte tenu des périodes d'inclusion (cf. Tableau 20).

Tableau 20. Méthodes dans les études d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore chez des patients coinfectés VIH-VHC

Etudes	Effectif	Examen de référence	Critères qualité de la PBH	Taille de la biopsie médiane en mm	Critères qualité de l'élastométrie	Délai biopsie-élastométrie médiane en jours
Vergara <i>et al.</i> , 2007 (94)	169	PBH ou cirrhose décompensée ou signes biologique de cirrhose (assimilation à F4)	Relecture centralisée de 83 % des biopsies (k > 0,8)	18 [13-21]	10 mesures, taux succès ≥ 60 %, IC < 1/3 médiane	48 [27-131]
De Lédighen <i>et al.</i> , 2006 (95)	72	Biopsie hépatique	≥ 10 espaces portes sauf si F4	20 [7-48]	5 mesures, taux succès ≥ 30 %	NR

IC : indice de confiance ; NR : non renseigné ; PBH : ponction biopsie hépatique

Pour le diagnostic de fibrose cliniquement significative (cf. Tableau 21), ces études utilisaient des seuils différents (4,5 et 7,2 kPa). Cependant ces seuils ont été considérés comme quasi identiques aux seuils validés par la HAS lors de son évaluation initiale (5 à 7 kPa) chez les patients mono infectés. Les AUROC étaient de 0,72 et 0,83, la sensibilité de 0,88 et 0,93, la spécificité de 0,66 et 0,18. Cette discordance de spécificité s'expliquait par un choix de seuil favorisant la sensibilité dans l'étude de de Lédighen *et al.* (95).

Tableau 21. Résultats des performances du Fibroscan® par rapport à la PBH pour le diagnostic de fibrose cliniquement significative chez des patients coinfectés VIH-VHC

Etudes	Vergara <i>et al.</i> , 2007 (94)	De Lédighen <i>et al.</i> , 2006 (95)
% échecs élastométrie	1,2 %, exclus	0
Elasticité médianes en kPa	9,7 [3,6-75]	6,6 [3-46,4]
Seuil en kPa	7,2	4,5
Sensibilité	0,88	0,93 [0,81-0,99]
Spécificité	0,66	0,18 [0,06-0,37]
VPN	0,75	NR
VPP	0,88	NR
AUROC	0,87 [0,84-0,93]	0,72 [0,6 -0,84]
% patients mal classés	20	NR

NR : non renseigné ; PBH : ponction biopsie hépatique ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

Pour le diagnostic de fibrose dite sévère ($F \geq 3$), les données étaient parcellaires car ce critère n'était pas un critère de jugement. Les AUROC étaient de 0,93 (0,9-0,97) et de 0,91 (0,82-1), en faveur d'une bonne performance de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore pour ce diagnostic.

Pour le diagnostic de cirrhose ($F \geq 4$), les AUROC étaient en faveur de l'efficacité diagnostique de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore dans les deux études (94,95) (cf. tableau 22). Les valeurs de sensibilité et de spécificité étaient calculées en fonction de deux seuils différents d'élasticité dans ces deux études. Cependant les deux seuils étaient très proches (14,5 et 14,6 kPa) dans les deux études. Considérant ce seuil commun, les sensibilités et spécificités étaient supérieures à 0,8 dans les deux études et les AUROC supérieures à 0,9.

Tableau 22. Résultats des performances du Fibroscan® par rapport à la PBH pour le diagnostic de cirrhose chez des patients coinfectés VIH-VHC

Etudes	Vergara <i>et al.</i> , 2007 (94)		De Lédighen <i>et al.</i> , 2006 (95)	
Seuil en kPa	17,6	14,6	14,5	11,8
Sensibilité	0,83	0,91	0,88 [0,64-0,98]	1 [0,8-1]
Spécificité	0,91	0,88	0,96 [0,8-1]	0,93 [0,8-0,98]
AUROC	0,95 [0,92-0,99]		0,97 [0,94-1]	
% patients mal classés	12 % si s=17,6		5,2 % et 5,2 %	

PBH : ponction biopsie hépatique

Plusieurs limites méthodologiques étaient identifiées : dans l'étude de Vergara *et al.* (94), il existait un biais de vérification partielle mais le critère clinique et biologique de substitution pour le diagnostic de cirrhose paraissait pertinent cliniquement et permettait d'éviter un biais de sous représentation des patients cirrhotiques dans l'étude. En revanche et dans cette même étude, les échecs de mesure d'élastométrie étaient exclus et les résultats n'étaient donc pas exprimés en intention de diagnostiquer. Dans l'étude de de Lédinghen *et al.* (95), les seuils d'élasticité étaient définis sur la population étudiée et non sur une population test.

En résumé, la littérature identifiée concernant l'évaluation des performances diagnostiques de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore chez les patients coinfectés VIH-VHC comprenait deux études multicentriques prospectives ayant inclus 241 patients au total. La synthèse de l'analyse des résultats est la suivante :

- **pour le diagnostic de fibrose cliniquement significative (F \geq 2)**, les AUROC et les sensibilités étaient supérieures ou égales à 0,8 pour des seuils comparables à ceux des patients mono-infectés (5 à 7 kPa) ;
- **pour le diagnostic de fibrose sévère (F \geq 3)**, les AUROC étaient supérieurs à 0,8 mais les seuils diagnostiques d'élasticité n'étaient pas précisés ;
- **pour le diagnostic de cirrhose (F4)**, les AUROC étaient supérieurs à 0,9 ; pour les seuils très proches de 14,5 et 14,6 kPa, les AUROC, sensibilités et spécificités étaient supérieures à 0,8 de façon concordante.

Au final, les données de la littérature sont suffisantes pour valider l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de cirrhose chez les patients coinfectés VIH-VHC (non traités pour le VHC).

Les seuils recommandés chez ces patients sont identiques à ceux recommandés chez les patients atteints d'hépatite chronique C, à savoir 13-15 kPa (cf. annexe 2).

Concernant le diagnostic de fibrose cliniquement significative et de fibrose sévère, l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore est considérée comme un outil prometteur dans l'attente d'une autre étude présentant une méthodologie validée et une performance diagnostique suffisante.

Il convient de rappeler les limites de cet outil : l'impossibilité technique d'obtenir un résultat en cas d'épaisseur pariétale excessive (obésité) ou d'espace intercostal étroit (comme chez l'enfant) si ce n'est avec des sondes spécifiques et la surestimation des résultats observés au cours d'une hépatite en phase aiguë.

N.B. : L'étude FIBROSTIC financée par la DHOS dans le cadre du programme de soutien aux technologies innovantes et coûteuses a évalué les performances diagnostiques du Fibroscan® chez des patients coinfectés (n = 110). Les données du rapport d'analyse statistique intermédiaire telles qu'elles ont été communiquées à la HAS confirment la validation du Fibroscan® dans cette indication, mais ne peuvent apparaître au sein de ce rapport au même titre que les autres études référencées car non encore publiées.

3.3.4 Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de la coinfection VIH-VHC

Suite aux conclusions du rapport de la HAS élaboré en 2006, aucun test non invasif n'avait été validé pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose chez les patients coinfectés VIH-VHC. L'actualisation de ce rapport en 2008 permet de mettre à disposition chez ces patients un nouvel outil diagnostique pour la cirrhose : le Fibroscan® (cf. annexe 1).

3.4 Evaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de l'hépatite chronique B

3.4.1 Particularités de l'évaluation de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite chronique B

La biopsie hépatique est recommandée comme un préalable au traitement anti viral B en dehors des quelques circonstances particulières suivantes :

- cirrhose évidente d'après les critères cliniques, biologiques et morphologiques ;
- traitement pré emptif (avant chimiothérapie lourde ou traitement immunosuppresseur) ;
- réplication virale très importante au cours de la grossesse majorant le risque de contamination maternofoetale dans certaines conférences de consensus ;
- coinfection virale VIH avec indication à un traitement antirétroviral.

Les indications de biopsie hépatique varient en fonction des conférences de consensus. Les conclusions des conférences les plus récentes sont résumées dans le tableau 23 suivant.

Tableau 23. Indications de la biopsie hépatique chez les patients atteints d'hépatite chronique B en fonction des différentes conférences de consensus		
Auteur ou organismes, pays, année	Ag HBe+	Ag HBe-
Liaw <i>et al.</i> , 2004, Asie-Pacifique (189)	ADN positif et ALAT > N	ADN positif et ALAT > 2N (pas de seuil précisé pour la virémie)
European Association for the Study of the Liver (EASL), 2003 (190)	ADN > 10 ⁵ cp/ml et ALAT > N persistant après 3 à 6 mois de suivi	ADN > 10 ⁵ cp/ml et ALAT > N persistant après 3 à 6 mois de suivi
<i>Australian and New Zealand Horizon Scanning Network</i> , 2006, Australie et Nouvelle Zélande (191)	ADN > 20 000 UI/ml sans séroconversion HBe au bout de 6 mois de suivi associé à des ALAT > N quel que soit l'âge ou des ALAT N à partir de 35-40 ans	-ALAT > N quelle que soit la virémie -ALAT N avec ADN > 2 000 UI/ml persistant au bout de 6 mois de suivi
American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2004 (192)	-ALAT entre 1 et 2N ET ADN > 20 000 UI/ml depuis plus de 6 mois -ALAT entre 1 et 2N ET âge > 40 ans -ALAT > 2N pendant plus de 6 mois (PBH optionnelle)	-ALAT > 2N et ADN > 20 000 UI/ml (PBH optionnelle) -ALAT de 1 à 2 N et ADN de 2 000 à 20 000 UI/ml
Sherman <i>et al.</i> , 2007 (193)	-ADN > 20 000 UI/ml ET ALAT N après un suivi de 3 à 6 mois ET âge > 35 à 40 ans	-ADN > 2 000 UI/ml quelles que soient les ALAT
Brésil, 2007 (194)	-ALAT > N afin de rechercher des lésions de cirrhose	-ALAT > N

La conférence de consensus européenne organisée par l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) rendra ses conclusions début 2009.

3.4.2 Précédente évaluation de la HAS

Aucun test non invasif de fibrose hépatique n'a été validé par la HAS en 2006 faute de données suffisantes de la littérature. Les données les plus nombreuses concernaient le Fibrotest® avec deux études dont une seule (195) renseignait les caractéristiques du test en termes de validité intrinsèque (sensibilité, spécificité). Une deuxième étude de confirmation avait été jugée indispensable pour la validation éventuelle du Fibrotest® dans cette indication. Il en était de même pour l'élastométrie.

3.4.3 Evaluation des tests sanguins de fibrose au cours de l'hépatite chronique B

► Fibrotest® au cours de l'hépatite chronique B

Deux études (196,197) (celle-ci étant un résumé) dont une (196) analysée dans le rapport de la HAS en 2006 (2) ne donnaient aucun résultat de la valeur diagnostique en terme de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives et n'ont donc pas été retenues.

Trois études (103,195,198) évaluant la valeur diagnostique du Fibrotest® comparativement à l'analyse histologique de la biopsie hépatique ont été identifiées depuis. Les caractéristiques et principaux résultats de ces trois études sont synthétisés dans le tableau 24.

L'étude de Myers *et al.* (195) ne permettait pas de valider le Fibrotest® dans l'hépatite B chronique en raison :

- du caractère non consécutif des patients inclus ;
- d'un biais de sélection, la population étant principalement d'origine africaine, les résultats n'étaient pas extrapolables en France où les patients ayant une hépatite B chronique sont d'origine africaine, mais aussi asiatique et caucasienne ;
- du fait que 9 % étaient coinfectés par le VHD, sans valeur diagnostique spécifique disponible pour les patients mono infectés par le VHB et coinfectés par le VHB et le VHD ;
- du fait que 31 % des patients n'avaient pas de virémie significative, ce qui ne correspond pas à la population ayant une indication à l'évaluation des lésions histologiques de fibrose selon les recommandations actuelles ;
- d'une AUROC à 0,78 inférieure au seuil de 0,8 requis.

L'étude de Sebastiani *et al.* (198) ne permettait pas de valider le Fibrotest® dans l'hépatite B chronique en raison de :

- l'absence de précision sur le délai entre le test et la biopsie ;
- l'absence de précision sur l'existence ou non d'une virémie ou d'une cytolyse significative chez ces patients ;
- la réalisation de l'APRI en 1^{ère} intention avant le Fibrotest®, ce qui biaisait la population étudiée ;
- l'AUROC pour le diagnostic de cirrhose était inférieur au seuil de 0,8 requis.

De plus, les valeurs de sensibilité, de spécificité, de VPP et de VPN n'étaient pas homogènes entre ces 2 études. Les seuils utilisés dans ces 2 études ne correspondaient pas aux seuils validés par le concepteur (cf. annexe 2).

Enfin, une dernière étude identifiée, celle de Ngo *et al.* (104), n'a pas été retenue : elle avait pour objectif principal d'analyser la valeur pronostique d'une combinaison Fibrotest® et charge virale pour le statut de portage inactif de l'Ag HBs, avec comme *end-point* l'absence de complication hépatique, la greffe ou le décès. La population analysée y était hétérogène, en particulier en ce qui concernait les patients traités. Peu de valeurs de performances diagnostiques étaient précisées en dehors des AUROC et de la VPN.

Seule l'étude de Zhao *et al.* (103) ne comportait pas de biais majeur. Concernant les performances diagnostiques obtenues : les AUROC étaient supérieures à 0,8 pour le diagnostic de fibrose significative et sévère (mais pas pour celui de la cirrhose) ; les valeurs de VPP étaient moyennes en particulier pour le diagnostic de cirrhose ; les seuils utilisés étaient différents de ceux utilisés dans les études préalablement publiées (0,31 et 0,72 pour le diagnostic de fibrose significative ; 0,475 pour le diagnostic de fibrose sévère et 0,72 pour le diagnostic de cirrhose).

Les résultats de cette étude sont à analyser en tenant compte du fait que la population étudiée est asiatique. Des données similaires obtenues en population occidentale seraient souhaitables.

L'utilisation du Fibrotest® n'est pas validée en 2008 pour le diagnostic de fibrose ou de cirrhose au cours d'une hépatite chronique B pour les raisons suivantes :

- raison méthodologique : absence de deux études présentant une méthodologie validée sur la base de seuils comparables et en population occidentale, et une performance diagnostique suffisante.

Tableau 24. Valeur diagnostique du Fibrotest® au cours de l'hépatite B chronique

Études	Myers <i>et al.</i> , 2003 (195)		Sebastiani <i>et al.</i> , 2007 (198)		Zhao <i>et al.</i> , 2007 (103)		
Effectif	209 dont 9 % patients cirrhotiques et un groupe contrôle de 300 donneurs de sang		110 patients		123 patients (asiatiques) <u>n'ayant jamais reçu de traitement anti viral</u>		
Prévalence fibrose F0/1/2/3/4 %	29 % F2-4		14/ 18/ 36/ 12/ 20		20/ 22/ 25/ 24/ 9		
Population	mono infection par VHB (sauf VHD chez 9 %)		mono infectés ayant une PCR VHB+		mono infectés avec ADN+, sans précision sur la moyenne et le seuil de détection de la virémie-		
	F2-4	F4	F2-4	F4	F2-4	F3-F4	F4
Seuils	0,2	0,9	0,2 (***)	0,8	0,31 0,72	0,475	0,72
Sensibilité	0,89	0,56	0,81	0,21	0,901 (*)	0,85	0,545
Spécificité	0,52	0,96	0,90	NR	1 (**)	0,663	0,839
VPN	0,92	0,87	0,64	NR	0,781 (*)	0,901	0,949
VPP	0,43	0,90	0,96	0,80	1 (**)	0,548	0,25
AUROC	0,78	NR	0,85 [0,75- 0,95]	0,76 [0,67- 0,85]	0,814	0,824	0,723
Efficacité %	78	NR	83	86	-	-	-
Remarques	- biopsies interprétées avec le score Métavir - étude rétrospective et prospective (181 et 42 patients) - patients non consécutifs - biais possibles : beaucoup d'Ag HBe- et de patients africains (62 %), peu de F4 (9 %) d'après les auteurs - ADN positif chez 69 % (seuil de détection de 10 ³ à 10 ⁵ cp/ml), Ag HBe+ chez 17 % - Fibrotest® entre 0,2 et 0,8 dans 54 % des cas - délai médian de 1 jour (- 110 à 181 jours) entre la biopsie et le Fibrotest® - taille de la biopsie non précisée - 92 % de VD si Fibrotest® > 0,8 ou ≤ 0,2		- étude rétrospective - 18 % de patients AgHbe+ - patients consécutifs - longueur biopsies ≥ 15 mm, 7 espaces portes - délai FT-biopsie non renseigné - APRI en première intention, Fibrotest en deuxième quand APRI en zone grise		-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille : au moins 15 mm et 5 espaces portes -score de Scheuer -délai avec le test de référence < 1 jour -45,5 % de biopsies évitées quand les scores sont < 0,31 ou > 0,72		

(*) si Fibrotest® < 0,31 ; (**) si Fibrotest® > 0,72 ; (***) seuil publié dans l'étude *princeps*. FT : fibrotest ; PCR : Polymerase Chain Reaction ; NR : non renseigné ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

3.4.4 Evaluation de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore au cours de l'hépatite chronique B

Depuis l'évaluation de la HAS en 2006, seule l'étude de Marcellin *et al.* (105) (cf. Tableau 25) a été identifiée concernant l'évaluation de cette technique au cours de l'hépatite chronique B.

D'autres études ont été réalisées, analysant le Fibroscan® dans différentes étiologies mais sans donner des résultats spécifiques de cette pathologie (cf. Etiologies « mélangées » en annexe 3). Il serait souhaitable que les auteurs qui disposent de ces données puissent les publier de façon à les analyser séparément.

Tableau 25. Etude évaluant les performances diagnostiques du Fibroscan® au cours de l'hépatite chronique B

Etude		Marcellin <i>et al.</i> , 2009 (105)		
Effectif		202 patients Ag HBs+ et taux d'ADN VHB > 10 ⁵ copies/mL		
Prévalence fibrose % F0/1/2/3/4		16/ 70/ 44/ 29/ 14		
		F2-F4	F3-F4	F4
AUROC		0,81	0,93	0,93
	Seuils (kPa)			
	- sensibilité + spécificité maximum : S1	7,2	8,1	11
	- justesse /accuracy diagnostique maximum : S2	7,2	10,5	18,2
	Sensibilité (%)			
	S1	70	86	93
	S2	70	72	57
	Spécificité (%)			
	S1	83	85	87
	S2	83	95	97
	VPN (%)			
	S1	73	95	99
	S2	73	91	96
	VPP (%)			
	S1	80	65	38
	S2	80	84	67
Remarques		-étude prospective, multicentrique (5 centres) -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique ; taille moyenne de 16 ± 6 [3-32] mm plus de 10 espaces portes ; Metavir et Ishak -délai avec le test de référence < 3 mois (délai moyen de 2 ± 9 jours) - taux d'acquisition avec succès de 90 ± 14 %		

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

Cette étude est satisfaisante sur le plan méthodologique et les performances diagnostiques obtenues sont bonnes. Il s'agit cependant de la seule étude publiée dans cette indication. Les seuils proposés sont à confirmer dans une autre étude.

L'étude FIBROSTIC financée par la DHOS a évalué les performances diagnostiques du Fibroscan® chez des patients atteints d'hépatite chronique B (n = 284) ; les performances diagnostiques du Fibroscan® communiquées dans le rapport d'analyse statistique intermédiaire sont satisfaisantes dans cette indication, mais elles ne peuvent apparaître au sein de ce rapport au même titre que les autres études référencées car non encore publiées.

3.4.5 Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de l'hépatite chronique B

Suite aux conclusions du rapport de la HAS élaboré en 2006, aucun test non invasif n'avait été validé pour le diagnostic de fibrose/cirrhose chez les patients atteints d'hépatite chronique B. L'actualisation de ce rapport en 2008 ne permet toujours pas de mettre à disposition chez ces patients un autre outil diagnostique que la PBH.

Les premiers résultats encourageants obtenus avec l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore permettent de considérer le Fibroscan® comme un outil prometteur pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose dans cette indication, dans l'attente d'une étude présentant une méthodologie validée et une performance diagnostique suffisante (cf. annexe 1).

3.5 Evaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de la maladie alcoolique du foie (MAF)

3.5.1 Particularités de l'évaluation de la fibrose au cours de la MAF

Au cours de l'évolution de la fibrose liée à l'hépatite alcoolique chronique, il peut survenir des exacerbations aiguës (hépatite alcoolique aiguë) dont la traduction biologique et histologique est connue et parfois sévère (indiquant dans ce cas un traitement spécifique par corticoïdes). L'évaluation de la fibrose par des tests non invasifs de fibrose doit tenir compte de l'existence de ces épisodes d'hépatite aiguë, susceptibles de surestimer la fibrose, même si la majorité d'entre eux surviennent sur une cirrhose déjà constituée.

3.5.2 Données de l'évaluation précédente de la HAS

Dans le rapport de 2006 (2), la HAS a considéré que les données de la littérature ne permettaient pas de valider pour le diagnostic de fibrose, l'utilisation des dosages usuels isolés ou en score (TP, ApoLPA1, PGA, PGAA), ni l'usage de dosages ou scores plus complexes (acide hyaluronique, Fibromètre®, Fibrotest®).

3.5.3 Evaluation de tests sanguins de fibrose au cours de la MAF

Des études analysant des marqueurs non invasifs de fibrose dans des populations ayant des hépatopathies d'étiologies diverses dont la maladie alcoolique du foie, ont été publiées depuis, mais sans valeurs diagnostiques ou sans données spécifiques de cette pathologie (65,132,135,136,140,141,143,144,147) (cf. Etiologies « mélangées » en annexe 3).

Seule l'étude de Naveau *et al.* (108), satisfaisante sur le plan méthodologique, a évalué les performances diagnostiques de l'APRI, du score de Forns, du Fib-4, du Fibrotest®, du Fibromètre® et de l'Hépascore (cf. Tableau 26).

Les résultats de performance diagnostique sont satisfaisants avec le Fibrotest®, le Fibromètre® et l'Hépascore pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose. Pour chacune de ces indications, 2 seuils ont été utilisés afin d'obtenir de fortes VPP et VPN.

Tableau 26. Etude évaluant les performances diagnostiques de différents tests sanguins de fibrose au cours de la MAF

Etude		Naveau <i>et al.</i> , 2009 (108)	
Effectif		218 patients	
Prévalence fibrose % F0/1/2/3/4		- alcoolisation excessive définie par > 50 g/j depuis plus d'un an - 29 % d'HAA histologique	
		7/ 30/ 22/ 10/ 31	
		F2-F4	F4
AUROC			
	FT	0,85	0,94
	FM	0,85	0,94
	HS	0,83	0,92
	Forns	0,38	0,38
	APRI	0,59	0,67
	Fib-4	0,7	0,8
Sensibilité			90 % avec le FT et un seuil à 0,56
	90 % avec le FT et un seuil à 0,23		90 % avec le FM et un seuil à 0,92
	90 % avec le FM et un seuil à 0,11		90 % avec le HS et un seuil à 0,97
	90 % avec le HS et un seuil à 0,25		
Spécificité			90 % avec le FT et un seuil à 0,78
	90 % avec le FT et un seuil à 0,64		90 % avec le FM et un seuil à 0,997
	90 % avec le FM et un seuil à 0,95		90 % avec le HS et un seuil à 0,99
	90 % avec le HS et un seuil à 0,94		
VPN		100 % avec le FT seul et un seuil à 0,3	-
VPP			
	quand le FT \geq 0,7 et TP < 70 % (20 % des patients)	100 %	89 %
Remarques		-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score Métavir -délai avec le test de référence < 1 mois -taille de la biopsie : 15 \pm 5 mm et 14,4 \pm 0,7 espaces portes -suivi médian de 8,2 ans	

FM: Fibromètre® ; FT : Fibrotest® ; HAA : hépatite alcoolique aiguë ; HS : Hépascore ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

3.5.4 Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de la MAF

Selon les conclusions du rapport de la HAS élaboré en 2006, aucun test non invasif n'avait été validé pour le diagnostic de fibrose/cirrhose chez les patients atteints de maladie alcoolique du foie. L'actualisation de ce rapport en 2008 ne permet toujours pas de mettre à disposition chez ces patients un autre outil diagnostique que la PBH.

Le Fibrotest®, le Fibromètre® et l'Hépascore peuvent être considérés comme des scores prometteurs mais non validés, nécessitant une confirmation par une étude indépendante des concepteurs promoteurs avec de bonnes qualités méthodologiques dans cette indication (cf. annexe 1).

3.6 Evaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de la NAFLD

3.6.1 Particularités de l'évaluation de la fibrose au cours de la stéatohépatite non alcoolique

Il existe deux objectifs dans le diagnostic de sévérité de la fibrose au cours des NAFLD :

- l'objectif principal est de diagnostiquer la cirrhose afin de débiter le dépistage systématique des complications d'insuffisance hépatique, d'hypertension portale et de carcinome hépatocellulaire ;
- l'autre objectif est de diagnostiquer des lésions de fibrose significative qui pourraient indiquer la mise en route d'un traitement médicamenteux de l'insulino résistance, même si le traitement des facteurs de risque de stéatose par des règles hygiéno diététiques est débuté dès le diagnostic de NAFLD quel que soit le stade de sévérité de la fibrose (en raison de la possibilité d'une évolution péjorative hépatique et surtout du fait que ces facteurs de risque de stéatose constituent des facteurs de risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires à moyen ou long terme).

3.6.2 Données de l'évaluation précédente de la HAS

Aucun marqueur non invasif de fibrose n'avait été validé dans le rapport de la HAS en 2006 (2). Les premiers résultats de l'analyse des performances diagnostiques du score ELF avaient été jugés encourageants mais nécessitaient d'être confirmés par une autre étude, de même pour la reproductibilité de ses dosages.

3.6.3 Score d'Angulo

La formule de ce score est la suivante :

- $-1,675 + 0,037 \text{ âge (années)} + 0,094 \text{ IMC (kg/m}^2) + 1,13 \text{ IFG/diabète (oui} = 1 \text{ et non} = 0) + 0,99 \text{ ASAT/ALAT} - 0,013 \text{ plaquettes (10}^9\text{/l)} - 0,66 \text{ albuminémie (gr/dl)}$

L'étude de Qureshi *et al.* (111) a évalué les performances diagnostiques du score d'Angulo pour le diagnostic de fibrose (stades 1-4), de fibrose significative (stades 2 -4) et sévère (stades 3-4) chez des patients obèses morbides, mais elle présentait une méthodologie non satisfaisante en raison d'un biais de sélection (IMC à $48,4 \pm 7,2 \text{ kg/m}^2$) et des résultats de performances diagnostiques manquaient (AUROC) (cf. Annexe 3).

Seules les études d'Angulo *et al.* (109) et de Calès *et al.* (110) (cf. Tableaux 27) ont été considérées ici car l'étude de Guha *et al.* (113) a évalué un score d'Angulo modifié (variables identiques mais coefficients différents).

Il faut souligner le fait que ces études utilisaient comme technique de référence la biopsie hépatique interprétée avec le score Métavir non utilisé ni validé pour la NAFLD.

L'étude d'Angulo *et al.* (109) comportait des caractéristiques méthodologiques satisfaisantes, même si certains patients avaient un âge jeune.

Celle de Calès *et al.* (110) comportait également des caractéristiques méthodologiques satisfaisantes mais :

- les résultats concernaient ici le diagnostic de fibrose significative alors que ceux d'Angulo concernaient le diagnostic d'une fibrose sévère ;
- les seuils étaient donnés en fonction du diagnostic de fibrose ciblé et ils ne concordaient donc pas ;
- la standardisation du dosage des transaminases n'étaient pas prouvée ici.

Tableau 27. Evaluation du score d'Angulo au cours de la NAFLD

Etude	Angulo <i>et al.</i> , 2007 (109)	Calès <i>et al.</i> , 2009 (110)
Effectif	733 patients dont 480 dans le groupe test 253 dans le groupe validation	235 dont 121 dans groupe test 114 dans groupe validation
Prévalence fibrose	33 % F0, 40 % F1-2, 27 % F3-4	43,4 % F0 ; 28,9 % F1 ; 8,9 % F2 ; 8,1 % F3 et 10,6 % F4
Objectif	Analyser les performances diagnostiques du score suivant pour le <u>diagnostic de fibrose sévère</u> au cours de la NAFLD	Analyser les performances diagnostiques du score suivant pour le <u>diagnostic de fibrose significative</u> au cours de la NAFLD
Population	-aucune cirrhose évidente avant la biopsie -diagnostic de NAFLD sur cytolysé biologique, stéatose ≥ 10 % sans cause éthylique ou médicamenteuse -âge de 11 à 81 ans -plus de 50 % d'obésité ou de dyslipidémie, 33 % d'hyperglycémie ou d'HTA	- diagnostic de NAFLD par une augmentation des transaminases, d'une stéatose hépatique et au moins un des 5 critères du syndrome métabolique de l'ATPIII, avec une consommation d'alcool < 30 g/j -31 % d'obésité, 40 % NASH à la biopsie, 24 % de DNID
Sensibilité	82 % et 77 % dans le groupe test et validation	60,9 %
Spécificité	98 % et 96 %	96,3 %
VPN	93 % et 88 %	86 %
VPP	90 % et 82 %	86,7%
VD, AUROC, coefficient de corrélation	-AUROC = 0,88 et 0,82 -évitée 75 % des biopsies avec 90 % de bien classés -LLHR+ = 3,367 et 25,96 pour les <i>cut-off</i> bas et haut pour le groupe test et 2,652 et 11,058 pour les <i>cut-off</i> bas et haut dans le groupe validation	AUROC = 0,884 pour le diagnostic de fibrose significative AUROC = 0,932 pour le diagnostic de fibrose sévère AUROC = 0,902 pour le diagnostic de cirrhose -% de mal classés : 14 % -en utilisant des valeurs-seuils permettant des VPP et des VPN à 90 %, 86,8 % des PBH sont évitées -Valeur diagnostique à 86 % - <u>effet-centre significatif pour le diagnostic de fibrose significative</u>
Remarques	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie (score de Kleiner) -intervalle entre la biopsie et le test < 1 jour -taille de la biopsie : 18,7 ± 8,5 mm et 10 ± 4,5 espaces portes ; 17 [14-22] mm et 9 [6-15] espaces portes - <i>cut-off</i> = -1,455 et 0,676 -dans le groupe test, 295 ont un score < -1,455 ; 114 entre les 2 <i>cut-off</i> ; 71 > 0,676 -dans le groupe validation, la distribution est de 144/70/39	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -délai < 3 mois -taille de la biopsie = 30 ± 12 mm, et 80 % d'au moins 15 mm -score Métavir -seuils permettant VPP et VPN > 90 % à 0,227 et 0,514

ATPIII : *Adult Treatment Panel III* ; DNID : diabète non insulino-dépendant ; HTA : hypertension artérielle ; LLHR : *likelihood ratio* ; NAFLD : *Non Alcoholic Fatty Liver Diseases* ; NASH : *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* ; PBH : ponction biopsie hépatique ; VD : valeur diagnostique ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

Le score d'Angulo n'est pas validé en 2008 au cours de la NAFLD pour les deux raisons suivantes :

- raison technique : variabilité inter laboratoire du dosage des transaminases ;
- raison méthodologique : il manque une étude concordante.

Il faudra prendre en compte que les résultats les plus intéressants sont ceux concernant le diagnostic de fibrose sévère qui modifie la prise en charge des patients (mise en route du dépistage systématique des complications de la cirrhose). L'existence d'une fibrose faible ou moyenne ne modifie pas la prise en charge qui consiste à traiter les facteurs de risque métaboliques.

3.6.4 APRI

Seule l'étude de Calès *et al.* (110) a évalué l'APRI au cours de la NAFLD. Les résultats obtenus sont intéressants :

- sensibilité de 66,1 % et spécificité de 90,6 % ;
- VPN de 87,5 % et VPP de 72,9 % ;
- AUROC de 0,866 pour le diagnostic de fibrose significative, de 0,861 pour le diagnostic de fibrose sévère et de 0,842 pour la cirrhose ;
- valeur diagnostique à 84 % ;
- 80 % de PBH évitées et 16 % de mal classés.

Compte tenu des remarques sur cette même étude évaluant également le score d'Angulo (cf. § IV.3), ces résultats ne permettent pas de valider l'APRI en l'absence d'une autre étude de confirmation.

3.6.5 Concentration plasmatique de DHEA

L'étude prospective de Charlton *et al.* (115) a analysé les performances diagnostiques de la concentration plasmatique en DHEA (seuil de la DHEA à 1 µg/ml), seule ou associée à d'autres paramètres au sein de différents modèles, pour le diagnostic de fibrose sévère (F3-4). Les 5 modèles sont les suivants :

- Modèle 1 : DHEA ;
- Modèle 2 : DHEA et âge ;
- Modèle 3 : DHEA, âge et sexe ;
- Modèle 4 : DHEA, âge, IMC, diabète, HTA, HTG, hypocholestérolémie.

Cette étude a inclus 439 patients dont 78 dans le groupe test (27 % F0, 17 % F1, 24 % F2, 17 % F3, 15 % F4), 361 dans le groupe validation (36 fibroses sévères) et 44 patients atteints de maladies cholestatiques (0 % F0, 20 % F1, 23 % F2, 25 % F3 et 32 % F4).

La sensibilité et la spécificité pour la DHEA était respectivement à 95 % et 58 %. La valeur des AUROC était la suivante :

- 0,83 pour le modèle 1 et pour le modèle 2 ;
- 0,84 pour le modèle 3 ;
- 0,87 pour le modèle 4 ;
- 0,88 pour le modèle 5.

Les résultats de cette étude sont satisfaisants mais il s'agit d'une étude unique. La méthodologie est également satisfaisante sous réserve de 2 éléments non précisés : le caractère consécutif du recrutement des patients et la taille suffisante/délai de réalisation de la PBH. Enfin, la reproductibilité d'un tel dosage n'est pas prouvée.

3.6.6 ELF

Le score ELF a été évalué dans le rapport initial de la HAS : une seule étude (112) avait été identifiée incluant plusieurs sous groupes de patients atteints de différentes hépatopathies. Les résultats avaient été jugés prometteurs mais d'autres études étaient nécessaires avant d'envisager une validation de ce test en particulier dans la stéato hépatite non alcoolique.

Il est rappelé que le score ELF comporte 3 valeurs biologiques que sont l'acide hyaluronique, la partie N terminale du pro-collagène III (PIIIP) et l'inhibiteur tissulaire de métallo protéinase de type 1 (TIMP-1).

Deux études se sont intéressées aux résultats du test ELF pour l'évaluation de la fibrose au cours des stéato hépatites non alcooliques. Il s'agissait d'une étude de sous groupe analysée dans le rapport de 2006 de la HAS (112) et d'une étude prospective ayant inclus consécutivement 196 patients (113) (cf. Tableau 28).

Tableau 28. Etudes ayant évalué le score ELF au cours des stéato hépatites non alcooliques

Etude		Guha <i>et al.</i> , 2008 (113)	Rosenberg <i>et al.</i> , 2004 (112)
Effectif		196	61
Prévalence fibrose % F0/1/2/3/4		41/19/17/13/10	-
AUROC	F ≥ 2	0,9	0,87
	F3-F4	0,93	-
Seuils	F ≥ 2	-0,1068	-
	F3-F4	0,3576	0,375
Sensibilité	F ≥ 2	0,7	-
	F3-F4	0,8	0,89
Spécificité	F ≥ 2	0,8	-
	F3-F4	0,9	0,96
VPN	F ≥ 2	0,8	-
	F3-F4	0,9	-
VPP	F ≥ 2	0,7	-
	F3-F4	0,71	-

NB : dans l'étude de Guha *et al.* le délai entre la PBH et le test était inférieur à 3 mois, mais la taille de la PBH n'était pas précisée ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

Des résultats étaient disponibles dans les deux études uniquement pour le diagnostic de fibrose sévère (F3-F4). Pour ce diagnostic, les deux études étaient concordantes sur la bonne performance diagnostique du score :

- AUROC supérieur à 0,85 ;
- sensibilité ≥ 0,8 ;
- spécificité ≥ 0,9.

Pour le diagnostic de fibrose significative, les résultats d'une seule étude étaient disponibles et les performances de l'ELF pour le diagnostic de cirrhose n'étaient pas consignées.

En conclusion, les performances diagnostiques du score ELF sont bonnes et concordantes dans deux études pour le diagnostic de fibrose sévère. En revanche, les données concernant le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose sont insuffisantes pour conclure.

Le score ELF n'est pas validé en 2008 au cours de la NAFLD pour les deux raisons suivantes :

- raisons techniques : problèmes de standardisation et d'accessibilité des dosages spécifiques des protéines de la matrice qui le composent (le nombre d'automates exigés pour le dosage de PIIP et de TIMP-1 est limité).
- raison méthodologique : il manque une étude concordante.

3.6.7 Fibrotest®

► Dépistage de la fibrose secondaire à une NAFLD par le Fibrotest® chez des patients dyslipidémiques

Ratziu *et al.* (116) ont publié les résultats d'une étude de dépistage de lésions hépatiques par la réalisation de test non invasifs (Fibrotest®, SteatoTest et NASHTest) dans une population de patients dyslipidémiques sans antécédent hépatologique : 2 834 patients consécutifs ont été inclus de façon rétrospective dont 1 909 dyslipidémiques et 925 donneurs de sang.

