

Indications de l'échographie de contraste du foie pour caractériser les nodules tumoraux détectés de façon fortuite chez l'adulte sans cirrhose ni cancer

Validée par le Collège le 4 novembre 2020

Date de la saisine : 27 juin 2018 **Demandeur** : Conseil national professionnel de radiologie (G4)

Service : Service évaluation des actes professionnels (SEAP)

Personnes chargées du projet : Dominique Tessier (chef de projet), Cédric Carbonneil (chef de service), Nadia Zeghari-Squalli (adjoindte au chef de service), Suzie Dalour (assistante).

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

Le Conseil national professionnel de radiologie (G4¹) a demandé à la HAS d'évaluer le **bénéfice/risque de l'échographie de contraste du foie (ECUS) pour caractériser les nodules tumoraux détectés de façon fortuite chez l'adulte sans cirrhose ni cancer associé** (objet de ce cadrage) et pour caractériser ceux détectés lors du suivi de cirrhose (cf. second cadrage publié en parallèle). Cette demande s'inscrit dans une dynamique internationale marquée par une reconnaissance croissante de l'intérêt de l'ECUS² et par une augmentation de la prévalence des hépatopathies chroniques (2, 3).

1.2. Contexte

Les nodules sont des lésions focales du foie dont la nature, très diverse, détermine la prise en charge à mettre en œuvre (surveillance ? arrêt des contraceptifs oraux ? traitement chirurgical ? Annexe 1 et Annexe 2) : détection et caractérisation sont ainsi indissociables de tout diagnostic de nodule.

1.2.1. Détection de nodules hépatiques : 1^{er} temps clé du diagnostic

• **Les nodules hépatiques sont détectés par imagerie médicale.** Ces lésions étant majoritairement asymptomatiques, cette détection survient le plus souvent de façon fortuite³ ou à la faveur de

¹ Tous les acronymes utilisés dans cette note sont précisés en p. 15.

² Approbation en 2017 par la FDA de l'agent de contraste autorisé en France (1) ; standardisation internationale récente des critères de malignité à prendre en compte à l'ECUS (EASL, 2018 ; ACR, 2017, CEUS LI-RADS).

³ Exploration d'une douleur abdominale, exploration rénale, ...

dépistages de sujets à risque⁴ ; cette détection peut également se produire lors d'un examen prescrit pour explorer une perturbation du bilan biologique ou, plus rarement, pour explorer des manifestations dues à des nodules volumineux⁵ (CERF, 2019 (4) ; CDU-HGE, 2018 (5) ; (6-10)).

- **La détection de nodules hépatiques est une circonstance fréquente** : il est en effet estimé que 10 à 30 % des explorations abdominales par imagerie pourraient y conduire ; cette fréquence élevée serait due à la prévalence cumulée importante des différents types de nodules ainsi qu'à un recours croissant à des modalités d'imagerie de plus en plus sensibles (11-22).
- **Des modalités d'imagerie abdominale variées peuvent conduire à la détection de nodules hépatiques.** Parmi elles, **l'échographie** est souvent concernée par la détection fortuite de nodules, cette prépondérance s'expliquant par son accessibilité élevée, son innocuité et par ses nombreuses indications ; la sensibilité de l'échographie est toutefois imparfaite, notamment pour la détection de nodules iso-échogènes, de petite taille ou de localisation profonde. A l'inverse, **l'IRM** est présentée comme la modalité la plus sensible, étant dès lors mise en œuvre dans un grand nombre d'indications oncologiques hépatiques, notamment avant résection. Le **scanner** est quant à lui systématiquement recommandé en 1^{ère} intention pour la recherche de métastases lors de bilans d'extension de cancers variés (AFEF, 2020 (23) ; TNCD, 2019 (24, 25) ; CDU-HGE, 2018 ; ACR, 2017 (26) ; SFR, 2013 (27)) (28-35).

1.2.2. Caractérisation des nodules détectés : 2nd temps clé du diagnostic

De nombreux types lésionnels à différencier

- **L'étape de caractérisation d'un nodule tumoral hépatique⁶ ne se limite pas à en distinguer le seul caractère bénin ou malin** mais vise plus largement à en définir le type lésionnel exact afin de pouvoir déterminer en conséquence le protocole de soins à proposer au patient : tous les nodules bénins et tous ceux malins ne relèvent en effet pas de la même prise en charge (Annexe 1).
- **Les nodules tumoraux bénins sont les plus fréquents** ; ils impliquent principalement :
 - les **kystes hépatiques** (≈ 5 % de la population générale) ;
 - les **angiomes hépatiques** (0,5-5 %, souvent < 3 cm) ;
 - et plus rarement les **tumeurs hépatocytaires** qui présentent une forte prédisposition féminine (ratio 8 à 10/1) et se subdivisent en **hyperplasie nodulaire focale** (HNF, < 1 %, souvent < 5 cm) et mineurairement en **adénome** (< 0,1 %, taille variable, plusieurs sous-types à distinguer dont certains peuvent se compliquer ou présenter une transformation maligne ; l'adénome est ainsi la seule lésion bénigne à pouvoir présenter un risque évolutif ; Annexe 1)) (AFEF, 2020 (23) ; EASL, 2016 (36)) (37-48).
- **Les nodules tumoraux malins** regroupent en premier lieu :
 - le **carcinome hépatocellulaire** (CHC) qui représente le principal cancer primitif du foie ; avec près de 10 500 nouveaux cas et 8 700 décès en France en 2018, le CHC est un cancer fréquent et de pronostic sombre⁷ ; il est essentiellement observé sous forme de nodules chez des sujets masculins ; il ne survient qu'exceptionnellement sur foie sain, étant le plus souvent associé à une maladie chronique et avancée du foie, habituellement au stade de cirrhose (AFEF, 2020 ; TNCD, 2019 (50) ; EASL, 2018 (51) ; AASLD, 2018 (52) ; APASL, 2017 (53)) (7, 54-62) ;

⁴ Surveillance échographique semestrielle lors de cirrhose ; bilan d'extension de cancers ; recherche d'abcès lors de sepsis, ...

⁵ Douleur, sensation de masse ; altération de l'état général, syndrome inflammatoire ; ictère ou cholestase biologique, ...

⁶ La demande du G4 cible les nodules tumoraux, ces types lésionnels majoritaires étant donc les seuls à être discutés dans cette note de cadrage ; d'autres types lésionnels sont plus rarement rencontrés (nodule infectieux, pseudo-tumoral (Annexe 2)).

⁷ CHC, survie médiane d'environ 9,4 mois ; survie à 5 ans de l'ordre de 10 à 15 % (49).

- le **cholangiocarcinome**, au second rang des cancers primitifs, est beaucoup moins fréquent que le CHC ; il est lui aussi le plus souvent associé dans sa forme intra-hépatique, ciblée par ce cadrage, à une maladie chronique et avancée du foie (AFEF, 2020 ; TNCD, 2019 (63)) (64-67) ;
- les **métastases** représentent les principaux nodules malins du foie non cirrhotique, y étant jusqu'à vingt fois plus fréquentes que les cancers primitifs ; le foie reste l'un des principaux sites métastatiques (25 à 60 % des patients décédant d'un cancer présenteraient des métastases hépatiques) ; toutefois et compte tenu de la prévalence élevée des nodules bénins, les lésions détectées en contexte oncologique et en l'absence de cirrhose demeurent le plus souvent bénignes, tout particulièrement lorsqu'elles sont solitaires et de petite taille (< 1-2 cm) (4, 13, 26, 29, 30, 68, 69).

Finalité et organisation des démarches de caractérisation

Les pratiques de caractérisation visent à ne pas omettre le caractère malin ou adénomateux à risque des nodules tumoraux détectés afin de ne pas les laisser évoluer sans traitement ou surveillance (risque de perte de chance) sans pour autant exposer les types bénins sans potentiel évolutif à un excès d'examen ou de surveillance (risque iatrogène).

- Dans cette logique, **la caractérisation de nodules tumoraux fait appel en 1^{er} lieu à des examens non-invasifs d'imagerie** qui sont complétés, en cas d'incertitude, par une **analyse histologique sur ponction-biopsie**⁸. Cette non-systématisation de la ponction-biopsie s'explique par sa faisabilité inconstante, par son risque d'effets indésirables graves (< 1 %) voire létaux⁹ (< 1-6/10 000) ainsi que par sa sensibilité imparfaite pouvant l'amener, comme l'imagerie, à omettre la nature maligne ou le risque évolutif du nodule étudié : ces omissions de la biopsie surviennent dans des proportions qui dépendent des techniques de prélèvement et d'analyse utilisées¹⁰ ainsi que de la taille du nodule ciblé (omissions plus fréquentes si nodule < 2 cm) (69-79).

- **La complémentarité de caractérisation de l'imagerie et de la ponction-biopsie hépatique s'organise en pratique autour des principes suivants** (AFEF, 2020 ; CERF, 2019 ; TNCD, 2019 ; CDU-HGE, 2018 ; EASL, 2018 et 2016 ; AASLD, 2018 ; SNFGE, 2016 (80)) (10, 38, 39, 44, 66, 81-84) :

- l'objectivation d'un aspect typique à l'imagerie suffit à caractériser la plupart des tumeurs bénignes sans risque évolutif ainsi que les métastases détectées lors de cancer primitif connu ;
- l'intérêt de la ponction-biopsie doit être discuté après imagerie lors de nodule atypique, lors de suspicion d'adénome à risque évolutif¹¹, lors de métastase sans primitif connu¹² ou lors de tumeur maligne primitive du foie ; en l'absence de cirrhose, la preuve histologique constitue en effet la référence du diagnostic des tumeurs malignes primitives du foie accessibles à la biopsie ;

⁸ Ponction dirigée sous échographie ou scanner et ciblant le foie tumoral et non tumoral (50).

⁹ Les effets indésirables de la ponction-biopsie hépatique pourraient impliquer une douleur/inconfort après ponction (≤ 80 %), des complications hémorragiques sans (≈ 2 % (0,5-10 %)) ou avec nécessité de transfusion/intervention ($\approx 0,5$ % (0,05-5 %)), un risque d'essaimage sur le trajet de ponction ($\approx 2-3$ % (0,5-7 %)) ne semblant pas affecter l'évolution oncologique des patients présentant un CHC en indication de transplantation ou encore un risque létaux (0,1-0,5 ‰).

¹⁰ Environ 5-15 % d'omissions lors de ponction-biopsie vs 20 à 40 % lors de cytoponction pour des lésions < 2 cm.

¹¹ Suspicion d'adénome hépatocellulaire muté β -caténine ou non classé (« l'identification d'un AH avec activation de la β -caténine et sa distinction avec un AH inclassé ou un carcinome hépatocellulaire ne sont possibles par aucune technique d'imagerie », EASL, 2016 (36)) ; l'IRM est la seule modalité d'imagerie à permettre de caractériser les autres sous-types qui représentent près de 80 % des adénomes rencontrés (Annexe 1 et Annexe 3).

¹² Lors de suspicion de métastase, la CDU-HGE conditionne l'absence de biopsie à trois conditions : « la tumeur primitive est connue et récente (< 5 ans) ; les nodules hépatiques se sont clairement développés après le diagnostic de la tumeur primitive ; leur aspect est hautement compatible avec le diagnostic » (5).

- les consensus professionnels en vigueur soulignent enfin que les décisions de ponction-biopsie et les diagnostics complexes (nodules atypiques ou malins, adénome, lésion rare) doivent faire l'objet de *réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée*¹³ (AFEF, 2020 ; EASL, 2016).
- **Les nodules détectés de façon fortuite en l'absence de cirrhose ou d'antécédent de cancer sont le plus souvent uniques et bénins ; leur caractérisation peut nécessiter une modalité d'imagerie avec injection de produit de contraste et analyse multiphasique** (8, 9, 83-88). Les consensus professionnels convergents suivants ont en effet été émis en ce sens en France comme à l'international, à partir de données de faible niveau de preuve (AFEF, 2020 ; ACR, 2017 & 2014 (13, 89) ; EASL, 2016 ; ACG, 2014 (90) ; SFR, 2013 (91) ; EFSUMB, 2013 (34) ; Annexe 3) :
 - les capacités de caractérisation des nodules fortuits par *échographie sans produit de contraste* sont circonscrites aux kystes et angiomes hépatiques de moins de trois centimètres et d'aspect typique¹⁴ (types lésionnels les plus fréquents, cf. p. 2) ;
 - pour tous les autres types lésionnels, il est recommandé de recourir à un examen sans puis avec injection intraveineuse d'un produit de contraste et analyse d'au moins trois phases vasculaires hépatiques (phases artérielle, portale et veineuse tardive) ; cet *examen d'imagerie multiphasique*, qu'il s'agisse d'IRM, de scanner ou d'échographie, doit révéler les modifications microvasculaires pathologiques du nodule étudié¹⁵ afin de caractériser si possible chaque type lésionnel rencontré en fonction de profils vasculaires types établis (sémiologie d'interprétation propre à chaque modalité) ; « *la règle doit être qu'un seul de ces examens [multiphasiques] est suffisant sauf conclusion contraire argumentée* » (CDU-HGE, 2018) ; cette préconisation vise à limiter le risque iatrogène faible mais non nul des produits de contraste mais aussi le recours à des examens irradiants (scanner), une surcharge organisationnelle ou encore les possibles contradictions dues à la multiplication d'examens (94).
 - L'IRM avec produit de contraste gadoliné et le scanner avec produit de contraste iodé sont les deux modalités multiphasiques les plus utilisées¹⁶ lorsque l'échographie ne permet pas de caractériser les nodules détectés : toutes deux sont prises en charge par l'Assurance maladie et permettent d'explorer le foie dans son ensemble en répondant à de larges indications¹⁷. **Les recommandations émises en contexte de nodule fortuit préconisent toutefois de privilégier l'IRM en 1^{ère} intention** (Annexe 3) : son caractère non irradiant et ses performances jugées supérieures lui valent en effet le statut de modalité d'imagerie de référence pour caractériser les angiomes atypiques et les hyperplasies nodulaires focales et l'IRM est la seule modalité d'imagerie à permettre, en RCP, le diagnostic non-invasif d'adénome hépatocellulaire associé à une mutation HNF1 α (AFEF, 2020 ; EASL, 2016) (95, 96).
 - **L'IRM et le scanner multiphasiques présentent toutefois certaines limites pouvant parfois motiver le besoin d'une alternative d'imagerie comme intermédiaire avant une éventuelle ponction-biopsie hépatique** : l'IRM et le scanner présentent en effet diverses contre-indications propres ou imputables aux agents de contraste qui leur sont liés¹⁸ ; ces deux modalités peuvent également se

¹³ Spécialités évoquées : hépato-gastroentérologue, oncologue, radiologue, chirurgien viscéral, anatomo-pathologiste (Annexe 3).

¹⁴ Hémaniome : lésion hyperéchogène, homogène présentant un contour bien délimité et un renforcement postérieur (4) ; kyste biliaire : lésion anéchogène, homogène, sans paroi ni cloison présentant un renforcement postérieur (4, 43).

¹⁵ A l'état physiologique, ratio apport artériel/portale \approx 25-30/70-75 (92, 93).

¹⁶ Les volumes annuels exacts d'actes d'IRM et de scanner multiphasiques du foie demeurent inconnus en France (absence de libellé distinctif à la CCAM et absence d'enquête de pratique, Annexe 7 et Annexe 8).

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

¹⁸ Scanner injecté, contre-indications absolues (hypersensibilité à certains produits iodés, thyrotoxicose manifeste) et relatives (grossesse, insuffisance rénale sévère, insuffisances hépatique et rénale associées, maladies cardiovasculaires sévères, patient asthmatique sous bêta-bloquant, ...) ; IRM injectée, contre-indications absolues (certains dispositifs implantables actifs (pacemaker,

révéler non concluantes ; l'accessibilité à l'IRM est par ailleurs variable en France, notamment en « centre experts » où sa mise en œuvre pourrait¹⁹ nécessiter jusqu'à plusieurs mois d'attente (risque de perte de chance & situation anxiogène pour les patients) ; les agents de contraste gadolinés hépato-spécifiques utilisés à l'IRM présentent par ailleurs un risque théorique d'accumulation dans les tissus cérébraux ce qui a conduit les autorités sanitaires à réviser leur champ d'autorisation²⁰ (aucun effet indésirable spécifique n'aurait été objectivé à ce jour) (5, 34, 43, 102-106).

1.2.3. Echographie de contraste : une modalité encore incomplètement diffusée et valorisée selon les professionnels

- L'échographie de contraste du foie (ECUS) est la dernière modalité de caractérisation à avoir été développée au cours des deux dernières décennies. Cette variante multiphasique de l'échographie fait appel à un **agent de contraste vasculaire** sans spécificité d'organe et **formé de microbulles d'un gaz fluoré**. Une fois injectées, ces microbulles rehaussent l'échogénicité du nodule examiné : la cinétique et l'arrangement spatial²¹ de cette prise de contraste sont alors analysées en phases artérielle, portale et tardive²² ; la dynamique observée est alors interprétée en fonction de profils types ayant été en premier lieu décrits pour les nodules fortuits par l'*EASL* (36) et par l'*EFSUMB* (34) (4, 50, 59, 107-114).
- Le Conseil professionnel de radiologie (G4) estime que près de 12 000 ECUS seraient réalisées chaque année en France, dans une centaine de centres. **Tous ces examens reposent sur l'injection de SonoVue®** (Bracco Imaging®) qui est le **seul agent de contraste autorisé en France**²³ et qui est pris en charge par l'Assurance maladie depuis 2003 alors que l'acte d'ECUS en lui-même ne fait l'objet d'aucun libellé à la CCAM (115). Le G4 estime que cette absence de libellé pourrait limiter la diffusion de l'ECUS en France.
- **La caractérisation d'un nodule par ECUS nécessite une trentaine de minutes**²⁴ et implique : *i)* le repérage du meilleur plan de visualisation pour caractériser le nodule détecté, en tenant compte des mouvements respiratoires du patient ; *ii)* l'injection d'un bolus intraveineux de SonoVue® par un manipulateur en électroradiologie ou un infirmier ; *iii)* une acquisition/enregistrement discontinu par le radiologue de boucles vidéos et d'images à des temps précis des trois à six premières minutes de diffusion du produit de contraste injecté, cette acquisition nécessitant l'utilisation d'un module dédié permettant un examen à basse puissance acoustique²⁵ ainsi que la visualisation simultanée des modes B et contraste (34, 102, 110, 112) ; *iv)* une étude lésionnelle des séquences enregistrées ; et, enfin, *v)* la rédaction d'un compte-rendu détaillé.
- **L'ECUS présente plusieurs atouts potentiels** en constituant notamment une alternative non irradiante pouvant potentiellement accélérer la caractérisation et réduire l'anxiété des patients si elle

défibrillateurs), certains systèmes d'injection automatisé implantés, certains corps étrangers métalliques (intra-oculaires ou à proximité de zones à risque), hypersensibilité à certains produits gadolinés, insuffisance rénale sévère (produit dépendant)) et relatives (grossesse, certains implants ou éclats métalliques, claustrophobie (en moyenne 2-3 % des examens (jusqu'à 10 %) (97, 98)), dispositifs transdermiques, certains tatouages, ...).

¹⁹ Il n'existe pas d'enquête de pratique française à ce sujet pour pouvoir le certifier et le quantifier (Annexe 7 et Annexe 8).

²⁰ Par mesure de précaution, l'EMA et l'ANSM ont restreint les autorisations des produits gadolinés linéaires et ont recommandé que les sels gadolinés macrocycliques soient utilisés à la plus faible dose possible et uniquement lorsque le diagnostic ne peut pas être obtenu sans rehaussement de contraste (99-101).

²¹ « Architecture de rehaussement » : aspect centrifuge/centripète, diffus/désorganisé, uni/multifocal (« en mottes »).

²² Phase artérielle : 10-20 s à 30-45 s après injection du SonoVue® ; phase portale veineuse, 30-45 s à 2 min après injection ; phase tardive, 2 à 4-6 minutes après injection.

²³ AMM : « SonoVue améliore la visualisation de la vascularisation des lésions du foie et du sein au cours des examens Doppler chez l'adulte, permettant une caractérisation plus spécifique des lésions » (109).

²⁴ Durée de réalisation estimée par le G4, de la pose d'une voie veineuse à la finalisation du compte-rendu.

²⁵ Il convient d'éviter la destruction des microbulles par insonification à index mécanique trop élevé.

venait à être mise en œuvre au décours proche d'une échographie de détection ; l'ECUS présente au-delà une résolution temporelle élevée qui pourrait lui permettre de mieux analyser le rehaussement artériel précoce de certains nodules (34, 39, 43, 102-106).

- **L'ECUS est associée à plusieurs limites** : le *SonoVue*[®] n'est en effet autorisé en France qu'en population adulte et en l'absence de contre-indications essentiellement cardiopulmonaires²⁶ ; le faisceau d'ultrasons lors d'ECUS doit rester centré sur le nodule à caractériser, ce qui n'autorise pas d'exploration hépatique globale mais uniquement la caractérisation d'un à deux nodules²⁷ de plus de cinq millimètres au cours d'un même examen ; l'accessibilité à l'ECUS serait actuellement limitée en France, du fait notamment de la diffusion restreinte du module « produit de contraste » qui pourrait n'équiper que 10 % des échographes installés (60/40 % public/privé) ; le contenu d'examen par ECUS enregistré dépend des choix de l'opérateur et n'est pas exhaustif ; comme l'échographie abdominale, l'ECUS pourrait être sous-optimale lors de lésions profondes²⁸ ou sous-diaphragmatiques, lors de stéatose²⁹ et notamment lors d'obésité³⁰ ; enfin, l'ECUS, contrairement à l'IRM, ne permet pas de préciser le sous-type d'adénomes, cette précision étant indispensable à la définition de leur prise en charge (Annexe 1) (8, 34-36, 45, 51, 68, 83, 102, 109, 116-119).