Des lésions de fibrose sévère (score de Brunt à 3 ou 4) ont été diagnostiquées chez 2,8 % des patients dyslipidémiques et 0 % des donneurs de sang, une stéatose quel que soit son importance chez 52,9 % des patients dyslipidémiques et 12,2 % des contrôles, une stéatose évoluée chez 30,1 % des dyslipidémiques et chez 4,9 % des donneurs de sang et une NASH chez 7 % des dyslipidémiques et 0 % des donneurs de sang.

Une corrélation significative et linéaire a été mise en évidence entre l'existence de lésions hépatiques et le nombre de facteurs du syndrome métabolique défini par l'*Adult Panel Treatment III*, le plus significativement lié étant le diabète non insulino dépendant (66 % de stéatose évoluée, 24 % de NASH, 6 % de fibrose avancée).

Les facteurs de risque de fibrose étaient le sexe masculin, l'âge et le périmètre abdominal. Les patients à haut risque de fibrose étaient les patients diabétiques en particulier si le HOMA était au moins égal à 3 et l'existence de plusieurs facteurs de risque métaboliques (9,4 % de fibrose avancée chez les patients en ayant 5).

Les groupes à haut risque de stéatose étaient les patients dyslipidémiques, ceux ayant un HOMA au moins égal à 3, une obésité centrale et l'existence de 5 facteurs métaboliques (96,2 % de prévalence de stéatose).

Les groupes à haut risque de NASH étaient les patients diabétiques et dyslipidémiques (23,6 %), les patients avec un HOMA au moins égal à 3 et dyslipidémiques (23,2 %), les patients ayant une obésité centrale et une hypertryglycémie plus ou moins traitée (15,9 %) et l'existence de 5 facteurs métaboliques et d'une dyslipidémie (50,9 %).

Les résultats de cette étude, portant sur des patients présentant des caractéristiques particulières, ne peuvent pas être extrapolés à d'autres patients. Cette étude ne permet pas de valider l'utilisation du Fibrotest® dans la NAFLD.

► Dépistage de la fibrose hépatique par le Fibrotest® chez des patients diabétiques

Jacqueminet *et al.* (117) ont analysé l'efficacité d'une stratégie de dépistage des lésions de fibrose par Fibrotest® chez 1 131 patients diabétiques et 925 donneurs de sang, sans antécédent ni pathologie hépatique connue et 56 diabétiques avec une hépatopathie connue. Lorsque les patients étaient suspects d'avoir une hépatopathie significative, un Fibroscan®, une échographie et parfois une fibroscopie œso-gastro-duodénale et une biopsie étaient réalisés. Cette étude était prospective et réalisée chez des patients consécutifs. Les lésions étaient considérées comme significatives si le Fibrotest® était supérieur à 0,48 et le Fibroscan® à 6 kPa.

Soixante-trois patients avaient des lésions de fibrose significative (Fibrotest® > 0,48) ; 45 d'entre eux ont eu d'autres investigations confirmant la fibrose dans 71 % des cas dont 5 cirrhoses, 4 carcinomes hépatocellulaires (CHC) et 1 cholangiocarcinome. Deux patients avaient des varices œsophagiennes de grade II.

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore n'a pas été réalisable dans 6/40 cas (15 %). En intention de diagnostiquer, la prévalence de la fibrose dépistée était de 2,8 %, la VPP de 50,8 %. En *per protocole*, la prévalence de la fibrose dépistée était de 4 % et la VPP de 68,3 %.

Parmi les 56 patients avec une hépatopathie connue, 63 % ont eu un Fibrotest® suggérant l'existence d'une fibrose, confirmée dans 100 % des cas par d'autres investigations.

Les facteurs de risque de fibrose étaient l'âge, le sexe masculin et le diabète de type II.

Parmi les patients sans antécédent d'hépatopathie et diabétiques et âgés de plus de 45 ans, la prévalence de la fibrose confirmée était de 4,3 %, de la fibrose présumée de 7,5 % et du CHC de 5,7/1 000.

Les résultats de cette étude, portant sur des patients présentant des caractéristiques particulières, ne peuvent pas être extrapolés à d'autres patients, non diabétiques. Cette étude ne permet pas de valider l'utilisation du Fibrotest® dans la NAFLD.

3.6.8 Fibromètre®

Seule l'étude de Calès *et al.* (110) (cf. Tableau 29) a évalué le Fibromètre® au cours de la NAFLD. La fonction de régression suivante a été utilisée :

$$0,4184 \text{ glu (mmol.l)} + 0,0701 \text{ ASAT (U/l)} + 0,0008 \text{ ferritinémie (microg/l)} - 0,0102 \text{ plaquettes (G/l)} - 0,026 \text{ ALAT (U/l)} + 0,0459 \text{ poids (kg)} + 0,0842 \text{ âge (ans)} + 11,6226.$$

Tableau 29. Etude évaluant les performances diagnostiques du Fibromètre® dans la NAFLD

Etude	Calès <i>et al.</i> , 2009 (110)
Effectif	235 dont 121 dans groupe test 114 dans groupe validation
Prévalence fibrose % F0/1/2/3/4	43,4 / 28,9 / 8,9 / 8,1 / 10,6
AUROC	
F ≥ 2	0,943
F3-F4	0,937
F4	0,904
Seuils permettant VPP et VPN > 90 %	0,611 et 0,715
Sensibilité	
F ≥ 2	78,5 %
Spécificité	
F ≥ 2	95,9 %
VPN	
F ≥ 2	92,1 %
VPP	
F ≥ 2	87,9 %
Valeur diagnostique	
F ≥ 2	91,4 %
Remarques	- 9 % de mal classés - 97,4 % de PBH évitées en utilisant des valeurs-seuils permettant des VPP et des VPN à 90 % - effet-centre non significatif

PBH : ponction biopsie hépatique ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

La méthodologie de cette étude est satisfaisante, mais il faut souligner le fait qu'elle utilise comme technique de référence la biopsie hépatique interprétée avec le score Métavir non utilisé ni validé pour la NAFLD, et qu'elle évalue la performance du test dans le diagnostic de fibrose significative, alors que les résultats les plus intéressants sont ceux concernant le diagnostic de fibrose sévère qui modifie la prise en charge des patients.

Ces premiers résultats évaluant le Fibromètre® adapté à la NAFLD sont très encourageants et permettent de considérer ce test comme prometteur pour la mesure de la fibrose significative dans cette indication. Une autre étude indépendante des concepteurs promoteurs présentant une méthodologie validée et une performance diagnostique suffisante serait nécessaire à sa validation. La reproductibilité des résultats du Fibromètre® adapté à la NAFLD dans cette indication reste également à évaluer.

3.6.9 Elastométrie impulsionnelle ultrasonore

L'étude de Yoneda *et al.* (119) a évalué les performances diagnostiques de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de fibrose (F1-4), de fibrose significative (F2-4), de fibrose sévère (F3-4) et de cirrhose (F4) (cf. Tableau 30).

Tableau 30. Etude évaluant les performances diagnostiques du Fibroscan® au cours de la NAFLD

Etude	Yoneda <i>et al.</i> , 2008 (119)		
Effectif	97 patients avec une NAFLD (IMC = 26,6 ± 4,2)		
Prévalence fibrose % F0/1/2/3/4	18,6 / 28,9 / 24,7 / 18,6 / 9,3		
	F2-F4	F3-F4	F4
AUROC	0,865	0,927	0,991
Seuils (kPa)	6,65	9,8	17,5
Sensibilité (%)	88,2	85,2	100
Spécificité (%)	73,9	81,4	96,6
VPN (%)	85	93,4	100
VPP (%)	78,9	63,9	75
Remarques	-étude prospective -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie hépatique -score de Brunt -taille des biopsies d'au moins 7 espaces portes et 20 mm -délai entre le test et la biopsie < 3 mois -5 exclus car IMC ≥ 30 -seuils à 5,9 / 6,65 / 9,8 / 17,5 kPa		

IMC : indice de masse corporelle ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

En dehors du fait que le caractère consécutif des patients n'est pas précisé, cette étude est méthodologiquement correcte. Les performances diagnostiques du Fibroscan® dans cette étude sont satisfaisantes. Cette étude n'a pas eu recours à une sonde spécifique chez ces patients.

Dans l'attente d'une autre étude indépendante des concepteurs promoteurs et concordante, l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore est considérée comme un outil prometteur mais non validé pour le diagnostic de la fibrose et de la cirrhose au cours de la NAFLD.

3.6.10 Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose au cours de la NAFLD

Suite aux conclusions du rapport de la HAS élaboré en 2006, aucun test non invasif n'avait été validé pour le diagnostic de fibrose/cirrhose chez les patients atteints de NAFLD. L'actualisation de ce rapport en 2008 ne permet toujours pas de mettre à disposition chez ces patients un autre outil diagnostique que la PBH.

Les nouvelles données publiées depuis montrent des résultats encourageants pour le Fibromètre® dans le diagnostic de fibrose significative, et le Fibroscan® dans le diagnostic de fibrose/cirrhose : dans l'attente d'une étude indépendante des concepteurs promoteurs et concordante, ces outils peuvent être considérés comme prometteurs mais non validés chez les patients atteints de NAFLD (cf. annexe 1).

3.7 Pédiatrie

3.7.1 Particularités de l'évaluation de la fibrose en pédiatrie

Les recommandations données pour les patients adultes sont dans leurs principes applicables aux nourrissons et aux enfants. L'atrésie des voies biliaires représente la principale étiologie des cirrhoses de l'enfant. Les autres causes de cirrhose sont très variées mais il faut noter le fait qu'il existe des étiologies pouvant bénéficier d'un traitement spécifique (maladies métaboliques, autoimmunes...).

3.7.2 Données de l'évaluation précédente de la HAS

Suite aux conclusions du rapport de la HAS élaboré en 2006, aucun test non invasif n'avait été validé pour le diagnostic de fibrose/cirrhose en pédiatrie quelque soit l'étiologie considérée (2).

3.7.3 Nouvelles données

Différentes études (169,170) ont évalué des scores composites de tests biologiques usuels ou non (APRI, Fibrotest®), de tests usuels ou spécifiques (acide hyaluronique, PIIIP, collagène IV, laminine) ou d'autre technique telle que l'échographie Doppler, mais elles n'ont pas été retenues sur le plan méthodologique (cf. Annexe 3).

Seule l'étude de Nobili *et al.* (171) identifiée présentait une méthodologie satisfaisante (en dehors de l'effectif faible expliqué par le type pédiatrique de la population). Cette étude a analysé les performances diagnostiques de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de fibrose, de fibrose significative et de fibrose sévère au cours de la NAFLD chez l'enfant (cf. Tableau 31).

Les valeurs de performances diagnostiques obtenues dans l'étude de Nobili *et al.* (171) sont très encourageantes. Cette étude n'a pas eu recours à une sonde spécifique chez ces patients.

Dans le rapport de la HAS en 2006, l'étude de Lamireau *et al.* (199) avait évalué les performances diagnostiques du Fibroscan® par rapport à la biopsie et au Fibrotest®, chez 37 enfants (âge moyen de 11 ans) présentant une hépatopathie d'étiologies variées (5 hépatites autoimmunes, 6 atrésies des voies biliaires, 6 mucoviscidoses, 8 maladies de Wilson, 12 autres). Le coefficient de corrélation entre le score de fibrose en Métavir et le Fibroscan® était de 0,676 vs 0,478 (NS) entre le score de fibrose en Métavir et le Fibrotest®.

Tableau 31. Etude évaluant les performances diagnostiques du Fibroscan® au cours de la NAFLD chez l'enfant.

Etude	Nobili <i>et al.</i> , 2008 (171)		
Effectif	- 52 patients ayant une NASH suspectée sur une cytolysse > N à 2 reprises en 6 mois associée à une stéatose échographique et une hyperinsulinémie, puis confirmée par une biopsie chez les 52 patients - 32 garçons et 20 filles d'âge moyen de 13,6 ± 2,44		
Prévalence fibrose	22 % F0, 4 % F1, 14 % F2, 4 % F3 et 6 % F4 32 % S1, 60 % S2, 8 % S3 4 % A0, 64 % A1 et 32 % A2		
	F1-F4	F2-F4	F3-F4
AUROC	0,977	0,992	1
Seuils optimaux (kPa)	5,1	7,4	10,2
Sensibilité (%)	97	100	100
Spécificité (%)	91	92	100
VPN (%)	91	100	100
VPP (%)	97	80	100
Remarques	-étude prospective -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie hépatique -score de Brunt -taille des biopsies d'au moins 7 espaces portes et 20 mm -délai entre le test et la biopsie < 3 mois -5 exclus car IMC ≥ 30 -seuils à 5,9 / 6,65 / 9,8 / 17,5 kPa		

IMC : indice de masse corporelle ; NAFLD : *Non Alcoholic Fatty Liver Diseases* ; NASH : *Non Alcoholic Steato Hepatitis* ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

3.7.4 Conclusion sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose en pédiatrie

Suite aux conclusions du rapport de la HAS élaboré en 2006, aucun test non invasif n'avait été validé pour le diagnostic de fibrose/cirrhose en pédiatrie. L'actualisation de ce rapport en 2008 ne permet toujours pas de mettre à disposition chez l'enfant un autre outil diagnostique que la PBH.

Les nouvelles données publiées depuis montrent des résultats encourageants pour le Fibroscan® : dans l'attente d'une étude indépendante des concepteurs promoteurs et concordante, cet outil peut être considéré comme prometteur mais non validé pour le diagnostic de fibrose chez l'enfant atteint de NAFLD.

3.8 Evaluation des tests non invasifs au cours de la cirrhose biliaire primitive

Différentes études (120,121) évaluant respectivement le rapport ASAT/ALAT, les tests respiratoires et le Fibroscan® au cours de la cirrhose biliaire primitive ont été identifiées, mais aucune n'a permis de valider leur utilisation dans cette étiologie pour le diagnostic de fibrose et/ou de cirrhose car ces études n'étaient pas satisfaisantes sur le plan méthodologique (cf. Annexe 3).

3.9 Evaluation des tests non invasifs au cours de l'hémochromatose

Les performances diagnostiques de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore ont été évaluées dans l'étude de Mirault *et al.* (123) au cours de l'hémochromatose **secondaire** et dans celle d'Adhoute *et al.* (122) au cours de l'hémochromatose **primitive** (qui a également évalué d'autres moyens non invasifs de diagnostic de fibrose tels que le Fib-4, l'APRI, le score de Forns, le Fibrotest®, l'Hépascore et le score de GUCI) ; mais aucune validation n'est encore possible dans cette étiologie pour le diagnostic de fibrose et/ou de cirrhose car ces études n'étaient pas satisfaisantes sur le plan méthodologique (cf. Annexe 3).

4 Tests non invasifs de fibrose en dehors du bilan initial

4.1 Répétition des tests non invasifs de fibrose dans les indications validées

Le problème de la répétition des tests non invasifs de fibrose a été abordé au cours de cette nouvelle évaluation de la HAS. Compte tenu de l'absence de donnée de la littérature permettant d'étayer des recommandations précises, le groupe de travail a proposé de limiter la réponse de la HAS sur ce point à 3 considérations :

- la possibilité d'une répétition de ces tests ;
- la justification de cette répétition par la recherche d'une cirrhose ;
- la définition éventuelle d'un délai minimal pertinent entre deux tests, étayée si possible par les études de progression de fibrose, sur la base d'une revue de la littérature. Le groupe de travail a proposé une limite inférieure ou égale à 1 an exceptée chez les patients présentant des facteurs de risque d'évolution rapide vers la cirrhose, tels que l'infection par le VIH au cours des hépatites chroniques virales ou des lésions de fibrose déjà significatives ou sévères au cours de l'évaluation précédente.

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

- en cas d'hépatite C chronique non traitée sans comorbidité : pour le Fibrotest®, le Fibroscan®, le Fibromètre® et l'Hépascore ;
- en cas de coinfection VIH-VHC : pour le Fibroscan® uniquement.

4.2 Prédiction d'événements cliniques

Selon les recommandations issues de la conférence de consensus internationale d'avril 2005 dite « de Baveno IV » (200) « *les tests non invasifs peuvent être utiles pour identifier les patients à risque de formation de varices (GHP > 12 mmHg), mais des*

études prospectives sont nécessaires (grade C) ». Les recommandations élaborées par la HAS en 2007 sur la « surveillance des patients atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications » (201) n'avaient pas fait mention des tests non invasifs de fibrose car les données étaient encore préliminaires sur ce point.

Le rapport de la HAS en 2006 n'a pas abordé ce point (2).

Le groupe de travail a considéré que le recours aux tests non invasifs dans la prédiction d'événements cliniques dépassait le champ d'évaluation de ce rapport d'actualisation. Les données disponibles sont toutefois présentées ci-après à titre indicatif, la prédiction d'événements cliniques par ces outils étant l'une des principales perspectives d'utilisation à venir de ces tests.

Les événements cliniques considérés sont la présence de varices œsophagiennes (VO), d'hypertension portale (HTP), la survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC), voire du décès.

4.2.1 Ratio plaquettes/diamètre de la rate

L'analyse de la littérature a permis d'identifier différentes études analysant les performances diagnostiques de critères cliniques, biologiques et morphologiques (152), du taux de plaquettes (153) ou encore du rapport plaquettes/taille de la rate (155) pour le diagnostic de VO et leur taille, mais ces études ne sont pas satisfaisantes sur le plan méthodologique (cf. Annexe 3).

Seule l'étude prospective d'Agha *et al.* (202) satisfaisante sur le plan méthodologique a évalué les performances du rapport plaquettes/diamètre de la rate pour le diagnostic de VO au cours de la cirrhose virale C. Réalisée chez 311 patients cirrhotiques (dont 114 cirrhoses décompensées), elle permettait d'obtenir des valeurs intéressantes de VPP, VPN, de sensibilité et de spécificité (pas d'AUROC) en population globale, chez les patients avec une cirrhose compensée, et chez ceux avec une cirrhose décompensée. La reproductibilité de ce test reste cependant à prouver.

4.2.2 Variables biologiques simples

Berzigotti *et al.* ont développé des modèles de prédiction d'HTP clinique et de présence de VO à partir de variables biologiques simples (156) :

- prédiction d'HTP clinique : (albumine, INR, ALAT)= $-0,193 - 0,359 \text{ alb} + 16,456 \text{ INR} - 0,016 \text{ ALAT}$
- prédiction de VO : (angiomes, ALAT, albumine)= $-5,418 + 1,949 \text{ angiomes stellaires} (0 \text{ si absentes et } 1 \text{ si présentes}) - 0,008 \text{ ALAT} - 0,13 \text{ albuminémie}$

Menée chez 60 patients ayant une cirrhose compensée dans le groupe test et 74 patients dans le groupe validation (dont 63 ayant une cirrhose compensée et 11 une fibrose F2 ou F3), les valeurs de sensibilité obtenues (pour les 2 modèles : 93 % pour la prédiction d'HTP et 88 % pour la prédiction de VO) sont intéressantes et les valeurs de spécificité faibles (61 % et 37 % pour chacun des 2 modèles ; 56 % pour la prédiction de VO), ce qui orienterait l'utilisation de ce test plutôt comme un test de dépistage. L'AUROC pour la prédiction d'HTP clinique dans le groupe test était de 0,952 et dans le groupe validation de 0,8 et respectivement pour la présence de VO de 0,77 et 0,795. Ces résultats sont à analyser avec précaution en l'absence de valeurs disponibles de VPP et de VPN.

Il faut cependant souligner le problème technique majeur de standardisation du dosage des transaminases.

4.2.3 Fibrotest®

► Survenue de varices œsophagiennes

Deux études ont été identifiées concernant l'évaluation du Fibrotest® pour le diagnostic de VO (157,165) (cf. Tableaux 32 et 33). Ces premiers résultats sont intéressants mais encore parcellaires.

Tableau 32. Evaluation du Fibrotest® pour le diagnostic de varices œsophagiennes

Etude	Thabut <i>et al.</i> , 2006 (165)		
Effectif	99 patients ayant une cirrhose virale C sans antécédents de ligature ou de sclérose de VO, dont 84 % avec des VO dont 72 % de grade II ou III		
Objectif	Prédire la présence de VO de grade II ou III par le dosage des plaquettes, le Fibrotest® et le score de Child-Pugh		
Population	99 patients dont 44 % A, 25 % B, 31 % C, 30 % ayant de l'ascite Étiologies : 58 % éthyliques, 35 % virales B ou C, 6 % éthyliques et virales C et 1 % cryptogénétique		
Seuil	0,75	0,8	0,95
Sensibilité	100 %	92 %	41 %
Spécificité	-	21 %	89 %
VPN	100 %	86 %	31 %
VPP		79 %	93 %
Likelihood ratio+		1,17	
AUROC	- pour le diagnostic de VO II ou III : 0,77 - chez les patients n'ayant pas d'antécédents d'hémorragie digestive : 0,72		
% FOGD évitées	37 % quand le Fibrotest® est < 0,75 et > 0,95 avec une VD à 90 %		
Remarques	- étude rétrospective - patients consécutifs - intervalle de moins de 6 mois entre la FOGD et le test - <i>gold standard</i> : FOGD (VO de grade I, II et III)		

FOGD : fibroscopie œso-gastro-duodénale ; VD : valeur diagnostique ; VO : varice œsophagienne ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Tableau 33. Etude évaluant les performances diagnostiques du Fibrotest® pour le diagnostic de varices œsophagiennes

Etude	Castera <i>et al.</i> , 2008 (157)	
Effectif	208 patients (dont 70 patients ayant une cirrhose, tous Child A)	
	Diagnostic de VO	Diagnostic de grosses VO
AUROC	0,72	0,75
Seuil	0,78	0,78
Sensibilité (%)	0,72	0,77
Spécificité (%)	0,69	0,61
VPN (%)	0,82	0,92
VPP (%)	0,56	0,31
Remarques	- étude prospective - patients consécutifs - test de référence : biopsie hépatique - score Métavir - délai < 1 jour	

VO : varice œsophagienne ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

► Survenue d'hypertension portale

Une étude (159) a rapporté les performances diagnostiques du Fibrotest® pour le diagnostic d'hypertension portale (HTP), mais ces données (cf. Tableau 34) sont encore parcellaires.

Tableau 34. Evaluation du Fibrotest® pour le diagnostic d'hypertension portale dans différentes hépatopathies

Etude	Thabut <i>et al.</i> , 2007 (159)		
Effectif	-30 patients dont 12 % F0-1, 17 % F2 et 71 % F4 (dont 23 % Child A, 40 % B et 37 % C -14 % sans HTP, 17 % HTP modérée et 69 % HTP sévère		
Objectif	Analyse des performances diagnostiques du Fibrotest pour le diagnostic d'hypertension portale (modérée si gradient entre 5 et 12 et sévère si ≥ 12 mm Hg		
Population	-4 cas d'hépatite aiguë -étiologies : 6 %, 81 % et 12 % de MAF, virales et autres quand pas d'HTP, 18 %, 64 % et 18 % quand HTP faible et 66 %, 25 % et 6 % quand HTP forte		
Seuil du Fibrotest	< 0,6	> 0,77	0,93
Sensibilité	94 %	-	88 %
Spécificité	-	75 %	50 %
VPN	80 %	-	30 %
VPP	-	88 %	94 %
AUROC	0,79 (pour le diagnostic d'HTP sévère)		
Remarques	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : mesure du gradient de pression -130 > 10 mm -score Métavir -délai < 1 jour		

HTP : hypertension portale ; MAF : maladie alcoolique du foie ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

4.2.4 Elastométrie impulsionnelle ultrasonore

Les performances diagnostiques du Fibroscan® ont été évaluées dans 3 études (157,160,161) pour le diagnostic de VO (cf. Tableau 35).

Tableau 35. Comparaison des performances diagnostiques de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de varices œsophagiennes

Etude	Kazemi <i>et al.</i> , 2006 (160)		Bureau <i>et al.</i> , 2008 (161)		Castera <i>et al.</i> , 2008 (157)	
Effectif	165 patients ayant une cirrhose non décompensée dont 10 échecs de l'élastométrie exclus		150 patients hospitalisés pour PBH TJ et prise de pression pour anomalies du bilan hépatique (dont 89 – 56 % – avec une cirrhose histologiquement prouvée dont 30 % Child A, 38 % Child B et 21 % Child C)		208 patients (dont 70 patients ayant une cirrhose, tous Child A)	
Population	59 % hépatites C, 10 % hépatites B, 23 % MAF, 3 % hémochromatoses, 3 % NASH, 2 % idiopathiques		34 % MAF, 31 % hépatites virales, 5 % MAF + virus, 7 % NASH, 7 % HAI, 4 % cholestatiques, 12 % mixtes		Hépatites C chroniques	
Objectif	Valeur prédictive de l'élastométrie pour l'existence et la taille de VO		Performances diagnostiques de l'élastométrie, du TP et de leur association pour le diagnostic d'HTP, de VO et de grosses VO		Performances diagnostiques de l'élastométrie pour le diagnostic de cirrhose et de VO au cours de l'hépatite C chronique	
Prévalence	55 % sans VO, 16 % avec des VO I, 25 % avec VO II et 4 % avec VO III		Chez les patients cirrhotiques : 28 % sans VO, 24 % avec de petites VO, 48 % avec de grosses VO		70 patients ayant une cirrhose, tous Child A, dont 25 (36 %) VO et 13 (19 %) grosses VO	
Seuils	13,9 kPa	19 kPa	21,1 kPa	29,3 kPa	13,9 kPa	19 kPa
Sensibilité	92 à 95 %	89 à 91 %	84 %	81 %	96 %	85 %
Spécificité	39 à 43 %	59 à 60 %	71 %	61 %	78 %	85 %
VPN	85 à 91 %	93 à 95 %			94 %	95 %
VPP	55 à 57 %	47 à 48 %			68 %	56 %
AUROC	0,84	0,83	0,851	0,762	0,84	0,87
Remarques	-46 % des patients ont une élastométrie < 19 kPa -erreurs dans 31 à 32 % des cas pour le diagnostic de VO et dans 34 à 38 % des cas pour le diagnostic de VO grade II ou III -test de référence : FOGD avec grade des VO de I à III -délai entre les tests de quelques jours (pas plus de précision)		-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : FOGD (absence/petites/grosses VO) -4% d'échec (obésité) -délai entre les 2 tests < 1 j		-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score Métavir -délai < 1 jour -échec dans 3% des cas de l'élastométrie	

FOGD : fibroscopie ceso-gastro-duodénale ; HAI : hépatite autoimmune ; HTP : hypertension portale ; MAF : maladie alcoolique du foie ; NASH : *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* ; PBH : ponction biopsie hépatique ; TJ : transjugulaire ; TP : taux de prothrombine ; VO : varice œsophagienne ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

En conclusion, l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore a des performances diagnostiques intéressantes pour le diagnostic de VO et le diagnostic de VO de grande taille, mais l'hétérogénéité des seuils ne permet pas d'émettre des recommandations pratiques. Il n'est donc pas possible de valider ce test dans cette indication.

Une autre question reste à soulever : les seuils prédictifs de VO sont-ils différents en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie ?

L'objectif principal est de dépister des VO de grade II ou de gros volume puisque c'est à ce stade que la prescription de bêta bloquants en prévention primaire de la rupture œsophagienne est posée. Le test idéal devrait permettre d'avoir de bonnes sensibilité et spécificité de façon à pouvoir suffire ; s'il faut privilégier une des 2 caractéristiques, il est plus intéressant en pratique clinique de privilégier la sensibilité et de réaliser ensuite la FOGD uniquement chez les patients suspects d'avoir des VO, donc l'utilisation de seuils relativement faibles.

4.2.5 Capsule

Une étude prospective de de Franchis *et al.* (203) a été menée chez 288 patients consécutifs cirrhotiques ayant une FOGD (dont 195 pour un dépistage et 193 pour la surveillance des VO) : son objectif était d'analyser les performances diagnostiques de la capsule pour le dépistage et le suivi des VO pour la présence et la taille des VO. Les performances diagnostiques étaient satisfaisantes (mais pas de valeur d'AUROC) pour la présence de VO vs grosses VO :

- la sensibilité était de 84 % et 78 % ;
- la spécificité était de 88 % et 96 % ;
- la VPP de 92 % et 87 % ;
- la VPN de 77 % et 92 %.

Les résultats étaient concordants entre la capsule et la FOGD à 85,8 % pour la présence des VO avec 4,5 % de faux positifs et 9,7 % [28] de faux négatifs pour la capsule (24 petites VO et 4 grosses VO à la FOGD). Pour la taille des VO, les résultats étaient concordants entre la capsule et la FOGD à 79 % et dans 4,5 % des cas, les VO étaient jugées petites à la FOGD et grosses à la capsule.

Les décisions thérapeutiques prises après les examens étaient concordantes à 91 % ; les performances diagnostiques au dépistage se sont révélées équivalentes à celles de la surveillance.

4.2.6 Tomodensitométrie (TDM)

D'autres techniques sont basées sur la TDM pour prédire de façon non invasive la présence de VO (162-164) (cf. Annexe 3), mais l'ensemble des résultats ne permet pas de valider le recours à ces outils selon les critères méthodologiques prédéfinis.

4.2.7 Conclusion générale sur l'évaluation des tests non invasifs dans la prédiction d'événements cliniques

Au final, les performances de nombreux tests non invasifs comme le Fibrotest[®] et le Fibroscan[®] ont été évaluées pour le diagnostic d'hypertension portale ou de VO de stade 2 ou 3 avec des performances diagnostiques intéressantes. Cependant ces résultats restent à confirmer dans d'autres études.

En conclusion, les données concernant la prédiction d'événements cliniques sont encore trop peu nombreuses et d'autres études sont nécessaires pour évaluer la place de ces tests non invasifs dans ce champ.

5 Analyse comparée des coûts

Cette analyse avait été réalisée en 2006 dans le cadre de l'évaluation technologique « Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose/cirrhose hépatique » (2) et de la recommandation professionnelle « Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée » (1).

La ponction biopsie hépatique (PBH) est l'examen de référence du diagnostic de la cirrhose. Il s'agit d'un acte invasif, nécessitant une surveillance en milieu hospitalier. Les nouvelles techniques de mesure non invasives, par marqueur(s) biologique(s) et par élastométrie impulsionnelle ultrasonore sont réalisées sans hospitalisation. De ce fait, leur coût et leur usage sont susceptibles d'être très différents de ceux de la PBH.

L'évaluation économique de ces nouveaux outils peut être réalisée à un niveau global, en évaluant l'impact budgétaire de leur mise à disposition. Cette évaluation se fonde sur les données épidémiologiques relatives aux pathologies traitées, des données sur l'utilisation

des nouveaux outils et de la technique de référence et des données sur le coût des techniques nouvelles et de référence.

L'évaluation peut également être conduite au niveau de la stratégie thérapeutique, en comparant par exemple deux stratégies diagnostiques, avant et après la mise à disposition d'outils non invasifs de diagnostic de la cirrhose. Cette évaluation nécessite de connaître le coût et l'efficacité des techniques utilisées dans les populations de patients concernés. Des données épidémiologiques sont également nécessaires.

Une mise à jour de la recherche de la littérature disponible sur ce sujet a été effectuée afin d'identifier les éléments économiques nouveaux pouvant enrichir l'évaluation clinique.

Aucune étude médico économique comparant les techniques non invasives de diagnostic de la cirrhose entre elles ou à la PBH n'a été trouvée.

La valorisation économique du coût d'un soin, qu'elle soit fondée sur un recueil de coûts réels ou sur une nomenclature, est très dépendante du contexte national. Pour cette raison, seules les données françaises ont été analysées pour évaluer le coût des techniques. Aucune nouvelle étude n'a été retrouvée.

Dans ce rapport, pour chaque technique, la mise à jour des données disponibles, principalement issues du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et des bases de données de l'Assurance Maladie est présentée. Les conclusions des données de la littérature présentées en 2006 sont également rappelées.

5.1 Le coût de la ponction biopsie hépatique

5.1.1 Données économiques

Le nombre de ponctions biopsies hépatiques réalisées a été recherché dans le PMSI. La possibilité d'utiliser le coût d'un groupe homogène de malades (GHM) ou la tarification à l'acte de l'Assurance maladie comme valorisation du coût de la ponction biopsie hépatique a ensuite été évaluée.

5.1.2 Données issues du PMSI

Les données PMSI disponibles au moment de la rédaction du document sur le site de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)¹ portent sur l'année 2007. La ponction biopsie hépatique est un acte non classant du PMSI.

La recherche a donc été faite sur les GHM susceptibles de donner lieu à une ponction biopsie hépatique :

- GHM 24M13Z : affections de la CMD 07, séjours de moins de 2 jours sans acte opératoire de la CMD 07 ;
- GHM 07M04V : affections hépatiques à l'exception des tumeurs malignes, des cirrhoses, des hépatites alcooliques, sans CMA ;
- GHM 07M03W : hépatites alcooliques et cirrhoses, âge supérieur à 69 ans, et/ou CMA ;
- GHM 07M04W : affections hépatiques à l'exception des tumeurs malignes, des cirrhoses, des hépatites alcooliques, avec CMA ;
- GHM 07M03V : hépatites alcooliques et cirrhoses, âge < 70 ans sans CMA ;
- GHM 24C14Z : affections de la CMD 07, séjours de moins de 2 jours avec acte opératoire de la CMD 07.

¹ <http://www.atih.sante.fr>

Dans l'analyse statistique de ces GHM, les actes suivants de ponction biopsie hépatique susceptibles d'être réalisés pour mesurer la fibrose hépatique² ont été retrouvés :

- HLHB001/0 : biopsie du foie, par voie transcutanée sans guidage ;
- HLHH005/0 : biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, avec prise de pression intraveineuse ;
- HLHH001/0 : biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, sans prise de pression intraveineuse ;
- HLHJ003/0 : biopsie non ciblée du foie, par voie transcutanée avec guidage échographique.

² Les biopsies sur cible et de lésion du foie ont été exclues

Le *tableau 36* récapitule les données disponibles dans le PMSI.

Tableau 36. Données du PMSI relatives à la ponction biopsie hépatique en 2007.		
GHM / acte	Nombre de séjours avec PBH	Part de l'acte parmi l'ensemble des séjours du GHM (%)
24M13Z base publique	4 570	9,33
HLHJ003/0	2 918	5,96
HLHB001/0	1 119	2,28
HLHH005/0	448	0,91
HLHH001/0	85	0,17
24M13Z base privée	813	16,06
HLHJ003/0	659	13,02
HLHB001/0	128	2,53
HLHH001/0	23	0,45
HLHH005/0	3	0,06
07M04V base publique	711	8,02
HLHJ003/0	384	4,33
HLHB001/0	164	1,85
HLHH005/0	120	1,35
HLHH001/0	43	0,49
07M04V base privée	101	5,58
HLHJ003/0	79	4,36
HLHB001/0	15	0,83
HLHH001/0	4	0,22
HLHH005/0	3	0,17
07M03W base publique	542	3,39
HLHH005/0	269	1,68
HLHH001/0	176	1,10
HLHJ003/0	74	0,46
HLHB001/0	23	0,14
07M03W base privée	35	2,19
HLHJ003/0	22	1,38
HLHH001/0	5	0,31
HLHB001/0	5	0,31
HLHH005/0	3	0,19
07M04W base publique	315	2,91
HLHH005/0	129	1,19
HLHJ003/0	109	1,01
HLHH001/0	41	0,38
HLHB001/0	36	0,33
07M04W base privée	26	1,79
HLHJ003/0	14	0,97
HLHB001/0	6	0,41
HLHH005/0	5	0,34
HLHH001/0	1	0,07
07M03V base publique	306	6,29
HLHJ003/0	105	2,16
HLHH005/0	101	2,08
HLHH001/0	62	1,27
HLHB001/0	38	0,78
07M03V base privée	39	5,63
HLHJ003/0	27	3,90
HLHB001/0	7	1,01
HLHH005/0	3	0,43
HLHH001/0	2	0,29
24C14Z base publique	6	0,36
HLHB001/0	5	0,30
HLHJ003/0	1	0,06
24C14Z base privée	8	0,82
HLHB001/0	8	0,82
Total des séjours avec PBH	7 472	

GHM : groupe homogène de malades ; PBH : ponction biopsie hépatique

Dans la base PMSI publique et privée, 72,04 % des ponctions biopsies hépatiques cotées étaient effectuées au cours d'une hospitalisation de moins de 2 jours pour une affection du système hépatobiliaire et du pancréas (GHM 24M13Z). Ces séjours étaient réalisés pour 84,90 % d'entre eux dans un établissement public. Le nombre de PBH décomptées par le PMSI en 2007 s'élevait à 7 472. Il s'élevait à 10 295 en 2004³.

D'après les données issues des publications et selon les experts du groupe de travail, ce chiffre était largement sous évalué, le PMSI ne relevant pas tous les actes de PBH. Le caractère non classant de la PBH dans le PMSI peut expliquer sa « sous cotation ».

L'évolution du nombre de PBH peut également refléter sa moindre utilisation, liée à la disponibilité de techniques non invasives de mesure de la fibrose hépatique.