1.3. Enjeux

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

1.4. Cibles

- **Patients** concernés par la caractérisation de nodules hépatiques fortuits.
- **Professionnels de santé** de spécialités diverses à savoir radiologues, hépato-gastroentérologues/oncologues, anatomo-pathologistes, chirurgiens viscéraux, médecins généralistes et manipulateurs en électroradiologie médicale (la caractérisation de certains nodules fait appel à des RCP, cf. p. 4).
- **Industriels** impliqués par la distribution du *SonoVue*[®] en France (*Bracco Imaging*[®]) ou par la distribution de modules « produit de contraste » des échographes.

1.5. Objectifs

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

²⁶ Notamment hypersensibilité à l'un des composants, shunt cardiaque droit-gauche, HTAP sévère (> 90 mm Hg), HTA non contrôlée, SDRA, instabilité cardiovasculaire associée à une contre-indication de dobutamine, ... (cf. RCP).

²⁷ L'AMM du *SonoVue*[®] autorise au plus la réalisation d'une 2nde injection au cours du même examen.

²⁸ Segment VIII notamment, distance > 8 cm (34).

²⁹ Contrairement à l'IRM, l'ECUS est limitée par le rehaussement de l'organe.

³⁰ Selon le G4, absence de rehaussement significatif pour près de 5 % des sujets explorés.

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

• **Indications à évaluer** : la demande du G4 (p. 1), l'analyse du contexte de soins (p. 1-6) et les consultations d'experts et de parties prenantes professionnelles mises en œuvre durant ce cadrage (Annexe 7 et Annexe 8) ont conduit à identifier **trois indications d'échographie de contraste du foie³¹ (ECUS) à évaluer en contexte de nodule fortuit**. Ces indications ont été définies en fonction de contraintes variées portant sur l'IRM qui est la référence de caractérisation des types bénins sans risque évolutif³².

L'évaluation à mener devra ainsi préciser la balance bénéfiques/risques comparative de l'ECUS si elle venait à être prescrite chez l'adulte pour caractériser des nodules tumoraux fortuits³³ et isolés³⁴ :

1. **en complément d'une IRM multiphasique non concluante** (question 1, Q1) ;
2. **en alternative à une IRM contre-indiquée** (Q2) ;
3. **en alternative à une IRM dont le délai d'attente serait jugé « excessif »** (Q3).

Les nombreuses interactions à évaluer dans ces indications entre ECUS, IRM, scanner et ponction-biopsie ont été illustrées aux Figure 1, Figure 2 et Figure 3 (cf. p. 10 à 12).

Q1 : ECUS mise en œuvre après une IRM multiphasique non concluante	
Fonction attendue de l'ECUS	<p>ECUS = examen de caractérisation de 3^{ème} ligne³⁵ destiné aux nodules jugés atypiques³⁶ à l'IRM et devant orienter : i) les nodules demeurant atypiques ou suspectés adénomateux voire malins vers une ponction-biopsie (ECUS positive) ; ii) les nodules jugés bénins et sans risque évolutif³⁷ vers un arrêt de prise en charge (ECUS négative, cf. Figure 1 p. 10).</p> <p>Cette indication cible tout particulièrement les tumeurs hépatocytaires d'allure bénigne n'ayant pas pu être différenciées à l'IRM (adénome vs hyperplasie nodulaire focale (HNF) ?) : cet écueil concernerait en 1^{er} lieu les nodules de moins de 3 cm et les agent gadoliné extra-cellulaires (<i>i.e.</i>, agents non hépato-spécifiques) ; la cicatrice centrale en rayons de roue des HNF n'est en effet pas toujours visible à l'IRM dans ces circonstances alors qu'elle pourrait l'être davantage à l'ECUS grâce notamment à sa résolution temporelle élevée (EASL, 2016 ; cf. p. 6).</p>
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> – IRM multiphasique avec agent gadoliné hépato-spécifique si agent extra-cellulaire injectée lors de l'IRM initiale non concluante. – Ponction-biopsie en cas d'IRM initiale avec agent de contraste hépato-spécifique. – En moindre mesure et seulement en cas de rehaussement atypique n'évoquant pas une tumeur hépatocyttaire bénigne : scanner multiphasique avec agent de contraste iodé.
Bénéfices attendus de l'ECUS	<p>Disposer d'un complément à l'IRM non concluante permettant, sans perte de chance diagnostique³⁸ par rapport aux autres alternatives, de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – limiter le recours aux biopsies des lésions bénignes sans risque évolutif ne le justifiant pas et qui pourraient être majoritaires à ce niveau d'exploration de nodules fortuits ; – limiter les procédures non pertinentes de surveillance par imagerie en réduisant la part de nodules bénins sans risque évolutif non caractérisés comme tels ;

³¹ ECUS impliquant un agent de contraste fluoré de 2^{nde} génération ; examen interprété à partir des critères validés en contexte non cirrhotique et sans tenir compte d'observations en phase post-vasculaire (restriction due à l'usage exclusif du *SonoVue*[®] en France, le *SonoVue*[®] étant sans phase post-vasculaire) ; AFEF, 2020 ; EASL, 2016 ; EFSUMB, 2013 ; 19).

³² L'analyse histologique est la référence de caractérisation des lésions malignes, adénomateuses ou atypiques (cf. p. 3, Annexe 3).

³³ Nodules dits fortuits car survenant en l'absence de cirrhose ou d'antécédent de cancer.

³⁴ L'ECUS ne permet pas de caractériser plus de deux nodules au cours d'un même examen (cf. p. 6).

³⁵ Examen de 1^{ère} ligne : échographie abdominale ; examen de 2^{ème} ligne : IRM multiphasique non concluante (cf. Figure 1 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, p. 10).

³⁶ L'ECUS n'est pas destinée aux nodules suspectés malins après IRM : ce cas de figure conduit à envisager une biopsie ou la recherche d'un cancer extra-hépatique (imagerie/endoscopie) en cas de suspicion de métastase sans primitif connu (CERF, 2019).

³⁷ L'évaluation à mener clarifiera si possible la conduite à tenir après ECUS face à un diagnostic d'HNF notamment de plus de 3 cm (biopsie ? cf. p. 10, Annexe 3) ; cas de figure non évoqué par les recommandations de l'AFEF émises en juillet 2020 (23).

³⁸ Nodules à risques évolutif jugés à tort de bénin sans risque (faux négatif d'ECUS) : erreurs source de défaut/retard de traitement.

	<ul style="list-style-type: none"> – limiter en moindre mesure le recours à des examens irradiants³⁹ (scanner).
Risques et limites associés à l'ECUS	<ul style="list-style-type: none"> – Effets indésirables imputables à l'injection de <i>Sonovue</i>[®] accompagnant l'ECUS. – Accessibilité limitée à l'ECUS en pratique française.
Questionnements à évaluer	<p>Lors de caractérisation de nodules fortuits ayant été jugés atypiques à l'IRM multiphasique (cf. critères d'évaluation détaillés en Annexe 5) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Q1a, intérêt diagnostique : La mise en œuvre d'une ECUS après une IRM non concluante pourrait-elle réduire de manière significative la part des nodules non caractérisés ? Plus largement, comment se comparent à cette place et par rapport aux autres alternatives potentielles les performances de l'ECUS pour distinguer les nodules avec et sans risque évolutif ? (vs IRM hépato-spécifique, ponction-biopsie voire scanner) ; – Q1b, contexte organisationnel : L'ECUS, l'IRM hépato-spécifique et la ponction-biopsie sont-elles associées, en France et dans ce contexte, à des délais d'attente différents ? – Q1c, sécurité : Le <i>Sonovue</i>[®] (ECUS) induit-il, lors de nodule fortuit, de moindres effets indésirables⁴⁰ que la ponction-biopsie et que les agents de contraste iodés (scanner) ou gadolinés hépato-spécifiques (IRM) ? – Q1d, conditions de réalisation spécifiques : En cas d'intérêt comparatif d'ECUS jugé favorable (Q1a-c), quels aspects atypiques de nodules pourraient légitimer en pratique un recours à cette modalité après IRM non concluante ?

Q2 : ECUS mise en œuvre lors d'IRM contre-indiquée en alternative au scanner multiphasique

Fonction attendue de l'ECUS	ECUS = alternative de 2^{ème} ligne ⁴¹ devant orienter : i) les nodules atypiques ou suspectés malins ⁴² vers le scanner et les suspicions d'adénome vers la biopsie (ECUS +) ; ii) les nodules jugés bénins et sans risque évolutif vers un arrêt de prise en charge (ECUS négative, cf. Figure 2 p. 11).
Comparateur	Scanner multiphasique avec agent de contraste iodé.
Bénéfices attendus de l'ECUS	Disposer d'une alternative non irradiante permettant de limiter la perte de chance diagnostique induite par la contre-indication à l'IRM, en assurant par la même une meilleure distinction des lésions hépatocytaires bénignes que ne le permet le scanner.
Risques et limites potentiellement associés à l'ECUS	<ul style="list-style-type: none"> – Effets indésirables imputables à l'injection de <i>Sonovue</i>[®] accompagnant l'ECUS. – Accessibilité limitée à l'ECUS en pratique française.
Questionnements à évaluer	<p>Lors de caractérisation de nodules fortuits chez l'adulte et en cas d'IRM contre-indiquée (cf. critères d'évaluation détaillés en Annexe 5) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Q2a, intérêt diagnostique : Les performances de l'ECUS sont-elles supérieures à celles du scanner multiphasique ? (Distinction des nodules avec vs sans risque évolutif voire distinction des adénomes vs hyperplasies nodulaires focales) ; – Q2b, contexte organisationnel : L'ECUS et le scanner multiphasique sont-ils associés, en France et dans ce contexte, à des délais d'attente différents ? – Q2c, sécurité : Au-delà du caractère non irradiant de l'ECUS, le <i>Sonovue</i>[®] induit-il, lors de nodule fortuit, de moindres effets indésirables que les agents de contraste iodés (scanner) ? – Q2d, conditions de réalisation spécifiques : En cas d'intérêt comparatif d'ECUS jugé favorable (Q2a-c), quelles contre-indications (nature, fréquence) à l'IRM (cf. p. 4-5) voire au scanner (cf. p. 4-5) pourraient conduire en pratique à privilégier le recours à une ECUS après une échographie abdominale pour caractériser des nodules fortuits ?

³⁹ Intérêt tout particulier pour les sujets présentant une contre-indication à l'injection d'agent de contraste iodé (cf. p. 4).

⁴⁰ Nature, fréquence et conséquences médicales des effets indésirables ? (cf. critères détaillés en Annexe 5).

⁴¹ Examen de 1^{ère} ligne : échographie abdominale ; examen potentiel de 3^{ème} ligne : scanner ? biopsie ? (cf. Figure 2, p. 11).

⁴² Nécessité d'une exploration hépatique globale pour améliorer la sensibilité de détection de l'échographie (cf. p. 4).

Q3 : ECUS mise en œuvre en cas de difficulté d'accès à l'IRM	
Fonction attendue de l'ECUS	ECUS = alternative de 2^{ème} ligne⁴³ devant orienter : i) les nodules atypiques ou suspectés adénomateux voire malins ⁴⁴ vers l'IRM (ECUS positive) ; ii) les nodules jugés bénins et sans risque évolutif après ECUS vers un arrêt de prise en charge (ECUS négative, Figure 3 p. 12).
Comparateurs	IRM avec agent gadoliné extra-cellulaire ou hépato-spécifique (Annexe 3).
Bénéfices attendus de l'ECUS	Réduction, sans perte de chance diagnostique⁴⁵, du délai de caractérisation de nodules fortuits afin de limiter : <ul style="list-style-type: none"> – l'anxiété des patients présentant en majorité un nodule bénin dans ce contexte de lésion fortuite (bénéfice potentiellement conditionné à une diffusion préalable en France des modules nécessaires à la réalisation d'ECUS (cf. p. 6)) ; – un éventuel retard de traitement de la minorité de nodules malins détectés dans ce contexte.
Risques potentiels associés à l'ECUS	Effets indésirables imputables à l'injection de <i>Sonovue</i> [®] accompagnant l'ECUS.
Questionnements à évaluer	Lors de la caractérisation de nodules fortuits chez l'adulte et en cas de délai de d'attente d'IRM jugé excessif (cf. critères d'évaluation détaillés en Annexe 5) : <ul style="list-style-type: none"> – Q3a, intérêt diagnostique : L'ECUS réalisée après l'échographie de détection pourrait-elle induire, par comparaison à l'IRM, une perte significative de sensibilité pour distinguer les nodules avec et sans risque évolutif ? – Q3b, impact organisationnel : L'ECUS a-t-elle démontré, par rapport à l'IRM et idéalement en pratique française, sa capacité à réduire le délai de caractérisation des nodules fortuits détectés chez l'adulte ? – Q3c, sécurité : Le <i>Sonovue</i>[®] (ECUS) induit-il, dans ce contexte, de moindres effets indésirables⁴⁶ que les agents de contraste gadolinés⁴⁷ (IRM) ? – Q3d, conditions de réalisation spécifiques : En cas d'intérêt comparatif jugé favorable (Q3a-b-c), quel délai d'attente d'IRM⁴⁸ et quels caractères de nodules fortuits⁴⁹ pourraient légitimer un recours privilégié à l'ECUS après une échographie abdominale de détection ?

L'évaluation à mener définira en outre les **conditions de réalisation de l'ECUS⁵⁰** communes à ces trois indications (Annexe 5) ; elle analysera enfin les éventuelles **préférences et attentes exprimées par les patients** dans ce contexte de caractérisation de nodule fortuit (Annexe 5).

⁴³ Examen de 1^{ère} ligne : échographie abdominale ; examen potentiel de 3^{ème} ligne : IRM ? (cf. Figure 3, p. 12).

⁴⁴ Nécessité d'une exploration hépatique globale pour améliorer la sensibilité de détection de l'échographie/ECUS (cf. p. 4).

⁴⁵ Défaut de sensibilité de caractérisation de l'ECUS (vs IRM) pour distinguer les nodules à risque évolutif (nodules malins, adénome) de ceux bénins sans risque évolutif.

⁴⁶ Nature, fréquence et conséquences médicales des effets indésirables ? (cf. critères détaillés en Annexe 5).

⁴⁷ Les agents gadolinés extra-cellulaire et hépato-spécifique devront être distingués.

⁴⁸ Délai d'attente d'IRM devant être jugé excessif ? Accessibilité locale à l'ECUS ? Qualité de l'échographie de détection ? ...

⁴⁹ Nombre, taille, échogénicité, localisation des nodules à caractériser ? Type lésionnel suspecté à l'échographie abdominale ? ...

⁵⁰ Pour rappel (cf. p. 6) : qualification et formation de l'opérateur ? Lieu de réalisation (« centre expert ») ? Modalités techniques de mise en œuvre ? Critères d'interprétation par type lésionnel ? Contenu minimal du compte-rendu ? Modalités et support de transmission des séquences enregistrées ?

Q1**NODULE FORTUIT : IRM NON CONCLUANTE**

Sujet adulte, nodules fortuits et isolés (≤ 2) détectés mais non caractérisés par échographie abdominale



IRM MULTIPHASIQUE
avec agent de contraste gadoliné

NODULE MALIN ?

Prise en charge spécialisée

Tumeur hépatocyttaire
d'allure bénigne
(HNF ou adénome ?)

Nodule avec
rehaussement
atypique

Décision en RCP**

ECHOGRAPHIE DE CONTRASTE
vs IRM avec agent hépato-spécifique ?
vs scanner avec agent iodé ?

- Adénome, sous-type ?
- Nodule atypique
- (Nodule malin ?)

Décision en RCP**

KYSTE
atypique

Fin de la prise en charge*

Ponction – biopsie
nodule + foie sain

Nodule non caractérisé

Surveillance ?

HNF
Hémangiome

Fin de la prise en charge*

ADÉNOME
sous-type établi

Prise en charge spécialisée

HNF : hyperplasie nodulaire focale

* : règle générale (non applicable aux nodules de grande taille, symptomatiques ou compliqués)

** : réunion de concertation pluridisciplinaire

Figure 1. Première stratégie de caractérisation par ECUS à évaluer (Q1, en jaune) en contexte de détection par échographie abdominale d'un nodule isolé et fortuit chez un sujet adulte.

Q2

NODULE FORTUIT : IRM CONTRE-INDIQUÉE



Sujet adulte, nodules fortuits et isolés (≤ 2) détectés mais non caractérisés par échographie abdominale



**IRM
CONTRE-INDIQUÉE**

**ECHOGRAPHIE DE
CONTRASTE**

- Nodule atypique
- Adénome, sous-type ?
- Nodule malin ?

**SCANNER MULTIPHASIQUE
avec agent de contraste iodé**

**NODULE
MALIN ?**

*Prise en charge
spécialisée*

- Nodule atypique
- Adénome, sous type ?

*Décision en RCP***

**Nodule non
caractérisé**

Surveillance ?

**Ponction – biopsie
nodule + foie sain**

**ADÉNOME
sous-type établi**

*Prise en charge
spécialisée*

**HNF
Hémangiome**

*Fin de la prise
en charge**

HNF : hyperplasie nodulaire focale

** : règle générale (non applicable aux nodules de grande taille, symptomatiques ou compliqués)*

*** : réunion de concertation pluridisciplinaire*

Figure 2. Deuxième stratégie de caractérisation par ECUS à évaluer (Q2, en jaune) en contexte de détection par échographie abdominale d'un nodule isolé et fortuit chez un sujet adulte.

Q3**NODULE FORTUIT : DÉLAI D'ACCÈS À L'IRM EXCESSIF**

Sujet adulte, nodules fortuits et isolés (≤ 2) détectés mais non caractérisés par échographie abdominale



DÉLAI D'ACCÈS À L'IRM JUGÉ EXCESSIF

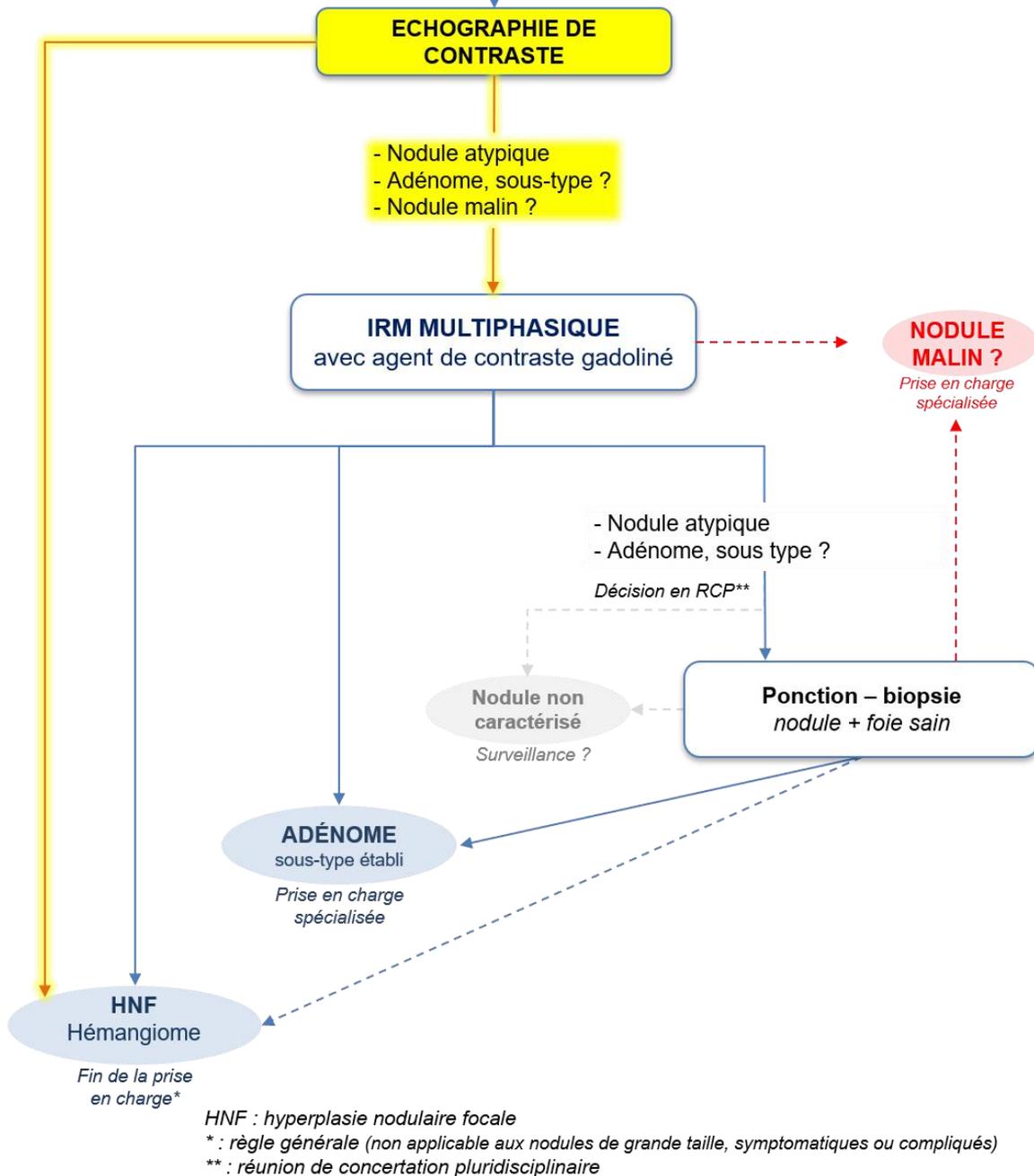


Figure 3. Troisième stratégie de caractérisation par ECUS à évaluer (Q3, en jaune) en contexte de détection par échographie abdominale d'un nodule isolé et fortuit chez un sujet adulte.