Un moyen d'estimer le coût d'un acte peut être de reprendre les données de l'échelle nationale des coûts (ENC), pour le séjour dans lequel cet acte est généralement réalisé. Les séjours de moins de deux jours peuvent notamment être retenus, en faisant l'hypothèse que l'hospitalisation est rendue nécessaire par la réalisation de l'acte et que le coût de l'hospitalisation recouvre de fait le coût de l'acte.

Concernant le coût de la ponction biopsie hépatique, le GHM regroupant le plus de séjours avec PBH est le GHM 24M13Z.

Le coût mesuré dans le référentiel national des coûts⁴ (données 2006) pour le GHM 24M13 Z est de 676 € pour les établissements auparavant financés sous dotation globale⁵ et de 437 € pour les établissements auparavant financés sous objectif quantifié national⁶.

Le tarif, montant remboursé par l'Assurance Maladie, pour ce GHM, publié par arrêté du 27 février 2008 (204), est de 563,97 € pour les établissements publics. Il comprend les frais d'hospitalisation et des actes réalisés au cours de celle-ci. Le tarif pour les établissements privés au 27 février 2008 est de 199,23 € ; il convient d'y ajouter les tarifs des actes réalisés au cours du séjour et présentés dans le paragraphe suivant.

Cependant, les actes de ponction biopsie hépatique n'ont été réalisés que dans 9,33 % des séjours du GHM pour l'activité en établissement public et dans 16,06 % des séjours du GHM pour les établissements privés. Ce coût ne reflète donc pas le coût réel du séjour lié à la ponction biopsie hépatique. De plus, d'après les experts du groupe de travail, la PBH est le plus souvent réalisée au cours d'une hospitalisation pour un autre motif et n'est pas toujours cotée dans le PMSI. Son coût ne peut donc pas être isolé à partir des données du PMSI.

► **Valorisation du coût de la ponction biopsie hépatique selon les tarifications de l'Assurance maladie**

La Classification commune des actes médicaux (CCAM) et la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) définissent des tarifs pour les actes réalisés lors d'une ponction biopsie hépatique.

Ces tarifs sont présentés dans le *tableau 37*.

³ En faisant l'hypothèse réaliste selon laquelle les établissements hospitaliers n'ont pas davantage sous coté les ponctions biopsies hépatiques en 2007 qu'en 2004, cette baisse importante du nombre d'actes reflète certainement une utilisation déjà massive des tests non invasifs de la mesure de la fibrose hépatique. Ce résultat est par ailleurs confirmé par les résultats de l'enquête de pratiques citée plus haut dans le document (34)

⁴ Coût complet (hors structures)

⁵ Etablissements publics ou privés participant au service public hospitalier

⁶ Etablissements privés à but lucratif

Tableau 37. Données des classifications relatives à la ponction biopsie hépatique.

Ponction biopsie hépatique	Cotation CCAM/NABM*	Tarif (€)
Biopsie du foie, par voie transcutanée sans guidage	HLHB001	43,80
Biopsie non ciblée du foie, par voie transcutanée avec guidage échographique	HLHJ003	76,80
Biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, sans prise de pression intraveineuse	HLHH001	104,50
Biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, avec prise de pression intraveineuse	HLHH005	104,50
Diagnostic histopathologique par inclusion et coupe de prélèvements biopsiques quel que soit le nombre de fragments (0004)	P 100	27,00

*CCAM au 1^{er} mai 2008 et NABM février 2008

<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/nomenclatures-et-codage/index.php>

Des actes complémentaires peuvent être éventuellement réalisés et facturés. Il s'agit de l'acte ZZLP025, anesthésie générale ou locorégionale complémentaire de niveau 1 (48,00 €) pour tous les actes de ponction biopsie hépatique, des actes YYYY120, imagerie pour acte de radiologie interventionnelle ou de cardiologie interventionnelle niveau 3, réalisée en salle d'imagerie (39,90 €) et YYYY300, supplément pour imagerie pour acte de radiologie interventionnelle, réalisée au bloc opératoire (106,40 €) pour les actes de biopsie du foie par voie jugulaire. Ces actes complémentaires sont facultatifs et facturés à 50 % de leur tarif lorsqu'ils complètent l'acte principal.

D'après un expert du groupe de travail, le diagnostic histopathologique est généralement complété par une coloration complémentaire, hors nomenclature, coté PHN188⁷, d'un coût de 50,80 €. Ce coût est pris en charge sur le budget hospitalier.

Le tarif de l'acte comprend donc la biopsie, valorisée, hors actes complémentaires facultatifs, entre 43,80 € et 104,50 € (tableau 37), et l'analyse anatomopathologique, valorisée 77,80 €⁸.

Le coût de la PBH à partir de la tarification Assurance maladie, hors bilan préopératoire et hospitalisation, et hors actes complémentaires facultatifs, varie donc de 121,60 € à 182,30 €.

Cependant, la ponction biopsie hépatique nécessitant une surveillance de plusieurs heures, est toujours réalisée au cours d'une hospitalisation. La tarification qui s'applique correspond alors à celle de l'hospitalisation et ne tient pas compte spécifiquement des actes réalisés au cours du séjour.

La tarification à l'acte n'est pas suffisante pour valoriser le coût total de la ponction biopsie hépatique : elle estime le coût de l'acte technique lui-même mais ne tient pas compte des coûts liés à l'hospitalisation.

Une ponction biopsie hépatique réalisée dans un établissement privé peut donc être facturée et remboursée par l'Assurance maladie sur la base des tarifs publiés suivants : le tarif du séjour, soit 199,23 € ; l'acte, variant de 121,60 € à 182,30 € et le bilan préopératoire, soit 138 € en reprenant l'estimation faite par le Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT) (205). Le coût total varie donc, dans un établissement privé, de 458,83 € à 519,53 €, hors actes complémentaires facultatifs de la ponction biopsie hépatique.

⁷ Cette cotation est le fait d'un établissement. La pratique de cotation HN est variable selon les établissements et n'est pas connue pour les autres établissements.

⁸ Diagnostic histopathologique et coloration complémentaire.

5.1.3 Conclusion sur le coût de la PBH

Le coût de la PBH varie selon la méthode de valorisation retenue.

Le coût de l'acte, prélèvement et analyse, hors bilan préopératoire et hospitalisation, variait de 87 € à 109 € selon la perspective Assistance publique hôpitaux de Paris en 2003⁹ (205). Il varie de 122 € à 182 € selon la tarification de l'Assurance maladie en mai 2008.

Le coût total de l'examen, bilan préopératoire, prélèvement, analyse et hospitalisation, était estimé à environ 1 000 € à l'AP-HP en 2003 (205). Ce chiffre est le double des valorisations issues des grilles tarifaires hospitalières, sans que l'on puisse expliquer cette différence. En effet, sur la base du GHM le plus pertinent dans les données du PMSI en 2007, le coût de la PBH peut être évalué à 437 € (établissements auparavant financés sous objectif quantifié national) et 676 € (établissements auparavant financés sous dotation globale) à partir de l'échelle nationale des coûts (données 2006), à 564 € selon la tarification PMSI des établissements publics en février 2008 et entre 459 € et 520 € selon la tarification applicable aux établissements privés en février 2008.

5.2 Le coût des marqueurs biologiques de la fibrose

5.2.1 Données économiques

La valorisation du coût des marqueurs biologiques de la fibrose hépatique a été effectuée, à partir des tarifications disponibles.

Les tarifs présentés dans ce paragraphe sont issus des classifications de l'Assurance Maladie. Le coût du calcul des scores est le coût généralement facturé par les sociétés qui les commercialisent.

Seuls le Fibrotest® et le Fibromètre® sont validés par le groupe de travail. Les indications et limites liées à leur utilisation sont présentées dans la partie clinique du document.

D'après la société Biopredictive, 60 602 Fibrotest® ont été réalisés en 2006 et 65 279 en 2007.

A ce jour, le calcul des scores des tests Fibrotest®/Actitest® et Fibromètre® n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie et est donc à la charge du patient.

Le *tableau 38* présente les tarifs en octobre 2008 (NABM de février 2008) correspondant à l'utilisation du Fibrotest®/Actitest®, du Fibromètre® et de l'Hépascore.

Tableau 38. Tarifs des composants du Fibrotest® / Actitest®, du Fibromètre® virus et de l'Hépascore

Technique	Cotation CCAM / TNB	Tarif (€)
Fibrotest® / Actitest®		83,48 / 88,88
prélèvement	PB ou TB 1,5	3,78
α-2-macroglobuline (1805)	B 35	9,45
haptoglobine (1813)	B 35	9,45
apolipoprotéine A1 (1603)*	B 10	2,70
γ-glutamyl transpeptidase (GGT) (0519)	B 15	4,05
bilirubine totale (1601)	B 15	4,05
alanine aminotransférase (ALAT) (0516) [†]	B 20	5,40
score [‡]	Non remboursable	50,00

⁹ Le diagnostic histopathologique était valorisé à partir de la nomenclature et la coloration complémentaire n'était pas prise en compte.

Tableau 38. Tarifs des composants du Fibrotest® / Actitest®, du Fibromètre® virus et de l'Hépascore

Technique	Cotation CCAM / TNB	Tarif (€)
Fibromètre® virus – F		111,83
prélèvement	PB ou TB 1,5	3,78
plaquettes (1107)	B 20	5,40
acide hyaluronique (7308)	B 110	29,70
α-2-macroglobuline (1805)	B 35	9,45
urée (0591)	B 10	2,70
aspartate amino transférase (ASAT) (0517)	B 20	5,40
taux de prothrombine (0126)	B 20	5,40
score	Non remboursable	50,00
Fibromètre® virus – Aire		109,13
prélèvement	PB ou TB 1,5	3,78
plaquettes (1107)	B 20	5,40
acide hyaluronique (7308)	B 110	29,70
α-2-macroglobuline (1805)	B 35	9,45
urée (0591)	B 10	2,70
bilirubine (1601)	B 15	4,05
γ-glutamyl transpeptidase (GGT) (0519)	B 15	4,05
score**	Non remboursable	50,00
Hépascore		51,03
âge, sexe	-	-
prélèvement	PB ou TB 1,5	3,78
α-2-macroglobuline (1805)	B 35	9,45
acide hyaluronique (7308)	B 110	29,70
bilirubine (1601)	B 15	4,05
γ-glutamyl transpeptidase (GGT) (0519)	B 15	4,05

*cet acte n'est pris en charge par l'Assurance maladie qu'en présence d'un C-HDL < 0,35 g/L ou > 0,80 g/L

†ce dosage est spécifique de l'Actitest®

‡la société Biopredictive propose un tarif inférieur à partir d'un certain volume de commandes (20 € au delà de 300 tests selon un expert du groupe de travail)

**le score n'est payé qu'une seule fois pour le score Métavir (F) et l'aire

5.2.2 Conclusion sur le coût des marqueurs biologiques de la fibrose

Le *tableau 39* récapitule le coût des marqueurs biologiques de la fibrose validés selon la perspective du payeur.

Tableau 39. Coût des marqueurs biologiques selon la perspective du payeur (€)

Technique	Coût	Assurance maladie		
		Patient	Société (coût total)	
Fibrotest® Si C-HDL < 0,35g/L ou > 0,80g/L		33,48	50,00	83,48
Fibrotest® Si C-HDL ≥ 0,35g/L ou 0,80 g/L≤		30,78	52,70	83,48
Actitest® Si C-HDL < 0,35g/L ou > 0,80g/L		38,88	50,00	88,88
Actitest® Si C-HDL ≥ 0,35g/L ou 0,80 g/L≤		36,18	52,70	88,88
Fibromètre® virus – F		61,83	50,00	111,83
Fibromètre® virus – aire		59,13	50,00	109,13
Hépascore		51,03	-	51,03

Selon les données disponibles en octobre 2008, le coût du Fibrotest® est d'environ 89 € dont 30 € à 39 € à la charge de l'Assurance maladie et 50 € à 53 € à la charge du patient. Le coût du Fibromètre® est d'environ 109 € à 112 € dont 59 € à 62 € à la charge de l'Assurance maladie et 50 € à la charge du patient. Le coût de l'Hépascore est d'environ 51 €, entièrement à la charge de l'Assurance maladie.

5.3 Le coût de la mesure de la fibrose par élastométrie impulsionnelle ultrasonore

Actuellement, un seul appareil permet de procéder à la mesure de la fibrose par élastométrie impulsionnelle ultrasonore : le Fibroscan®, commercialisé par la société Echosens.

Pour la réalisation de l'examen, le patient doit être installé sur un lit d'examen en décubitus dorsal, le bras droit en abduction maximale. La personne réalisant l'examen doit ensuite choisir une zone présentant une portion de foie d'au moins 7 cm de profondeur, sans grosses structures vasculaires et suffisamment éloignée des bords du foie¹⁰. La sonde est ensuite maintenue perpendiculairement à la surface cutanée et la pression appliquée est augmentée progressivement jusqu'à validation par un indicateur de pression. Une fonction valide également que la mesure est cohérente avec une mesure d'élasticité du foie afin d'éviter la mesure par erreur d'un autre tissu. La mesure est ensuite déclenchée en appuyant sur un bouton de la sonde. Dix mesures sont nécessaires. Le logiciel calcule l'élasticité du foie à partir de la valeur médiane de ces dix mesures (206).

5.3.1 Données économiques

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore a été validée par le groupe de travail. Les indications et limites liées à son utilisation sont présentées dans la partie clinique du document.

D'après l'industriel commercialisant le Fibroscan®, à la fin mars 2006, vingt cinq centres étaient équipés de l'appareil en France ; en octobre 2006, cinquante neuf centres étaient équipés, dont six dans le cadre d'un essai clinique. En avril 2008, 120 centres étaient équipés, dont 26 centres hospitalo universitaires, 61 centres hospitaliers, 10 cliniques et 23 cabinets libéraux.

En 2008, le prix de vente facturé était de 63 000 € HT, soit 74 718 € TTC. Ce prix incluait une garantie du constructeur de 1 an. Trois contrats de maintenance facultatifs étaient proposés, couvrant le remplacement de la sonde (2 740 € HT/an), le remplacement de la sonde et une révision annuelle de la machine (3 490 € HT/an), ou le remplacement de la sonde, la révision annuelle de la machine, les réparations en cas de panne et le calibrage de la sonde (5 190 € HT/an).

Une sonde pédiatrique était disponible au prix de 18 000 € HT (15 000 € HT en cas d'achat simultané de la machine).

Le coût par acte est très dépendant des conditions de financement de l'appareil : emprunt, financement sur fonds propres..., des conditions de rémunération du personnel réalisant l'acte et du nombre d'actes effectués sur une période donnée.

Selon le fabricant de l'appareil, les établissements réaliseraient en moyenne une trentaine d'actes par mois.

Un calcul normatif peut-être réalisé afin d'estimer le coût de l'acte à l'hôpital.

Les hypothèses sont les suivantes¹¹ :

- amortissement sur 7 ans de l'appareil, soit un coût annuel de 10 674 €¹² ;
- contrat de maintenance intermédiaire, soit 3 490 € par an ;
- une vacation médicale par semaine, permettant la réalisation de 3 à 8 actes par semaine, soit 12 à 32 actes par mois ;

¹⁰ La zone habituellement choisie pour réaliser une PBH peut convenir.

¹¹ En l'absence de données publiées, les éléments suivants sont fondés sur un avis d'expert : amortissement de l'appareil sur 7 ans, coût annuel de 100 000 € toutes charges incluses d'un praticien hospitalier et 20 % de charges logistiques et d'environnement hospitalier.

¹² 74 718 € / 7 ans

- un coût annuel d'un praticien hospitalier de 100 000 € toutes charges comprises, soit 10 000 € par an pour une vacation hebdomadaire, soit 0,1 équivalent temps plein ;
- un taux de 20 % de charges logistiques et d'environnement hospitalier, appliqué au coût de l'appareil et du temps médical.

Le détail du coût est présenté dans le *Tableau 40*.

Poste de coût	Coût annuel
Achat de l'appareil	10 674
Maintenance	3 490
Temps médical	10 000
Sous total	24 164
Charges logistiques et d'environnement hospitalier (20 %)	4 833
Total	28 997

Sur la base d'une vacation médicale hebdomadaire, le coût par acte varie, en fonction du nombre d'actes réalisés, d'environ 200 € pour 12 actes par mois à environ 75 € pour 32 actes par mois.

En reprenant l'estimation du fabricant d'une trentaine d'actes réalisés par mois, le coût de l'acte d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore peut être estimé à environ 75 €.

Ce calcul normatif ne constitue pas une estimation précise du coût de l'acte et repose en grande partie sur un avis d'expert. Il permet cependant d'estimer l'ordre de grandeur du coût de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore.

Le constructeur proposait également un tarif de location de la machine, au tarif de 75 € par acte réalisé. Ce tarif incluait l'installation et la maintenance de la machine. Le contrat de location était proposé à partir de 10 actes par mois¹³.

5.3.2 Conclusion sur le coût de la mesure de la fibrose hépatique par élastométrie impulsionnelle ultrasonore

Dans les services hospitaliers ayant acquis l'appareil, en l'absence de données sur le financement et l'utilisation de la machine, le coût de l'acte d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore ne peut pas être valorisé avec précision. En raison du coût fixe important de l'achat et de la maintenance de l'appareil, le coût de l'examen varie fortement en fonction du nombre d'actes réalisés.

Dans le cadre d'un contrat de location, l'acte était facturé par la société Echosens au prix unitaire de 75 euros, pour la mise à disposition de l'appareil et hors coût lié à l'opérateur.

Un calcul normatif basé sur une centaine d'actes par mois aboutit à un coût par acte de 75 euros toutes charges incluses.

5.4 Conclusion générale sur l'analyse comparée des coûts

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

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

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

¹³ Ce coût ne comprend que le coût de l'appareil, hors coût de l'opérateur.

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

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

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

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

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

Ce moindre coût justifie l'établissement d'une amélioration du service attendu pour les tests non invasifs, par rapport à la ponction biopsie hépatique.

6 Conclusion générale et perspectives

Sur la base de critères méthodologiques définis préalablement, les données analysées permettent de considérer quatre techniques non invasives (Fibrotest®, FibroMètre®, Hépascore et Fibroscan®) comme validées dans l'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité chez l'adulte ; et une seule (Fibroscan®) pour la coinfection VHC-VIH (dans la mesure de la cirrhose uniquement). L'annexe 1 récapitule les situations (technique / indication) considérées comme validées et prometteuses.

Il s'agit là d'une confirmation et d'une extension des conclusions de la HAS de 2006 où seules deux techniques étaient considérées comme validées, et dans l'hépatite chronique C uniquement.

Vue l'évolutivité toujours plus grande du sujet (de nouvelles études sont régulièrement publiées), une nouvelle actualisation est d'ores et déjà à prévoir ; elle pourrait intervenir d'ici deux ans et inclurait les études non publiées à ce jour. Ainsi, l'étude publique du programme STIC (Fibroscic), ayant inclus un grand nombre de patients, est en cours d'analyse et devrait être publiée en 2009. Compte tenu des évolutions dans la prise en charge thérapeutique des hépatopathies, l'utilisation des techniques non invasives de la mesure de la fibrose hépatique devrait être resituée au cours de l'évaluation dans la prise en charge globale des hépatopathies, en évaluant l'intérêt de la mesure de la fibrose en elle-même.

Par ailleurs, compte tenu de la structure des coûts des méthodes non invasives, variable selon la méthode, il importe de préciser que les choix de remboursement de ces méthodes sont susceptibles d'avoir un impact décisif sur la structure du marché. Par exemple,

- le niveau de remboursement d'un acte d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore permettra ou non le financement et entraînera ou non l'équipement d'un nombre de centres suffisant pour permettre l'accès à cet acte de tous les patients qui le nécessitent ;
- selon le mode et le niveau de prise en charge des combinaisons de tests biologiques, des dosages biologiques ou de l'algorithme, et de l'acte d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore, les prescripteurs et les patients pourront être incités à utiliser plus massivement un test qu'un autre, en fonction du coût effectif de chaque méthode pour le payeur.

Il importe également de signaler que la non prise en charge actuelle des méthodes non invasives génère une iniquité dans l'accès à ces techniques, en fonction de la disponibilité ou non de l'appareil d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore et de son mode de financement (facturation au patient ou prise en charge sur un budget global par exemple), et en fonction de la capacité des patients à prendre en charge le coût de l'algorithme tel qu'il est facturé aujourd'hui.

Annexe 1. Tableau récapitulatif des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique validées dans ce rapport

Test	Fibrotest®	Fibromètre®	Hepascore	Fibroscan®
Etiologie				
Hépatite C chronique non traitée	Validé (F et C)			
Co-infection VIH-VHC	Non validé	Non validé	Non validé	Prometteur (F) Validé (C)
Hépatite chronique B	Non validé	Non validé	Non validé	Prometteur (F et C)
Maladie alcoolique du foie (MAF)	Prometteur (F et C)	Prometteur (F et C)	Prometteur (F et C)	Non validé
Stéatohépatite non alcoolique (NAFLD)	Non validé	Prometteur (F)	Non validé	Prometteur (F et C)
NAFLD chez l'enfant	Non validé	Non validé	Non validé	Prometteur (F)
Cirrhose biliaire primitive	Non validé	Non validé	Non validé	Non validé
Hémochromatose secondaire	Non validé	Non validé	Non validé	Non validé

F : fibrose ; C : cirrhose

Les tests non validés et non prometteurs ne sont pas cités.

Annexe 2. Formules, composants et/ou seuils des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique validées dans ce rapport

Nom	Formule	Seuils
Fibromètre®	<p>dans les hépatopathies virales = $-0,007 \times \text{plaquettes (G/l)} - 0,049 \text{ index TP (\%)} = 0,012 \text{ ASAT (UI/l)} + 0,005 \text{ A2MG (mg/dl)} + 0,021 \text{ AH (\mu g/l)} - 0,27 \text{ urée (mmol/l)} + 0,027 \text{ âge} + 3,718$</p> <p>Aire de fibrose prédite – dans les hépatopathies virales avec un coefficient de corrélation de 0,645 par $0,015 \text{ AH (\mu g/l)} + 0,091 \text{ BT (\mu moles/l)} - 1,666 \text{ apoLPA1 (g/l)} - 0,034 \text{ GGT (U/l)} + 3,037 (100 \text{ GGT/plaquettes}) + 9,491$</p>	<p>sur le site du concepteur, une valeur du score probabiliste est précisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - supérieure à 0,37 suggère fortement le diagnostic de fibrose significative ; - supérieure à 0,62 suggère fortement le diagnostic de fibrose sévère ; - supérieure à 0,98 suggère fortement le diagnostic de cirrhose.
Fibrotest®	<p>Le Fibrotest® combine cinq marqueurs (alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubinémie totale, gamma-glutamyl transpeptidase) avec un ajustement sur le sexe et l'âge</p>	<ul style="list-style-type: none"> • F0 : de 0 à 0,21 ; • F0/1 : de 0,22 à 0,27 ; • F1 : de 0,28 à 0,31 ; • F1/2 : de 0,32 à 0,48 ; • F2 : de 0,49 à 0,58 ; • F3 : de 0,59 à 0,72 ; • F3/4 : de 0,73 à 0,74 ; • F4 : de 0,75 à 1.
Hépascore	<p>$y/1 + y$, avec $y = \exp [- 4,185818 - 0,0249 \times \text{âge (années)} + 0,7464 \times \text{sexe (1 si homme et 0 si femme)} + 1,0039 \times \text{A2MG (g/l)} + 0,0302 \times \text{AH (microg/l)} + 0,0691 \times \text{BT (microg/l)} - 0,0012 \times \text{GGT (U/l)}]$</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Les seuils recommandés sont : • - 0,5 pour le diagnostic de fibrose significative • - 0,84 pour le diagnostic de cirrhose
Fibroscan®	-	<ul style="list-style-type: none"> • Les seuils recommandés sont : 5-7 kPa pour la fibrose significative 13-15 kPa pour la cirrhose

Annexe 3. Etudes non retenues

Hépatite C chronique sans comorbidité

Scores composites de tests biologiques usuels

Rappels :

- AAR = ASAT (U/l)/ALAT (U/l)
- = échelle (INR, ASAT/ALAT, plaquettes) - Bonacini *et al.*, 1997 (207)
- APRI = ASAT (ULN)/ plaquettes (109/l)
- API = échelle (âge-plaquettes) - Poynard et Bedossa, 1997 (208)
- Pohl : échelle (ASAT/ALAT et plaquettes) - Pohl *et al.*, 2001 (209)

AAR, CDS, APRI, API, score de Pohl et combinaisons

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Borroni <i>et al.</i> , 2006 (37)	228 patients avec une hépatite C chronique, dont 13,2 % de cirrhotiques	Analyse des performances diagnostiques de l'AAR, du CDS, de l'APRI, de l'API, du score de Pohl, des combinaisons API + APRI (diagnostic si les 2 concordent dans la combinaison A et diagnostic si au moins l'un des 2 scores positifs) pour le diagnostic de cirrhose	Hépatite C chronique non traitée, sans comorbidité ; les patients ayant une preuve biologique, clinique ou morphologique de cirrhose ont été exclus	-AAR : 30 -CDS : 17 -APRI : 43 -API : 67 -score de Pohl : 27 -combinaison A : 37 -combinaison B : 73	-AAR : 97 -CDS : 100 -APRI : 94 -API : 87 -score de Pohl : 99 -combinaison A : 98 -combinaison B : 83	-AAR : 98 -CDS : 89 -APRI : 92 -API : 95 -score de Pohl : 90 -combinaison A : 91 -combinaison B : 95	-AAR : 57 -CDS : 100 -APRI : 54 -API : 46 -score de Pohl : 89 -combinaison A : 79 -combinaison B : 39	AUROC : -AAR : 0,76 -CDS : 0,83 -APRI : 0,86 -API : 0,88 Pouvoir de discrimination : -AAR : 76 -CDS : 83 -APRI : 86 -combinaison A : 88	- <u>étude rétrospective</u> -patients consécutifs -test de référence : biopsie interprétée par le score de Knodell -taille de la biopsie ≥ 20 mm et 6 espaces portes -intervalle entre les tests et la biopsie < 3 mois -cut-off : AAR [1], CDS [7], APRI [2], API [6], score de Pohl [1]

Spécificité et sensibilité sont insuffisantes.

Numération des plaquettes, rapport ASAT/ALAT et APRI

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Abdo <i>et al.</i> , 2007 (39)	246 patients ayant une hépatite C chronique dont 26 % F3-4 (4,8 % F0, 28 % F1, 40,7 % F2, 21,5 % F3 et 4,8 % F4)	Analyse des performances diagnostiques du taux de plaquettes, du rapport ASAT/ALAT et de l'APRI pour le diagnostic de fibrose sévère (F3-4) en Arabie Saoudite	87 % avec un seuil à 0,5	90 % avec un seuil à 1,5	93 % avec un seuil à 0,5	53 % avec un seuil à 1,5	-AUROC de l'API à 0,812, des plaquettes à 0,783 et du ratio ASAT/ALAT à 0,716	-étude rétrospective -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie hépatique -score Métavir -délai entre le test et la biopsie < 1 jour -biopsie de plus de 4 espaces portes -meilleur seuil pour les plaquettes entre 100 000 et 120 000/mm ³ et du ratio ASAT/ALAT entre 0,65 et 0,7

Cette étude ne mentionne pas de seuil précis, les résultats sont donc difficiles à transcrire. D'autre part la taille de la biopsie est trop petite pour valider méthodologiquement cette étude.

APRI

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Gomes da Silva Junior <i>et al.</i> , 2008 (36)	50 patients dont 32 % F0, 12 % F1, 20 % F2, 10 % F3 et 26 % F4	Performances de l'APRI pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose	93 % pour le diagnostic de fibrose significative et 92 % pour le diagnostic de cirrhose	95 % pour le diagnostic de fibrose significative et 97 % pour le diagnostic de cirrhose	91 % pour le diagnostic de fibrose significative et 96 % pour le diagnostic de cirrhose	96 % pour le diagnostic de fibrose significative et 86 % pour le diagnostic de cirrhose	-AUROC à 0,92 pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose -VD à 92 % pour le diagnostic de fibrose significative et 94 % pour le diagnostic de cirrhose -52 % et 70 % de bien classés pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose	-étude rétrospective -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie -Score Métavir -délai < 4 mois -taille non précisée -seuils à 0,5 et 1,5 pour le diagnostic de fibrose significative et de 1 et 2 pour le diagnostic de cirrhose

Cette étude n'est pas satisfaisante sur la plan méthodologique car la taille de la biopsie n'est pas précisée et le caractère consécutif des patients inclus incertain.

L'absence de standardisation du dosage des transaminases pose un problème technique.

APRI (méta-analyse)

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Shaheen et Myers, 2007 (38)	22 études (4 266 patients)	Analyse des performances diagnostiques de l'APRI pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose	-dont certains coinfectés VIH-VHC	-81 % pour le diagnostic de fibrose significative avec un seuil à 0,5 et 76 % pour le diagnostic de cirrhose avec un seuil à 1	-91 % pour le diagnostic de fibrose significati-ve avec un seuil à 1,5 et 71 % pour le diagnostic de cirrhose avec un seuil à 2	-80 % pour le diagnostic de fibrose significati-ve avec un seuil à 0,5 et 94 % pour le diagnostic de cirrhose avec un seuil à 1	- 77 % pour le diagnostic de fibrose significative avec un seuil à 1,5 et 50 % avec un seuil à 2 pour le diagnostic de cirrhose	-AUROC à 0,76 et 0,82 pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose		-biopsies de plus de 15 mm -test de référence : biopsie -différents scores

Ces résultats ne modifient pas les conclusions du rapport.

Fibroindex :

1,738 – 0,064 (plaquettes en $10^4/mm^3$) + 0,005 (ASAT en U/l) + 0,463 (gammaglobulines en g/dl)

Etude	Effectif	Objectif	Populat ion	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Koda <i>et al.</i> , 2007 (51)	360 patients ayant une hépatite C chronique, naïfs à la 1 ^{er} e PBH dont 240 dans le groupe test (7,8 % F0, 41,4 % F1, 19,4 % F2 et 31,4 % F3) et 120 dans le groupe validation (8,3 % F0, 41,7 % F1, 19,2 % F2 et 30,8 % F3) et 42 patients F4 -30 patients biopsiés avant et après traitement	Analyse des performances diagnostiques du Fibroindex pour le diagnostic de fibrose significative	Patients F4 exclus dans le groupe test	-34,1 pour le diagnostic de F2-3 si APRI $\geq 0,85$, 26 pour le diagnostic de F0-1 si Forns $\leq 4,5$ et 40,2 pour le diagnostic de F0-1 si Fibroindex $\leq 1,25$	-95 pour le diagnostic de F2-3 si APRI $\geq 0,85$, 97 pour le diagnostic de F0-1 si Forns $\leq 4,5$ et 94 pour le diagnostic de F0-1 si Fibroindex $\leq 1,25$	-58 pour le diagnostic de F2-3 si APRI $\geq 0,85$, 58 pour le diagnostic de F0-1 si Forns $\leq 4,5$, et 62 pour le diagnostic de F0-1 si Fibroindex $\leq 1,25$	-89 pour le diagnostic de F2-3 si APRI $\geq 0,85$, 91 pour le diagnostic de F0-1 si Forns $\leq 4,5$, 87 pour le diagnostic de F0-1 si Fibroindex $\leq 1,25$	-AUROC (F2-3) = 0,79 pour l'APRI et le Forns et 0,83 pour le Fibroindex et l'AUROC (F3) = 0,8, 0,77 et 0,82, respectivement dans le groupe test -AUROC (F2-3) = 0,78 pour l'APRI et le Forns et 0,83 pour le Fibroindex et l'AUROC (F3) = 0,77, 0,76 et 0,81, respectivement dans le groupe validation sans les F4 -AUROC (F2-4) = 0,82 pour l'APRI, 0,84 pour le Forns et 0,86 pour le Fibroindex et l'AUROC (F3) = 0,81, 0,83 et 0,85, respectivement dans le groupe validation quand les patients ayant une cirrhose histologique sont inclus -évite la biopsie à 35 % des patients	- <u>étude prospective ou rétrospective ?</u> -patients consécutifs -test de référence = biopsie (score Métavir) -taille de la biopsie = $17,7 \pm 4,9$ mm, toutes ≥ 10 mm -intervalle entre le test et la biopsie < 3 jours - <u>biais : exclusion des patients ayant une cirrhose à la biopsie et non suspectée auparavant</u> -seuils de l'APRI à 0,36 et 0,85 -seuils du Forns à 4,5 et 8,7 -seuils du Fibroindex à 1,25 et 2,25 - % de biopsies évitées : 30,4 % avec APRI, 25 % avec Forns et 38 % avec Fibroindex

Les résultats de cette étude sont biaisés par le fait que les patients ayant une cirrhose sont exclus.

Rapport ASAT/numération des plaquettes, score de Forns, ASAT/ALAT, Fibrotest® et Fibroindex (plaquettes, ASAT, gamma globulines)

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Sebastiani <i>et al.</i> , 2008 (40)	-80 patients ayant une hépatite C chronique à transaminases normales (à 2 reprises à 6 mois d'intervalle) dont 15 % F0, 45 % F1, 27,5 % F2, 8,7 % F3 et 3,8 % F4 -et 164 avec des transaminases élevées (3 % F0, 26,8 % F1, 42,7 % F2, 14,7 % F3 et 12,8 % F4)	Analyse des performances diagnostiques de ASAT /plaquet-tes, Forns, ASAT/ALAT, Fibrotest et Fibroindex (plaquettes, ASAT, gamma globulines) pour le diagnostic de fibrose significative	-41 % et 68 % avec le Fibroindex et un seuil à 1,25 chez les NALT et EALT -36 % et 79 % avec l'APRI et un seuil à 0,5 -57 % et 85 % avec le Forns et un seuil à 4,2 -67 % et 82 % avec Fibrotest et un seuil à 0,49 -12 % et 43 % avec l'AAR et un seuil à 1	-100 % avec le Fibroindex et un seuil à 2,25 chez les NALT et EALT -100 % avec l'APRI et un seuil à 1,5 -100 % et 98 % avec le Forns et un seuil à 6,9 -85 % et 72 % avec Fibrotest et un seuil à 0,49 -87 % et 58 % avec l'AAR et un seuil à 1	-43 % et 47 % avec le Fibroindex et un seuil à 1,25 chez les NALT et EALT -42 % et 54 % avec l'APRI et un seuil à 0,5 -47 % et 48 % avec le Forns et un seuil à 4,2 -61 % et 64 % avec Fibrotest et un seuil à 0,49 -30 % et 35 % avec l'AAR et un seuil à 1	-100 % avec le Fibroindex et un seuil à 2,25 chez les NALT et EALT -100 % avec l'APRI et un seuil à 1,5 -100 % et 96 % avec le Forns et un seuil à 6,9 -87 % avec Fibrotest et un seuil à 0,49 -70 % et 67 % avec l'AAR et un seuil à 1	-AUROC chez les NALT/EALT à 0,58/0,74 avec le Fibroindex, 0,69 et 0,75 avec l'APRI, 0,6/0,76 avec le Forns, 0,7/0,79 avec le fibrotest et 0,51/0,54 avec l'AAR	-étude prospective ou rétrospective ? -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille de la biopsie > 15 mm -délai < 1 jour -score Métavir

Cette étude est valable sur le plan statistique mais les performances des tests sont insuffisantes.

Fibroindex, AAR et APRI

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Dinesen <i>et al.</i> , 2008 (45)	96 patients dont 9,3 % F1, 31,2 % F2, 31,2 % F3, 28,1% F4	Analyse des performances diagnostiques du test à la méthacétine-C ¹³ , Fibroindex, APRI, AAR pour le diagnostic de fibrose sévère (F3-4) et de cirrhose (F4)	-toutes les cirrhoses Child A sauf 2	-pour le diagnostic de cirrhose, 92,6 % avec le test à la méthacétine, 70,4 % avec le Fibroindex, 66,7 % avec l'APRI et 63 % avec l'AAR -pour le diagnostic de fibrose sévère, 75,4 % avec le test à la méthacétine, 66,7 % avec le Fibroindex, 64,9 % avec l'APRI et 70,2 % avec l'AAR	-pour le diagnostic de cirrhose, 84,1 % avec le test à la méthacétine, 91,3 % avec le Fibroindex, 75,4 % avec l'APRI et 59,4 % avec l'AAR -pour le diagnostic de fibrose sévère, 79,5 % avec le test à la méthacétine, 84,6 % avec le Fibroindex, 84,6 % avec l'APRI et 48,7 % avec l'AAR	-pour le diagnostic de cirrhose, 96,7 % avec le test à la méthacétine, 88,7 % avec le Fibroindex, 85,3 % avec l'APRI et 80,4 % avec l'AAR -pour le diagnostic de fibrose sévère, 68,9 % avec le test à la méthacétine, 63,5 % avec le Fibroindex, 62,3 % avec l'APRI et 52,8 % avec l'AAR	-pour le diagnostic de cirrhose, 69,4 % avec le test à la méthacétine, 76 % avec le Fibroindex, 51,4 % avec l'APRI et 37,8 % avec l'AAR -pour le diagnostic de fibrose sévère, 84,3 % avec le test à la méthacétine, 86,4 % avec le Fibroindex, 86,1 % avec l'APRI et 66,7 % avec l'AAR	-pour le diagnostic de cirrhose, 0,958 avec le test à la méthacétine, 0,845 avec le Fibroindex, 0,799 avec l'APRI et 0,688 avec l'AAR -pour le diagnostic de cirrhose, 0,827 avec le test à la méthacétine, 0,804 avec le Fibroindex, 0,779 avec l'APRI et 0,561 avec l'AAR -discordances avec la PBH pour < le diagnostic de fibrose sévère dans 11 %, 21 %, 29 % et 37,6 % de ces cas respectivement	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille de la biopsie non précisée -délai bref mais pas précisé -score de Batts-Ludwig -seuils du test à la méthacétine à 14,6 % ^o , du Fibroindex à 1,82, de l'APRI à 1, de l'AAR à 1 pour le diagnostic de cirrhose -seuils du test à la méthacétine à 21 % ^o , du Fibroindex à 1,35, de l'APRI à 0,75, de l'AAR à 0,85 pour le diagnostic de fibrose sévère

Cette étude n'est pas satisfaisante sur le plan méthodologique car la taille de la biopsie et le délai entre le test et la PBH ne sont précisés. La reproductibilité de ces tests n'est pas prouvée, avec toujours le problème technique de la standardisation du dosage des transaminases.