2. Modalités de réalisation

HAS Label Partenariat

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

- L'évaluation à mener appliquera la **méthode générale d'évaluation des actes professionnels de la HAS** (120) et les standards internationaux propres à l'évaluation d'examens diagnostiques (Cochrane, Eunetha, PRISMA-DTA, QUADAS 2) (121-128). Cette évaluation associera par conséquent une analyse des données objectives publiées à un recueil de l'opinion argumentée de professionnels de santé et d'associations de patients. Une recherche bibliographique systématique et étendue sera pour ce faire conduite par la HAS (2000-2020, Annexe 4) ; les critères de sélection et d'évaluation et les méthodes à appliquer ont été détaillés en Annexe 5 et Annexe 6.
- Le rapport d'évaluation ainsi produit sera examiné par la **Commission recommandations, pertinence, parcours et indicateurs** (CRPPI) puis par le **Collège** qui définira alors l'avis de la HAS.

2.2. Composition qualitative des groupes

- En complément des recommandations analysées dans ce cadrage (Annexe 3) et pour éclairer les faits publiés qui seront analysés et les replacer dans le contexte français, l'évaluation à mener s'accompagnera de **consultations de professionnels de santé**⁵¹ qui seront sollicités soit comme **experts**, soit comme **parties prenantes**, en respect de la réglementation sanitaire en vigueur (Tableau 1).
- Les associations de patients⁵² concernées par la prise en charge de nodules hépatiques seront sollicitées pour être, si possible, consultées par audition ou questionnaire.

Tableau 1. Consultations professionnelles à mener.

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

2.3. Productions prévues

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

3. Calendrier prévisionnel des productions

- Date de passage en commission : deuxième trimestre 2021 (T2 2021)
- Date de validation du collège : deuxième trimestre 2021 (T2 2021)

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

⁵¹ Le Collège de la médecine générale a été sollicité mais n'a pas souhaité participer à l'évaluation de ce sujet.

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

Acronymes

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

Annexes

Annexe 1.	Finalité thérapeutique des démarches de caractérisation	16
Annexe 2.	Principaux types lésionnels de nodules hépatiques	17
Annexe 3.	Synthèse des recommandations de bonne pratique	18
Annexe 4.	Recherches bibliographiques à mener	21
Annexe 5.	Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	24
Annexe 6.	Méthodes d'évaluation diagnostique à appliquer	29
Annexe 7.	Opinions des experts consultés durant cadrage	30
Annexe 8.	Opinions des parties prenantes professionnelles consultées durant cadrage	46
Annexe 9.	Références bibliographiques	51

Annexe 1. Finalité thérapeutique des démarches de caractérisation

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

- **le nodule détecté est jugé bénin, sans risque évolutif** (kyste biliaire, hémangiome, hyperplasie nodulaire focale) ; étant établi que ce type de nodule ne se complique qu'exceptionnellement, l'absence de surveillance et de traitement est le plus souvent la règle (4, 5, 36) ;
- **le nodule détecté est un adénome hépatocellulaire** ; ce type bénin fait pour partie exception à la règle présentée ci-dessus ; monoclonal, lié à une hormono-dépendance conduisant à conseiller l'arrêt de la contraception, l'adénome présente certains sous-type pouvant se compliquer par hémorragie ou par transformation maligne, notamment chez l'homme ou lors de lésion de plus de cinq centimètres, de croissance exophytique ou associée à une mutation β -caténine ; une résection préventive ou une surveillance sont discutées pour ces sous-types (5, 7, 10, 36, 45, 57, 86) ;
- **le nodule détecté est jugé malin** :
 - le protocole de soins du cancer primitif ou secondaire du foie ainsi identifié doit être établi en **réunion de concertation pluridisciplinaire** (RCP) à partir de nombreux paramètres qui impliquent notamment une évaluation approfondie de l'état et de la fonction du foie sous-jacent ainsi qu'une évaluation de l'extension tumorale et de l'état général du patient ;
 - un score alpha-fœtoprotéine⁵³ est notamment utilisé pour structurer le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) (24, 25, 50) ; le CHC constitue depuis 2014 en France la 1^{ère} indication de transplantation hépatique⁵⁴ (130) mais ce traitement n'est pour autant discuté que pour 10 % des CHC détectés⁵⁵ (50) ; les traitements à visée curative ne peuvent en effet être envisagés⁵⁶ que pour des CHC de petite taille⁵⁷ (< 2-5 cm), idéalement solitaires (résection, destruction percutanée) ou ne dépassant pas trois nodules (transplantation) (50, 82, 129, 132).

⁵³ Score alpha-fœtoprotéine : taille et nombre de nodules, dosage alpha-fœtoprotéine.

⁵⁴ En 2018, 32 % des inscrits sur la liste d'attente de transplantation l'ont été pour CHC (1 325 greffes réalisées en 2018) ; au final, 25 % des transplantations réalisées l'auraient été pour CHC (58, 129).

⁵⁵ La transplantation hépatique n'est en définitive mise en œuvre que pour 3 à 4 % des CHC détectés. Le dépistage du CHC serait actuellement confronté à de nombreux obstacles qui conduiraient à ce qu'il ne soit mis en œuvre en France qu'auprès de 20 à 25 % des sujets éligibles (observatoire CHANGH) ; l'un des obstacles évoqués, notamment par le plan cancer 2014-2019, serait la méconnaissance de l'existence de ce dépistage (autres obstacles évoqués : cirrhose compensée méconnue ; dépistage méconnu par le praticien ou contesté du fait de l'absence d'essai randomisé ayant montré son efficacité en termes de survie ; obésité pouvant mettre en échec jusqu'à 10 % des examens échographiques ; défaut d'information ou observance inconstante des sujets concernés) (3, 49, 50, 56, 82, 131, 132).

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

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

Annexe 2. Principaux types lésionnels de nodules hépatiques

Tableau 2. Principales lésions focales hépatiques rencontrées en pratique clinique (4, 5, 10, 36, 83, 133).

Groupe lésionnel	Type lésionnel
Tumeurs bénignes	<ul style="list-style-type: none">– Kyste hépatique– Hémangiome– Hyperplasie nodulaire focale (HNF)– Adénome hépatocellulaire (cinq sous-types)– Angiomyolipome– Neurofibrome– Adénome biliaire
Tumeurs malignes	<ul style="list-style-type: none">– Métastases hépatiques– Carcinome hépatocellulaire– Cholangiocarcinome
Pseudo-tumeurs	<ul style="list-style-type: none">– Stéatose pseudo-tumorale– Abscès atypique– Pseudo-tumeur inflammatoire– Péliose– Hyperplasie nodulaire régénérative– Splénose
Autres	<ul style="list-style-type: none">– Abscès amibien ou bactérien– Kyste parasitaire (hydatique, échinococcose alvéolaire)

Annexe 3. Synthèse des recommandations de bonne pratique

Caractérisation de nodules détectés sur foie non cirrhotique (nodule bénin ?)	
Statut	L'échographie de contraste du foie (ECUS) est recommandée en France comme en Europe ⁵⁸ pour caractériser les nodules détectés de façon fortuite à l'échographie abdominale, en l'absence de cirrhose ⁵⁹ (AFEF, 2020, grade C (faible niveau de preuve scientifique) (23) ; SFR, 2013, grade B (présomption scientifique) (91) ; EASL, 2016, grade 1 (36) ; EFSUMB, 2013, affirmation non gradée (34)).
Place dans la stratégie	L'ECUS est variablement ⁶⁰ recommandée dans ce contexte en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de caractérisation par imagerie multiphasique (2 ^{ème} ligne, en cas d'IRM non concluante ; AFEF, 2020 ; EASL, 2016 ; SFR, 2013 ; EFSUMB, 2013) ; la majorité des recommandations disponibles donnent toutefois la priorité dans ce contexte à un recours en 1 ^{ère} ligne à l'IRM, que ce soit de façon implicite dans les recommandations françaises de la SFR ⁶¹ (SFR, 2013) ou de façon explicite et répétée dans les recommandations plus récentes ⁶² (AFEF, 2020 ; EASL, 2016).
Cibles lésionnelles	<ul style="list-style-type: none"> – Dans ce contexte non cirrhotique, l'ECUS est proposée pour caractériser tout type de nodule bénin à l'exception de l'adénome pour lequel ses capacités de caractérisation n'auraient pas été estimées⁶³ (SFR, 2013) et pour qui l'IRM est la seule modalité explicitement recommandée pour en distinguer une partie des sous-types rencontrés (AFEF, 2020 ; EASL⁶⁴, 2016 ; EFSUMB, 2013). L'ECUS pourrait tout particulièrement être indiquée dans ce contexte lors de suspicion d'hyperplasie nodulaire focale de moins de trois centimètres⁶⁵ dont tous les critères n'ont pas été objectivés à une IRM préalable (AFEF, 2020 ; EASL, 2016). – Les recommandations européennes sont les seules à avoir publié les principaux critères types sémiologiques à prendre en compte à l'ECUS pour interpréter et caractériser les principaux types lésionnels rencontrés de façon fortuite en l'absence de cirrhose et d'antécédent de cancer (EASL, 2016 ; EFSUMB, 2013) ; l'évaluation de la HAS s'appuiera autant que possible sur ces critères types (Annexe 5).
Aspects non précisés	– Les recommandations actuelles n'ont pas fait état ni conduit de méta-analyse pour préciser les performances diagnostiques de l'ECUS selon des critères explicites et dans le but

⁵⁸ Les recommandations nord-américaines portant sur ce champ ont été émises en 2014, avant que le Sonovue® ne soit autorisé par la FDA (*American College of Radiology* (89) ; *American College of Gastroenterology* (90)) ; elles n'ont dès lors pas hiérarchisé l'échographie de contraste et n'ont donc pas été retenues.