Numération des plaquettes, AAR, score de Pohl, APRI et score de Lok

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Cheung <i>et al.</i> , 2008 (35)	-490 patients de 24 centres, traités ou non dont 11 % de F0, 24 % F1, 28 % F2, 24 % F3 et 13 % F4	Analyser les performances diagnostiques du taux de plaquettes, de ASAT/ALAT, du score de Pohl, de l'APRI et du score de Lok pour le diagnostic de fibrose significative (F2-4) et de fibrose sévère (F3-4) au cours de l'hépatite C chronique	-pour le diagnostic de F2-F4, 0,276 avec le taux de plaquettes à 150 000, 0,046 avec le taux de plaquettes à 10 000, 0,201 avec l'AAR et un seuil à 1, 0,065 avec le score de Pohl, 0,567 avec l'APRI et un seuil à 1 -pour le diagnostic de cirrhose, 0,385 avec le taux de plaquettes à 150 000, 0,075 avec le taux de plaquettes à 10 000, 0,214 avec l'AAR et un seuil à 1, 0,091 avec le score de Pohl, 0,396 avec l'APRI et un seuil à 1, 0,931 avec le Lok et un seuil à 0,2	-pour le diagnostic de F2-F4, 0,916 avec le taux de plaquettes à 150 000, 0,994 avec le taux de plaquettes à 10 000, 0,820 avec l'AAR et un seuil à 1, 0,982 avec le score de Pohl, 0,958 avec l'APRI et un seuil à 1,5 -pour le diagnostic de cirrhose, 0,898 avec le taux de plaquettes à 150 000, 0,993 avec le taux de plaquettes à 10 000, 0,819 avec l'AAR et un seuil à 1, 0,977 avec le score de Pohl, 0,960 avec l'APRI et un seuil à 2, 0,832 avec le Lok et un seuil à 0,2	-pour le diagnostic de F2-F4, 0,395 avec le taux de plaquettes à 150 000, 0,350 avec le taux de plaquettes à 10 000, 0,347 avec l'AAR et un seuil à 1, 0,352 avec le score de Pohl, 0,4 avec l'APRI et un seuil à 1,5 -pour le diagnostic de cirrhose, 0,703 avec le taux de plaquettes à 150 000, 0,635 avec le taux de plaquettes à 10 000, 0,628 avec l'AAR et un seuil à 1, 0,635 avec le score de Pohl, 0,667 avec l'APRI et un seuil à 2, 0,879 avec le Lok et un seuil à 0,2	-pour le diagnostic de F2-F4, 0,864 avec le taux de plaquettes à 150 000, 0,938 avec le taux de plaquettes à 10 000, 0,684 avec l'AAR et un seuil à 1, 0,875 avec le score de Pohl, 0,922 avec l'APRI et un seuil à 1,5 -pour le diagnostic de cirrhose, 0,699 avec le taux de plaquettes à 150 000, 0,875 avec le taux de plaquettes à 10 000, 0,421 avec l'AAR et un seuil à 1, 0,708 avec le score de Pohl, 0,778 avec l'APRI et un seuil à 2, 0,651 avec le Lok et un seuil à 0,2	-pour le diagnostic de fibrose sévère, AUROC du taux de plaquettes avec un seuil à 100 000 à 0,534, à 150 000 à 0,641, de l'AAR à 0,524, du score de Pohl à 0,572, du score de Lok à 0,693, de l'APRI à 0,765 -pour le diagnostic de F2-F4, AUROC du taux de plaquettes avec un seuil à 100 000 à 0,52, à 150 000 à 0,596, de l'AAR à 0,537, du score de Pohl à 0,524, de l'APRI à 0,691	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille des biopsies et délai entre les tests et la biopsie non précisés -score de Batts-Ludwig

Cette étude n'est pas méthodologiquement satisfaisante car la taille des biopsies et le délai entre le test et la biopsie ne sont pas précisés. L'absence de standardisation du dosage des transaminases pose un problème technique.

Score d'Alsatie, score incluant une variable clinique (présence ou absence d'un diabète) et 4 critères biologiques (plaquettes, ASAT, INR, bilirubine).

Etude	Alsatie <i>et al.</i> , 2007 (46)				
Effectif	286 patients avec une hépatite C chronique non traitée, dont 190 dans le groupe test et 96 dans le groupe validation				
Prévalence	F0 28 %	F1 31 %	F2 11 %	F3 13 %	F4 17 %
Objectif	Analyser les performances diagnostiques d'un score basé sur le diabète (0 si -, 2 si +), les plaquettes < 150 000/mm ³ (2 si +), les ASAT ≥ 65 U/l (1 si +), l'INR ≥ 1,1 (1 si +) et la bilirubine ≥ 0,85mg/dl (1 si +)				
Population	Hépatite C chronique sans cirrhose évidente avant la biopsie 34 % de consommateurs d'alcool > 100 g/j ; 3 % entre 50 et 100 g/j et 51 % non consommateurs d'alcool				
Sensibilité	0,37				
Spécificité	0,99				
Autres résultats	- AUROC = 0,79 et 0,75 - dans le groupe test [190], 40 % avaient un score faible dont 9 % avec des lésions de fibrose élevées à la biopsie (F3-4) ; 47 % avaient un score intermédiaire dont 34 % des lésions de fibrose élevées ; 13 % dont 92 % des lésions de fibrose élevées à la biopsie - dans le groupe validation, 39 % avaient un score à 0 dont 11 % avec un score histologique à 3 ou 4 ; 50 % avaient un score intermédiaire dont 28 % des lésions de fibrose sévère et 11 % avaient un score élevé dont 90 % de lésions de fibrose à 3 ou 4 à la biopsie				
Remarques	- étude rétrospective - patients consécutifs - test de référence : biopsie hépatique (score Métavir) - taille de la biopsie ≥ 15 mm - intervalle entre le test et la biopsie < 1 jour - risque faible si score à 0, risque intermédiaire si entre 1 et 3 et risque élevé si ≥ 4				

Le critère de jugement de l'étude était l'AUROC pour le diagnostic de fibrose sévère (F3 et F4).

Si les critères méthodologiques de cette étude sont satisfaisants, ce score ne peut cependant être validé car :

- il s'agit de la seule étude analysant les performances diagnostiques de ce score ;
- les AUROC sont inférieures à 0,8 et la sensibilité est faible (0,37) ;
- l'utilisation de l'INR est associée à un biais de reproductibilité ;
- les résultats ne sont pas extrapolables aux patients ayant une hépatite C chronique isolée sans consommation d'alcool (biais de recrutement).

Fib-4

Étude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Vallet-Pichard <i>et al.</i> , 2007 (49)	847 patients	Performances diagnostiques du Fib-4 pour le diagnostic de fibrose significative (F4-6 en Ishak et F3-4 en Métavir) et de cirrhose (F5-6 et F4, respectivement)	Hépatite C chronique	-37,6 % pour fibrose significative si > 3,25 - 74,3 % pour fibrose significative si Fib-4 < 1,45 - 80,4 % pour fibrose significative si Fib-4 > 1,45	-98,2 % pour fibrose significative si Fib-4 > 3,25 -80,1 % si Fib-4 < 1,45	-94,7 % pour fibrose significative si Fib-4 < 1,45	82,1 % pour fibrose significative si Fib-4 > 3,25	- AUROC = 0,85 pour le diagnostic de fibrose significative - AUROC = 0,91 pour le diagnostic de cirrhose - VD = 69,2 % pour le diagnostic de fibrose significative si les valeurs < 1,45 ou > 3,25 - concordance avec le Fibrotest® = 0,537 (p < 0,01) c'est à dire dans 92,1 % des cas quand = 1,45 (824 Fibrotests® faits chez 595 patients) et dans 70,4 % des cas quand > 3,25 pour le diagnostic de fibrose significative	- étude rétrospective - patients consécutifs - taille de la PBH non précisée - PBH et Fib-4 réalisés le même jour

Fib-4

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Kurosaki et Izumi, 2008 (47)	1 405 patients japonais ayant une hépatite C chronique dont 1,6 % F0, 44,8 % F1, 29,5 % F2, 20,2 % F3, 3,9 % F4	Analyse des performances diagnostiques du Fib-4 dans une série de patients plus jeunes que dans les 2 études <i>princeps</i> (Vallet-Pichard <i>et al.</i> et Sterling <i>et al.</i>) : âge moyen de 55 ± 12 ans vs 44 et 40 ans, respectivement dans les 2 autres études	NR	NR	NR	NR	-53 % des patients avaient un fib-4 < 1,45 ou > 3,25 -tous âges confondus, VD pour fib-4 < 1,45 = 94 % et VD pour fib-4 > 3,25 = 67 % -si âge ≤ 50 ans, 64 % de patients classés avec VD à 94 % si fib-4 < 1,45 et 68 % si fib-4 > 3,25, c'est à dire VD globale à 90 % -si âge entre 51 et 60, VD à 94 % si fib-4 < 1,45 et 48 % si fib-4 > 3,25, c'est à dire VD globale à 56 % -si âge > 60 ans, VD à 56 % si fib-4 < 1,45 et 100 % si fib-4 > 3,25, c'est à dire VD globale à 51 % -% de patients ayant un fib-4 > 3,25 = 6 % avant 50 ans, 34 % entre 51 et 60 ans, et 53 % après 60 ans	-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score Métavir -délai ? -taille de la PBH ? (lettre) -remarque : 24,1 % F3-4 ici vs 17,2 et 20,7 % dans les 2 autres études, respectivement

Ce test n'est peut-être pas applicable à tous les patients et il faut interpréter les résultats avec précaution après l'âge de 50 ans. La fibrose augmente aussi en fonction de l'âge et les transaminases ont tendance à diminuer pour le même degré de fibrose avec l'âge. Les différences pourraient aussi être expliquées par la différence de distribution de la cirrhose dans la cohorte japonaise en fonction du groupe d'âge.

APRI, score de Forns, Fibroindex et Fibrotest®

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Adler <i>et al.</i> , 2008 (48)	-283 patients dont 152 hépatites C chroniques, 16 hépatites B chroniques, 54 MAF, 38 NAFLD, 23 autres -chez les patients VHC, 77 % de fibrose significative, 23 % de fibrose sévère et 12 % de cirrhose -dans la population globale, 77 %, 34 % et 21 %	Analyser les performances diagnostiques d'APRI, du Forns, du Fibroindex, du Fibrotest pour le diagnostic de fibrose significative (F2-4 en Métavir et S2-4 en score de Brunt), de fibrose sévère (F3-4 et S3-4) et de cirrhose (F4 et S4)					-pour le diagnostic de fibrose significative, AUROC chez les patients ayant une hépatite C chronique/population globale : 0,79/0,8 pour le fibrotest, 0,79/0,79 pour le fib-4, 0,75/0,76 pour le Forns, 0,74/0,74 pour l'APRI, 0,69/0,72 pour le fibroindex -pour le diagnostic de fibrose sévère : 0,90/0,86 pour le fibrotest, 0,90/0,87 pour le fib-4, 0,90/0,83 pour le Forns, 0,89/0,82 pour l'APRI, 0,87/0,80 pour le fibroindex -pour le diagnostic de cirrhose : 0,92/0,89 pour le fibrotest, 0,92/0,88 pour le fib-4, 0,89/0,84 pour le Forns, 0,91/0,81 pour l'APRI, 0,91/0,81 pour le fibroindex	LETTRE -étude prospective, rétrospective ? -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie -scores Métavir et de Brunt -taille de la biopsie et intervalle entre la biopsie et le test de référence ?

Trop peu de détails sont disponibles sur la méthodologie de cette étude car elle est publiée sous forme de lettre.

ASAT/ALAT, index âge-plaquettes, score de Forns, score de Bonacini et APRI

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Fabris <i>et al.</i> , 2006 (44)	40 patients ayant eu 2 biopsies à 78,5 mois en médiane pour une hépatite C chronique	Analyse des performances diagnostiques de ASAT/ALAT, de l'index âge-plaquettes, de l'APRI, du score de Forns, du score de Bonacini pour le diagnostic d'un score de fibrose en Ishak > 2	-10 consommateurs plus de 20 g/j à la 1 ^{ère} PBH et tous ont arrêté leur consommation à la 2 ^e	-100 % chez les 30 non buveurs, et 55 % chez les 40 patients avec un seuil à 0,4	-83 % et 81 %	-100 % et 83 %	-44 % et 55 %	- chez les 40 patients et chez les 30 non buveurs, respectivement, AUROC = 0,513 et 0,673 pour le Bonacini, 0,522 et 0,697 pour ASAT/ALAT, 0,536 et 0,644 pour le score âge-plaquettes, 0,564 et 0,683 pour le Forns, 0,639 et 0,808 pour l'APRI -index de Youden = 0,81 chez les 30 non buveurs et 0,37 chez les 40 patients	-étude prospective ? -patients consécutifs -test de référence : biopsie (score d'Ishak) -taille de la biopsie = 7 espaces portes en médiane (4 à 12) -intervalle entre la biopsie et le test < 1 jour -19 détériorations histologiques (au moins 1 point de fibrose) -conclusion : la consommation d'alcool peut diminuer les performances diagnostiques de l'APRI -seuil considéré de l'APRI = 0,4

Cette étude est statistiquement satisfaisante mais les performances diagnostiques plus faibles que dans les autres études confirment que l'existence d'une comorbidité peut fausser l'interprétation des résultats de ces tests.

Score Virahep-C : score = $1 / [\exp(-y) + 1]$

Avec $y = -5,17 + 0,2 \text{ race}$ (0 si afro américain et 1 si caucasien américain) + $0,07 \text{ âge}$ (années) + $1,19 \ln(\text{ASAT en U/l}) - 1,76 \ln(\text{Phosphatases alcalines en U/l})$

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Fontana <i>et al.</i> , 2006 (50)	-399 patients ayant une hépatite C chronique de génotype 1, non répondeurs, dans le groupe test dont 205 caucasiens américains et 194 afro américains -461 patients naïfs dans le groupe validation -38,5 % et 34,5 % Ishak 3-6, respectivement	Analyser les performances diagnostiques de Virahep-C pour le diagnostic de fibrose significative (≥ 3 en Ishak)	-35 % de fibrose significative chez les afro américains et 39 % chez les caucasiens américains -plaquettes $> 75\ 000/\text{mm}^3$ chez tous	90 % et 51 % pour des seuils à 0,22 et 0,55	90 % et 65 %	76 % et 85 %	53 % et 81 %	-AUROC = 0,837 dans le groupe test et 0,851 dans le groupe validation pour le Virahep-C -AUROC dans le groupe test = 0,777 et 0,83 pour l'APRI, 0,745 et 0,722 pour le score AP, 0,724 pour le CDS, 0,576 et 0,556 pour l'AAR -VD à 90 % avec un seuil à 0,22 et 75 % avec un seuil à 0,55 -pas de différence significative entre les afro et les caucasiens américains	- <u>étude rétrospective</u> -patients non consécutifs -test de référence = biopsie interprétée grâce au score d'Ishak -intervalle entre le test de référence et Virahep-C < 241 jours (médiane à 103 et 66 jours) -taille de la biopsie : 61 % et 55 % ≤ 15 mm, 28 % et 31 % entre 15 et 25 mm, 11 % et 14 % > 25 mm ; 30 % et 28 % ≤ 10 espaces portes, 39 % et 38 % entre 11 et 20, 31 % et 34 % > 20 espaces portes. -seuil à 0,22 et 0,55 (37 % des patients ont un score entre 0,22 et 0,55)

Cette étude présente des caractéristiques méthodologiques non satisfaisantes et les résultats ne sont pas extrapolables à la population française en raison de la sélection de patients afro et caucasiens américains.

Score de Metwally : établi à partir de la numération des plaquettes, de l'albuminémie et des ASAT : score total de 0 à 9

- plaquettes : 0 si ≥ 184 , 1 si entre 150 et 184, 2 si entre 125 et 150, 3 si entre 100 et 125 et 4 si $< 100 \times 10^9/\text{mm}^3$
- albuminémie : 0 si $\geq 3,5$, 1 si entre 3 et 3,5 et 2 si < 3 g/dl
- ASAT : 0 si ≤ 31 , 1 si entre 31 et 93, 2 si entre 93 et 248 et 3 si > 248 U/l

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Metwally <i>et al.</i> , 2007 (52)	199 patients dont 20 % de F4, 10 % F3, 44 % F2 -3,5 % d'ascite, 21,6 % de splénomégalie	Analyse des performances diagnostiques d'un score à partir des plaquettes, des ASAT et de l'albumine pour le diagnostic de fibrose sévère (stades 3 et 4)	-Naïfs	-87	-99	-95	-94	-AUROC = 0,88	-étude prospective ? -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie (score de fibrose de 0 à 4) -taille de la biopsie ? -intervalle entre la biopsie et le test < 3 mois -seuils à 2 et 4

Si les performances diagnostiques de ce score semblent intéressantes au premier abord, les résultats de cette étude sont biaisés par le fait que les patients ayant une ascite, c'est à dire une cirrhose évidente n'ont pas été exclus ; ils ne sont donc pas utilisables pour la population habituellement explorée (puisque la présence d'une ascite suffit à définir la cirrhose). De plus, cette étude n'est méthodologiquement pas satisfaisante.

Ratio ASAT/ALAT, APRI, GGT et acide hyaluronique

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Parise <i>et al.</i> , 2006 (53)	206 patients dont 58 % F0-1, 21 % F4, 21 % F2/3	Analyse des performances diagnostiques de l'acide hyaluronique, du ratio ASAT/ALAT, de l'APRI et des GGT pour le diagnostic de fibrose significative (F2-4) et de cirrhose (F4)	-pour le diagnostic de F2-4, dans le même ordre, 85, 85, 76, 52 -pour le diagnostic de cirrhose, 91, 73, 61 et 36	-pour le diagnostic de F2-4, dans le même ordre 71, 66, 55, 61 -pour le diagnostic de cirrhose, 81, 81, 58, 82	NR	NR	-AUROC (F2-4) de l'acide hyaluronique à 0,879, de l'APRI à 0,824, des GGT à 0,704 et du ratio ASAT/ALT à 0,8 -AUROC (F4) de l'acide hyaluronique à 0,908, de l'APRI à 0,837, des GGT à 0,669, du ratio ASAT/ALAT à 0,651	-étude prospective ou rétrospective -patients consécutifs ou non ? -taille de la PBH ? -test de référence : biopsie (score de Ludwig) -intervalle entre le test et la biopsie > 3 mois -acide hyaluronique en ELISA -seuils pour le diagnostic de F2-4, dans le même ordre 34,2 ; 0,7 ; 1,5 fois la normale supérieure, et 0,8 -seuils pour le diagnostic de cirrhose : 78,6 ; 1,5 ; 2 ; 1

Cette étude ne présente pas les caractéristiques méthodologiques requises.

Scores composites de tests usuels et non usuels (mais accessibles en routine)

Acide hyaluronique

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Khan <i>et al.</i> , 2007 (128)	-100 patients dont 83 hépatites C et 17 hépatites B chroniques et 50 volontaires sains -parmi les patients avec hépatites chroniques, 21 F0, 38 F1, 26 F3 et 15 F4	Analyse des performances diagnostiques de l'AH pour le diagnostic de fibrose sévère (F3-4) au cours des hépatites B et C chroniques	-78,4 %	-80,9 %	-50 %	-93,9 %	NR	-étude prospective ou rétrospective ? -patients consécutifs ou non ? -test de référence : biopsie hépatique -score de Knodell -pas de précision sur la taille de la biopsie et le délai entre le test et la biopsie -seuil à 60 mg/l

Les caractéristiques méthodologiques de l'étude ne sont pas satisfaisantes.

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Yilmaz <i>et al.</i> , 2007 (129)	98 sujets dont 42 hépatites chroniques et 28 cirrhoses d'origine virale (dont 12 % sans fibrose et 88 % avec des lésions de fibrose) et 28 sujets sains	Analyse des performances diagnostiques de l'AH pour le diagnostic de fibrose minime à la cirrhose et de cirrhose au cours des hépatites virales chroniques	-88 % hépatites B chroniques et 12 % hépatites chroniques C -chez les patients cirrhotiques, 10 % Child A, 36 % B et 54 % C	-65 % avec l'AH et un seuil à 63 ng/ml pour le diagnostic de fibrose, 90 si seuil à 154 pour le diagnostic de cirrhose	-100 % avec l'AH et un seuil à 63 ng/ml pour le diagnostic de fibrose et 100 % avec l'AH et un seuil à 154 ng/ml pour le diagnostic de cirrhose	-90 % avec l'AH et un seuil à 154 pour le diagnostic de cirrhose -56 % pour le diagnostic de fibrose avec un seuil à 63	-100 % pour le diagnostic de cirrhose avec l'AH et un seuil à 154 -100 % pour le diagnostic de fibrose avec un seuil à 63	-AUROC pour le diagnostic de fibrose = 0,75 et 1 pour le diagnostic de cirrhose		prospective non précisé -patients consécutifs non précisé -test de référence : biopsie hépatique -score d'Ishak -pas de précision sur la taille de la biopsie hépatique, sur le délai entre le test et la biopsie

Les caractéristiques méthodologiques de cette étude sont insuffisantes.

Score d'Attallah = 1,63 + 0,001 AH (µg/l) + 0,02 N-acétyl β D-glucosaminidase (µmole/ml/mn) + 0,015 AH glucuronique (µg/dl) + 0,006 glucosamine (µg/dl) + 0,04 ASAT/ALAT

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Attallah <i>et al.</i> , 2006 (64)	153 dont 57 cirrhotiques et 96 non cirrhotiques	Identifier un score non invasif de fibrose au cours de l'hépatite C chronique	Hépatite C chronique	-95 %	-97 %	97 %	95 %	-96 % de bien classés -AUROC pour le diagnostic de cirrhose = 0,78	- <u>étude prospective ou rétrospective ?</u> - <u>patient consécutifs ou non ?</u> - <u>test de référence : biopsie</u> - <u>taille de la biopsie ?</u> -score : cirrhose ou non cirrhose - <u>intervalle entre le test et la biopsie ?</u> -seuil à 2,5

Cette étude n'a pas les caractéristiques méthodologiques requises pour être retenue.

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Brown <i>et al.</i> , 2007 (65)	-147 hépatites C chroniques (dont 60,5 % Ishak F0-1 et 39,5 % F5-6) -77 MAF ou NAFLD -34 donneurs de sang	Etudier la relation entre le complexe MBL/MASP-1	NR	NR	NR	NR	-corrélation entre le complexe et la fibrose : p = 0,003 chez les patients ayant une hépatopathie	- <u>étude rétrospective</u> - <u>patients non consécutifs</u> -test de référence : biopsie (Ishak) - <u>taille de la biopsie ?</u> -intervalle entre le test et la biopsie < 6 mois

Cette étude n'est pas méthodologiquement satisfaisante.

Fibrospect II

Établi à partir des dosages de l'AH, du TIMP1 et de l'A2MG

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Christensen <i>et al.</i> , 2006 (66)	142 patients dont 19 % F0, 14 % F1, 29 % F2, 15 % F3, 5 % F4, 7 % F5, 11 % F6 (38 % fibrose significative en Ishak et 37 % en Knodell)	Analyser les performances du Fibrospect II pour le diagnostic de fibrose significative (Ishak F3-6) au cours de l'hépatite C chronique	Dans une cohorte de 223 patients biopsiés pour une étude de cohorte chez des indiens et des natifs d'Alaska	-93 % pour F2-4	-87 pour F2-4	-94 pour F2-4	-74 pour F2-4	-VD = 76 -AUROC = 0,858 avec le score d'Ishak et 0,874 avec le score de Knodell -permet d'éviter 44 % des biopsies -20 % de discordance quand PBH de plus de 20 mm et 39 % si biopsie < 20 mm	-étude rétrospective -patients non consécutifs -intervalle entre le test et la biopsie < 6 mois (médiane à 1 jour ou plus) -taille de la biopsie > 2 cm chez 33, <u>chez les autres ?</u> -test de référence : biopsie (Métavir et Knodell) -cut-off à 0,42 et 0,8

Cette étude n'est pas méthodologiquement satisfaisante, d'autant plus que la population n'est pas comparable à la population française.

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Mehta <i>et al.</i> , 2008 (67)	132 patients dont 24 % de cirrhotiques (distribution des scores de fibrose pas claire dans l'article)	Analyse des performances diagnostiques de l'acide hyaluronique et du Fibrospect au cours de l'hépatite C chronique	-13 % de patients naïfs	NR	NR	-61 % pour différencier F0-1/F2-6 -86 % pour différencier F0-3/F4-6 -78 % pour différencier F2-4/F5-6	-85 % pour différencier F0-1/F2-6 -87 % pour différencier F0-3/F4-6 -83 % pour différencier F2-4/F5-6	-AUROC à 0,76 et 0,66 pour différencier les stades F0-1 et les stades F2-3, avec l'acide hyaluronique et le Fibrospect II, respectivement -AUROC à 0,82 pour différencier F0-1/F2-6, à 0,92 pour différencier F0-3/F4-6 et à 0,83 pour différencier F2-4/F5-6 avec le Fibrospect II	-étude rétrospective -test de référence : biopsie hépatique -score d'Ishak -patients consécutifs -délai entre la biopsie et le test < 6 mois -taille de la biopsie d'au moins 15 mm et 5 espaces portes -seuil du Fibrospect II à 0,82, 0,92 et 0,83 respectivement

Cette étude ne fournit pas les valeurs de sensibilité et de spécificité (non renseigné).

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Patel <i>et al.</i> , 2008 (68)	252 patients ayant une hépatite C chronique dont 77 % F2-4	Analyse des performances diagnostiques du Fibrospect II pour le diagnostic de fibrose significative par rapport à l'analyse morphométrique et au score Métavir (F2-4) au cours de l'hépatite C chronique	-50 transplantés hépatiques (20 %) dont 78 % F2-4 et 2% VIH	-70,6 % à 81% -83,5 % en cas de concordance de la lecture anatomopathologique -75 % et 71,8 % chez les transplantés hépatiques et 81,8 % en cas de concordance	-62,2 % et 65,5 % -66,7 % en cas de concordance des lectures anatomopathologiques -42,9 % et 54,5 % chez les transplantés hépatiques (50 % en cas de concordance)	-91 %	-53 %	-AUROC du Fibrospect II et de l'analyse morphométrique = 0,823 et 0,728 en cas de concordance des lectures anatomopathologiques (entre 0,757 et 0,776 globalement pour le Fibrospect II) -VD du Fibrospect II = 80,2 % (56 % et 68 % chez les transplantés hépatiques et 73 % en cas de concordance) -43 % de concordance interobservateur (dont 30 % F2-4)	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille = 1,95 ± 0,87 cm, et tous plus de 6 espaces portes -analyse morphométrique et score Métavir -délai < 1 mois -1 lecture sur site et 1 lecture centralisée -seuils ?

La population incluse dans cette étude est hétérogène car elle comporte 20 % de transplantés hépatiques et quelques coinfectés. Les seuils utilisés ne sont pas précisés (AUROC faibles).

Dosages spécifiques (protéines de la matrice)

Collagène IV, PIIIP et collagène 7S IV

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Takeda <i>et al.</i> , 2006 (69)	-217 hépatites C chroniques -50 patients contrôles (30 volontaires sains et 20 patients sans hépatopathie) - 25 répondeurs à long terme biopsiés avant le traitement	Corrélation entre l'élastométrie (le collagène IV, le PIIIP, le collagène 7S IV) et les lésions de fibrose à la biopsie hépatique	NR	NR	NR	NR	- corrélation entre l'élastométrie et l'acide hyaluronique (0,475), le collagène IV (0,581), le PIIIP (0,233), le collagène 7S IV (0,581)	- <u>étude prospective ?</u> -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie hépatique (score de Desmet) - <u>taille de la biopsie ?</u> -délai entre la biopsie et le test < 6 mois

Il s'agit d'une étude exploratoire, analysant une population non adaptée à la question posée et avec des caractéristiques méthodologiques non satisfaisantes ; de plus, la reproductibilité de ces dosages n'est pas prouvée et leur accessibilité difficile.

Leptine

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Myers <i>et al.</i> , 2007 (71)	62 patients ayant une hépatite C chronique dont 5 % F4, 45 % de F2-4 et 13 % ayant une stéatose d'au moins 30 %	Analyse des performances diagnostiques de la leptine dans le diagnostic de fibrose (F2-4) ou de stéatose (> 30 %) sévère au cours de l'hépatite C chronique	-IMC moyen à 23,2 kg/m ² (17,7-35,6) et 6 % obèses	NR	NR	NR	NR	-AUROC pour le diagnostic de fibrose significative = 0,58	-étude rétrospective -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie hépatique -score Métavir -délai < 1 jour -pas de renseignement sur la taille de la biopsie

Les performances diagnostiques de ce test sont très médiocres et incomplètes. D'autre part, cette étude n'est pas méthodologiquement satisfaisante.

Fibronectine

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Attallah <i>et al.</i> , 2007 (70)	126 patients ayant une hépatite C chronique dont 12 sans fibrose et 114 avec des lésions de fibrose minimales à sévères	Analyse des performances diagnostiques de la fibronectine au cours de l'hépatite C chronique	Population égyptienne Pas de cirrhose	75 %	82%	NR	NR	-VD = 75 % -AUROC = 0,78 -corrélation entre la fibronectine et le score de fibrose = 0,401	-étude prospective ou rétrospective ? -patients consécutifs ou non ? -test de référence : biopsie hépatique -score Métavir -pas de précision sur la taille des biopsies et le délai entre le test et la biopsie

Cette étude n'est pas valable sur le plan statistique, sans valeur de VPP, VPN calculées et avec une AUROC insuffisante.

AFP

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Bruce <i>et al.</i> , 2008 (72)	-541 patients dont 89 % ont une AFP normale et 11 % élevée (7 % de façon minimale et 4 % de façon importante) -192 d'entre eux ont eu une biopsie dont 17 % avec une AFP peu élevée -33 % F3-6	Valeur diagnostique de l'AFP au cours de l'hépatite C chronique en Alaska pour le diagnostic de fibrose significative	-39 % quand AFP entre 8 et 14 et 20 % si AFP au dessus de 15	-95 % quand AFP entre 8 et 14 et 98 % si AFP au dessus de 15	-76 % quand AFP entre 8 et 14 et 71 % si AFP au dessus de 15	-78 % quand AFP entre 8 et 14 et 87 % si AFP au dessus de 15	NR	-étude rétrospective -patients non consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score de l'ishak -délai < 1 jour -taille de la biopsie ? -augmentation minimale de l'AFP si comprise entre 8 et 14 et importante au dessus de 15 UI

Cette étude n'est pas valable car les patients sont non consécutifs et la taille de la biopsie n'est pas précisée.

Scores composites comprenant des dosages spécifiques (protéines de la matrice)

Score de Leroy

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Trocme <i>et al.</i> , 2006 (74)	79 patients traités pendant 24 à 48 semaines après une biopsie hépatique réalisée dans les 6 mois précédant le traitement	-Validation du score de Leroy <i>et al.</i> sur une cohorte différente de la première et analyse longitudinale de l'évolution du score après un traitement anti viral C	-59 % RLT, 33 % RR, 39 % NR -0 % F0, 34 % F1, 33 % F2, 24 % F3, 9 % F4	NR	NR	-pour F3-4 avec un seuil à 0,2, 96 % -pour F2-4 avec un seuil à 0,2, 88 %	-pour F3-4 avec un seuil à 0,5, 100 % -pour F2-4 avec un seuil à 0,5, 89 %	-corrélation du score de Leroy au score Métavir ($r = 0,68$; $p < 0,001$) -AUROC = 0,77 pour le diagnostic de F2-4 et 0,81 pour le diagnostic de F3-4 (significativement supérieur à l'AH et au TIMP-1) -diminution significative du score chez les répondeurs et stabilité chez les non répondeurs	- <u>étude rétrospective</u> - <u>patients consécutifs ?</u> -test de référence : biopsie (Métavir) -intervalle < 1 jour - <u>taille de la PBH ?</u>

Cette étude n'est pas valable méthodologiquement. Il s'agit de la 2^e évaluation réalisée par les mêmes auteurs (AUROC (F2-4) < 0,8).

Fibrosis Discriminant Score

FDS = 0,06 TP-2,22 + 1,15 PIIP (UI/ml) + 0,163 laminine (UI/ml) + 0,001 hydroxyproline (micromol/100 ml) + 2,72 ASAT/ALAT

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Attallah <i>et al.</i> , 2007 (75)	252 patients ayant une hépatite C chronique dont 192 fibroses sévères (F3-4) et 60 fibroses faibles à moyennes (F0-2)	Analyse des performances diagnostiques du FDS (PIIP, laminine, hydroxyproline, TP, ASAT/ALAT)	-cohorte égyptienne	-76 %	-89 %	-74 %	-90 %	-82 % de bien classés pour différencier fibrose non sévère/ fibrose sévère avec un <i>cut-off</i> à -0,5 -AUROC à 0,65 pour le PIIP, 0,6 pour la laminine et 0,53 pour l'hydroxyproline -AUROC de la formule à 3 marqueurs 0,73, de celle à 4 marqueurs à 0,75 et à 5 marqueurs à 0,81	-étude prospective ? -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie hépatique -score Métavir -taille de la biopsie non précisée -meilleurs seuils à 20 micromole/100 ml, 2,8 UI/ml et 1 U/ml - <i>cut-off</i> du score à -0,5

Cette étude n'est pas satisfaisante sur le plan méthodologique.

Tests fonctionnels

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Schneider <i>et al.</i> , 2006 (76)	83 patients dont 23 % de cirrhose	Analyser les performances diagnostiques du test respiratoire à l'aminopyrine, l'écho Doppler hépatique et les marqueurs sanguins pour le diagnostic de la fibrose significative (F3-6 en Ishak)	Hépatite C chronique	-73,4 à 82,8 avec le test respiratoire en fonction du temps de la mesure -76,6 avec ASAT/plaquettes - 87,5 avec le doppler -APRI : 76,6 % si seuil à 1 pour le diagnostic de cirrhose et 80,6 % pour le diagnostic de F3-6 si seuil à 0,7 -vitesse du flux porte pour le diagnostic de cirrhose : 87,5 % avec un seuil à 12,5 cm/s	-63,2 à 68,4 en fonction des temps de mesure avec le test respiratoire -63,2 avec ASAT/plaquettes - 68,4 avec le doppler -APRI : 63,2 % pour le diagnostic de cirrhose avec un seuil à 1 et 65 % pour le diagnostic de F3-6 avec un seuil à 0,7 -vitesse du flux porte pour le diagnostic de cirrhose : 68,4 % avec un seuil à 12,5 cm/s	NR	NR	-différence significative du dosage à 30 mn entre les patients avec une fibrose 0 à 2 et les patients cirrhotiques (p< 0,05) -âge : facteur indépendant de variation de ce dosage -AUROC de l'APRI pour le diagnostic de cirrhose = 0,71 -AUROC de l'APRI pour le diagnostic de F3-6 = 0,75	-étude prospective -patients consécutifs -tests de référence : biopsie hépatique (Ishak) - <u>taille de la biopsie non précisée</u> - <u>intervalle entre les tests et la biopsie non précisé</u>

Les critères méthodologiques de cette étude ne sont pas satisfaisants ; l'accès à ces tests est difficile et leur reproductibilité n'a pas été prouvée.

Elastométrie impulsionnelle ultrasonore

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Takeda <i>et al.</i> , 2006 (69)	-217 hépatites C chroniques -50 patients contrôles (30 volontaires sains et 20 patients sans hépatopathie) - 25 répondeurs à long terme biopsiés avant le traitement	Analyse de la corrélation entre la fibrose hépatique, l'élastométrie et le collagène IV, l'acide hyaluronique, le PIIP et le collagène 7S IV	NR	NR	NR	NR	- corrélation entre l'élastométrie et l'acide hyaluronique (0,475), le collagène IV (0,581), le PIIP (0,233), le collagène 7S IV (0,581)	- <u>étude prospective ?</u> - <u>patients consécutifs ?</u> -test de référence : biopsie hépatique (score de Desmet) - <u>taille de la biopsie ?</u> -délai entre la biopsie et le test < 6 mois

Cette étude exploratoire n'est méthodologiquement pas valable et donne uniquement des résultats en termes de corrélation avec des dosages difficiles d'accès et dont la reproductibilité n'a pas été prouvée.

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Posthouwer <i>et al.</i> , 2007 (78)	124 avec des troubles de la coagulation dans le groupe test et 63 dans le groupe validation sans troubles de la coagulation dont 4 F0, 30 F1, 15 F2, 8 F3, et 6 F4	Evaluer la performance diagnostique du Fibroscan® chez des patients ayant des troubles de la coagulation contre indiquant la biopsie hépatique (hémophilie)	Cirrhose évoquées sur l'existence d'une thrombopénie, de signes cliniques ou morphologiques non exclues	-chez les patients du groupe validation, pour le diagnostic de F2-4 et de F3-4, 72 % et 71 %	-chez les patients du groupe validation, pour le diagnostic de F2-4 et de F3-4, 85 % et 90 %	-chez les patients du groupe validation, pour le diagnostic de F2-4 et de F3-4, 78 % et 92 %	-chez les patients du groupe validation, pour le diagnostic de F2-4 et de F3-4, 81 % et 67 %	-chez les patients du groupe validation, pour le diagnostic de F2-4 et de F3-4, 0,87 et 0,89	-étude prospective - <u>patients consécutifs ?</u> -test de référence : <u>biopsie chez les 63 patients sans troubles de la coagulation et rien chez les autres</u> -taille de la biopsie : 33 mm en moyenne (de 13 à 45 mm) et intervalle non précisés -seuils pour diagnostic de F2-4 et de F3-4 : 7,1 et 9,5 kPa

Cette étude n'est pas valable sur le plan méthodologique (critères de sélection de la population et de réalisation de la PBH).

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Arena <i>et al.</i> , 2008 (79)	150 patients dont 22,67 % F0, 21,33 % F1, 18,67 % F2, 18 % F3, 19,33 % F4	Analyse des performances diagnostiques de l'élastométrie au cours de l'hépatite C chronique pour le diagnostic de fibrose significative (F2-4), sévère (F3-4) et de cirrhose (F4)	-IMC < 30 -chez les patients cirrhotiques, 24 % VO et 7 % gastropathie d'HTP -aucun signe clinique de cirrhose décompensée	-83 % pour le diagnostic de fibrose significative, 91 % pour celui de fibrose sévère et 94 % pour celui de cirrhose	-82 % pour le diagnostic de fibrose significative, 94 % pour celui de fibrose sévère et 92 % pour celui de cirrhose	-79 % pour le diagnostic de fibrose significative, 95 % pour celui de fibrose sévère et 98 % pour celui de cirrhose	-83 % pour le diagnostic de fibrose significative, 89 % pour celui de fibrose sévère et 73 % pour celui de cirrhose	-AUROC pour le diagnostic de fibrose significative à 0,91, de fibrose sévère à 0,99 et de cirrhose à 0,98 -pas d'influence de la stéatose sur les performances diagnostiques de l'élastométrie -meilleur seuil pour diagnostiquer la fibrose significative à 7,8 kPa et meilleurs seuils pour l'exclure à 6 et 12 kPa -meilleur seuil pour le diagnostic de fibrose sévère à 10,8 kPa et meilleurs seuils pour l'exclure à 9 et 12 kPa -meilleur seuil pour le diagnostic de cirrhose à 14,8 kPa et meilleurs seuils pour l'exclure à 12 et 18 kPa	-étude prospective -patients consécutifs -délai entre l'élastométrie et la biopsie < 1 jour -taille de la biopsie d'au moins 11 espaces portes et 25 mm (11 exclus pour cette raison) ; en moyenne 33 ± 0,7 mm et 15 ± 3 espaces portes complets -score Métavir pour la fibrose et échelle de 0 à 3 pour la stéatose -test de référence : biopsie hépatique

Cette étude n'est pas satisfaisante sur le plan méthodologique car elle a inclus des patients ayant une cirrhose évidente (varices œsophagiennes).

Imagerie

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Liu <i>et al.</i> , 2006 (80)	79 patients naïfs : 21,5 % F0, 51,9 % F1, 17,7 % F2, 8,9 F3, 0 % F4	Analyse des performances diagnostiques de la vitesse du flux porte (PVV), de l'index de résistance de l'artère hépatique (HARI), de l'index de pulsatilité de l'artère hépatique (HAPI), de l'index de résistance de l'artère splénique (SARI), de l'index de pulsatilité de l'artère hépatique (SAPI), de l'APRI, du score âge-plaquettes et du ratio ASAT/ALAT pour le diagnostic de fibrose significative (S2-4)	Transaminases normales /3 mois pendant 1 an	-96,7 -47,6 -52,4 -85,7	-96 -100 -86,3 -62,1	-97 -99,6 -81,7 -75,8	-87 -63,3 -45 -30,2	-AUROC (S2-4) = 0,862 pour le SAPI, 0,673 pour l'APRI, 0,639 pour l'API et 0,504 pour l'AAR	-étude prospective -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie (score Métavir) -intervalle entre le test et la biopsie ? -taille de la biopsie = 19 ± 1 mm -seuils du SAPI : 0,85 et 1,1 -seuils de l'APRI : 0,5 et 1,5 -seuils de l'API : 4 et 6 -seuils de l'AAR : 0,6 et 1

Echo-Doppler

Cette étude n'est pas valable sur le plan méthodologique et la reproductibilité de ces mesures n'a pas été prouvée, confirmant l'absence d'indication de l'écho Doppler pour le diagnostic de fibrose significative.

L'évaluation de la HAS en 2006 considérait qu'il était difficile de conclure quant à la valeur diagnostique de l'échographie pour le diagnostic de fibrose, en l'absence d'études dans des populations homogènes quant à l'étiologie de l'hépatopathie (2).

Une nouvelle étude prospective évaluant les performances de l'écho Doppler pour le diagnostic de fibrose au cours de l'hépatite chronique C (81) a été identifiée depuis. Ses caractéristiques et résultats principaux sont présentés dans le tableau suivant.

TDM

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Romero-Gómez <i>et al.</i> , 2008 (84)	-34 patients dans le groupe test et 107 dans le groupe validation dont 26,4 % et 37,4 % F0-1, 29,4 % et 30,8 % F2 et 44,1 % et 31,8 % F3-4	Analyse des performances diagnostiques du TDM pour le diagnostic de fibrose au cours de l'hépatite C chronique		NP	NP	NP	NP	-AUROC pour le diagnostic de fibrose significative : 0,83 (0,76 et 0,93 dans les groupes test et validation, respectivement) -AUROC pour le diagnostic de fibrose sévère : 0,86 -selon l'hétérogénéité de la fibrose, les AUROC varient de 0,61 à 0,89 pour le diagnostic de fibrose significative et de 0,61 à 0,98 pour le diagnostic de fibrose sévère (39 % de biopsies homogènes et 30 % hétérogènes)	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score de Scheuer (lecture par 2 anatomopathologistes) -taille de biopsie minimale de 10 mm et/ou 10 espaces portes -délai < 3 mois

Cette étude ne fournit aucune valeur de sensibilité, de spécificité, ni de valeurs prédictives. De plus la reproductibilité de cette technique n'est pas prouvée dans ce cas.

Caractéristiques et principaux résultats de l'étude de Liu <i>et al.</i>, 2007 (81)				
Effectif	355 patients dans le groupe test, 168 patients dans le groupe validation ; 6 % et 8 % F0, 26 % et 27 % F1, 36 % et 31 % F2, 16 % et 16 % F3 et 16 % et 18 % F4			
Diagnostic (*)	F2-F4	Seuil F2-4	F4	Seuil F4
Sensibilité	0,94	0,85	0,88	1,2
Spécificité	0,98	1,1	0,99	1,4
VPN	0,76	0,85	0,97	1,2
VPP	0,98	1,1	0,90	1,4
Coefficient de corrélation de Pearson	0,85 et 0,93 pour la variabilité intra observateur 0,82 et 0,9 pour la variabilité inter observateur			
Valeur diagnostique	73 % à 79 %	0,85-1,1	83 % à 90 %	1,2-1,4
% biopsies évitées	54 %	0,87-0,89	76 %	0,9
AUROC	0,87 et 0,89		0,9	
% bien classés	54 %		76 %	
Remarques	-étude prospective, patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille de la biopsie à 19 mm en moyenne, utilisation du score Métavir -délai entre le test et la biopsie non précisé			

(*) Scores comprenant l'index de pulsatilité de l'artère splénique (SAPI) et la vitesse moyenne du flux porte

Cette étude montrait des sensibilités, spécificités et valeurs prédictives compatibles avec les critères de validation définis dans ce rapport. Cependant, les seuils variaient pour l'expression des ratios sensibilité/spécificité, définissant une zone d'incertitude dont l'ampleur n'est pas connue. L'absence de renseignement concernant le délai entre l'examen et la biopsie ne permet pas de contrôler un biais éventuel de progression de la maladie. D'autre part, la reproductibilité est fonction de l'expérience de l'expérimentateur. Enfin, aucune autre étude confirmant ces résultats n'a été identifiée dans la littérature.

En conclusion, cette seule étude ne permet pas de valider l'utilisation de ces scores échographiques (échographie Doppler) pour le diagnostic de fibrose au cours de l'hépatite chronique C.

Score comprenant la numération plaquettaire et la mesure du diamètre de la rate

- Modèle 1 = $-0,569 + 0,107 \text{ BMI} + 0,169 \text{ APRI} - 0,304 \text{ plaquettes en } 10^9/\text{l}/\text{diamètre de la rate en mm}$

- Modèle 2 = $2,376 + 0,152 \text{ APRI} - 0,043 \text{ ABTd/h30} - 0,249 \text{ plaquettes/diamètre de la rate}$

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Testa <i>et al.</i> , 2006 (82)	75 hépatites C chroniques dont 4 F0, 13 F1, 21 F2, 22 F3, 6 F4, 2 F5 et 7 F6	Analyse des performances diagnostiques du test respiratoire à l'aminopyrine, de l'IMC, du ratio plaquettes/diamètre de la rate, du ratio ASAT/plaquettes, du modèle 1 et 2 pour le diagnostic de fibrose > 2 (significative)		-73 -62 -78 -69 -81 -84	-74 -84 -79 -79 -71 -74			AUROC : -0,728 -0,727 -0,743 -0,72 -0,801 -0,798	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie (Ishak) -taille de la biopsie ≥ 15 mm -intervalle < 1 jour -seuils à 8,1 ; 25 ; 1 750 ; 0,864 ; 1,589 ; 1,606

Cette étude est statistiquement satisfaisante mais la reproductibilité de la mesure du diamètre de la rate n'a pas été prouvée à l'échographie ; l'accès au test à l'aminopyrine est difficile et sa reproductibilité n'a pas été démontrée.

Echo endoscopie

Andanappa *et al.*, 2008 (83) ont étudié l'évaluation de la fibrose hépatique par écho endoscopie dans une série (prospective ?) de 11 patients ayant une hépatopathie et 6 patients cirrhotiques (patients non consécutifs), en plaçant le transducteur à 3 mm de la paroi gastrique et juste au dessous de la jonction gastro oesophagienne. Ces premiers résultats montraient une spécificité et une sensibilité de 100 % avec un seuil à 97 pixels. Il s'agit d'une étude très préliminaire avec peu de précision méthodologique en particulier en ce qui concerne le test de référence.

Cette étude reste très préliminaire avec un effectif faible de patients [11], ne permettant pas de validation de cette technique.

AAR : ASAT/ALAT ratio ; AFP : alpha foetoprotéine ; AH : acide hyaluronique ; ALAT : alanine amino transférase ; AP : score âge plaquettes ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; ASAT : aspartate amino transférase ; CDS : Cirrhosis Discriminant Score ; FDS : Fibrosis Discriminant Score ; EALT : Elevated Alanine Aminotransferase ; GGT : gamma glutamyl transpeptidase ; HTP : hypertension portale ; IMC : indice de masse corporelle ; INR : International Normalized Ratio ; MAF : maladie alcoolique du foie ; NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Diseases ; NALT : Normal Alanine Aminotransferase ; NR : non répondeur ; NR : non renseigné ; NP : non précisé ; PBH : ponction biopsie hépatique ; PIIP : partie N terminale du pro collagène III ; RLT : répondeur à long terme au traitement anti viral C ; RR : Risk Ratio ; TDM : tomодensitométrie ; TIMP : inhibiteur de la métalloprotéinase ; TP : taux de prothrombine ; VD : valeur diagnostique ; VHC : virus hépatite C ; VO : varice oesophagienne ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Hépatite C chronique - transplantés hépatiques

Fibroscan®

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Carrión <i>et al.</i> , 2006 (87)	-124 patients transplantés avec récurrence de VHC sur le greffon, avec 169 paires élastométrie -biopsie et 129 paires gradient de pression élastométrie -23 % F0, 34 % F1, 24 % F2, 8 % F3, 9 % F4 et 2 % VHC -54 % gradient < 6	Analyse des performances diagnostiques entre le Fibroscan et la biopsie pour le diagnostic de fibrose significative (F2-4), sévère (F3-4) et de cirrhose ; de l'hypertension portale (gradient ≥ 6 mm Hg)	101 semaines après la TH en moyenne -53 % < 6 mm Hg, 26 % entre 6 et 9,9 et 21 % ≥ 10 mm Hg	-90 % pour un gradient de pression ≥ 6 mm Hg avec un seuil à 8,74 et 95 % à 7,1 -95 % et 100 % pour le diagnostic de cirrhose avec des seuils à 14,5 et 12,5 -88 %, 90 % et 96 % pour le diagnostic de fibrose significative avec des seuils à 8,74, 8,5 et 7,1	-81 % et 65 % pour un gradient de pression ≥ 6 mm Hg avec un seuil à 8,74 et 7,1 -91 % et 87 % pour le diagnostic de cirrhose avec des seuils à 14,5 et 12,5 -81 %, 81 %, 69 % pour le diagnostic de fibrose significative avec des seuils à 8,74, 8,5 et 7,1	-90 % et 94 % pour un gradient de pression ≥ 6 mm Hg avec un seuil à 8,74 et 7,1 -99 % et 100 % pour le diagnostic de cirrhose avec des seuils à 14,5 et 12,5 -90 %, 92 % et 96 % pour le diagnostic de fibrose significative avec des seuils à 8,74, 8,5 et 7,1	-81 % et 70 % pour un gradient de pression ≥ 6 mm Hg avec un seuil à 8,74 et 7,1 -56 % et 50 % pour le diagnostic de cirrhose avec des seuils à 14,5 et 12,5 -78 %, 79 % et 70 % pour le diagnostic de fibrose significative avec des seuils à 8,74, 8,5 et 7,1	-AUROC pour le diagnostic de fibrose significative à 0,9, sévère à 0,93 et de cirrhose à 0,98, pour le diagnostic d'un gradient ≥ 6 à 0,93 et ≥ 10 à 0,94	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie (score de Scheuer) et FOGD -délai entre le test et la biopsie < 2 semaines -taille de la biopsie ? -Prise de pression réalisée chez 129 patients

Cette étude n'est pas valable méthodologiquement.

Fibroscan®

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Rigamonti <i>et al.</i> , 2008 (88)	95 patients transplantés hépatiques pour hépatite C chronique dont 40 rebiopsiés 6 à 21 mois après la 1 ^{ère} PBH -33 % F0/1, 42 % F2/3, 8 % F4, 17 % F5/6	Analyser les performances diagnostiques de l'élastométrie pour le diagnostic de fibrose au cours de la récurrence virale C après transplantation hépatique	-transplantés depuis 35 mois en médiane (6-156) 82 % récurrence C isolée, 12 % récurrence C et rejet, 5 % récurrence C et NASH, 1 % cholangite	-83 % pour un score ≥ 2 , 81 % pour un score ≥ 3 , 82 % pour un score ≥ 4 , 93 % pour un score ≥ 5 -86 % pour le diagnostic d'aggravation de la fibrose (d'au moins 1 point)	-70 % pour un score ≥ 2 , 76 % pour un score ≥ 3 , 96 % pour un score ≥ 4 , 93 % pour un score ≥ 5 -92 % pour le diagnostic d'aggravation de la fibrose (d'au moins 1 point)	-68 % pour un score ≥ 2 , 88 % pour un score ≥ 3 , 94 % pour un score ≥ 4 , 99 % pour un score ≥ 5 -92 % pour le diagnostic d'aggravation de la fibrose (d'au moins 1 point)	-85 % pour un score ≥ 2 , 65 % pour un score ≥ 3 , 86 % pour un score ≥ 4 , 74 % pour un score ≥ 5 -86 % pour le diagnostic d'aggravation de la fibrose (d'au moins 1 point)	-seuils optimaux à 6,3 kPa pour un score ≥ 2 , 7,9 pour un score ≥ 3 , 11,9 pour un score ≥ 4 , 12 pour un score ≥ 5 -AUROC à 0,78 pour un score ≥ 2 , 0,85 pour un score ≥ 3 , 0,9 pour un score ≥ 4 -seuil pour le diagnostic de l'aggravation de la fibrose = au moins 30 % d'augmentation de la valeur de l'élastométrie par rapport à la valeur initiale		-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -biopsie de plus de 15 mm et 11 espaces portes (médiane de 32 mm -16 à 20) -score Ishak -délai non précisé mais bref <i>a priori</i> -5 % d'échec de l'élastométrie car IMC > 30

Cette étude n'est pas satisfaisante sur le plan méthodologique en raison de l'absence de précision sur le délai entre le test et la biopsie même s'il semble bref.

FOGD : fibroscopie œso-gastro-duodénale ; NP : non précisé ; TDM : tomodensitométrie ; TH : transplantation hépatique ; VD : valeur diagnostique ; VHC : virus hépatite C ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Hépatite C chronique - hémodialysés

APRI

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Schiavon <i>et al.</i> , 2007 (85)	203 hépatites C chroniques chez des patients dialysés dont 36 % F0, 40,3 % F1, 14,3 % F2, 6,4 % F3 et 3 % F4	Analyse des performances diagnostiques de l'APRI pour le diagnostic de fibrose significative (F2-4) et sévère (F3-4) au cours de l'hépatite C chronique chez les patients dialysés	23 % transplantés rénaux remis en dialyse	-88 % pour le diagnostic de fibrose significative avec un seuil à 0,4 et 95 % pour le diagnostic de fibrose sévère avec un seuil à 0,55	-93 % pour le diagnostic de fibrose significative avec un seuil à 0,95 et 89 % pour le diagnostic de fibrose sévère avec un seuil à 1	-93 % avec un seuil à 0,4 pour le diagnostic de fibrose significative et 99 % avec un seuil à 0,55 pour le diagnostic de fibrose sévère	-66 % pour le diagnostic de fibrose significative avec un seuil à 0,95 et 29 % pour le diagnostic de fibrose sévère avec un seuil à 1	-AUROC de l'APRI pour le diagnostic de fibrose significative = 0,801 et pour le diagnostic de fibrose sévère = 0,844 -VD = 81 % pour le diagnostic de fibrose significative avec une valeur $\geq 0,95$ et 62 % avec une valeur $< 0,4$ -VD = 71 % pour celui de fibrose sévère avec une valeur $< 0,55$ et 85 % avec une valeur ≥ 1	-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score Métavir -taille d'au moins 10 mm et 5 espaces portes ($13,7 \pm 4,8$ mm et médiane de 13 mm) -délai < 1 jour -si on ne biopsie que les patients ayant un score entre 0,4 et 0,95, on évite 52 % des biopsies -seuils pour le diagnostic de fibrose significative : 0,4 et 0,95 et pour le diagnostic de fibrose sévère : 0,55 et 1

Les caractéristiques méthodologiques sont satisfaisantes et les performances diagnostiques obtenues intéressantes, mais les problèmes de reproductibilité de l'APRI ne permettent pas de retenir ces résultats.

YKL-40 et acide hyaluronique

Score de Schiavon = 0,002 AH (ng/ml) + 2,114 ASAT (x N) – 0,011 plaquettes (109/l) + 8,335

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Schiavon et al., 2008 (86)	-185 hémodialysés depuis 12 mois au moins -24 % F2-4	Evaluer la valeur diagnostique de l'YKL-40 et de l'AH pour le diagnostic de fibrose significative au cours de l'hépatite C chronique chez les patients dialysés	-80 %, 80 %, 87 %, 87 % avec l'YKL-40, l'AH, l'APRI, le modèle	-80 %, 84 %, 93 %, 91 % dans le même ordre	-84 %, 86 %, 93 %, 94 % dans le même ordre	-35 %, 42 %, 66 %, 65 % dans le même ordre	-AUROC de l'APRI à 0,787, YKL-40 à 0,607, AH à 0,65, modèle à 0,798 -33 %, 39 %, 51 %, 61 % de PBH évitées avec l'YKL-40, l'AH, l'APRI et le modèle -seuils pour l'YKL-40 à 290 et 520 ; pour l'AH à 64 et 205 ; pour l'APRI à 0,4 et 0,95 ; pour le modèle à 8,38 et 9,6 -% bien classés : 62 % pour l'YKL-40, 70 % avec l'AH, 85 % avec l'APRI, 85 % avec le modèle	-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score Métavir -taille de la biopsie d'au moins 10 mm et 5 espaces portes, en moyenne 13,7 ± 4,9 mm et 13 mm en médiane

AH : acide hyaluronique ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; PBH : ponction biopsie hépatique ; VD : valeur diagnostique ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Cette étude est méthodologiquement satisfaisante, mais elle ne peut être retenue car le dosage de l'YKL-40 est difficilement accessible ; la reproductibilité de ces dosages n'est pas prouvée et les AUROC et VPP obtenus sont faibles.

Patients coinfectés VHC-VIH

Acide hyaluronique, TIMP-1

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Larrousse <i>et al.</i> , 2007 (89)	119 VIH-VHC dont 19 % F0, 30 % F1, 20 % F2, 16 % F3 et 15 % F4	Analyse des performances diagnostiques de l'AH, du TIMP-1 et de l'association pour le diagnostic de fibrose significative au cours de la coinfection VIH-VHC		-90 % avec TIMP-1 et AH -65 % avec le TIMP-1 avec un seuil à 908,5 ng/ml -60 % avec l'AH et un seuil à 39 micromol/ml	-91 % avec TIMP-1 et AH -85 % avec le TIMP-1 avec un seuil à 908,5 ng/ml -88 % avec l'AH et un seuil à 39 micromol/ml	-75 % avec TIMP-1 et AH avec un seuil à 0,2	-84 % avec TIMP-1 et AH et un seuil à 0,7	-AUROC (TIMP-1 et AH) = 0,84 -AUROC (TIMP-1) = 0,82 pour le diagnostic de fibrose significative -AUROC (AH) = 0,75 -AUROC (Forns) = 0,67 -AUROC (APRI) = 0,71 -AUROC (SHASTA) = 0,79	-étude prospective ou rétrospective ? -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -délai < 1 jour -score de Scheuer -taille de la biopsie non précisée

Les caractéristiques méthodologiques sont insuffisantes.

Fibrotest®, Fibromètre®, APRI, score de Forns et acide hyaluronique

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Maor <i>et al.</i> , 2007 (93)	132 patients hémophiles ou autres troubles de la coagulation avec une hépatite C chronique dont fibrose significative (F2-4) à 34,8 % par le Fibrotest et 37,9 % par le Fibromètre	Analyse des performances diagnostiques du Fibrotest, du Fibromètre, de l'APRI, du Forns et de l'AH chez des patients hémophiles ayant une hépatite C chronique et de leurs combinaisons -hypothèse : si le FT concorde avec l'APRI et/ou le Forns, le FT est concordant avec la PBH.	-27 patients coinfectés VIH et 21 patients PCR VHC+					-Concordance de 3 marqueurs ou plus dans 43,2 % -discordance entre le FT et le FM dans 16,7 % -quand le FT concorde avec l'APRI et/ou le Forns, le FT concorde avec le FM dans 90,2 % -concordance globale entre le FT et le FM dans 83,3 % -discordance entre le FT et l'APRI dans 41,1 % des cas et avec l'AH dans 56,1 % le plus souvent en raison de scores indéterminés par l'APRI (33,3 %) et l'AH (44,7 %) -concordance entre le FM et l'APRI dans 59,7 % et l'AH dans 49,2 % des cas -concordance entre le FT d'une part et l'APRI et/ou le Forns dans 69,7 % des cas et concordance entre le FT et le FM dans 90,2 % des cas	-étude prospective ou rétrospective ? -patients consécutifs -test de référence : les marqueurs sont évalués les uns par rapport aux autres

AH : acide hyaluronique ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; FM : Fibromètre ; FT : Fibrotest ; PBH : ponction biopsie hépatique ; TIMP : inhibiteur de la métalloprotéinase ; VD : valeur diagnostique ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Cette étude n'est pas valable sur le plan méthodologique : il n'y a aucune performance diagnostique, uniquement des taux de concordance. Elle inclue des patients ayant une PCR négative, l'effectif des coinfectés est faible [27] et il n'y a pas de données spécifiques à ce groupe. D'autre part le test de référence n'est pas validé dans cette population.

Hépatite B Chronique

GGT, APRI, score âge-plaquettes, ASAT et leurs combinaisons

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Hongbo <i>et al.</i> , 2007 (96)	444 patients ayant une hépatite B chronique dont 322 dans le groupe test et 122 dans le groupe validation dont 310 stade 0-1 et 134 F2-4	Analyser les performances diagnostiques des scores suivants au cours de l'hépatite B chronique : GGT, APRI, score âge-plaquettes, ASAT et leurs combinaisons	-55,3 (GGT), 72,3 (APRI), 70,2 (âge-plaquettes), 66 (ASAT), 80 (GGT et âge-plaquettes), 80 (APRI et score âge-plaquettes), 85 (ASAT, âge-plaquettes)	-92,5 (GGT), 74,6 (APRI), 66,7 (âge-plaquettes), 69,3 (ASAT), 94 (GGT et APRI), 96 (GGT et âge-plaquettes), 90 % (âge-plaquettes et APRI ou ASAT)	-83 (GGT), 86,7 (APRI), 84,4 (âge-plaquettes), 83,1 (ASAT)	-76,5 (GGT), 54 (APRI), 46,5 (âge-plaquettes), 47 (ASAT)	-AUROC = 0,772 pour les GGT, 0,769 pour l'APRI, 0,748 pour âge-plaquettes, 0,7 pour ASAT	-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence = biopsie hépatique (score de Scheuer) -taille de la biopsie ≥ 10 mm -intervalle entre le test et la biopsie > 1 semaine -seuils à 65 (GGT), 0,4 (APRI), 0,2 (âge-plaquettes), 0,7 (ASAT)

Cette étude est valable sur le plan méthodologique mais les performances diagnostiques sont insuffisantes et la population n'est pas comparable à la population française en raison de la zone géographique.

AAR, API, APRI, SPRI et ASPRI

- AAR = ASAT/ALAT
- API = score âge-plaquettes
- APRI = ASAT et plaquettes
- SPRI = taille de la rate (cm)/plaquettes x 100
- ASPRI = âge et SPRI

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Kim <i>et al.</i> , 2007 (97)	346 hépatites B chroniques dont 1,4 % F0, 23,2 % F1, 33,2 % F2, 19,4 % F3, 22,8 % F4	Analyse des performances diagnostiques de l'AAR, API, APRI, SPRI et ASPRI (API et diamètre de la rate) pour le diagnostic de cirrhose	-APRI : 86,1 avec un seuil à 0,5 -100 % pour le diagnostic de cirrhose avec l'API et un seuil à 5	-APRI : 88,7 avec un seuil à 1,5 -99,6 % avec l'API et un seuil à 12 pour le diagnostic de cirrhose	-APRI : 92,8 avec un seuil à 0,5 -100 % pour le diagnostic de cirrhose avec l'API et un seuil à 5	-APRI : 82,5 avec un seuil à 1,5 -96,3 % pour le diagnostic de cirrhose avec l'API et une valeur < 12	-AUROC pour le diagnostic de cirrhose : 0,908 avec l'APRI, 0,681 pour l'AAR, 0,751 pour l'APRI, 0,889 pour l'API, 0,849 pour le SPRI		-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille : au moins 6 espaces portes -délai entre la biopsie et le test < 1 jour -score de Batts-Ludwig -seuil de l'APRI : 0,5 et 1,5 -cut-off de l'API à 12 pour le diagnostic de cirrhose -10,1 % des patients ont un ASPRI > 12 et 34,7 % < 5

Les caractéristiques méthodologiques de l'étude sont satisfaisantes mais les problèmes de reproductibilité de ces dosages ne permettent pas de retenir ces résultats.

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Pan <i>et al.</i> , 2007 (98)	153 patients avec une hépatite B chronique dont 3,9 % de cirrhose et 30,1 % de fibrose significative	Analyse des performances diagnostiques de marqueurs sériques simples pour le diagnostic de fibrose significative au cours de l'hépatite B chronique	-43,5 %	-87 %	-78 %	-58,8 %	-AUROC des plaquettes : 0,68		-étude rétrospective -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie hépatique -taille et délai entre la biopsie et le test non précisés -score Métavir -seuil à 150 000/mm ³

Les caractéristiques méthodologiques sont insuffisantes.

Acide hyaluronique

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Khan <i>et al.</i> , 2007 (128)	-100 patients dont 83 hépatites C et 17 hépatites B chroniques et 50 volontaires sains -parmi les patients avec hépatites chroniques, 21 F0, 38 F1, 26 F3 et 15 F4	Analyse des performances diagnostiques de l'AH pour le diagnostic de fibrose sévère (F3-4) au cours des hépatites B et C chroniques	-78,4 %	-80,9 %	-50 %	-93,9 %	NR	-étude prospective ou rétrospective ? -patients consécutifs ou non ? -test de référence : biopsie hépatique -score de Knodell -pas de précision sur la taille de la biopsie et le délai entre le test et la biopsie -seuil à 60 mg/l

Les caractéristiques méthodologiques de l'étude ne sont pas satisfaisantes.

Modèle à partir de tests simples par rapport à l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore

$(\log (\text{index APGA}) = 1,44 + 0,1490 \text{ GGT} + 0,3308 \text{ log ASAT} - 0,5846 \text{ log plaquettes} + 0,1148 \text{ log (AFP} + 1)$

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Fung <i>et al.</i> , 2008 (99)	1 268 patients avec une élastométrie moyenne à 6,6 kPa, dont 266 Ag HBe+ et 930 Ag HBe-, avec une virémie moyenne à 29 500 UI/ml (12-1,1 x 10 ⁸) ; 265 patients chez qui toutes les données étaient disponibles dont 139 dans le groupe test et 126 dans le groupe validation : 24 % de cirrhose et 34 % de fibrose significative	Analyser les performances diagnostiques d'un index APGA à partir de critères biologiques simples par rapport à l'élastométrie pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose au cours de l'hépatite B chronique	-pour le diagnostic de fibrose, 82,1 % et 82,4 % -pour le diagnostic de cirrhose, 78 % et 63,6 %	-pour le diagnostic de fibrose, 73,5 % et 68,5 % -pour le diagnostic de cirrhose, 85,7 % et 88,5 %	-pour le diagnostic de fibrose, 85,9 % et 91,3 % -pour le diagnostic de cirrhose, 90,3 % et 92 %	-pour le diagnostic de fibrose, 67,6 % et 49,1 % -pour le diagnostic de cirrhose, 69,6 % et 53,8 %	-AUROC pour le diagnostic de fibrose significative à 0,85 avec l'index APGA, 0,81 avec l'APRI, 0,5 avec l'AAR, 0,77 avec l'API -AUROC pour le diagnostic de cirrhose à 0,89 et 0,85 avec l'index APGA, 0,87 et 0,79 avec l'APRI, 0,56 et 0,43 avec l'AAR, 0,82 et 0,76 avec l'API	-étude prospective ? -patients consécutifs -délai non précisé mais de quelques jours probablement -test de référence : élastométrie avec un seuil à 8,1 pour le diagnostic de fibrose sévère et de 10,3 pour celui de cirrhose -6 % exclus (dont 33 % en raison de l'IMC élevé) -seuils optimaux pour le diagnostic de fibrose à 6,8687 et pour le diagnostic de cirrhose à 8,9283

Cette étude n'est pas satisfaisante sur le plan méthodologique en raison de l'absence de précision sur le délai entre le test et le test de référence, et du fait que le test de référence utilisé ici est l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore non validée dans cette indication.

Score de Mohamadnejad

chez les Ag HBe- = $10 + 0,771 \log_{10} \text{ADN en cp/ml} + 3,828 \log_{10} \text{PAL/ULN} - 1,066 \text{ albuminémie en g/dl} - 0,011 \text{ plaquettes/ml}$

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Mohamadnejad <i>et al.</i> , 2006 (100)	-276 patients dont 47 patients Ag HBe+ et 229 AG HBe-, naïfs suivis pendant 36 mois et séparés en un groupe test de 130 et un groupe validation de 99 patients -14,85 % de fibrose significative	Analyse des performances diagnostiques d'un score pour le diagnostic de fibrose significative (≥ 3)		-pour Ag HBe-, 97 -pour Ag HBe+, 92	- pour Ag HBe-, 97 -pour Ag HBe+, 91	- pour Ag HBe-, 99 -pour Ag HBe+, 94	-pour Ag HBe-, 75 -pour Ag HBe+, 66	-AUROC du score chez les Ag HBe- = 0,89 -AUROC ASAT = 0,86 chez les Ag HBe+	- <u>étude rétrospective</u> -patients consécutifs -test de référence = biopsie (Ishak) - <u>taille de la biopsie ≥ 1 cm et 4 espaces portes</u> -intervalle entre le test et la biopsie < 4 mois -seuil à 4,72 et 7,75 chez les patients Ag HBe- ; 57 % des biopsies évitées (seuls les patients avec un résultat entre les 2 seuils sont biopsés) -seuils d'ASAT : 1,59 et 1,9 fois la normale supérieure

La taille des biopsies dans cette étude était trop faible pour valider cette étude sur le plan méthodologique.

Gammaglobulines sériques

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Schmilovitz-Weiss <i>et al.</i> , 2006 (101)	-100 patients dont 73 % Ag HBe- avec un ADN médian à 716 000 cp/ml -43 % F0-1, 23 % F1-2, 24 % F2-3, 10 % F3-4 (56 % F2-4)	Analyse des performances diagnostiques du dosage des gammaglobulines pour le diagnostic de fibrose significative (F2-4)	NR	NR	NR	NR	-coefficient de corrélation entre les gammaglobulines et la fibrose histologique = 0,34 ($p = 0,0005$)	- <u>étude rétrospective</u> - <u>patients consécutifs ?</u> -test de référence : biopsie (score de Desmet de 0 à 4) - <u>taille de la biopsie ?</u> -intervalle < 1 an

Cette étude n'est pas valable sur le plan méthodologique, plutôt exploratoire avec peu de résultats de performance diagnostique.

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Qu <i>et al.</i> , 2007 (102)	16 hépatites B chroniques et 12 cirrhoses et 18 sujets sains et 52 CHC avant et après chimio embolisation	Analyse du métabolisme de la phénacétine au cours de l'hépatite B chronique	NR	NR	NR	NR	-diminution de la clairance de la phénacétine de 47 % au cours de l'hépatite B chronique et de 78,7 % chez les cirrhotiques par rapport aux contrôles sains -avant chimioembolisation, le ratio acétaminophène/phénacétine > normale et < 50 % de la normale chez les patients qui vont se détériorer après la chimio embolisation (Child A à B)	-prospective -patients non consécutifs -test de référence non détaillé

Les caractéristiques méthodologiques sont insuffisantes pour valider cette étude ; le test de référence n'est pas détaillé ; l'accès à ce test est difficile et la reproductibilité de ce test n'a pas été démontrée.

Profil protéique par technique SELDI-TOF au cours de l'hépatite B chronique

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Cui <i>et al.</i> , 2007 (106)	-3 groupes test : 41 hépatites B chroniques et 35 contrôles sains, 36 cirrhoses et 35 sujets sains, 39 CHC et 35 sujets sains -3 groupes validation : 34 hépatites B et 38 sujets sains, 18 cirrhoses et 52 sujets sains et 42 CHC et 47 sujets sains	Analyse des performances diagnostiques du profil protéique par SELDI-TOF pour différencier hépatite B chronique, cirrhose, et CHC (construction d'un arbre décisionnel)		-95 % et 90 % pour le diagnostic de CHC, 92 % et 100 % pour le diagnostic de cirrhose, 95 % et 85 % pour le diagnostic de l'hépatite chronique	-94 % et 89 % pour le diagnostic de CHC, 94 % et 86 % pour le diagnostic de cirrhose, 94 % et 84 % pour le diagnostic de l'hépatite chronique			-coefficient de variation intertest : intensité 17,74 et 0,0237 %		-étude prospective -patients non consécutifs -test de référence différent en fonction des groupes : parfois biopsie -taille de la biopsie ? -délai entre le test et le test de référence ?

Les caractéristiques méthodologiques de cette étude sont insuffisantes.