⁵⁹ La SFR parle de « nodule fortuit » par opposition à une autre recommandation formulée en contexte de cirrhose (91, 134) ; l'EASL mentionne de son côté la nécessité « d'exclure une maladie chronique du foie » avant caractérisation (36).

⁶⁰ Les recommandations de l'EFSUMB sont les seules à évoquer dans ce contexte un recours possible à l'ECUS en 1^{ère} ligne et 2^{ème} intention, en cas d'IRM ou scanner contre-indiqués (EFSUMB, 2013).

⁶¹ Formulation de recommandations par la SFR : « *IRM abdominale : examen de 1^{ère} intention...* » ; « *échographie de contraste du foie : possible en 1^{ère} intention...* » ; argumentaire associé précisant : pour l'hyperplasie nodulaire focale, « Meilleure sensibilité / Spécificité pour IRM » ; pour l'adénome, « Imagerie de référence = IRM (caractérisation des sous types d'AH) » ; synthèse évoquant en 1^{er} lieu l'IRM pour le cas de figure général (« Caractérisation d'une Tumeur Bénigne du Foie : IRM recommandée ; ECUS possible pour caractérisation d'un nodule spécifique ») et concluant sur la nécessité d'essai prospectif « ECUS vs IRM à encourager » (SFR, 2013 (91)).

⁶² Affirmations de l'EASL : « l'IRM est à privilégier en première intention quand une lésion bénigne est suspectée, surtout chez un sujet jeune » ; « L'IRM est l'imagerie de référence des hémangiomes hépatiques » ; « L'IRM a une sensibilité plus élevée que celle de l'échographie et du TDM et a une spécificité de presque 100 % pour le diagnostic d'HNF », propos complété par un algorithme qui préconise explicitement un recours en 1^{ère} intention à l'IRM pour caractériser une suspicion d'hyperplasie nodulaire focale (HNF) ; « L'IRM est supérieure à toutes les autres modalités d'imagerie et permet de définir le sous-type de l'AH dans près de 80 % des cas... », propos complété par un algorithme ne présentant que l'IRM en 1^{ère} ligne tout comme en 2^{ème} ligne en cas d'examen d'imagerie à répéter, scanner et ECUS n'y étant pas mentionnés (EASL, 2016 (36)).

⁶³ « ECUS pour la caractérisation lésionnelle, Pas d'évaluation spécifique de Se et Sp pour le dg d'[adénome] ».

⁶⁴ Argumentaire précisant toutefois : « L'ECUS peut différencier l'AH de l'HNF par l'absence de l'aspect en rayon de roue de la zone centrale mais n'est pas suffisamment précise pour déterminer le sous-type d'un [adénome hépatocellulaire] ».

⁶⁵ Dans cette catégorie de taille, la lésion stellaire centrale typique des HNF (cicatrice fibreuse) peut être non visualisée à l'IRM ; l'échographie de contraste pourrait dans ce cas précis compléter l'IRM et éviter un recours à la ponction-biopsie ; « L'imagerie par IRM a la performance diagnostique globale la plus élevée. L'ECUS a la précision diagnostique la plus élevée en cas d'HNF inférieure à 3 cm (niveau de preuve II-2, grade recommandation 1) ».

de les comparer, si possible, à celles de l'IRM⁶⁶ ; l'évaluation à mener doit clarifier ces aspects (enjeu : préciser l'intérêt diagnostique comparatif de l'ECUS sur une assise factuelle, actualisée et transparente).

- La place de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de l'ECUS en l'absence de cirrhose demeure ambiguë ; l'évaluation à mener devra, si possible, clarifier cette hiérarchie en précisant notamment les critères lésionnels, contextuels⁶⁷ et diagnostiques⁶⁸ qui pourraient conduire à privilégier l'IRM ou l'ECUS en 1^{ère} ligne (enjeu : optimisation et reproductibilité des pratiques).

Caractérisation de nodules détectés en contexte oncologique (métastase ?)

Statut

- Il n'a pas été identifié de place reconnue pour l'ECUS pour la caractérisation de suspicions de métastases en contexte oncologique que ce soit dans les recommandations récentes⁶⁹ ou dans les publications générales du CERF et de la CDU-HGE consacrées aux tumeurs du foie (4, 5, 29).
- Ce contexte fait appel, en 1^{ère} ligne, au scanner injecté et multiphasique et éventuellement à l'IRM multiphasique en 2^{ème} ligne (24-27).
- Au-delà de ces recommandations, il convient de souligner que la demande d'évaluation adressée par le G4 n'a pas évoqué cette indication de caractérisation.

► Recommandations de l'AFEF pour le diagnostic et le suivi non-invasif d'une tumeur bénigne du foie (juillet 2020 (23))

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

Angiome hépatique (accords forts)

- L'échographie hépatique permet de faire le diagnostic d'angiome pour les nodules de moins de 3 cm, sans hépatopathie sous-jacente, sans antécédent de cancer (C1).
- Dans les autres cas, l'IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium est l'examen de référence pour le diagnostic non-invasif (C1).
- La surveillance d'un angiome hépatique typique chez un patient sans cirrhose n'est pas nécessaire (C1).

Hyperplasie nodulaire focale (accords forts)

- L'IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium est l'examen de référence pour le diagnostic non-invasif d'hyperplasie nodulaire focale (C1).
- **L'échographie de contraste peut être utilisée pour le diagnostic non-invasif d'hyperplasie nodulaire focale devant une lésion de petite taille** (inférieure à 3 cm) (C1).

⁶⁶ Des estimations ponctuelles n'ont été évoquées que dans les recommandations françaises, à partir d'essais antérieurs à 2010 et pour certains types lésionnels hors adénome ; ces recommandations concluaient sur la nécessité d'essais complémentaires, notamment ECUS vs IRM (SFR, 2013).

⁶⁷ Critères potentiels d'orientation non évoqués : nombre, profondeur et localisation des nodules détectés ; échogénicité associée à l'examen de détection (obésité notamment) ; contre-indications spécifiques ; type lésionnel suspecté (adénome notamment qui semble ne pas pouvoir être formellement caractérisé par ECUS) ; ...

⁶⁸ Notamment spécificité respective d'examens en fonction éventuellement du type lésionnel prioritairement suspecté.

⁶⁹ Publication ≤ 5 ans ; AASLD, ACR, AFEF, EASL, ESGAR, ESMO, SFR, SNFGE (TNCD).

- L'IRM hépatique avec produit de contraste hépato-biliaire doit être effectuée si tous les critères pour le diagnostic d'hyperplasie nodulaire focale ne sont pas présents à l'IRM sans et avec injection de gadolinium (C1).
- La surveillance d'une hyperplasie nodulaire focale typique n'est pas nécessaire (C1).

Adénome hépatique (accords forts)

- Même si l'histologie est l'examen de référence pour le diagnostic d'adénome hépatocellulaire, dans certains cas, un diagnostic non-invasif d'adénome hépatocellulaire inactivé HNF1A par IRM hépatique sans et avec injection de gadolinium peut être proposé en réunion de concertation pluridisciplinaire (C2).
- Une surveillance radiologique est nécessaire pour les adénomes hépatocellulaires ne nécessitant pas de traitement (C2).
- La modalité et la durée de la surveillance doivent être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (D2).

Kyste biliaire simple du foie (accords forts)

- L'échographie hépatique est suffisante pour le diagnostic de kyste biliaire simple si l'imagerie est typique et le patient asymptomatique (C1).
- Quel que soit l'examen d'imagerie, la présence de septa, fenestration, calcification, d'un contenu hétérogène ou d'une paroi irrégulière doit faire suspecter un diagnostic différentiel et doit nécessiter un avis spécialisé (C1).
- La surveillance d'un kyste biliaire simple chez un patient asymptomatique n'est pas nécessaire (C1).

Ponction biopsie hépatique

- La ponction-biopsie en foie tumoral et non tumoral doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée si l'imagerie n'est pas typique d'angiome ou d'hyperplasie nodulaire focale (C1).
- Il n'y a pas de place pour la ponction-biopsie hépatique, ni pour la ponction du kyste dans le diagnostic de kyste biliaire simple (C1).
- L'histologie (associée à l'immunohistochimie) (biopsie ou pièce chirurgicale) est la référence pour le diagnostic d'adénome hépatocellulaire, même si, dans certains cas, un diagnostic non-invasif par IRM d'adénome hépatocellulaire inactivé HNF1A peut être proposé. La réalisation d'une ponction-biopsie en foie tumoral et non tumoral doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée (C1).

Annexe 4. Recherches bibliographiques à mener

Sources documentaires à consulter

Bases bibliographiques	<ul style="list-style-type: none"> – Medline (via PubMed). – The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) : Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)). – Center for reviews and dissemination databases (CRD databases).
Autres sources	<ul style="list-style-type: none"> – Etudes françaises réalisées dans le cadre de programmes financés par le ministère et/ou l'INCa⁷⁰ (rapports éventuels non publiés ; PHRC/PRME (STIC)). – Références citées par les essais, les revues systématiques et les méta-analyses identifiées. – Publications des sites internet d'organismes professionnels, d'institutions de santé ou d'agences d'évaluation (cf. liste ci-dessous, n=36). – Experts consultés durant l'évaluation.

Stratégie d'interrogation de Medline

Période de recherche : depuis le 01/01/2000

Langues : anglais, français, allemand

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

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

⁷⁰ Au moins deux thématiques de recherche semblent répondre au périmètre de l'évaluation à mener, à savoir : « Evaluation médico-économique de l'échographie de contraste temps réel dans la prise en charge diagnostique des lésions nodulaires hépatiques (Coordination : Dr François TRANQUART – CHU de Tours) 18 centres » ; Performances des examens d'imagerie pour le diagnostic du CHC de petite taille (< 3 cm) dans le cadre du dépistage (investigateur principal : Christophe Aubé, CHU Angers, projet n°21-01) (PHRC, 2008).

⁷¹ Résultats au 17/07/2020.