Profil protéique par la technique MALDI-TOF

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Kam <i>et al.</i> , 2007 (107)	46 hépatites B chroniques dont F1, 9 F2, 10 F3 ou 4, 8 F5 et F6, 9	Analyse des performances diagnostiques du profil protéique par MALDI-TOF pour le diagnostic de fibrose significative (score d'Ishak ≥ 3)	-85 % pour le diagnostic de fibrose significative et 88 % pour le diagnostic de cirrhose	-84 % pour le diagnostic de fibrose significative et 83 % pour le diagnostic de cirrhose	NR	NR	-coefficient de variation intra observateur < 8 % et inter observateur < 17 % -AUROC = 0,912 et 0,911 pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose -VD à 85 % pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose -LR+ à 5,4 et 5,1 pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose -LR- à 0,18 et 0,14 pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score d'Ishak -délai non précisé entre le test et la biopsie -taille de la biopsie non précisée -pas de seuils retrouvés dans la publication

AAR : ASAT/ALAT ratio ; AH : acide hyaluronique ; API : score âge plaquettes ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; ASAT : aspartate amino transférase ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; GGT : gamma glutamyl transpeptidase ; IMC : indice de masse corporelle ; VD : valeur diagnostique ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

Les caractéristiques méthodologiques de cette étude sont insuffisantes.

NAFLD

Collagène IV et acide hyaluronique

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Yoneda <i>et al.</i> , 2007 (114)	72 NASH dont 6,9 % F0, 37,5 % F1, 29,2 % F2, 25 % F3	Analyse des performances diagnostiques du collagène IV et de l'acide hyaluronique pour le diagnostic de fibrose significative (F2-3) au cours des NASH	Cirrhoses exclues après la biopsie	-88,9 % et 77,8 % pour le collagène IV et l'AH, respectivement	-59,7 % et 65,8 % pour le collagène IV et l'AH, respectivement	-94,2 % et 87,8 % pour le collagène IV et l'AH, respectivement	-42,4 % et 42,7 % pour le collagène IV et l'AH, respectivement	-AUROC à 0,767 pour le collagène IV et à 0,754 pour l'AH	-étude prospective -patients non consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score de Brunt -pas de détail sur le délai entre le test et la biopsie -taille > 15 mm -seuils à 4,25 ng/dl pour le collagène IV et à 32,5 ng/dl pour l'AH

Les caractéristiques méthodologiques de cette étude sont insuffisantes.

Score d'Angulo

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Qureshi <i>et al.</i> , 2008 (111)	-401 patients opérés pour un bypass gastrique et ayant eu une biopsie hépatique per opératoire dont 331 ont une NAFLD histologique-ment prouvée (groupe A) avec des transaminases > 19 chez la femme et > 30 chez l'homme (groupe B : 221) ou des transaminases normales (groupe C : 110) -121 F0, 119 F1, 46 F2, 38 F3 et 7 F4	Analyse des performances diagnostiques du score d'Angulo pour le diagnostic de fibrose (stades 1-4), de fibrose significative (stades 2-4) et sévère (3-4)	-IMC = 48,4 ± 7,2 kg/m ² (33,6-72)	-96 % dans le groupe A et 97 % dans le groupe B pour le diagnostic de fibrose sévère -85 %, 87 et 75 % dans les groupes A, B et C pour le diagnostic de fibrose significative -77 %, 77 % et 75 % dans les groupes A, B et C pour le diagnostic de fibrose	-84 % dans le groupe A et 87 % dans le groupe B pour le diagnostic de fibrose sévère -88 %, 91 % et 82 % dans les groupes A, B et C pour le diagnostic de fibrose significative -93 %, 97 % et 87 % dans les groupes A, B et C pour le diagnostic de fibrose	-98 % dans le groupe A et 99 % dans le groupe B pour le diagnostic de fibrose sévère -87 %, 87 % et 88 % dans les groupes A, B et C pour le diagnostic de fibrose significative -55 %, 53 et 60 % dans les groupes A, B et C pour le diagnostic de fibrose	-33 % et 39 % dans les groupes A et B pour le diagnostic de fibrose sévère -57 %, 68 % et 38 % dans les groupes A, B et C pour le diagnostic de fibrose significative -88 %, 95 % et 77 % dans les groupes A, B et C pour le diagnostic de fibrose	-valeur diagnostique pour le diagnostic de fibrose sévère dans les groupes A et B à 73 % et 77 %	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie per opératoire -score de Kleiner -taille de la biopsie ≥ 1 cm chez 97,8 %, ≥ 1,5 cm chez 85,2 %, ≥ 2 cm chez 73,1 %, et 26,9 mm en moyenne -seuils à -1,455 et 0,676

La méthodologie de cette étude n'est pas satisfaisante en raison du biais de sélection (IMC à 48,4 ± 7,2) et des résultats de performances diagnostiques non précisés en termes d'AUROC, ce qui ne permet pas la validation de ce test, malgré des valeurs de sensibilité et de spécificité satisfaisantes (VPP et VPN moyennes à satisfaisantes en fonction de l'objectif diagnostique).

Test respiratoire à la caféine-¹³C

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Schmilovitz-Weiss <i>et al.</i> , 2008 (118)	26 patients dont 23 % F0, 8 % F1, 2 % F2, 19 % F3 et 38 % F4 et 10 volontaires sains	Analyse des performances diagnostiques du test respiratoire à la caféine- ¹³ C pour le diagnostic de fibrose significative (F2-4) au cours de la NASH	NR	NR	NR	NR	-AUROC 0,788	-étude prospective ? -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score de Brunt -délai < 8 mois et < 2 ans si cirrhose -taille de la biopsie d'au moins 5 espaces portes

AH : acide hyaluronique ; IMC : indice de masse corporelle ; NAFLD : *Non Alcoholic Fatty Liver Diseases* ; NASH : *Non Alcoholic Steato Hepatitis* ; NR : non renseigné ; VD : valeur diagnostique ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Cette étude est insuffisante méthodologiquement en raison de l'effectif faible et de l'intervalle prolongé (> 6 mois) entre le test analysé et le test de référence. De plus, l'AUROC est inférieure à 0,8 et les autres valeurs de performance diagnostique ne sont pas précisées.

Cirrhose biliaire primitive

Tests respiratoire

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Holtmeier <i>et al.</i> , 2006 (120)	19 CBP dont 2 de grade I, 9 de grade II et 8 de grade III et 20 sujets contrôles sains	Analyser les performances des tests respiratoires à la méthacétine et au galactose couplé au C ¹³ dans l'exploration de stades de CBP précoces	Pas de cirrhose	-84,2 % avec le test à la méthacétine -89,5 % avec le test au galactose	-95 % avec le test à la méthacétine -95 % avec le test au galactose			-dosage respiratoire de la méthacétine plus faible chez les patients avec une CBP par rapport aux contrôles (7,5 ± 2,4 % vs 14 ± 2,6 %, p < 0,001) -AUROC = 0,963 avec le test à la méthacétine et 0,953 avec le test au galactose -dosage de la quantité cumulée à 60 mn après le test au galactose significativement plus faible chez les patients avec une CBP par rapport aux contrôles : 3,1 ± 1,2 %/h vs 6,3 ± 1,1 %/h et significativement différente entre les stades I et II vs III	-étude prospective -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie (score de Ludwig) (avec dosage des IgM sériques et recherche des anticorps anti mitochondries) -taille de la biopsie ? -intervalle entre le test et la biopsie < 6 mois -seuils à 9,8 % pour le test à la méthacétine et à 4,7 % pour le test au galactose

La méthodologie de cette étude n'est pas satisfaisante et la reproductibilité de ces tests n'est pas prouvée.

Fibroscan®

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Gómez-Dominguez <i>et al.</i> , 2008 (121)	-80 CBP dont 55 biopsiées, 11 % séronégatives, et 100 % traités par UCDA -31 % stade I, 35 % stade II, 31 % stade III et 4 % stade IV	Analyse des performances diagnostiques de l'élastométrie pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose au cours de la cirrhose biliaire primitive		56 % et 88 % pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose	100 % et 98 % pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose	83 % et 98 % pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose	100 % et 88 % pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose	-AUROC à 0,86 et 0,96 pour le diagnostic de fibrose sévère et de cirrhose		-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille et délai non précisés -score de Scheuer -seuil pour le diagnostic de fibrose sévère à 14,7 et de cirrhose à 15,6 %

CBP : cirrhose biliaire primitive ; IgM : immunoglobulines sériques ; PBH : ponction biopsie hépatique ; UCDA : acide ursodésoxycholique ; VD : valeur diagnostique ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Cette étude n'est pas valide selon les critères méthodologiques fixés car il n'y a pas de précision sur la taille de la biopsie et sur le délai entre la biopsie et le test.

Bien qu'il s'agisse ici de la 2^e étude évaluant l'élastométrie dans la cirrhose biliaire primitive (la première étant celle de Corpechot *et al.*, 2006 (210) rapportée dans le précédent rapport) il n'est pas possible de valider ce test en raison de l'insuffisance méthodologique de cette 2^e étude.

Hémochromatose

Hémochromatose secondaire

Fibroscan®

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Mirault <i>et al.</i> , 2008 (123)	15 patients recevant des transfusions sanguines de façon chronique en raison d'une thalassémie majeure chez 13, d'une myélodysplasie chez 1 et d'une maladie SICKLE chez 1 -10 F0-2 et 5 F3-4	Analyse des performances diagnostiques de l'élastométrie dans le diagnostic de fibrose sévères (F3-4) au cours des hémochromatoses secondaires	-1 VHC, aucun VHB ou VIH	80 %	70 %	88 %	57 %	-AUROC = 0,82	-étude prospective -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie -taille de la biopsie non précisée -délai entre la biopsie et l'élastométrie non précisé -score Métavir -seuil à 6,25 kPa

L'évaluation dans cette population est intéressante mais l'effectif de cette étude est trop faible ; de plus il n'y a pas de précision sur le caractère consécutif des patients inclus, sur la taille de la ponction biopsie hépatique, ainsi que sur le délai entre la biopsie et le test. Ce test ne peut donc pas être validé dans cette indication.

Hémochromatose primitive

APRI, Forns, Fib-4, GUCI, Fibrotest, Hépascore et élastométrie impulsionnelle ultrasonore

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Adhoute <i>et al.</i> , 2008 (122)	-57 patients hémochromatosiques et 46 contrôles (cytolyse chronique sans fibrose à la biopsie)	Analyser les performances diagnostiques de l'élastométrie et d'autres moyens non invasifs de fibrose (Fib-4, APRI, Forns, Fibrotest, Hépascore, GUCI)	-Homozygotes C282Y avec cytolyse chronique -17,5 % avant les saignées et 82,5 % en cours de déplétion avec des ferritinémies moyennes à 1 528 ± 1 181 vs 303 ± 594 ng/ml	NR	NR	NR	NR	-valeur médiane de l'élastométrie de 5,2 et 4,9 kPa dans les 2 groupes (NS) -pas de différence significative entre les 2 groupes pour les marqueurs non invasifs de fibrose -prévalence des malades avec une élastométrie > 7,1 kPa à 22,8 et 0 % dans les 2 groupes (S)	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille d'au moins 10 mm -seuil à 7,1 pour le diagnostic de fibrose significative -7 % et 0 % d'échec de l'élastométrie (échec lié à l'obésité)

GUCI : Göteborg University Cirrhosis Index ; NR : non renseigné ; NS : non significatif ; PBH : ponction biopsie hépatique ; S : significatif ; VD : valeur diagnostique ; VHB : virus hépatite B ; VHC : virus hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

La méthodologie de cette étude n'est pas satisfaisante en raison de l'effectif faible et de l'hétérogénéité de la population (patients déjà traités et patients pas encore traités). Les données en termes de performances diagnostiques sont insuffisantes.

Pédiatrie

Pour le diagnostic de fibrose – cirrhose

Tests usuels, dosages spécifiques et paramètres vasculaires à l'écho Doppler

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Li <i>et al.</i> , 2006 (170)	-41 enfants (dont 12 avec des lésions de fibrose à 1 ou 2, 13 à 3 et 15 à 4) et 44 contrôles	Analyser les performances de paramètres vasculaires au Doppler (pic de vitesse systolique et index de résistance dans l'artère hépatique) et de marqueurs sanguins (acide hyaluronique, PIIIIP, collagène IV, laminine) dans une population pédiatrique atteinte d'hépatopathie	-35 biopsies transpariétales et 6 peropératoires -anomalies définies par un ictère à bilirubine conjuguée au cours de la 1 ^{ère} année de vie à des infections, des anomalies métaboliques ou génétiques -âge 5,2 ± 3,6 mois	NR	NR	NR	NR	-corrélation de la fibrose histologique avec le pic de vitesse systolique (0,717), avec l'index de résistance (0,745), avec l'acide hyaluronique (0,712) et le flux hépatique (0,783)	-étude prospective -patients non consécutifs - test de référence : biopsie hépatique -taille de la biopsie : 0,8 à 1,9 cm -intervalle entre le test et la biopsie : 1 à 4 semaines -score de fibrose de 1 à 4

La définition des pathologies est peu précise ; la reproductibilité de ces tests n'est pas prouvée. Ces résultats ne sont pas extrapolables aux adultes.

Fibroscan®, Fibrotest® et APRI

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
De Lédinghen <i>et al.</i> , 2007 (169)	116 enfants de 10,7 ans (2 mois à 20 ans) en moyenne dont 33 biopsiés (7 F1, 8 F2, 6 F3 et 12 F4), et 25 ont eu une FOGD et 11 des varices oesophagiennes	Analyse des performances diagnostiques du Fibroscan, du Fibrotest et de l'APRI dans une population pédiatrique	-42 mucoviscidoses, 22 hépatites virales B ou C, 13 atrésies des voies biliaires, 9 maladies de Wilson, 7 HAI, 4 fibroses hépatiques congénitales, 18 autres	NR	NR	NR	NR	-AUROC pour le diagnostic de cirrhose à 0,88 pour le Fibroscan, 0,73 pour le Fibrotest et 0,73 pour l'APRI	-succès du Fibroscan : 89,5 ± 14,9 % -taille de la biopsie : 17 mm (10-35 mm), toutes > 4 espaces portes

NR : non renseigné

Cette étude n'est pas satisfaisante sur le plan méthodologique.

Pour le diagnostic de varices œsophagiennes

Tests clinico-biologiques simples

Valeur prédictive du taux de plaquettes pour le diagnostic de présence ou de développement de varices œsophagiennes (VO) au cours de la cirrhose.

Qamar *et al.* 2008 (154) ont analysé la corrélation entre le taux de plaquettes et la présence de varices œsogastriques à la FOGD, le rôle prédictif des plaquettes pour présager l'apparition des varices et sa corrélation avec l'HVPG. Il s'agit d'une étude prospective longitudinale réalisée chez des patients consécutifs, avec comme test de référence la FOGD (délai < 3 mois), analysant la présence de varices et leur grade (de I à III), avec un suivi de 54,9 mois en moyenne (plaquettes /3 mois et FOGD /an). Des varices apparaissent chez 84/213 patients. Le taux de plaquettes est supérieur à 15 000 chez 15 % des patients avec varices gastro œsophagiennes. Seuls le gradient et la présence d'ascite sont prédictifs de varices gastro œsophagiennes mais pas le taux de plaquettes.

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Druve Tavares Fagundes <i>et al.</i> , 2008 (173)	111 enfants ayant une hypertension portale sans antécédent d'hémorragie digestive ayant une FOGD de dépistage -dont 60 % ont des VO (31 % petites, 13,5 % moyennes et 15,3 % grosses) et 34 % une FOGD normale	Analyser la valeur prédictive de variables cliniques et biologique pour prédire la présence de VO chez l'enfant avec une hypertension portale	-76 % cirrhoses, 12,6 % fibroses hépatiques congénitales et 10,8 % de thrombose portale	-97,7 % pour le diagnostic de VO avec la splénomégalie -47,7 % avec l'hypoalbuminémie < 35 g/l -97,7 % avec les 2	-26,8 % pour le diagnostic de VO avec la splénomégalie -82,9 % avec l'hypoalbuminémie < 35 g/l -22 % avec les 2	-91,7 % pour le diagnostic de VO avec la splénomégalie -59,6 % avec l'hypoalbuminémie < 35 g/l -90 % avec les 2	-58,9 % pour le diagnostic de VO avec la splénomégalie -75 % avec l'hypoalbuminémie < 35 g/l -57,3 % avec les 2	-VD = 63,5 / 64,7 et 61,2 % respectivement		-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : FOGD -délai non précisé mais faible <i>a priori</i> -stades de VO de I à III

FOGD : fibroscopie œsogastroduodénale ; HAI : hépatite auto-immune ; HVPG : *Hepatic Vein Pressure Gradient (HVPG)* ; NR : non renseigné ; PIIP : partie N terminale du procollagène III ; VD : valeur diagnostique ; VO : varice œsophagienne ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Cette étude n'est pas valide sur le plan méthodologique et il n'y a pas de valeurs d'AUROC. Les performances diagnostiques données sont faibles. Les résultats ne sont pas fournis par étiologie alors que les pathologies pédiatriques sont très spécifiques.

Etiologies « mélangées » - Evaluation de la fibrose et diagnostic de la cirrhose

Tests usuels et scores composites

Transaminases, APRI, score de Forns, Fibrotest®, Fibroscan® et acide hyaluronique

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Coco <i>et al.</i> , 2007 (124)	-228 hépatites chroniques dont 115 cirroses et 113 non cirrhotiques -31 patients suivis tous les 6 mois -sur les 228, 79 VHB et 149 VHC -164 patients ont eu un fibrotest et un dosage de l'AH aussi	Analyse des corrélations entre les transaminases, la fibrose histologique, l'APRI, le Forns, le Fibrotest, le Fibroscan et l'acide hyaluronique	-28 hépatites B dont 14 patients traités par analogues de façon efficace pour une cirrhose virale B, et 48 hépatites C traitées entre 1 et 3 ans avant l'élastométrie dont 21 RLT <u>-environ 30 % avaient des signes échographiques de cirrhose et 3 % des ALAT > 300</u>	-avec le FS, 85,2 et 78,3 pour F2-4 et F4, -avec le FT, pour F2-4, 82,2 -avec l'AH pour le diagnostic de cirrhose, 64,4 -avec APRI, pour le diagnostic de F2-4, 34,8 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 50	-avec le FS, pour F2-4 et F4, 90,7 et 98,2 -avec le FT, pour F2-4, 80,7 -avec APRI, pour le diagnostic de F2-4, 95,4 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 95,4	-avec le FS, pour F2-4 et F4, 78,8 et 81,6 -avec APRI, pour le diagnostic de F2-4, 47,4 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 54,2 -avec le fibrotest pour F2-4, 70,8	-avec le FS, pour F2-4 et F4, 93,9 et 97,8 -avec le FT, pour F2-4, 88,9 -avec l'AH pour le diagnostic de cirrhose, 87,9 -avec APRI, pour le diagnostic de F2-4, 92,5 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 94,6	-en élastométrie, pour F2-4 et F4, VD : 87,3 % et 88,2 % -en multivariée, l'élastométrie était corrélée aux ALAT et à la fibrose -avec l'élastométrie, AUROC pour le diagnostic de F2-4 et de F4 : 0,932 et 0,957 -augmentation de l'élastométrie au cours des exacerbations de la cytolyse (> 300) -AUROC avec APRI de la F2-4 et de la F4 : 0,805 et 0,838 (p< 0,001) par rapport à l'élastométrie -AUROC avec le Forns pour le diagnostic de F2-4 et de F4 : 0,913 -AUROC avec le Fibrotest pour diagnostic de F2-4 et de F4 : 0,892 et 0,883, significativement < au fibroscan (p < 0,05) -AUROC avec l'AH pour diagnostic de F4 : 0,877, significativement < FS (< 0,05) -avec Fibroscan, APRI, Forns et fibrotest, VD pour le diagnostic de F2-4 : 87,3 %; 57,9 %; 67,4 %; 81,7 % -avec le Fibroscan, l'APRI, l'acide hyaluronique, et le Fibrotest, VD pour le diagnostic de cirrhose : 88,2 %; 61,8 %; 75,6 %; 73,2 %	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie (Ishak et Métavir) -taille de la biopsie ≥ 15 mm et 11 espaces portes, médiane à 25 (12-54) mm -intervalle < 6 mois -seuils optimaux pour différencier F2-4 et F4 : 8,3 et 14 kPa

APRI, acide hyaluronique, collagène IV et Fibroscan®

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Kawamoto <i>et al.</i> , 2006 (125) 3 ^{ème} fois	-30 patients ayant eu une hépatectomie pour CHC sur hépatite virale B [10] ou C [10] ou métastase sur foie normal [10]	Affirmer la corrélation entre l'aire de fibrose par analyse digitale, l'élastométrie et les marqueurs sanguins de fibrose	-pour le diagnostic de fibrose > 10 %, respectivement par le FS, l'AH, le collagène IV, l'APRI : 77, 85, 100, 85 -pour le diagnostic de fibrose > 20 %, 95, 77, 91, 68 -pour le diagnostic de fibrose > 20 %, 100 ; 100 ; 87 ; 87	-pour le diagnostic de fibrose > 10 %, respectivement par le FS, l'AH, le collagène IV, l'APRI : 77, 85, 100, 85 -pour le diagnostic de fibrose > 20 %, 95, 77, 91, 68	NR	NR	-corrélation inverse entre le TP, les plaquettes, le LCAT, la pré albumine et l'élastométrie -pour le diagnostic de fibrose > 10 %, respectivement par le FS, l'AH, le collagène IV, l'APRI, AUROC : 0,932 ; 0,803 ; 0,801 ; 0,801 et pour le diagnostic de fibrose > 20 %, 0,991 ; 0,946 ; 0,918 ; 0,824	-étude prospective -patients non consécutifs -test de référence : analyse de la pièce d'hépatectomie -taille de la biopsie > 15 mm, -délai entre l'hépatectomie et l'élastométrie bref mais non précisé

AAR, APRI

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Lin <i>et al.</i> , 2008 (126)	97 patients ayant eu une hépatectomie pour carcinome hépatocellulaire	Analyse des performances diagnostiques de l'APRI et de l'AAR dans le diagnostic de cirrhose et de fibrose sévère (F3) chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire compliquant une hépatite B et/ou C	-9,3 % HNBNC (44,5 % et 33,3 % de fibrose sévère et de cirrhose), 49,5 % VHB (39,6 % et 37,5 %) et 41,2 % VHC (35 % et 45 %) -aucun traité depuis moins de 6 mois -aucun coinfecté	-43 % 2 % et 81,3 % au cours des hépatites chroniques B et C pour le diagnostic de fibrose sévère -55,6 % et 77,8 % au cours des hépatites chroniques B et C pour le diagnostic de cirrhose	-81,8 % et 87,5 % au cours des hépatites chroniques B et C pour le diagnostic de fibrose sévère -90 % et 81,8 % au cours des hépatites chroniques B et C pour le diagnostic de cirrhose	NR	NR	-AUROC pour le diagnostic de fibrose sévère à 0,69 et 0,87 au cours de l'hépatite B et C chronique, respectivement -AUROC pour le diagnostic de cirrhose au cours de l'hépatite B et C chronique, respectivement à 0,75 et 0,84	-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie -score Métavir -délai < quelques jours -taille : hépatectomie -seuil de l'APRI pour le diagnostic de fibrose sévère à 0,8 et pour le diagnostic de cirrhose à 1,2

Il existe un biais de recrutement puisqu'un des critères d'inclusion était l'existence d'un carcinome hépatocellulaire, avec une prévalence élevée de fibrose sévère et de cirrhose par rapport à la population générale, donc cette étude n'est pas valable méthodologiquement.

Critères épidémiologiques, TP, GGT, albumine et signes cutanés

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Niederau et al., 2008 (127)	-744 patients (27 % F0, 41 % F1, 12,2 % F2, 8,9 % F3, 10,9 % F4)	Analyse des performances diagnostiques de l'association de critères épidémiologiques, biologiques (*) et de signes cutanés dans le diagnostic de cirrhose	-520 VHC, 80 VHB, 55 NAFLD, 22 HAI, 13 CBP, 3 CSP, 13 hémochromatoses, 23 idiopathiques, 15 autres	-Avec la 1 ^{ère} formule, 90 % si seuil à 8 ; 98 % si seuil à 7 -Avec la 2 ^e formule, 85 % à 90 %	-Avec la 1 ^{ère} formule, 90 % si seuil à 8 ; 75 % si seuil à 7 -Avec la 2 ^e formule, 70 % à 90 %	NR	NR	- 60 % PBH évitées avec de 2 % faux négatifs de fibrose sévère avec la 1 ^{ère} formule -avec la 2 ^e formule, 30 % de biopsies évitées et 2 % de faux négatifs pour le diagnostic de fibrose sévère -meilleure formule : 1 ^{ère} formule	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -taille de la biopsie non précisée -délai < 1 jour -score de Batts et Ludwig -1 ^{ère} formule = 25 + 0,5 sécheresse cutanée (0/1) + 2 angiomes (0/1) + 0,5 anomalies unguéales (0/1) + 1 érythrose palmaire (0/1) = 0,04 âge (années) – 0,5 sexe (1 si homme et 0 si femme) – 0,01 plaquettes – 0,1 (TP %) – 2 albumine (g/l) -2 ^e formule = 1 ^{ère} formule sans les critères biologiques

(*)TP, GGT et albumine

Cette étude n'est pas satisfaisante d'après les critères méthodologiques car la taille de la biopsie n'est pas précisée et la reproductibilité de cette combinaison n'est pas prouvée.

Scores composites de tests biologiques usuels et non usuels

Transaminases, APRI, score de Forns, Fibrotest®, Fibroscan® et acide hyaluronique

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Coco <i>et al.</i> , 2007 (124)	-228 hépatites chroniques dont 115 cirrhoses et 113 non cirrhotiques -31 patients suivis tous les 6 mois -sur les 228, 79 VHB et 149 VHC -164 patients ont eu un fibrotest et un dosage de l'AH aussi	Analyse des corrélations entre les transaminases, la fibrose histologique, l'APRI, le Forns, le Fibrotest, le Fibroscan et l'acide hyaluronique	-14 patients traités par analogues de façon efficace pour une cirrhose virale B, 28 hépatites B et 48 hépatites C traitées entre 1 et 3 ans avant l'élastométrie dont 21 RLT -environ 30 % avaient des signes échographiques de cirrhose et 3 % des ALAT > 300	-avec le FS, pour F2-4 et F4, 85,2 et 78,3 -avec le FT, pour F2-4, 82,2 -avec l'AH pour le diagnostic de cirrhose, 64,4 -avec l'APRI, pour le diagnostic de F2-4, 34,8 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 50	-avec le FS, pour F2-4 et F4, 90,7 et 98,2 -avec le FT, pour F2-4, 80,7 -avec l'APRI, pour le diagnostic de F2-4, 95,4 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 95,4	-avec le FS, pour F2-4 et F4, 78,8 et 81,6 -avec l'APRI, pour le diagnostic de F2-4, 47,4 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 54,2 -avec le fibrotest pour F2-4, 70,8	-avec le FS, pour F2-4 et F4, 93,9 et 97,8 -avec le FT, pour F2-4, 88,9 -avec l'AH pour le diagnostic de cirrhose, 87,9 -avec APRI, pour le diagnostic de F2-4, 92,5 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 94,6	-en élastométrie, pour F2-4 et F4, VD : 87,3 % et 88,2 % -en multivariée, l'élastométrie était corrélée aux ALAT et à la fibrose -avec l'élastométrie, AUROC pour le diagnostic de F2-4 et de F4 : 0,932 et 0,957 -augmentation de l'élastométrie au cours des exacerbations de la cytolyse (> 300) -AUROC avec APRI de la F2-4 et de la F4 : 0,805 et 0,838 (p < 0,001) par rapport à l'élastométrie -AUROC avec le Forns pour le diagnostic de F2-4 et de F4 : 0,913 -AUROC avec le Fibrotest pour diagnostic de F2-4 et de F4 : 0,892 et 0,883, significativement < au fibroscan (p < 0,05) -AUROC avec l'AH pour le diagnostic de F4 : 0,877, significativement < FS (< 0,05) -avec l'APRI, pour le diagnostic de F2-4, VD à 67,4 %	-étude prospective non précisé -patients consécutifs -test de référence : biopsie (Ishak et Métavir) -taille de la biopsie ≥ 15 mm et 11 espaces portes, médiane à 25 (12-54) mm -intervalle < 6 mois -seuils optimaux pour différencier F2-4 et F4 : 8,3 et 14 kPa

Concordance Fibrotest® et Fibroscan®

Poynard et al. (211) ont analysé, au cours d'une étude rétrospective chez des patients consécutifs, la possibilité d'augmenter la concordance entre l'élastométrie et le Fibrotest en excluant les patients à haut risque d'erreur de ces 2 tests non invasifs de fibrose, en appliquant de façon stricte les recommandations des concepteurs chez 2 004 patients ; 1 338 d'entre eux satisfaisaient ces recommandations (30 % ne satisfaisaient pas aux recommandations de réalisation du Fibroscan et 4 % aux recommandations de réalisation du Fibrotest). Il s'agissait de 39 % de VHC, 19 % de VHB, 13 % de NAFLD, 8 % de patients infectés par le VIH, 2 % MAF, 7 % d'autres étiologies et 12 % de cryptogénétiques.

Les facteurs de variabilité étaient l'effet opérateur dépendant, le sexe masculin, l'âge élevé et l'étiologie NAFLD pour l'élastométrie.

Les résultats de ces tests non invasifs de fibrose ont été comparés à des biopsies chez 391 patients (ne différant pas des patients non biopsiés) :

-AUROC pour le diagnostic de fibrose significative à 0,66 pour le Fibroscan (0,72 chez les patients sélectionnés et 0,54 chez les autres) ;

-AUROC pour le diagnostic de fibrose significative à 0,75 pour le Fibrotest (que les patients soient sélectionnés ou non).

Ces biopsies avec une longueur médiane de 16 mm, ont été réalisées avec un délai long par rapport à l'élastométrie (4 ans en médiane et dans 25 % des cas avec un délai de moins d'un an) et ont été interprétées à l'aide du score de Brunt ou du score Métavir.

Dans les facteurs de risque de moins bonne efficacité du Fibroscan, sont retrouvés : l'IMC > 27, le pli abdominal > 30 mm et le pli thoracique > 15 mm.

Les seuils de l'élastométrie utilisés dans cette étude étaient de 5,1 kPa pour F1, 8,8 pour F2, 9,5 pour F3 et 14,5 pour F4.

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Kawamoto et al., 2006 (125)	-30 patients ayant eu une hépatectomie pour CHC sur hépatite virale B [10] ou C [10] ou métastase sur foie normal [10]	Affirmer la corrélation entre l'aire de fibrose par analyse digitale, l'élastométrie et les marqueurs sanguins de fibrose	-pour le diagnostic de fibrose > 10 %, respectivement par le FS, l'AH, le collagène IV, l'APRI : 100 ; 76 ; 53 ; 76 -pour le diagnostic de fibrose > 20 %, 100 ; 100 ; 87 ; 87	-pour le diagnostic de fibrose > 10 %, respectivement par le FS, l'AH, le collagène IV, l'APRI : 77, 85, 100, 85 -pour le diagnostic de fibrose > 20 %, 95, 77, 91, 68	NR	NR	-corrélation inverse entre le TP, les plaquettes, le LCAT, la pré albumine et l'élastométrie -pour le diagnostic de fibrose > 10 %, respectivement par le FS, l'AH, le collagène IV, l'APRI, l'AUCROC : 0,932 ; 0,803 ; 0,801 ; 0,801 et pour le diagnostic de fibrose > 20 %, 0,991 ; 0,946 ; 0,918 ; 0,824	-étude prospective -patients non consécutifs -test de référence : analyse de la pièce d'hépatectomie -taille de la biopsie > 15 mm -délai entre l'hépatectomie et l'élastométrie bref mais non précisé

L'étude n'est pas valable sur le plan méthodologique.

Fibrospect II

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Jeffers <i>et al.</i> , 2007 (130)	145 patients ayant une hépatite virale B [7] ou C [138] dont 16 % F0-1, 36 % F2 et 48 % F3-4	Analyse des performances du Fibrospect II par rapport à la biopsie par laparoscopie	-pas de coinfectés VIH-VHB ou VIH-VHC ou VHB-VHC -420 biopsies chez les 145 patients	-67,2 % pour diagnostic F2-4	-73,9 %	-29,8 %	-93,2 %	-AUROC (F2-4) = 0,77 et AUROC (F3-4) = 0,83 -si > 60, 77 % de F3-4 et 94 % de F2-4 -si > 80, 2,5 % F0-1, 8 % F2, 90 % F3-4 et 98 % F2-4 -VD = 70 %	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique par laparoscopie (test de Batts-Ludwig de 0 à 4) -intervalle entre la biopsie et le test < 5 jours -taille de la biopsie > 6 espaces portes ; 28 % < 1,5 cm ; 10 % > 2 cm, -1 biopsie chez 3 %, 2 chez 30 %, 3 chez 43 %, 4 chez 25 % -dans le lobe droit seulement chez 1 %, dans le lobe gauche seulement chez 14 %, et dans les deux chez 84 % -65 % de concordance entre les biopsies du foie droit et gauche -seuil de 42

L'étude n'est pas valable sur le plan méthodologique.

Dosage spécifique
Résistine sérique et TNF- alpha

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Yagmur <i>et al.</i> , 2006 (132)	82 patients non diabétiques en cours d'évaluation pour une TH et 76 contrôles	Performance diagnostique de la résistine et du TNF-alpha dans le diagnostic de cirrhose et le pronostic	-15 patients non cirrhotiques (11 CHC sur foie sain et 4 métastases) et 67 cirrhoses (25 Child A, 30 B et 12 C) -24 hépatites virales B ou C, 21 MAF, 19 HAI, 18 autres étiologies	-51,2 % pour le diagnostic d'hépatopathie -75 % pour le diagnostic de cirrhose Child C	-89,5 % pour le diagnostic d'hépatopathie -100 % pour le diagnostic de cirrhose Child C	NR	NR	-corrélation entre la résistine et la cirrhose, entre la résistine sérique et le Child et le MELD, et la sécrétion d'insuline, au TNF-alpha, à l'EH et à l'hypertension portale, à la mortalité à 6 ans mais pas au CHC -AUROC pour le diagnostic d'hépatopathie (vs foie normal) à 0,694, de cirrhose à 0,694, de cirrhose Child A à 0,599, Child B à 0,781, Child C à 0,890	-cut-off = 5,1 µg/l pour différencier foie normal et hépatopathie ; 5,4 pour le diagnostic de cirrhose Child C

Les caractéristiques méthodologiques sont insuffisantes.

Score de 0 à 10 :

 - **CA19-9** : 0 si < 10,1 de 10 à 20, 2 si 21 à 25, 3 si 26 à 33, 4 si 34 à 37, 5 si > 37

 - **CA125** : 0 si < 10,1 de 10 à 20, 2 si 21 à 25, 3 si 26 à 30, 4 si 30 à 34, 5 si > 35

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Schöniger-Hekele et Müller, 2006 (131)	125 patients dans le groupe test et 44 dans le groupe validation	Analyse des performances diagnostiques du CA19-9, du CA15-3 et du CA125 pour le diagnostic de fibrose sévère	-11,2 % et 20,5 % alcoolique, 12,8 % et 13,6 % VHB, 48 % et 13,6 % VHC, 9,6 % et 9,1 % autoimmune, 18,4 % et 43,2 % autres	-70,5 pour CA19-9, 38 pour CA125, 19 pour CA15-3 et 43 pour l'association CA19-9 et CA125 (seuil à 7) -34 % avec le Bonacini	-88,6 pour CA19-9, 89,7 pour CA125, 93 pour CA15-3 et 97 pour l'association CA19-9 et CA125 (seuil à 7) -100 % avec le Bonacini	-71 pour CA19-9 et CA125 (seuil à 7)	-90 pour CA19-9 et CA125 (seuil à 7)	-AUROC du score = 0,845 -AUROC Bonacini = 0,872	-étude rétrospective ? -patients consécutifs ou non ? -test de référence : biopsie (score de Ludwig) -intervalle < 1 jour -Taille de biopsie non précisée

Angiopoïétine 2

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Scholz <i>et al.</i> , 2007 (133)	180 patients avec une cirrhose, 131 carcinomes hépatocellulaires et 40 sujets sains	Analyse des performances diagnostiques de l'angiopoïétine 2 pour le diagnostic de cirrhose et de CHC	-97,8 % des patients avec un CHC ont une cirrhose (39 VHC, 23 MAF, 16 VHB, 1 déficit en α 1-antitrypsine, 2 hémochromatoses, 5 cryptogénétiques, 1 CSP et indéterminée chez 4 patients -180 cirrhoses dont 49 MAF, 44 VHC, 38 VHB, 19 CBP, 16 HAI, 14 cryptogénétiques	-77,5 % avec un seuil à 3 213 microg/l	-78,3 % avec le même seuil	NR	NR	-AUROC pour différencier les patients cirrhotiques des sujets sains : 0,83		-étude rétrospective -patients consécutifs ? -critères diagnostiques de la cirrhose non précisés (60 Child A, 65 Child B et 55 Child C)

Les caractéristiques méthodologiques ne sont pas satisfaisantes.

Test MEGX

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Bhise et Dias, 2007 (134)	140 cirrhoses et 25 volontaires sains	Analyse des performances diagnostiques du test MEGX pour le diagnostic de cirrhose et en fonction du score de Child	-140 cirrhoses (47 % Child A, 32 % B et 25 % C) -étiologies : 9 VHC, 6 VHB, 7 CBP, 1 CSP, 79 MAF, 2 cryptogénétiques	-72 % pour différencier les Child A et B -88 % pour différencier les Child B et C -96 % pour différencier les Child A et C	-79 % pour différencier les Child A et B -84 % pour différencier les Child B et C -96 % pour différencier les Child A et C	NR	NR		NR	-étude prospective -patients consécutifs ? -certitude diagnostique de la cirrhose sur des arguments non précisés -meilleur seuil pour différencier les Child A et B : 42,55 ng/ml ; les Child B et C : 27,37 et les A et C : 29,59

NR : non renseigné

Les caractéristiques méthodologiques ne sont pas satisfaisantes et la reproductibilité de ce test n'est pas prouvée.

Fibroscan®

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Kawamoto <i>et al.</i> , 2006 (125)	-30 patients ayant eu une hépatectomie pour CHC sur hépatite virale B [10] ou C [10] ou métastase sur foie normal [10]	Affirmer la corrélation entre l'aire de fibrose par analyse digitale, l'élastométrie et les marqueurs sanguins de fibrose	-pour le diagnostic de fibrose > 10 %, respectivement par le FS, l'AH, le collagène IV, l'APRI : 100 ; 76 ; 53 ; 76 -pour le diagnostic de fibrose > 20 %, 100 ; 100 ; 87 ; 87	-pour le diagnostic de fibrose > 10 %, respectivement par le FS, l'AH, le collagène IV, l'APRI : 77, 85, 100, 85 -pour le diagnostic de fibrose > 20 %, 95, 77, 91, 68	NR	NR	-corrélation inverse entre le TP, les plaquettes, le LCAT, la pré albumine et l'élastométrie -pour le diagnostic de fibrose > 10 %, respectivement par le FS, l'AH, le collagène IV, l'APRI, AUROC : 0,932 ; 0,803 ; 0,801 ; 0,801 et pour le diagnostic de fibrose > 20 %, 0,991 ; 0,946 ; 0,918 ; 0,824	-étude prospective -patients non consécutifs -test de référence : analyse de la pièce d'hépatectomie -taille de la biopsie > 150 espaces portes - <u>délai entre l'hépatectomie et l'élastométrie bref mais non précisé</u>

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Kim <i>et al.</i> , 2007 (139)	47 patients ayant une hépatite (aiguë chez 19 % et chronique chez 81 %)	Analyse des performances diagnostiques du fibroscan® pour le diagnostic de fibrose significative, sévère et de cirrhose chez des patients ayant une hépatopathie et chez des donneurs potentiels	-12 % toxiques, 7 % NAFLD ou CBP, 36 % Ag HBs+, 21 % VHC, 2 % B + C, 14 % autres	-0,79, 0,95 et 0,8 pour le diagnostic de fibrose significative, sévère et de cirrhose, respectivement	-0,88, 0,78 et 0,78 dans le même ordre	-0,5, 0,95 et 0,97 dans le même ordre	-0,96, 0,78 et 0,33 dans le même ordre	-chez les donneurs potentiels, AUROC de fibrose significative = 0,7 et meilleur seuil à 4 -chez les patients ayant une hépatopathie, AUROC = 0,774, 0,929 et 0,808 pour le diagnostic de fibrose significative, sévère et de cirrhose, respectivement -LR+ à 6,35, 4,36 et 3,7, respectivement	-étude prospective -patients non consécutifs <i>a priori</i> -test de référence : biopsie hépatique -score Métavir -taille de la PBH = 23,5 et 21 mm en moyenne (> 15 mm chez 92 %) ; quand PBH < 15 mm, 10 espaces portes en moyenne et 100 % > 10 mm -seuils optimaux à 7,35 pour le diagnostic de fibrose significative, 8,85 pour le diagnostic de fibrose sévère et 15,1 pour le diagnostic de cirrhose et à 4 pour la fibrose significative chez les donneurs potentiels

Tests non invasifs de fibrose hépatique – Diagnostic de la cirrhose non compliquée

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Coco <i>et al.</i> , 2007 (124)	-228 hépatites chroniques dont 115 cirrhoses et 113 non cirrhotiques -31 patients suivis tous les 6 mois -sur les 228, 79 VHB et 149 VHC -164 patients ont eu un fibrotest et un dosage de l'AH aussi	Analyse des corrélations entre les transaminases, la fibrose histologique, l'APRI, le Forns, le Fibrotest®, le Fibroscan® et l'acide hyaluronique	-14 patients traités par analogues de façon efficace pour une cirrhose virale B, 28 hépatites B et 48 hépatites C, traités entre 1 et 3 ans avant l'élastométrie dont 21 RLT -environ 30 % avaient des signes échographiques de cirrhose et 3 % des ALAT > 300	-avec le FS, pour F2-4 et F4, 85,2 et 78,3 -avec le FT, pour F2-4, 82,2 -avec l'AH pour le diagnostic de cirrhose, 64,4 -avec l'APRI, pour le diagnostic de F2-4, 34,8 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 50	-avec le FS, pour F2-4 et F4, 90,7 et 98,2 -avec le FT, pour F2-4, 80,7 -avec l'APRI, pour le diagnostic de F2-4, 95,4 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 95,4	-avec le FS, pour F2-4 et F4, 78,8 et 81,6 -avec l'APRI, pour le diagnostic de F2-4, 47,4 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 54,2 -avec le fibrotest pour F2-4, 70,8	-avec le FS, pour F2-4 et F4, 93,9 et 97,8 -avec le FT, pour F2-4, 88,9 -avec l'AH pour le diagnostic de cirrhose, 87,9 -avec l'APRI, pour le diagnostic de F2-4, 92,5 -avec le Forns, pour le diagnostic de F2-4, 94,6	-en élastométrie, pour F2-4 et F4, VD : 87,3 % et 88,2 % -en multivariée, l'élastométrie était corrélée aux ALAT et à la fibrose -avec l'élastométrie, AUROC pour le diagnostic de F2-4 et de F4 : 0,932 et 0,957 -augmentation de l'élastométrie au cours des exacerbations de la cytolyse (> 300) -AUROC avec APRI de la F2-4 et de la F4 : 0,805 et 0,838 (p < 0,001) par rapport à l'élastométrie -AUROC avec le Forns pour le diagnostic de F2-4 et de F4 : 0,913 -AUROC avec le Fibrotest pour le diagnostic de F2-4 et de F4 : 0,892 et 0,883, significativement < au fibroscan (p < 0,05) -AUROC avec l'AH pour le diagnostic de F4 : 0,877, significativement < FS (< 0,05) -avec l'APRI, pour le diagnostic de F2-4, VD à 67,4 %	-étude prospective ? -patients consécutifs -test de référence : biopsie (Ishak et Métavir) -taille de la biopsie ≥ 15 mm et 11 espaces portes, médiane à 25 (12-54) mm -intervalle < 6 mois -seuils optimaux pour différencier F2-4 et F4 : 8,3 et 14 kPa

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Fraquelli <i>et al.</i> , 2007 (136)	200 patients ayant une hépatopathie ont eu 2 mesures d'élastométrie par 2 opérateurs différents	Analyse des performances diagnostiques de l'élastométrie pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose	-78 % VHC, 8 % VHB, 7 % NASH, 2 % MAF, 5 % autres -50 % F2-4, 26 % F3-4	-Pour le diagnostic de F2-4, de F3-4 et de F4 : 0,86, 0,87, 0,9	-Pour le diagnostic de F2-4, de F3-4 et de F4 : 84 %, 90 %, 89 %	NR	NR	-2,4 % d'échecs -concordance intra et interobservateur = 0,98	-étude prospective ? -patients consécutifs -Test de référence : biopsie hépatique (score Métavir) -taille des biopsies > 15 mm -délai entre le test et l'élastométrie ? -seuils pour F2-4 : 7,9, pour F3-4 : 10,3 et pour F4 : 11,9

Ces études ne sont pas valables sur le plan méthodologique.

Tests fonctionnels

Test respiratoire à la méthacétine

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Schneider <i>et al.</i> , 2007 (135)	104 patients dont 35 cirrhoses et 65 contrôles sains	Analyser les résultats précoces (à 15 mn) du test respiratoire à la méthacétine pour le diagnostic de cirrhose	83 hépatites C (dont 14 cirrhoses), 22 MAF (dont 9 cirrhoses), 29 CBP (dont 11 cirrhoses), et 5 hépatites B chroniques	-92,6 avec un seuil à 14,6700 de delta/dosage initial -94,1 si seuil à 14,5	-94,1 avec un seuil à 14,6700 de delta/dosage initial -97,1 si seuil à 14,5			-AUROC = 0,988	- <u>étude prospective ou rétrospective ?</u> - <u>patients consécutifs ou non ?</u> -test de référence : biopsie hépatique (Knodell) - <u>intervalle et taille de la biopsie ?</u>

Les caractéristiques méthodologiques de cette étude sont insuffisantes ; la reproductibilité du test n'est pas prouvée et la population ne correspond pas à la population à explorer en pratique clinique courante.

Techniques radiologiques

Elastographie en temps réel (autre technique) et

Score bio morphologique = $58 + 0,28 \text{ score d'élasticité} - 38 \log_{10} \text{ plaquettes (} 10^3/\text{mm}^3) + 0,3 \log_{10} \text{ GGT (en fois la normale supérieure)}$

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Friedrich-Rust <i>et al.</i> , 2007 (146)	-79 hépatites chroniques dont 20 cirrhoses histologiquement prouvées antérieurement et non rebiopsiées et 55 évaluations récentes (dont 4 cirrhoses) et 20 volontaires sains -34 F1, 21 F2-3 et 24 F4	Analyser les performances de cette technique d'élastographie en temps réel	-Aucun signe indirect de cirrhose -13 hépatites B et 66 C	-par élastographie seule, pour diagnostic de F2-4, F3-4 et F4, 80 %, 68 % et 91 % -par le score combiné, 84 %; 91 %; 46 %	-par élastographie seule, pour diagnostic de F2-4, F3-4 et F4, 61 %, 68 %, 91 % -par le score combiné, 89 %, 85 %, 100 %	-par élastographie seule, pour diagnostic de F2-4, F3-4 et F4, 79 %, 80 %, 80 % -par le score combiné, 87 %, 95 %, 85 %	-par élastographie seule, pour diagnostic de F2-4, F3-4 et F4, 63 %, 52 %, 50 % -par le score combiné, 86 %, 76 %, 100 %	-AUROC pour diagnostic de F2-4 par élastographie seule à 0,75, de F3-4 à 0,73 et de F4 à 0,69 -AUROC pour diagnostic par APRI : 0,87, 0,88, 0,88 -AUROC pour le score : 0,93, 0,95 et 0,91	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique (Métavir) -intervalle avec la biopsie hépatique > 1 j pour 55 et > 7 mois pour tous -taille de la biopsie : $27,1 \pm 14,6$ mm et 9 (6-15) espaces portes -seuils pour élastographie seule, pour diagnostic de F2-4, F3-4 et F4, 100,1 ; 102,5 et 111,75 et pour le score combiné, 99,1 ; 99,7 ; 114,7

Les caractéristiques méthodologiques sont satisfaisantes mais les AUROC restent inférieures à 0,8.

Echo-Doppler

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Sudhamshu <i>et al.</i> , 2006 (140)	100 patients cirrhotiques et 60 non cirrhotiques	Analyser les performances diagnostiques du Doppler de la VSH droite et de la vitesse du flux porte au cours de la cirrhose	-69 VHC, 7 VHB, 1 coinfection VHB + VHC, 14 MAF, 9 CBP -4 cirrhoses Child A, 29 B et 25 C	NR	NR	NR	NR	-augmentation significative de la vitesse du flux porte chez le patient cirrhotique et si cirrhose grave : si ≥ 20 cm/sec, présence d'une ascite modérée à massive : $12,7 \pm 6,4$ chez le patient cirrhotique vs $5,1 \pm 2,1$ chez le patient avec une hépatopathie non cirrhotique et $6,2 \pm 3,2$ cm/s chez les volontaires sains ($p < 0,001$)	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie et biologie -taille de la biopsie, intervalle avec le test et score non précisés (cirrhose/ non cirrhose)

Les performances diagnostiques sont incomplètes.

Etude	Effectif	Objectif	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Iliopoulos <i>et al.</i> , 2007 (145)	-72 patients dont 44 hépatites chroniques (dont 20 B et 24 C, et 9 F1, 9 F2, 9 F3, 7 F4, 10 F5), 28 cirrhoses compensées et 32 individus sains	Analyse des performances diagnostiques de l'écho Doppler hépatique pour le diagnostic de cirrhose	-diamètre de la veine porte/ temps de vitesse maximum, et diamètre de la veine porte/ temps de vitesse moyenne et diamètre de l'artère hépatique/ temps de vitesse moyenne dans le tronc porte = 85,7 % -index de perfusion = 42,9 %	-entre 59 % et 68 % pour les 3 premiers critères -index de perfusion = 91 %	NR	NR	-AUROC respectivement à 0,74, 0,74 et 0,8	-étude prospective -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie -score d'Ishak -délai et taille de biopsie non précisés -seuil à 0,29

Cette étude n'est pas satisfaisante sur le plan méthodologique ; il n'y a pas de valeur de VPP et VPN.

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Maruyama <i>et al.</i> , 2006 (141)	152 patients (132 cirrhoses avec CHC, 20 contrôles)	Performances diagnostiques de l'échographie avec produit de contraste : détection de la prise de contraste/mn dans la veine porte, 5 mn après injection de produit de contraste, temps d'apparition du produit de contraste puis temps de disparition chez les patients cirrhotiques + CHC	-99 VHC, 23 VHB, 2 VHB + VHC et 4 MAF -71 Child A, 39 Child B, 22 Child C	NR	NR	NR	NR	-temps de disparition significativement plus long chez les patients cirrhotiques par rapport aux contrôles (572, 4 ± 117,9 vs 481,6 ± 89,3 s, p < 0,05) -le temps de disparition du produit de contraste significativement plus long dans les cirrhoses Child B et C par rapport aux cirrhoses Child A	-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie et score de Child <u>-taille de la biopsie et délai entre la biopsie et le test ?</u>

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Abbattista <i>et al.</i> , 2008 (142)	-38 cirrhoses, 31 patients non cirrhotiques et 14 contrôles sans hépatopathie (44 virales, 22 MAF, 3 autres étiologies)	Evaluer les performances diagnostiques de l'écho Doppler avec injection de produit de contraste (temps d'arrivée dans les veines sus hépatiques) par rapport à l'écho doppler traditionnel pour le diagnostic de cirrhose	-19 Child A, 16 Child B et 3 Child C -définition de la cirrhose histologique ou si hépatopatie associée à au moins 2 des signes suivants (signes endoscopiques, GB < 3 500 ou plaquettes < 10 000, ascite)	-100 % pour le temps de transit (47,3 % par l'écho doppler classique)	-93,3 % pour le temps de transit (97,7 % par l'écho doppler classique)	-100 % pour le temps de transit (68,7 % par l'écho doppler classique)	-92,6 % pour le temps de transit (94,7 % par l'écho doppler classique)	-temps de transit > 18 sec chez les non cirrhotiques et < 17 chez les cirrhotiques -reproductibilité intra observateur à 1 et inter observateur à 0,93	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique -score de Knodell -délai et taille des biopsies non précisés -seuil à 17 sec

La méthodologie de cette étude n'est pas satisfaisante en raison de l'absence d'information sur la taille des biopsies et sur le délai de réalisation par rapport à la biopsie.

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Girometti <i>et al.</i> , 2007 (143)	-28 cirrhoses histologiquement prouvées et 29 patients contrôles	Analyse des performances diagnostiques de la mesure du coefficient de diffusion apparent (ADC)	-24 Child A, 3 B et 1 C -18 VHC, 2 VHB, 1 BCD, 7 MAF	-92,9	-100	-99,9	-100	-ADC significativement plus faible chez les patients cirrhotiques par rapport aux patients contrôles : $1,11 \pm 0,16$ vs $1,54 \pm 0,12$ -AUROC = 0,96 pour diagnostic de cirrhose -VD = 96,4 %	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie (Ishak) -taille de la biopsie non précisée <u>-délai entre la biopsie et le test ≤ 3 ans</u> -seuil à $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Les données ne sont pas présentées par étiologie, la taille de la biopsie n'est pas précisée et le délai entre la biopsie et le test est soit non précisé, soit trop long.

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Yamada <i>et al.</i> , 2006 (144)	-8 pièces d'autopsie -79 biopsies	Evaluation quantitative de la fibrose par échographie : ratio fibrose/volume total par échographie comparé pour différencier F0-1 et F2-4	-44 VHC, 20 VHB, 4 HAI, 3 MAF, 3 CBP, 5 autres	-62 % pour la cohorte globale et 55 % pour les patients ayant une hépatite C chronique	-75 % et 87 %	-57 % et 50 %	-78 % et 89 %	-coefficient de corrélation entre échographie et histologie = 0,992 -AUROC pour le diagnostic de $F \geq 1$, $F \geq 2$, $F \geq 3$, $F4 = 0,78$; 0,79 ; 0,83 ; 0,83 pour la cohorte entière et 0,74 ; 0,71 ; 0,79 pour le diagnostic de $F \geq 2$, $F \geq 3$, $F4$ chez les 44 patients avec une hépatite C chronique	- <u>étude prospective ou rétrospective ?</u> <u>-patients non consécutifs</u> -biopsie hépatique -taille de la biopsie ≥ 10 espaces portes -test de 0 à 4

Les données ne sont pas présentées par étiologie et les patients ne sont pas consécutifs.

IRM

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Huwart <i>et al.</i> , 2006 (147)	25 patients avec une hépatopathie (11 F0-1, 4 F2-3, 10 F4) et 5 volontaires sains (non biopsiés)	Etudier la faisabilité de l'élastographie par IRM pour déterminer le stade de fibrose chez les patients ayant une hépatopathie	-16 VHC, 1 VHB, 4 MAF 1 HAI et 3 cryptogénétiques	NR	NR	NR	NR	-différence significative entre les patients F0-1 ($2,24 \pm 0,23$ kPa), les patients F2-3 ($2,56 \pm 0,24$) et les patients F4 ($4,68 \pm 1,61$)	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie hépatique (Métavir) <u>-intervalle entre le test et la biopsie non précisé</u> -taille de la biopsie = $25,8 \pm 12,8$ mm

Les données ne sont pas présentées par étiologie et le délai entre la biopsie et le test n'est pas précisé.

Performances diagnostiques données respectivement pour la mesure de chacun des paramètres suivants :

- Fa = flux artériel
- Fp = flux portal
- Ft = Fa + Fp = flux hépatique total
- ART = fraction artérielle
- VP = fraction veineuse
- VD = volume de distribution
- MTT = temps moyen de transit du produit de contraste après injection de 8 à 10 ml de gadopentetate dimeglumine

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Hagiwara <i>et al.</i> , 2008 (150)	28 patients dont 10 F0, 2 F1, 2 F3, 4 F3 et 9 F4	Analyse des performances diagnostiques de l'IRM de perfusion en 3D pour le diagnostic de fibrose sévère	16 VHC, 1 VHB, 1 NASH, 2 HAI et 7 contrôles	-84,6 % -30,8 % -30,8 % -92,3 % -92,3 % -76,9 % -76,9 %	-71,4 % -100 % -100 % -64,3 % -64,3 % -78,6 % -71,4 %	NR	NR	-AUROC = 0,791 / 0,648 / 0,61 / 0,769 / 0,769 / 0,824 / 0,775 respectivement -meilleur test = VD	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie -taille de la PBH non précisée -délai médian de 105 jours (1 à 480) -score de Batts-Ludwig -seuils optimaux respectifs : 5,86 / 36,9 / 43,6 / 6,74 / 92,61 / 21,05 / 12,79

L'effectif est faible ; il n'y a pas de valeurs de VPP et de VPN et la reproductibilité de ce test n'est pas prouvée.

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Yin <i>et al.</i> , 2007 (148)	35 volontaires sains et 50 hépatites chroniques dont 40 % F0-1, 20 % F2-3 et 40 % F4	Analyse des performances diagnostiques de l'élastographie par IRM pour le diagnostic de fibrose (F1-4), significative (F2-4), sévère (F3-4) et de cirrhose (F4)	50 hépatites chroniques dont 33 % VHC, 20 % NAFLD, 7 % HAI, 7 % CBP, 7 % MAF	-98 % pour F1-4 -86 % pour F2-4 -78 % pour F3-4 -89 % pour F4	-99 % pour F1-4 -85 % pour F2-4 -95 % pour F3-4 -90 % pour F4			-AUROC = 0,9988 pour F1-4, 0,9214 pour F2-4, 0,92 pour F3-4 et 0,9185 pour F4		-étude prospective -patients consécutifs ? -test de référence : biopsie -score Métavir pour le VHC, Brunt pour les NAFLD et Batts et Ludwig -taille : 10 ± 4 espaces portes et 2 ± 0,9 cm -délai entre le test et la biopsie : 6,5 ± 3,9 jours -seuils : 2,93 kPa pour F1-4, 4,89 pour F2-4, 6,47 pour F3-4 et 6,47 pour F4

Cette étude n'est pas satisfaisante sur le plan méthodologique (plusieurs étiologies et scores de fibrose histologique sont mélangés, pas de valeur de VPP et de VPN).

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Huwart <i>et al.</i> , 2007 (149)	88 patients hospitalisés pour hépatopathie dont 25 % F0, 15 % F1, 17 % F2, 16 % F3 et 27 % F4	Analyse des performances de l'élastographie par IRM et de l'APRI pour le diagnostic de fibrose significative, de fibrose sévère et de cirrhose	-66 VHC, 3 VHB, 10 MAF, 1 HAI, 1 CBP, 1 déficit en α 1-antitrypsine, 6 cryptogénétiques -13 avaient de l'ascite infraclinique mais vue à l'échographie	-pour le diagnostic de fibrose, de fibrose significative, de fibrose sévère et de cirrhose avec l'élasticité, 83 %, 98 %, 95 % et 100 %, respectivement	-pour le diagnostic de fibrose, de fibrose significative, de fibrose sévère et de cirrhose avec l'élasticité, 100 %	-pour le diagnostic de fibrose, de fibrose significative, de fibrose sévère et de cirrhose avec l'élasticité, 67 %, 97 %, 96 % et 100 %, respectivement	-pour le diagnostic de fibrose, de fibrose significative, de fibrose sévère et de cirrhose avec l'élasticité, 100 %	-pour le diagnostic de fibrose, AUROC = 0,955 avec l'élasticité, 0,844 avec la viscosité, 0,836 avec l'APRI -pour le diagnostic de fibrose significative, AUROC = 0,999 avec l'élasticité, 0,863 pour la viscosité, 0,854 avec l'APRI -pour le diagnostic de fibrose sévère, AUROC à 0,997 avec l'élasticité, 0,962 avec la viscosité et 0,886 avec l'APRI -pour le diagnostic de cirrhose, 1 avec l'élasticité, 0,986 avec la viscosité et 0,851 avec l'APRI	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : biopsie -score Métavir -délai < 2 jours -taille de la PBH : 34,5 ± 10,5 mm -seuils optimaux pour le diagnostic de fibrose, de fibrose significative, sévère et de cirrhose à 2,4, 2,5, 3,1 et 4,3 kPa, respectivement

Cette étude est satisfaisante sur la plan méthodologique, les résultats préliminaires et intéressants, mais cette technique n'est pas applicable en pratique courante.

TDM

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Keedy <i>et al.</i> , 2008 (151)	126 patients dont 67 cirrhoses et 57 sujets sains	Analyse des performances diagnostiques du TDM spiralé pour le diagnostic de cirrhose	67 cirrhoses histologiquement prouvées dont 36 par transplantation hépatique, 27 biopsies et 4 autopsies	NR	NR	NR	NR	-AUROC = 0,97 et 0,9 pour le diagnostic de cirrhose -0,95 et 0,88 pour la surface nodulaire -0,95 et 0,87 pour hypertrophie atrophie hépatique	-étude rétrospective -patients non consécutifs -test de référence : histologie -taille de la biopsie non précisée -délai non précisé -score : cirrhose/non cirrhose

Il s'agit d'une étude plutôt exploratoire, sans valeur de sensibilité, spécificité, VPP et VPN. La population évaluée n'est pas adaptée.

AAR : ASAT/ALAT ratio ; AH : acide hyaluronique ; ALAT : alanine amino transférase ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; FS : Fibroscan ; FT : Fibrotest ; GGT : gamma glutamyl transpeptidase ; HAI : hépatite autoimmune ; IMC : indice de masse corporelle ; LCAT : lécithine cholestérol acyl transférase ; LR : *likelihood ratio* ; MAF : maladie alcoolique du foie ; NAFLD : *Non Alcoholic Fatty Liver Diseases* ; NASH : *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* ; NR : non renseigné ; PBH : ponction biopsie hépatique ; RLT : répondeur à long terme au traitement anti viral C ; TDM : tomodensitométrie ; TH : transplantation hépatique ; TP : taux de prothrombine ; VD : valeur diagnostique ; VHB : virus hépatite B ; VHC : virus hépatite C ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Etiologies « mélangées » - Evaluation de la présence de varices œsophagiennes

Critères cliniques, biologiques et morphologiques

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Sharma et Aggarwal, 2007 (152)	101 patients ayant une cirrhose diagnostiquée récemment sans ATCD hémorragiques effectuant une FOGD de dépistage	Valeur prédictive de la présence de larges VO par des critères cliniques, biologiques et morphologiques	-18 patients Child A, 31 Child B et 52 Child C -46 larges VO, 43 petites VO et 12 sans VO -80 % ascite, 46 % encéphalopathie et 52 % splénomégalie -36 MAF, 17 VHB, 15 VHC, 22 idiopathiques et 22 autres	-68,9 %	-68 %	-71 % avec un seuil à 1,09 -88 % avec un seuil à 0,4	-66 % avec un seuil à 1,09 et 77 % avec un seuil à 1,54	-en multivariée, une thrombopénie et une splénomégalie palpable étaient des FDR de larges VO ; AUROC = 0,76 -fonction prédictive = 1,7445 + 1,0911 (rate palpable) -0,013 (plaquettes)	-seuil de la fonction prédictive à 1,09 -étude prospective -test de référence : FOGD -score de 0 à II (petites) et III-IV (grosses) VO -patients consécutifs

Cette étude est méthodologiquement valable, mais la présentation des données est globale, indépendamment de l'étiologie (et AUROC < 0,8). La reproductibilité d'une telle association n'est pas prouvée.

Numération des plaquettes

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Burton <i>et al.</i> , 2007 (153)	-505 patients (28 % à 57 % de VHC, 1 % à 27 % VHC + alcool, 13 % à 28 % MAF) -pas de VO dans 41,4 % des cas, petites varices dans 49,4 % des cas, 9 % de grandes VO	Analyse des performances diagnostiques du taux de plaquettes pour le diagnostic de VO et leur taille	Pas d'antécédents d'hémorragie digestive	-57,5 % dans les cirrhoses Child A et 59,8 % dans les cirrhoses Child B/C	-78,7 % dans les cirrhoses Child A et 58,5 % dans les cirrhoses Child B/C	-92,1 % dans les cirrhoses Child A et 34,3 % dans les cirrhoses Child B/C	-29,9 % dans les cirrhoses Child A et 80,1 % dans les cirrhoses Child B/C	-AUROC = 0,692 pour le diagnostic de varices -AUROC = 0,707 pour le diagnostic de varices III-IV		-étude prospective -patients non consécutifs -test de référence : FOGD -scores de I à IV -délai 60 ± 97 jours -seuil pour le diagnostic de VO III-IV à 80 000/mm ³ dans les cirrhoses Child A et 90 000 pour le diagnostic de varices quelle que soit la taille au cours des cirrhoses Child B et C

Les patients sont non consécutifs et l'AUROC < 0,8.

Critères morphologiques et biologiques

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Sethar <i>et al.</i> , 2006 (155)	113 patients cirrhotiques biopsiés dont 58 % avec des VO	Analyse des performances diagnostiques du rapport plaquettes/taille de la rate pour la prédiction de la présence de VO	-13,3 % Child A, 60 % Child B et 27 % Child C -38 VHB, 59 VHC, 8 VHB et C, 8 idiopathiques -aucun patient traité par bêta bloquants -pas d'hémorragie digestive en cours	-100 % avec le rapport, 94 % avec les plaquettes et 88 % avec la taille de la rate	-100 % avec le rapport, 100 % avec les plaquettes et 74 % avec la taille de la rate	-100 % avec le rapport, 100 % avec les plaquettes et 83 % avec la taille de la rate	-100 % avec le rapport, 92 % avec les plaquettes et 81 % avec la taille de la rate	-ND	-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : FOGD -score : cirrhose/pas de cirrhose -délai non précisé mais bref -cut-off 1 445 pour le rapport, 150 000 /mm ³ et 130 mm pour la taille de la rate

Les performances diagnostiques sont très fortes mais il n'y a pas de délai précisé entre le test et la FOGD et les données sont présentées globalement, indépendamment de l'étiologie.

Echo Doppler

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Liu <i>et al.</i> , 2008 (158)	383 patients cirrhotiques dont 240 dans le groupe test et 143 dans le groupe validation dont 43,3 % et 42,7 % de VO	Diagnostic de varices oesophagiennes par l'écho doppler hépatique, par l'analyse de l'index splénique portal (index splénique / vitesse moyenne du flux porte)	-étiologies dans le groupe test : 13 MAF, 67 VHB, 132 VHC, 10 VHC + B, 6 CBP ou CSP, 6 NASH, 2 Wilson, 4 cryptogénétiques -étiologies dans le groupe validation dans le même ordre : 9/51/71/6/1/1/1/3	-92 % avec le SPI	-93 % avec le SPI	-94 % avec le SPI	-91 % avec le SPI	-AUROC du SPI à 0,93 et 0,96, de l'IS à 0,9 et 0,91, de la VMFP à 0,67 et 0,8 -VD à 93 % avec le SPI, 92 % de FOGD évitées	-étude prospective ? -patients consécutifs ? -test de référence : FOGD -délai avec le test de référence pas précisé -classification : + ou – -seuil optimal du SPI à 3

La méthodologie de cette étude n'est pas satisfaisante en raison de l'absence d'information sur le caractère consécutif ou non des patients, sur le délai entre le test analysé et le test de référence et sur l'absence de preuve de reproductibilité de ce test.

IRM versus FOGD – population pédiatrique

Au cours de la CBP

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Takahashi <i>et al.</i> , 2007 (172)	34 patients dont 16 avec des VO à la FOGD	Analyse des performances diagnostiques de l'IRM pour le diagnostic de VO dans une population pédiatrique opérée pour une atrésie des voies biliaires	-âge moyen 6,8 ± 4,9 (1 à 15)	-75 %	89 %	NR	NR	NR	-étude prospective ? -patients consécutifs -test de référence : FOGD -présence ou absence de VO -délai < 1 an

La méthodologie de cette étude est insuffisante en raison d'un délai entre le test analysé et le test de référence jusqu'à un an et de l'effectif réduit (même si ceci peut s'expliquer par le faible nombre de patients concernés par cette pathologie). Les résultats sont très parcellaires.

TDM

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Kim <i>et al.</i> , 2007 (162)	90 patients cirrhotiques dont 37 sans VO, 23 grade 1, 18 grade 2 et 12 grade 3 sans antécédent connu de VO	Analyse des performances diagnostiques du TDM pour le diagnostic de VO de stade II/III	-66 VHB, 19 VHC, 2 MAF, 2 cryptogénétiques, 1 syndrome d'Allagille	93 %	92 %			-AUROC du TDM pour le diagnostic de VO = 0,931-0,958	-étude prospective -patients consécutifs -test de référence : FOGD -stades de 0 à 3 -délai < 4 heures -concordance inter fibroscopistes = 0,831 et inter radiologue entre 0,76-0,801 et intra observateur entre 0,758-0,818

Il n'y a pas de valeurs de VPP, de VPN mais cette étude reste méthodologiquement valable avec un AUROC > 0,8.

TDM

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Kim <i>et al.</i> , 2007 (163)	67 patients dont 37 % sans VO, 45 % avec de petites VO et 18 % avec des VO volumineuses	Analyse des performances diagnostiques du TDM pour le diagnostic de VO au cours de la cirrhose	-15 VHB, 24 VHC, 6 VHB et C, 15 MAF, 5 CBP et 2 cryptogénétiques -16 Child A, 25 Child B et 26 Child C	-53 % et 60 % pour le diagnostic de petites VO, 92 % pour le diagnostic de grosses varices et 64 % et 69 % pour le diagnostic de VO quelque soit leur volume	-76 % à 88 %	-59 % à 60 %	-83 % à 90 %	-coefficient de concordance interobservateur pour la détection de VO = 0,614	-étude rétrospective -patients consécutifs -délai < 4 semaines -test de référence : FOGD -score de VO de 1 à 5 -lecture du TDM par 2 radiologues

Le coefficient interobservateur n'est pas satisfaisant.

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Perri <i>et al.</i> , 2008 (164)	101 patients ayant une cirrhose compensée et une FOGD	Analyse des performances diagnostiques du TDM pour le diagnostic de varices oesophagiennes	-19 MAF, 18 cholestases, 15 NASH, 22 virales, 25 autres	-90 % pour le diagnostic de larges varices -87 % pour le diagnostic de varices gastriques -60 % pour le diagnostic de petites varices	-62 % et 75 % pour le diagnostic de larges VO			-accord entre les radiologues = Kappa à 0,56 > à celui des endoscopistes (0,36)	-étude prospective -patients consécutifs ? -test de référence : FOGD -score : pas de VO, petites ou larges VO -délai < 2 jours

ATCD : antécédent ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; FDR : facteur de risque ; FOGD : fibroscopie œso-gastro-duodénale ; MAF : maladie alcoolique du foie ; NASH : *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* ; ND : non défini ; TDM : tomodensitométrie ; VD : valeur diagnostique ; VHB : virus hépatite B ; VHC : virus hépatite C ; VO : varice oesophagienne ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Cette étude n'est pas satisfaisante sur le plan méthodologique, avec peu de précisions sur les performances diagnostiques chiffrées de VPP, de VPN et d'AUROC. Elle ne permet pas de valider la TDM comme technique non invasive de dépistage des VO.

Etiologies « mélangées » - Evaluation de la présence d'hypertension portale, de la survenue d'une hémorragie digestive haute ou de la prédiction d'un carcinome hépatocellulaire

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Alempijevic <i>et al.</i> , 2007 (166)	94 patients dont 24,5 % sans VO, 22,3 % VO stade I, 33 % stade II, 16 % stade III et 4,3 % stade IV	Analyse des performances diagnostiques du rapport lobe droit/albuminémie pour le diagnostic d'hypertension portale	-42,6 % Child A, 37,2 % Child B et 20,2 % Child C	83,1 %	73,9 %				-étude prospective ? -patients consécutifs ? -délai ? -test de référence : FOGD -stade 0 à IV -cirrhose diagnostiquée sur des arguments cliniques, biologiques, morphologiques et parfois histologiques -meilleur seuil = 4,425

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
Kogo <i>et al.</i> , 2007 (167)	118 patients ayant eu un traitement endoscopique de VO (47 % SVO, 30 % LVO et 23 % les 2) en prévention primaire	Analyse des performances diagnostiques d'un score clinico-biologique pour prédire la survenue d'un épisode d'hémorragie digestive par rupture de VO après traitement endoscopique des VO chez des patients cirrhotiques ayant ou non un CHC	-pas de TIPS -52 % VHC, 4 % VHB, 27 % MAF et 16 % autres causes -18 % Child A, 52 % Child B et 30 % Child C					-% de rupture de VO : 20 % à un an, 35 % à 3 ans et 66 % à 5 ans -index prédictif = -0,045 âge + 0,934 (présence d'un CHC) - 0,151 hémoglobininémie + 0,108 LDH + 0,842 AFP -groupe à haut risque si valeur > 3 (27 / 50,5 / 66 % de RVO à 1 / 3 / 5 ans) -groupe à risque faible si valeur ≤ 3 (0 / 0 / 5,6 %)	-étude rétrospective -patients consécutifs -test de référence : survenue d'un épisode d'hémorragie digestive -délai < 2 jours -suivi moyen de 2,7 ans après la 1 ^{ère} FOGD

Ces études ne sont pas valables méthodologiquement et peu de performances diagnostiques sont fournies.