	Equation de recherche	Nombre de publications ⁷¹
#12	"CEUS" [Text Word]	3 036
#13	#12 NOT (#6 OR #8 OR #10)	194
#14	"sonovue" [Text Word]	1 063
#15	#14 NOT (#6 OR #8 OR #10 OR #12)	499
#16	#6 OR #7 OR #9 OR #11 OR #13 "contrast enhanced ultraso*" [Text Word] OR "contrast enhanced sonography" [Text Word] OR "contrast enhanced US" [Text Word] OR "CEUS" [Text Word] OR "sonovue" [Text Word]	6 317
#17	# 16 AND 2000/1/1:2020/6/9 [Date - Publication]	6 252
#18	#17 AND "liver diseases" [MeSH Terms]	1 408
#19	#17 AND ("liver diseases" [MeSH Terms] OR "hepatocellular" [Text Word])	1 609
#20	#17 AND ("liver diseases" [MeSH Terms] OR "hepat*" [Text Word])	1 858
#21	#17 AND (("liver diseases" [MeSH Terms] OR "hepat*" [Text Word]) OR "focal liver lesion*" [Text Word])	1 861
#22	#17 AND (("liver diseases" [MeSH Terms] OR "hepat*" [Text Word]) OR ("focal" [Text Word] AND "liver" [Text Word]))	1 910
#23	#17 AND (("liver diseases" [MeSH Terms] OR "hepat*" [Text Word]) OR "liver" [Text Word])	2 138
#24	#23 AND (("english" [Language] OR "french" [Language]) OR "german" [Language])	2 063

Sites internet à consulter (n=36)

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

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

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

► Evaluation comparative de l'intérêt diagnostique de l'échographie de contraste en contexte de nodules fortuits (Q1, Q2, Q3)

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Type de publication	<ul style="list-style-type: none"> • Essai diagnostique prospectif (en priorité⁷² : multicentrique, n>30) ou méta-analyse⁷³ actualisée⁷⁴ ayant sélectionné ce type d'essai.
Population cible	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets adultes sans cirrhose ni cancer connu⁷⁵ ; présentant un ou plusieurs nodules de nature inconnue, détectés par échographie abdominale (Q1, Q2, Q3) et éventuellement non caractérisés par une IRM multiphasique (Q1).
Test à évaluer	<ul style="list-style-type: none"> • Echographie de contraste du foie interprétée : à partir de produits de contraste fluoré (<i>SonoVue</i>[®] en priorité) ; en insu du test de référence ; à partir de l'analyse des trois phases artérielle, portale et tardive (sans phase post-vasculaire⁷⁶) ; en appliquant des critères de caractérisation ayant été précisés dans l'essai publié et se référant en priorité à ceux définis hors cirrhose par l'EASL et l'EFSUMB.
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • IRM multiphasique avec agent gadoliné hépato-spécifique (Q1, Q3) ou extra-cellulaire (Q3). • Scanner multiphasique avec agent de contraste iodé (Q1, Q2). • Ponction-biopsie hépatique (Q1).
Références	<ul style="list-style-type: none"> • En priorité : analyse histologique sur ponction-biopsie. • A défaut (hors cancer primitif hépatique) : caractérisation par IRM ou scanner multiphasique idéalement couplée à un suivi de plusieurs mois.
Délai toléré entre examens	<ul style="list-style-type: none"> • Examens séparés par au plus trois mois (ou à défaut par au plus six mois).
Critères à évaluer	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité et spécificité de caractérisation estimées en priorité : <ul style="list-style-type: none"> – en <i>per</i> lésion (à défaut, en <i>per</i> patient) ; – en amalgamant les essais s'ils ont appliqué les mêmes faisceaux de critères de caractérisation par type lésionnel ; – en distinguant en priorité les nodules à risques évolutifs ou atypiques (nodules malins, adénomateux ou atypiques, « examen positif ») des nodules bénins sans risque évolutif (examen négatif) ou en distinguant, à défaut, les nodules malins de ceux bénins ; – en distinguant les adénomes (examen positif) des hyperplasies nodulaires focales (HNF, examen négatif ; Q1 & Q2).

⁷² Tout critère recherché « en priorité » sera le seul à être appliqué durant évaluation s'il est possible d'identifier au moins trois essais répondant à chacun des critères prioritaires mentionnés (but : renforcer la validité et pertinence d'analyse).

⁷³ Méta-analyse diagnostique ayant publié, conformément aux recommandations *PRISMA-DTA* (127) : i) son processus de recherche bibliographique (sources, période, équation) ; ii) ses critères de sélection d'essais ; iii) ses modalités d'analyse statistique (modèle utilisé, type de résultats amalgamés) ; iv) et les estimations 2x2 de chaque essai.

⁷⁴ En priorité, méta-analyse dont la fin de recherche documentaire date de moins d'un an.

⁷⁵ Critère vérifié par au moins 90 % des sujets inclus.

⁷⁶ Si *Sonazoid*[®] injecté (agent non autorisé en France, cf. p. 5).

► Evaluation comparative de la sécurité de l'échographie de contraste en contexte de nodules fortuits (Q1, Q2, Q3)

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

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Population cible	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets adultes sans cirrhose devant faire l'objet d'une exploration par imagerie afin de caractériser des nodules hépatiques.
Intervention à évaluer	<ul style="list-style-type: none"> • Echographie de contraste du foie réalisée après injection de <i>SonoVue</i>[®], en respect des conditions prévues par son AMM⁷⁷ en Europe.
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • IRM multiphasique avec injection de produit de contraste gadoliné hépato-spécifique (Q1, Q3) ou extra-cellulaire (Q3). • Scanner multiphasique avec injection de produit de contraste iodé (Q1, Q2). • Ponction-biopsie hépatique (Q1).
Critères à évaluer	<ul style="list-style-type: none"> • Nature, fréquence et conséquences médicales des événements indésirables graves⁷⁸ (critère principal) et/ou fréquents observés (≥ 1 %).
Type de publication	<ul style="list-style-type: none"> • Registre de sécurité ciblant le <i>SonoVue</i>[®]. • Résumé des caractéristiques des produits (EMA, ANSM). • Evaluations de la commission de la transparence ou autres évaluations antérieures de la HAS. • Essai sélectionné pour évaluer l'intérêt diagnostique de l'ECUS et ayant par la même comparé le profil de sécurité du <i>SonoVue</i>[®] à celui d'autres modalités de caractérisation mises en œuvre auprès des mêmes sujets. • Recommandations de sécurité émises par un organisme professionnel français.

⁷⁷ AMM : autorisation de mise sur le marché.

⁷⁸ En 1^{er} lieu, décès, hospitalisation, séquelles, événements cardio-vasculaires à risque.

► Evaluation du contexte et de l'impact organisationnel de l'échographie de contraste en contexte de nodules fortuits (Q1, Q2, Q3)

Evaluation du contexte organisationnel de l'ECUS (Q1, Q2)

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Population cible	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets adultes sans cirrhose ni cancer connu présentant des nodules tumoraux fortuits à caractériser.
Intervention à évaluer	<ul style="list-style-type: none"> • Echographie de contraste du foie avec injection de <i>SonoVue</i>[®] en respect des conditions prévues par son AMM⁷⁹ en Europe.
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • IRM multiphasique avec agent de contraste gadoliné hépato-spécifique (Q1). • Scanner multiphasique avec agent de contraste iodé (Q2). • Ponction-biopsie hépatique (Q1).
Critères à évaluer	<ul style="list-style-type: none"> • Délai d'attente en pratique française.
Types de publication ciblés	<ul style="list-style-type: none"> • Etude observationnelle ou enquête de pratique française.

Evaluation comparative de l'impact organisationnel de l'ECUS (Q3)

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Type de publication	<ul style="list-style-type: none"> • En priorité : essai clinique randomisé de stratégie (stratégie en vigueur vs stratégie à évaluer impliquant une ECUS ; priorité donnée à tout essai conduit en France). • A défaut : étude comparative non randomisée ; enquête de pratique française.
Population cible	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets adultes sans cirrhose ni antécédent de cancer devant faire l'objet d'une exploration par imagerie multiphasique pour caractériser des nodules hépatiques détectés de façon fortuite par échographie abdominale.
Stratégie à évaluer	<ul style="list-style-type: none"> • Stratégie de caractérisation impliquant une échographie abdominale suivie, si non concluante, par une échographie de contraste du foie (ECUS ; priorité donnée aux examens réalisés après injection de <i>SonoVue</i>[®]).
Stratégie à comparer	<ul style="list-style-type: none"> • Stratégie de caractérisation actuellement prédominante, impliquant une échographie abdominale suivie, si non concluante, par une IRM multiphasique.
Critères à évaluer	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : influence du recours à l'ECUS sur le délai de caractérisation de l'ensemble des nodules hépatiques détectés. • Critère secondaire : influence du recours à l'ECUS sur le délai global de caractérisation des nodules malins détectés ; des nodules malins et adénomateux à risque évolutif.

⁷⁹ AMM : autorisation de mise sur le marché.

► Définition des conditions de réalisation de l'échographie de contraste du foie en contexte de nodules fortuits (Q1, Q2, Q3)

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Population cible	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets adultes sans cirrhose ni antécédent de cancer devant faire l'objet d'une exploration par imagerie pour caractériser des nodules hépatiques détectés de façon fortuite.
Intervention à évaluer	<ul style="list-style-type: none"> • Echographie de contraste du foie réalisée après injection de <i>SonoVue</i>[®].
Conditions de réalisation à définir	<ul style="list-style-type: none"> • Indications d'examen⁸⁰. • Contre-indications et précautions d'emploi du <i>SonoVue</i>[®]. • Posologie et modalités d'injection du <i>SonoVue</i>[®] ; qualification de l'opérateur l'injectant. • Qualification et formation de l'opérateur réalisant et interprétant l'ECUS. • Environnement (type de salle, équipement requis d'examen (sonde, module) ou de surveillance) et lieu de réalisation (centre expert ?). • Chronologie d'examen précisant : <ul style="list-style-type: none"> – la préparation, le positionnement et les modalités de surveillance du patient ; – les conditions techniques optimales d'acquisition d'images et de boucles vidéos ; – les critères d'interprétation à privilégier en l'absence de cirrhose (profils vasculaires par type lésionnel). • Durée moyenne d'examen. • Contenu minimal préconisé du compte-rendu d'ECUS. • Modalités et support de transmission des séquences enregistrées.
Type de publication	<ul style="list-style-type: none"> • Consensus techniques issus d'organismes professionnels français ou européens. • Conditions d'utilisation définies par l'AMM du <i>SonoVue</i>[®] en Europe. • Informations spécifiques de sécurité diffusées par l'EMA et par l'ANSM. • Réglementation sanitaire en vigueur en France.

⁸⁰ Indications exprimées notamment en fonction de critères liés au patient, aux nodules détectés (nombre, taille, localisation, type suspecté), aux comorbidités hépatiques associées ou aux éventuels résultats préalables d'examens (notamment qualité de l'échographie abdominale initiale).

► Préférences et attentes des patients (Q1, Q2, Q3)

Critères de sélection et d'évaluation à appliquer	
Population cible	<ul style="list-style-type: none">• Sujets adultes sans cirrhose ni cancer connu présentant des nodules tumoraux fortuits à caractériser.
Alternatives diagnostiques prises en compte	<ul style="list-style-type: none">• Echographie de contraste du foie avec injection de <i>SonoVue</i>[®].• IRM multiphasique avec agent de contraste gadoliné.• Scanner multiphasique avec agent de contraste iodé.• Ponction-biopsie hépatique.
Critères à évaluer	<ul style="list-style-type: none">• Préférences des patients émises <i>a priori</i> ou après examens.• Motifs et fréquence de refus d'examens.• Types d'information recherchée (modalités d'examen, maladies hépatiques).
Données sources	<ul style="list-style-type: none">• Enquêtes françaises de pratique publiées.• Enquêtes de « préférences patients » publiées.• Sollicitations de patients émises auprès d'associations de patients ou d'organismes professionnels consultés durant évaluation.