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité	Spécificité	VPN	VPP	VD, coefficient de corrélation	AUROC, de	Remarques
Durazo <i>et al.</i> , 2008 (168)	240 hépatites B ou C dont 144 CHC (74 uniques, 58 multifocaux, 10 diffus, 31 extra hépatiques), 49 cirrhoses (24 VHB et 25 VHC) et 47 non cirrhotiques	Analyse des performances diagnostiques de la DCP, de l'AFP et de l'AFP-L3 pour le diagnostic de cirrhose et de CHC, et corrélation avec la taille et la différenciation de la tumeur	-cirrhose définie par la biopsie ou par la présence d'une hypertension portale clinique ou endoscopique	-87 % avec la DCP, 69 % avec l'AFP, 56 % avec l'AFP-L3	-85 % avec la DCP, 87 % avec l'AFP, 90 % avec l'AFP-L3	-81,5 % avec la DCP, 65,6 % avec l'AFP, 57,6 % avec l'AFP-L3	-86,8 % avec la DCP, 69,8 % avec l'AFP, 56,1 % avec l'AFP-L3	-meilleur test : DCP -AFP corrélée à l'aspect multifocal du CHC -corrélation entre les 3 marqueurs et l'aspect diffus du CHC		-étude prospective ? -patients consécutifs ? -test de référence : critères de l'AASLD et 98 biopsies positives -délai non précisé mais bref -seuils pour la DCP à 84 mAU/ml, pour l'AFP à 25 ng/ml et pour l'AFP-L3 à 10 %

AASLD : *American Association for the Study of Liver Diseases* ; AFP : alpha foetoprotéine ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; FOGD : fibroscopie œsogastroduodénale ; MAF : maladie alcoolique du foie ; VD : valeur diagnostique ; VHB : virus hépatite B ; VHC : virus hépatite C ; VO : varice œsophagienne ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

La méthodologie de cette étude est insuffisante en raison de l'absence d'information sur le caractère consécutif ou non des patients inclus. Par ailleurs, les données chiffrées des performances diagnostiques données sont encourageantes mais insuffisantes (pas de valeur d'AUROC).
CHC : carcinome hépatocellulaire ;

Participants

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

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

Comité d'organisation

- Pr Jean-Pierre Bronowicki, hépatogastro-entérologue, Nancy ;
- Pr Emmanuel Jacquemin, pédiatre, le Kremlin-Bicêtre ;
- Dr Emile-Alexandre Pariente, hépatogastro-entérologue, Pau ;
- Dr Michel Vaubourdolle, biochimiste, Paris ;
- Pr Valérie Vilgrain, médecin radiologue, Clichy.

Groupe de travail

- Pr Jean-Claude Trinchet, hépatogastro-entérologue, Bondy - président du groupe de travail ;
- Dr Hélène Fontaine, hépatogastro-entérologue, Paris - chargée de projet ;
- Dr Françoise Roudot-Thoraval, médecin épidémiologiste, Créteil ;
- Mme Karine Petitprez, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine ;
- Mme Véronique Raimond, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine ;
- Dr Pascal Potier, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine.
- Dr Christophe Aubé, radiologue, Angers ;
- Pr Michel Beaugrand, hépatogastro-entérologue, Bondy ;
- Pr Pierre Bedossa, anatomopathologiste, Clichy ;
- Dr Sylvain Beorchia, hépatogastro-entérologue, Lyon ;
- Dr Philippe Bonnard, infectiologue, Paris ;
- Dr Pierre Broué, pédiatre hépatologue, Toulouse ;
- Pr Max Budowski, médecin généraliste, Paris ;
- Dr Jacques Denis, hépatogastro-entérologue, Évry ;
- Pr Georges Férard, biochimiste, retraité ;
- Dr Jérôme Guéchet, biologiste, Paris ;
- Dr Sandrine Loubière, consultante, Marseille ;
- Pr Michel Moricheau Beauchant, hépatogastro-entérologue, Poitiers ;
- Pr Lionel Piroth, infectiologue, Dijon ;
- Pr Olivier Séror, radiologue, Bondy.

Groupe de lecture

- Pr Bergmann, Jean-François, médecin interniste, Paris ;
- Dr Bourlière Marc, hépato-gastro-entérologue, Marseille ;
- Dr Cadranel Jean-François, hépatologue, Creil ;
- Pr Calès Paul, hépatologue, Angers ;
- M. Carrat Fabrice, épidémiologiste, Paris ;
- M. Cash Roland, économiste de la santé, Ardenais ;
- Dr de Lédinghen Victor, hépatologue, Pessac ;
- Dr Degos Françoise, hépatologue, Clichy ;
- Dr Fontanges Thierry, hépato-gastro-entérologue, Bourgoin-Jallieu ;
- Dr Guerber Fabrice, biologiste, Vizille ;
- Dr Lacaille Florence, pédiatre, Paris ;
- Dr Lamireau Thierry, pédiatre, Bordeaux ;
- Pr Mallat Ariane, hépatologue, Créteil ;
- Dr Myara Anne, biologiste, Paris ;
- Dr Nouel Olivier, hépato-gastro-entérologue, Saint-Brieuc ;
- Dr Pauwels Arnaud, hépato-gastro-entérologue, Gonesse ;
- Pr Pol Stanislas, hépatologue, Paris ;
- Pr Poupon Raoul, hépatologue, Paris ;
- Pr Poynard Thierry, hépatologue, Paris ;
- Dr Rey David, médecin interniste, Strasbourg ;
- Dr Rosenthal-Allieri Alessandra, immunologiste, Nice ;
- Pr Scoazec Jean-Yves, anatomopathologiste, Lyon ;
- Dr Si Ahmed Si Nafa, hépato-gastro-entérologue, Orléans ;
- Dr Tran Albert, hépatologue, Nice ;
- Dr Wendum Dominique, anatomopathologiste, Paris ;
- Dr Zafrani Elie Serge, anatomopathologiste, Créteil ;
- Pr Zarski Jean-Pierre, hépato-gastro-entérologue, Grenoble.

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

Références bibliographiques

Les références suivies d'un astérisque * se rapportent aux études non retenues.

1. Haute Autorité de Santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
2. Haute Autorité de Santé. Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose/cirrhose hépatique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
3. Poynard T, Halfon P, Castera L, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, *et al.* Standardization of ROC curve areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages. *Clin Chem* 2007;53(9):1615-22.
4. American Gastroenterological Association. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123(4):1367-84.
5. Friedman LS. Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why? *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6(1):30-6.
6. Spycher C, Zimmermann A, Reichen J. The diagnostic value of liver biopsy. *BMC Gastroenterol* 2001;1(12).
7. Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmoulière A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice. *Hepatol Res* 2005;32(1):1-8.
8. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99(6):1160-74.
9. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André JP, *et al.* Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005;41(2):257-64.
10. Bass NM, Yao FYK. The role of the interventional radiologist. *Transjugular procedures. Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11(1):131-61.
11. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97(10):2614-8.
12. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, *et al.* The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996;43(6):568-71.
13. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(6):1449-57.
14. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20(1 Pt 1):15-20.
15. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, *et al.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5):431-5.
16. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(6):696-9.
17. Association française pour l'étude du foie, Société nationale française de gastroentérologie. Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique. Paris: AFEF; 2001.
18. British Society of Gastroenterology, British Association for the Study of the Liver, Neuberger J, Grant A, Day C, Saxseena S. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. London: BSG; 2004.
19. Canadian Association of Gastroenterology, Buckley A, Petrunia D. Practice guidelines for

liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000;14(6):481-2.

20. Minuk GY, Sutherland LR, Wiseman DA, MacDonald FR, Ding DL. Prospective study of the incidence of ultrasound-detected intrahepatic and subcapsular hematomas in patients randomized to 6 or 24 hours of bed rest after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1987;92(2):290-3.

21. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2(2):165-73.

22. Forns X, Bataller R. Can we identify liver fibrosis in HCV-infected patients without a liver biopsy? *Curr Hep Rep* 2003;2:145-51.

23. Bonny C, Rayssiguier R, Ughetto S, Aublet-Cuvelier B, Baranger J, Blanchet G, *et al.* Pratiques et attentes des médecins généralistes en matière d'hépatite C dans la région Auvergne. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27(11):1021-5.

24. Spârchez Z. Complications after percutaneous liver biopsy in diffuse hepatopathies. *Rom J Gastroenterol* 2005;14(4):379-84.

25. Malnick S, Melzer E. Routine ultrasound-guided liver biopsy. A time whose idea has come? *J Clin Gastroenterol* 2005;39(10):900-3.

26. American College of Radiology. Practice guideline for the performance of image-guided percutaneous needle biopsy (PNB) in adults 2004.

http://www.acr.org/s_acr/bin.asp?CID=1076&DID=12272&DOC=FILE.PDF [consulté le 7-7-2005].

27. National Institutes of Health, Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, Jenckes MW, Chander G, *et al.* Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S161-72.

28. Van der Poorten D, Kwok A, Lam T, Ridley L, Jones DB, Ngu MC, *et al.* Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australian teaching hospital. *Intern Med J* 2006;36(11):692-9.

29. Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S, Galle PR, Dienes HP, Lohse AW. Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy. Diagnosis of cirrhosis and complications. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(1):103-10.

30. Larson SP, Bowers SP, Palekar NA, Ward JA, Pulcini JP, Harrison SA. Histopathologic variability between the right and left lobes of the liver in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y bypass. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(11):1329-32.

31. Svegliati-Baroni G, Bugianesi E, Bouserhal T, Marini F, Ridolfi F, Tarsetti F, *et al.* Post-load insulin resistance is an independent predictor of hepatic fibrosis in virus C chronic hepatitis and in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2007;56(9):1296-301.

32. Poynard T, Halfon P, Castera L, Charlotte F, le Bail B, Munteanu M, *et al.* Variability of the area under the receiver operating characteristic curves in the diagnostic evaluation of liver fibrosis markers: impact of biopsy length and fragmentation. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(6):733-9.

33. Roulot D, Czernichow S, le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48(4):606-13.

34. Castera L, Denis J, Babany G, Roudot-Thoraval F. Evolving practices of non-invasive markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C in France: time for new guidelines? [letter]. *J Hepatol* 2007;46(3):528-9.

35. Cheung RC, Currie S, Shen H, Bini EJ, Ho SB, Anand BS, *et al.* Can we predict the degree of fibrosis in chronic hepatitis C patients using

routine blood tests in our daily practice? J Clin Gastroenterol 2008;42(7):827-34.*

36. Gomes da Silva Junior R, Fakhouri R, Bezerra do Nascimento TV, Martins Santos I, Mendonça Morais Barbosa L. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients. Braz J Infect Dis 2008;12(1):15-9.*

37. Borroni G, Ceriani R, Cazzaniga M, Tommasini M, Roncalli M, Maltempo C, *et al.* Comparison of simple tests for the non-invasive diagnosis of clinically silent cirrhosis in chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(6):797-804.*

38. Shaheen AAM, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. Hepatology 2007;46(3):912-21.*

39. Abdo AA, Al Swat K, Azzam N, Ahmed S, Al Faleh F. Validation of three noninvasive laboratory variables to predict significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C in Saudi Arabia. Ann Saudi Med 2007;27(2):89-93.*

40. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases. J Viral Hepat 2008;15(3):212-8.*

41. Calès P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, *et al.* Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. Liver Int 2008;28(10):1352-62.

42. Leroy V, Halfon P, Bacq Y, Boursier J, Rousselet MC, Bourlière M, *et al.* Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data. Clin Biochem 2008;41(16-17):1368-76.

43. Boursier J, Bacq Y, Halfon P, Leroy V, de Ledinghen V, de Muret A, *et al.* Improved diagnostic accuracy of blood tests for severe

fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008;21(1):28-38.

44. Fabris C, Smirne C, Toniutto P, Colletta C, Rapetti R, Minisini R, *et al.* Assessment of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and normal alanine aminotransferase values: the role of AST to the platelet ratio index. Clin Biochem 2006;39(4):339-43.*

45. Dinesen L, Caspary WF, Chapman RW, Dietrich CF, Sarrazin C, Braden B. ¹³C-methacetin-breath test compared to also noninvasive biochemical blood tests in predicting hepatic fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis C. Dig Liver Dis 2008;40(9):743-8.*

46. Alsatie M, Kwo PY, Gingerich JR, Qi R, Eckert G, Cummings OW, *et al.* A multivariable model of clinical variables predicts advanced fibrosis in chronic hepatitis C. J Clin Gastroenterol 2007;41(4):416-21.*

47. Kurosaki M, Izumi N. External validation of FIB-4: diagnostic accuracy is limited in elderly populations [letter]. Hepatology 2008;47(1):352-3.*

48. Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, *et al.* The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases [letter]. Hepatology 2008;47(2):762-3.*

49. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, *et al.* FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology 2007;46(1):32-6.*

50. Fontana RJ, Kleiner DE, Bilonick R, Terrault N, Afdhal N, Belle SH, *et al.* Modeling hepatic fibrosis in African American and Caucasian American patients with chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2006;44(4):925-35.*

51. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis

in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45(2):297-306.*

52. Metwally MA, Zein CO, Zein NN. Predictors and noninvasive identification of severe liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2007;52(2):582-8.*

53. Parise ER, Oliveira AC, Figueiredo-Mendes C, Lanzoni V, Martins J, Nader H, *et al.* Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2006;26(9):1095-9.*

54. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, *et al.* Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology* 2004;39(5):1239-47.

55. Romera M, Corpas R, Romero Gómez M. Insulin resistance as a non-invasive method for the assessment of fibrosis in patients with hepatitis C: a comparative study of biochemical methods. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98(3):161-9.

56. Bourliere M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, *et al.* Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J Viral Hepat* 2006;13(10):659-70.

57. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, *et al.* Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44(4):686-93.

58. Grigorescu M, Rusu M, Neculoiu D, Radu C, Şerban A, Caţanaş M, *et al.* The FibroTest value in discriminating between insignificant and significant fibrosis in chronic hepatitis C patients. The Romanian experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16(1):31-7.

59. Halfon P, Bacq Y, de Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D, *et al.* Comparison of test performance profile for blood tests of liver

fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46(3):395-402.

60. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, *et al.* Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46(5):775-82.

61. Bourliere M, Penaranda G, Ouzan D, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, *et al.* Optimized stepwise combination algorithms of non-invasive liver fibrosis scores including Hepascore in hepatitis C virus patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(4):458-67.

62. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A, *et al.* A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42(6):1373-81.

63. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, *et al.* Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51(10):1867-73.

64. Attallah AM, Toson EA, el-Waseef AM, Abo-Seif MA, Omran MM, Shiha GE. Discriminant function based on hyaluronic acid and its degrading enzymes and degradation products for differentiating cirrhotic from non-cirrhotic liver diseased patients in chronic HCV infection. *Clin Chim Acta* 2006;369(1):66-72.*

65. Brown KS, Keogh MJ, Tagiuri N, Grainge MJ, Presanis JS, Ryder SD, *et al.* Severe fibrosis in hepatitis C virus-infected patients is associated with increased activity of the mannan-binding lectin (MBL)/MBL-associated serine protease 1 (MASP-1) complex. *Clin Exp Immunol* 2007;147(1):90-8.*

66. Christensen C, Bruden D, Livingston S, Deubner H, Homan C, Smith K, *et al.* Diagnostic accuracy of a fibrosis serum panel (FIBRO*Spect* II) compared with Knodell and Ishak liver biopsy scores in chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2006;13(10):652-8.*

67. Mehta P, Ploutz-Snyder R, Nandi J, Rawlins SR, Sanderson SO, Levine RA. Diagnostic accuracy of serum hyaluronic acid, FIBRO*Spect* II, and YKL-40 for discriminating fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2008;103(4):928-36.*
68. Patel K, Nelson DR, Rockey DC, Afdhal NH, Smith KM, Oh E, *et al.* Correlation of FIBRO*Spect* II with histologic and morphometric evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(2):242-7.*
69. Takeda T, Yasuda T, Nakayama Y, Nakaya M, Kimura M, Yamashita M, *et al.* Usefulness of noninvasive transient elastography for assessment of liver fibrosis stage in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12(48):7768-73.*
70. Attallah AM, Zahran F, Ismail H, Omran MM, el-Dosoky I, Shiha GE. Immunochemical identification and detection of serum fibronectin in liver fibrosis patients with chronic hepatitis C. *J Immunoassay Immunochem* 2007;28(4):331-42.*
71. Myers RP, Messous D, Poynard T, Imbert-Bismut F. Association between leptin, metabolic factors and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol* 2007;21(5):289-94.*
72. Bruce MG, Bruden D, McMahon BJ, Christensen C, Homan C, Sullivan D, *et al.* Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein in Alaskan Native patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2008;15(3):179-87.*
73. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, *et al.* Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004;99(2):271-9.
74. Trocme C, Leroy V, Sturm N, Hilleret MN, Bottari S, Morel F, *et al.* Longitudinal evaluation of a fibrosis index combining MMP-1 and PIIINP compared with MMP-9, TIMP-1 and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C treated by interferon-alpha and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006;13(10):643-51.*
75. Attallah AM, Toson EA, Shiha GE, Omran MM, Abdel-Aziz MM, el-Dosoky I. Evaluation of serum procollagen aminoterminal propeptide III, laminin, and hydroxyproline as predictors of severe fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Immunoassay Immunochem* 2007;28(3):199-211.*
76. Schneider ARJ, Teuber G, Paul K, Nikodem A, Duesterhoeft M, Caspary WF, *et al.* Patient age is a strong independent predictor of ¹³C-aminopyrine breath test results: a comparative study with histology, duplex-Doppler and a laboratory index in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(4):300-4.*
77. Nahon P, Thabut G, Ziol M, Htar MTT, Cesaro F, Barget N, *et al.* Liver stiffness measurement *versus* clinicians' prediction or both for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2006;101(12):2744-51.
78. Posthouwer D, Mauser-Bunschoten EP, Fischer K, van Erpecum KJ, de Knegt RJ. Significant liver damage in patients with bleeding disorders and chronic hepatitis C: non-invasive assessment of liver fibrosis using transient elastography. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):25-30.*
79. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, *et al.* Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut* 2008;57(9):1288-93.*
80. Liu CH, Lin JW, Tsai FC, Yang PM, Lai MY, Chen JH, *et al.* Noninvasive tests for the prediction of significant hepatic fibrosis in hepatitis C virus carriers with persistently normal alanine aminotransferases. *Liver Int* 2006;26(9):1087-94.*
81. Liu CH, Hsu SJ, Lin JW, Hwang JJ, Liu CJ, Yang PM, *et al.* Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C by splenic Doppler impedance index. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1199-206.*

82. Testa R, Testa E, Giannini E, Borro P, Milazzo S, Isola L, *et al.* Noninvasive ratio indexes to evaluate fibrosis staging in chronic hepatitis C: role of platelet count/spleen diameter ratio index. *J Intern Med* 2006;260(2):142-50.*
83. Andanappa HK, Dai Q, Korimilli A, Panganamamula K, Friedenberf F, Miller L. Acoustic liver biopsy using endoscopic ultrasound. *Dig Dis Sci* 2008;53(4):1078-83.*
84. Romero-Gómez M, Gómez-González E, Madrazo A, Vera-Valencia M, Rodrigo L, Pérez-Alvarez R, *et al.* Optical analysis of computed tomography images of the liver predicts fibrosis stage and distribution in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;47(3):810-6.*
85. Schiavon LL, Schiavon JLN, Carvalho Filho RJ, Sampaio JP, Lanzoni VP, Silva AEB, *et al.* Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2007;46(2):307-14.*
86. Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Carvalho Filho RJ, Sampaio JP, Medina-Pestana JO, Lanzoni VP, *et al.* Serum levels of YKL-40 and hyaluronic acid as noninvasive markers of liver fibrosis in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2008;15(9):666-74.*
87. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(12):1791-8.*
88. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, *et al.* Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut* 2008;57(6):821-7.*
89. Larrousse M, Laguno M, Segarra M, de Lazzari E, Martínez E, Blanco JL, *et al.* Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46(3):304-11.*
90. Cacoub P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Perronne C, *et al.* Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovic study - ANRS HC02. *J Hepatol* 2008;48:765-73.
91. Carvalho-Filho RJ, Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL, Sampaio JP, Lanzoni VP, Ferraz MLG, *et al.* Optimized cutoffs improve performance of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index for predicting significant liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus co-infection. *Liver Int* 2008;28(4):486-93.
92. Loko MA, Castera L, Dabis F, le Bail B, Winnock M, Coureau G, *et al.* Validation and comparison of simple noninvasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfected patients: ANRS CO3 Aquitaine cohort. *Am J Gastroenterol* 2008;103(8):1973-80.
93. Maor Y, Calès P, Bashari D, Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, *et al.* Improving estimation of liver fibrosis using combination and newer noninvasive biomarker scoring systems in hepatitis C-infected haemophilia patients. *Haemophilia* 2007;13(6):722-9.*
94. Vergara M, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D, *et al.* The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007;45(8):969-74.
95. De Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, *et al.* Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(2):175-9.
96. Hongbo L, Xiaohui L, Hong K, Wei W, Yong Z. Assessing routine and serum markers of liver fibrosis in CHB patients using parallel and serial interpretation. *Clin Biochem* 2007;40(8):562-6.*
97. Kim BK, Kim SA, Park YN, Cheong JY, Kim HS, Park JY, *et al.* Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007;27(7):969-76.*

98. Pan JJ, Yang CF, Chu CJ, Chang FY, Lee SD. Prediction of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B by serum markers. *Hepatology* 2007;54(77):1503-6.*
99. Fung J, Lai CL, Fong DYT, Yuen JCH, Wong DKH, Yuen MF. Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis. *Liver Int* 2008;28(10):1408-16.*
100. Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H, *et al.* Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-virus related liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(11):2537-45.*
101. Schmilovitz-Weiss H, Tovar A, Halpern M, Sulkes J, Braun M, Rotman Y, *et al.* Predictive value of serum globulin levels for the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2006;13(10):671-7.*
102. Qu ZQ, Li XD, Liu HL, He P, Zhang X, Wu MC. Impaired clearance of phenacetin in hepatic cirrhosis and fibrosis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45(1):55-62.*
103. Zhao LR, Xu DJ, Lu ZH, Zhao H, Lang ZW, Wang GQ. Validation of FibroTest to diagnose liver fibrosis to patients with chronic hepatitis B. *Chin J Pract Int Med* 2007;27(16):1274-7.
104. Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V, Ingiliz P, Munteanu M, Lebray P, *et al.* An accurate definition of the status of inactive hepatitis B virus carrier by a combination of biomarkers (FibroTest-ActiTest) and viral load. *PLoS ONE* 2008;3(7):e2573.*
105. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, *et al.* Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29(2):242-7.
106. Cui J, Kang X, Dai Z, Huang C, Zhou H, Guo K, *et al.* Prediction of chronic hepatitis B, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma by SELDI-based serum decision tree classification. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133(11):825-34.*
107. Kam RKT, Poon TCW, Chan HLY, Wong N, Hui AY, Sung JY. High-throughput quantitative profiling of serum *N*-glycome by MALDI-TOF mass spectrometry and *N*-glycomic fingerprint of liver fibrosis. *Clin Chem* 2007;53(7):1254-63.*
108. Naveau S, Gaudé G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, *et al.* Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49(1):97-105.
109. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4):846-54.
110. Calès P, Lainé F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, *et al.* Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009;50(1):165-73.
111. Qureshi K, Clements RH, Abrams GA. The utility of the "NAFLD fibrosis score" in morbidly obese subjects with NAFLD. *Obes Surg* 2008;18(3):264-70.*
112. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, *et al.* Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127(6):1704-13.
113. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, *et al.* Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47(2):455-60.
114. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Yonemitsu K, Kato S, Takahashi H, *et al.* Type IV collagen 7s domain is an independent clinical marker of the severity of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis before the cirrhotic stage. *J Gastroenterol* 2007;42(5):375-81.*

115. Charlton M, Angulo P, Chalasani N, Merriman R, Viker K, Charatcharoenwitthaya P, *et al.* Low circulating levels of dehydroepiandrosterone in histologically advanced nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47(2):484-92.
116. Ratziu V, Giral P, Munteanu M, Messous D, Mercadier A, Bernard M, *et al.* Screening for liver disease using non-invasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest and NashTest) in patients with hyperlipidaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(2):207-18.
117. Jacqueminet S, Lebray P, Morra R, Munteanu M, Devers L, Messous D, *et al.* Screening for liver fibrosis by using a noninvasive biomarker in patients with diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(7):828-31.
118. Schmilovitz-Weiss H, Niv Y, Pappo O, Halpern M, Sulkes J, Braun M, *et al.* The ¹³C-caffeine breath test detects significant fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(4):408-12.*
119. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, *et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40(5):371-8.
120. Holtmeier J, Leuschner M, Schneider A, Leuschner U, Caspary WF, Braden B. ¹³C-methacetin and ¹³C-galactose breath tests can assess restricted liver function even in early stages of primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(11):1336-41.*
121. Gómez-Dominguez E, Mendoza J, García-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, *et al.* Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(5):441-7.*
122. Adhoute X, Foucher J, Laharie D, Terreboune E, Vergniol J, Castéra L, *et al.* Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32(2):180-7.*
123. Mirault T, Lucidarme D, Turlin B, Vandevenne P, Gosset P, Ernst O, *et al.* Non-invasive assessment of liver fibrosis by transient elastography in post transfusional iron overload. *Eur J Haematol* 2008;80(4):337-40.*
124. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, *et al.* Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14(5):360-9.*
125. Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nagayama M, Oshima H, Kawasaki H, *et al.* Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers. *World J Gastroenterol* 2006;12(27):4325-30.*
126. Lin CS, Chang CS, Yang SS, Yeh HZ, Lin CW. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 2008;47(7):569-75.*
127. Niederau C, Lange S, Frühauf M, Thiel A. Cutaneous signs of liver disease: value for prognosis of severe fibrosis and cirrhosis. *Liver Int* 2008;28(5):659-66.*
128. Khan JA, Khan FA, Dilawar M, Ijaz A, Khan NA, Mehmood T. Serum hyaluronic acid as a marker of hepatic fibrosis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17(6):323-6.*
129. Yilmaz Ş, Bayan K, Tüzün Y, Dursun M, Kaplan A, Özmen Ş, *et al.* Replacement of histological findings: serum hyaluronic acid for fibrosis, high-sensitive C-reactive protein for necroinflammation in chronic viral hepatitis. *Int J Clin Pract* 2007;61(3):438-43.*
130. Jeffers LJ, Cortes RA, Bejarano PA, Oh E, Regev A, Smith KM, *et al.* Prospective evaluation of FIBRO*Spect* II for fibrosis detection in hepatitis C and B patients undergoing laparoscopic biopsy. *Gastroenterol Hepatol* 2007;3(5):367-76.*
131. Schöniger-Hekele M, Müller C. The combined elevation of tumor markers CA 19-9

- and CA 125 in liver disease patients is highly specific for severe liver fibrosis. *Dig Dis Sci* 2006;51(2):338-45.*
132. Yagmur E, Trautwein C, Gressner AM, Tacke F. Resistin serum levels are associated with insulin resistance, disease severity, clinical complications, and prognosis in patients with chronic liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101(6):1244-52.*
133. Scholz A, Rehm VA, Rieke S, Derkow K, Schulz P, Neumann K, *et al.* Angiopoietin-2 serum levels are elevated in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2007;102(11):2471-81.*
134. Bhise SB, Dias RJ. Monoethylglycinexylidide (MEGX) as a liver function test in cirrhosis. *Indian J Gastroenterol* 2007;26(4):167-9.*
135. Schneider A, Caspary WF, Saich R, Dietrich CF, Sarrazin C, Kuker W, *et al.* ¹³C-methacetin breath test shortened: 2-point-measurements after 15 minutes reliably indicate the presence of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(1):33-7.*
136. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, *et al.* Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56(7):968-73.*
137. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47(2):592-5.
138. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47(2):380-4.
139. Kim KM, Choi WB, Park SH, Yu E, Lee SG, Lim YS, *et al.* Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J Gastroenterol* 2007;42(5):382-8.*
140. Sudhamshu KC, Matsutani S, Maruyama H, Akiike T, Saisho H. Doppler study of hepatic vein in cirrhotic patients: correlation with liver dysfunction and hepatic hemodynamics. *World J Gastroenterol* 2006;12(36):5853-8.*
141. Maruyama H, Matsutani S, Okugawa H, Kobayashi S, Yoshizumi H, Ebara M, *et al.* Microbubble disappearance-time is the appropriate timing for liver-specific imaging after injection of Levovist. *Ultrasound Med Biol* 2006;32(12):1809-15.*
142. Abbattista T, Ridolfi F, Ciabattoni E, Marini F, Bendia E, Brunelli E, *et al.* Diagnosis of liver cirrhosis by transit-time analysis at contrast-enhanced ultrasonography. *Radiol Med* 2008;113(6):860-74.*
143. Girometti R, Furlan A, Bazzocchi M, Soldano F, Isola M, Toniutto P, *et al.* Diffusion-weighted MRI in evaluating liver fibrosis: a feasibility study in cirrhotic patients. *Radiol Med* 2007;112(3):394-408.*
144. Yamada H, Ebara M, Yamaguchi T, Okabe S, Fukuda H, Yoshikawa M, *et al.* A pilot approach for quantitative assessment of liver fibrosis using ultrasound: preliminary results in 79 cases. *J Hepatol* 2006;44(1):68-75.*
145. Iliopoulos P, Vlychou M, Margaritis V, Tsamis I, Tepetes K, Petsas T, *et al.* Gray and color Doppler ultrasonography in differentiation between chronic viral hepatitis and compensated early stage cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16(3):279-86.*
146. Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, *et al.* Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(3):758-64.*
147. Huwart L, Peeters F, Sinkus R, Annet L, Salameh N, ter Beek LC, *et al.* Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed* 2006;19(2):173-9.*
148. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, *et al.* Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance

elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1207-13.*

149. Huwart L, Sempoux C, Salameh N, Jamart J, Annet L, Sinkus R, *et al.* Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology* 2007;245(2):458-66.*

150. Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, Losada M, Bannan MA, Krinsky GA, *et al.* Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging. Initial experience. *Radiology* 2008;246(3):926-34.*

151. Keedy A, Westphalen AC, Qayyum A, Aslam R, Rybkin AV, Chen MH, *et al.* Diagnosis of cirrhosis by spiral computed tomography: a case-control study with feature analysis and assessment of interobserver agreement. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(2):198-203.*

152. Sharma SK, Aggarwal R. Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(11):1909-15.*

153. Burton JR, Liangpunsakul S, Lapidus J, Giannini E, Chalasani N, Zaman A. Validation of a multivariate model predicting presence and size of varices. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(6):609-15.*

154. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, *et al.* Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology* 2008;47(1):153-9.*

155. Sethar GH, Ahmed R, Rathi SK, Shaikh NA. Platelet count/splenic size ratio: a parameter to predict the presence of esophageal varices in cirrhotics. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16(3):183-6.*

156. Berzigotti A, Gilibert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, *et al.* Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(5):1159-67.

157. Castera L, Fornis X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48(5):835-47.

158. Liu CH, Hsu SJ, Liang CC, Tsai FC, Lin JW, Liu CJ, *et al.* Esophageal varices: noninvasive diagnosis with duplex doppler US in patients with compensated cirrhosis. *Radiology* 2008;248(1):132-9.*

159. Thabut D, Imbert-Bismut F, Cazals-Hatem D, Messous D, Muntenau M, Valla DC, *et al.* Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(3):359-68.

160. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, *et al.* Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45(2):230-5.

161. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, *et al.* Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261-8.

162. Kim SH, Kim YJ, Lee JM, Choi KD, Chung YJ, Han JK, *et al.* Esophageal varices in patients with cirrhosis: multidetector CT esophagography. Comparison with endoscopy. *Radiology* 2007;242(3):759-68.*

163. Kim YJ, Raman SS, Yu NC, To'o KJ, Jutabha R, Lu DSK. Esophageal varices in cirrhotic patients: evaluation with liver CT. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(1):139-44.*

164. Perri RE, Chiorean MV, Fidler JL, Fletcher JG, Talwalkar JA, Stadheim L, *et al.* A prospective evaluation of computerized tomographic (CT) scanning as a screening modality for esophageal varices. *Hepatology* 2008;47(5):1587-94.*

165. Thabut D, Trabut JB, Massard J, Rudler M, Muntenau M, Messous D, *et al.* Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with

- FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006;26(3):271-8.
166. Alempijevic T, Bulat V, Djuranovic S, Kovacevic N, Jesic R, Tomic D, *et al.* Right liver lobe/albumin ratio: contribution to non-invasive assessment of portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2007;13(40):5331-5.*
167. Kogo M, Sato N, Yoneyama K, Imawari M, Kiuchi Y. Bleeding index after the first course of endoscopic treatment for esophageal varices in liver cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007;54(79):2049-54.*
168. Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, Lin JH, Han S, Saab S, *et al.* Des- γ -carboxyprothrombin, α -fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(10):1541-8.*
169. De Lédinghen V, le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, *et al.* Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45(4):443-50.*
170. Li ZX, He Y, Wu J, Liang DM, Zhang BL, Yang H, *et al.* Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome. *World J Gastroenterol* 2006;12(44):7155-60.*
171. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, *et al.* Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48(2):442-8.
172. Takahashi T, Kobayashi H, Kuwatsuru R, Lane GJ, Yamataka A. Magnetic resonance angiography versus endoscopy for the assessment of gastroesophageal varices in biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2007;23(10):931-4.*
173. Druve Tavares Fagundes E, Rodrigues Ferreira A, Leitão Valadares Roquete M, Penna FJ, Andrade Goulart EM, Pimenta Figueiredo Filho P, *et al.* Clinical and laboratory predictors of esophageal varices in children and adolescents with portal hypertension syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(2):178-83.*
174. Calès P, Veillon P, Konaté A, Mathieu E, Ternisien C, Chevaller A, *et al.* Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008;41(1-2):10-8.
175. Calès P, Boursier J, de Lédinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, *et al.* Evaluation and improvement of a reliable diagnosis of cirrhosis by blood tests. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32(12):1050-60.
176. Cobbold JFL, Taylor-Robinson SD. Transient elastography in acute hepatitis: all that's stiff is not fibrosis [editorial]. *Hepatology* 2008;47(2):370-2.
177. Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, *et al.* Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20(7):693-701.
178. Boursier J, Konate A, Gorea G, Reaud S, Quemener E, Oberti F, *et al.* Reproducibility of liver stiffness measurement by ultrasonographic elastometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(11):1263-9.
179. Lupșor M, Badea R, Ștefănescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, *et al.* Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17(2):155-63.
180. Shaheen AAM, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Am J Gastroenterol* 2007;102(11):2589-600.
181. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratzu V, Imbert Bismut F, *et al.* Meta-analyses

of Fibrotest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7(40).

182. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1214-20.

183. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134(4):960-74.

184. Pol S. L'hépatologue et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : 20 ans après... *Gastroentérol Clin Biol* 2007;31(10):875-7.

185. Roulot D, Vallet-Pichard A. Histoire naturelle et facteurs influençant la sévérité de l'infection chronique virale C au cours de la coinfection VIH-VHC. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31(10):881-6.

186. Cacoub P, Piroth L. Prise en charge des malades coinfectés VIH-VHC et VIH-VHB. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31(10):887-94.

187. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, *et al.* Short statement of the First European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42(5):615-24.

188. Shaheen AAM, Myers RP. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fibrosis marker panels in patients with HIV/hepatitis C coinfection. *HIV Clin Trials* 2008;9(1):43-51.

189. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351(15):1521-31.

190. European Association for the Study of the Liver. EASL international consensus conference on hepatitis B. 13-14 september 2002. Geneva,

Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003;38(4):533-40.

191. Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. MR and transient elastography for the non-invasive assessment of liver fibrosis. National Horizon Scanning Unit prioritising summary 2006;14(5).

192. American Association for the Study of Liver Diseases, Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39(3):1-5.

193. Sherman M, Shafran S, Burak K, Doucette K, Wong W, Girgrah N, *et al.* Management of chronic hepatitis B: consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007;21 Suppl C:5C-24C.

194. I consensus for the management and treatment of hepatitis B carried out by the Brazilian Society of Infectious Diseases. *Braz J Infect Dis* 2007;11(1):2-5.

195. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, *et al.* Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39(2):222-30.

196. Poynard T, Zoulim F, Ratziu V, Degos F, Imbert-Bismut F, Deny P, *et al.* Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *Am J Gastroenterol* 2005;100(9):1970-80.

197. Poynard T, Ngo Y, Marcellin P, Hadziyannis S, Goodman Z, Ratziu V, *et al.* Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with FibroTest-ActiTest in patients with chronic hepatitis B infection [abstract]. *J Hepatol* 2007;46:S298.

198. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2007;13(4):525-31.

199. Lamireau T, le Bail B, Rebouissoux L, Foucher J, Castéra L, Darriet M, *et al.* Le FibroScan®, une nouvelle méthode non-invasive pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez l'enfant : résultats d'une étude prospective comparative avec le Fibrotest® et la biopsie hépatique [abstract]. XXIXèmes journées francophones de pathologie digestive, Paris, Palais des congrès, 2 au 6 avril 2005 2005. <<http://www.snfge.org/01-bibliotheque/0a-resumes-jfpd/2005/322.htm>> [consulté le 5-4-2005].
200. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43(1):167-76.
201. Haute Autorité de Santé. Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
202. Agha A, Anwar E, Bashir K, Savarino V, Giannini EG. External validation of the platelet count/spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2009;54(3):654-60.
203. De Franchis R, Eisen GM, Laine L, Fernandez-Urien I, Herreras JM, Brown RD, *et al.* Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 2008;47(5):1595-603.
204. Arrêté du 27 février 2008 fixant pour l'année 2008 les ressources d'assurance maladie des établissements de santé exerçant une activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. *Journal Officiel* 2008;5 mars.
205. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, Rolland-Burger L, Perrin JP, Vongmany N, Lalandrie F, Charpentier E, *et al.* Marqueurs biologiques de la fibrose hépatique dans l'hépatite C. Rapport pour l'AP-HP. Paris: CEDIT; 2003.
206. Aremis Consultants. Fibroscan®. N°CE 0459. Neuilly-sur-Seine: Aremis Consultants; 2005.
207. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997;92(8):1302-4.
208. Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 1997;4(3):199-208.
209. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001;96(11):3142-6.
210. Corpechot C, el Naggari A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouillères O, *et al.* Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43(5):1118-24.
211. Poynard T, Ingiliz P, Elkrief L, Munteanu M, Lebray P, Morra R, *et al.* Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers. *PLoS ONE* 2008;3(12):e3857.