Annexe 6. Méthodes d'évaluation diagnostique à appliquer

Par soucis de réactivité, l'intérêt diagnostique de l'échographie de contraste du foie sera évalué en priorité et à partir de méta-analyses publiées, sous réserve que ces publications : i) répondent aux critères de sélection et d'évaluation définis ; ii) soient jugées valides ; iii) et soient à jour des essais réalisés (127).

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

- les **risques de biais** associés aux essais sélectionnés seront analysés en adaptant la grille du « QUADAS 2 » à l'évaluation de l'ECUS⁸¹ (128) ; les données jugées à haut risque de biais seront si possible exclues⁸², l'incertitude associée à ce type de résultats ne permettant pas d'en tirer d'inférence valide pour la pratique ;
- les résultats diagnostiques jugés valides feront l'objet d'une **double extraction** à l'aide de formulaires standardisés créés à cet effet ; ces extractions permettront de reconstituer les tableaux de contingence (2x2) à l'origine des estimations de performances diagnostiques à formuler ; ces extractions seront comparées aux résultats publiés dans les éventuelles évaluations antérieures identifiées⁸³ ; toute divergence motivera une 3^{ème} extraction afin d'identifier la source d'erreur ; une fois ces extractions réalisées, les sensibilités/spécificités liées à chaque étude seront associées à leurs intervalles de confiance à 95 % ; ces données seront illustrées sous formes de « *forest plot* » (logiciel Review Manager, Cochrane Collaboration (v5.3.5)) ; la part de **données manquantes** associées à chacune de ces estimations sera recherchée et leur impact sera estimé en 1^{er} lieu à partir du traitement mis en place par les auteurs des essais concernés, sous réserve que ces démarches soient explicites et justifiées ; à défaut, cet impact sera estimé à partir d'hypothèses du biais maximum argumentées et adaptées au contexte clinique rencontré ;
- les estimations diagnostiques ainsi produites feront l'objet d'une **synthèse quantitative par régression bivariée**⁸⁴ (logiciel R (v3.4.1 ou ultérieure), module mada) sous réserve de disposer de données en nombre suffisant⁸⁵ ; l'hétérogénéité associée sera appréciée de façon graphique et descriptive, en examinant l'étendue (variabilité intra-étude) et la dispersion (variabilité inter-études) des sensibilités/spécificités associées à chacun des essais retenus ; ces estimations globales seront éventuellement complétées d'analyses secondaires de sensibilité⁸⁶ ou en sous-groupes⁸⁷ ;
- le **niveau d'évidence des estimations** ainsi produites sera décrit globalement en tenant compte de leurs risques de biais, de leur transposabilité escomptée à la pratique française, de leur précision et de l'hétérogénéité inter-études objectivée.

⁸¹ «QUADAS» : *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* ; les jugements de risque de biais seront portés par critère et non par essai.

⁸² Sous réserve de pouvoir disposer au final d'au moins trois essais non associés à un risque élevé de biais.

⁸³ Revues systématiques non retenues en raison de leur antériorité excessive.

⁸⁴ Ce modèle à effet aléatoire prend en compte la corrélation négative pouvant exister entre la sensibilité et la spécificité du test évalué.

⁸⁵ *I.e.*, ≥ 3 essais diagnostiques publiés pour le critère considéré.

⁸⁶ Prise en compte complémentaire des résultats publiés associés à un haut risque de biais.

⁸⁷ Influence du type d'agent de contraste utilisé à l'ECUS ; prise en compte uniquement des estimations pour lesquelles le diagnostic de CHC a été affirmé par analyse histologique.

Annexe 7. Opinions des experts consultés durant cadrage

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

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

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

► Contexte de l'évaluation à mener

Questions générales ouvertes sur le contexte d'évaluation

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

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

Description des pratiques françaises

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

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

Rôle des « centres experts »

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

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

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

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

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

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

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

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

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

classiques (en respectant bien l'enregistrement des images avant injection, au temps précoce et au temps tardif après injection) sont le plus souvent réalisés dans les centres experts en particulier quand il s'agit de caractériser des nodules atypiques hépatiques.

Expert 4	Oui. A noter que tous les centres mêmes experts n'utilisent pas l'agent hépato-spécifique pour l'IRM.
Expert 5	Non concerné.

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

Souhaitez-vous compléter la description réalisée de l'acte d'échographie de contraste ?

Expert 1	Non.
Expert 2	Non.
Expert 3	Il me semble utile de rajouter les contre-indications et les précautions d'emploi à l'utilisation du produit de contraste utilisé au cours de l'échographie hépatique avec produit de contraste.
Expert 4	Non.
Expert 5	Non concerné.

Pourriez-vous définir quel module spécifique d'échographe est indispensable à la caractérisation de nodules hépatiques par examen de contraste ?

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

Lors de sa demande, le G4 a estimé que 6 à 10 % des échographes en France disposaient des « modules » nécessaires à la réalisation d'examen de contraste du foie. Disposez-vous d'informations actualisées à ce sujet ?

Expert 1	Non. Mais ce chiffre me semble faible.
Expert 2	Tous les appareils moderne moyenne et haut de gamme disposent d'une option activable écho de contraste. Après discussion avec le directeur commercial de la société Supersonic Imaging (Yves Tenaglia) société basée à Aix qui développe et commercialise un échographe de technologie française très performant (rachetée en 2019 par l'américain Hologic), 60 % des appareils vendus ont l'option contraste activée lors des ventes. Ceci est activable rétrospectivement sur les machines.

Expert 3	<p><i>Je n'ai pas de donnée précise à ce sujet. Le pourcentage est effectivement faible (à XX, environ 6 sur 180 appareils d'échographie sur le CHU) et à ma connaissance, pour les raisons suivantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>l'ECUS n'ayant pas de nomenclature particulière (cotation identique à celle d'une échographie simple) et nécessitant environ 2 fois plus de temps que l'échographie normale, cet examen est peu utilisé dans les structures privées ;</i> - <i>le module est payant sur les appareils d'échographie anciens ou semi-récents ; c'est seulement sur certains appareils récents perfectionnés qu'il est systématiquement mis à disposition ;</i> - <i>il n'est pas disponible sur les appareils d'échographie portables nombreux dans les services en dehors de ceux de radiologie, comme les USI et services de réanimation, USIC, réanimation...excepté dans les services de cardiologie où cet examen a des indications spécifiques.</i>
Expert 4	<i>Non je l'ignore.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

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

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

La procédure d'échographie de contraste du foie n'a pas été décrite dans le « Guide pratique d'imagerie diagnostique à l'usage des médecins radiologues⁸⁸ » de la SFR. Un consensus technique de réalisation de cet examen a-t-il été publié autrement et sous l'égide d'un organisme professionnel français ?

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

⁸⁸ http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2013/20130222-140219-813/src/htm_fullText/fr/131_166_Abdomen.pdf ; cf. fiches 22, 24 et 25.

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

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

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

Dans ses recommandations de 2018⁸⁹, l'EASL a indiqué : « CEUS also suffers from the difficulty of reviewing images acquired in another center, unlike CT or MRI ». Confirmez-vous cette limite et, le cas échéant, pouvez-vous en expliciter les causes et en détailler les conséquences pratiques ?

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

⁸⁹ "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma" (2018).

► Périmètre de l'évaluation à mener

Indication à évaluer (Q1) : nodule isolé détecté de façon fortuite par échographie abdominale chez un sujet adulte sans cirrhose ni cancer connu ; échographie de contraste mise en œuvre après une IRM multiphasique non concluante.

Est-il justifié d'évaluer cette indication ? (Enjeux importants, situation fréquente, ...)	
Expert 1	<i>Oui. Enjeu clair. Situation toutefois jugée peu fréquente si la question est HNF vs. adénome et si l'IRM a utilisé des produits de contraste hépato-spécifiques. Elle sera plus fréquente si l'IRM utilise un agent extra-cellulaire. Si la question est le rehaussement atypique ou manquant, situation jugée rare mais non exceptionnelle.</i>
Expert 2	<i>Oui, important de proposer une solution non invasive si IRM non conclusive. L'échographie de contraste semble plus performante que le scanner multiphasique car analyse en temps réel du rehaussement (20-30 images/sec) : résolution temporelle++.</i>
Expert 3	<i>Oui, l'objectif est de diagnostiquer de façon certaine les nodules non cancéreux et sans potentiel évolutif (kystes biliaires simples, angiomes et hyperplasie nodulaire focale) de façon à éviter des examens supplémentaires inutiles pour le diagnostic et pour le suivi. Les kystes biliaires simples étant généralement affirmés par l'échographie simple, il s'agit principalement de diagnostiquer avec certitude une hyperplasie nodulaire focale puis un angiome qui peut être atypique à l'échographie simple et être confirmé par l'échographie hépatique avec produit de contraste.</i>
Expert 4	<i>Oui, il s'agit d'une situation fréquente.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Les cas de figure d'IRM non concluante envisagés correspondent-ils à ceux de la pratique ? Souhaitez-vous les préciser ?	
Expert 1	<i>Les cas correspondent à la pratique.</i>
Expert 2	<i>Effets indésirables de l'injection de contraste ultrasonore nettement moindre que le produit de contraste scanner. Très rares allergies graves/ Injection au scanner. Pas de problème de dégradation de la fonction rénale.</i>
Expert 3	<i>Oui, cette question se pose le plus souvent sur foie non cirrhotique (les lésions nodulaires étant plus souvent bénignes que sur foie cirrhotique). Il faut rajouter à l'intérêt de l'ECUS, les circonstances relativement fréquentes de contre-indication au TDM (contre-indication absolue en cas d'allergie à l'iode ou d'insuffisance rénale sévère ou relative chez des patients ayant une insuffisance rénale modérée ou des facteurs de risque comme l'âge, le diabète, une hypertension artérielle, certains médicaments -comme certains anti-diabétiques oraux- ou certaines comorbidités ...).</i>
Expert 4	<i>Parfois une IRM réalisée en dehors d'un centre expert n'a pas permis de conclure.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Les bénéfices/risques à attendre de l'échographie de contraste à cette place sont-ils correctement décrits ?	
Expert 1	<i>Oui.</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>Oui - en 1° ligne, si l'accès à l'IRM est limité mais aussi si le patient a une contre-indication au TDM et à l'IRM ;</i>

- en 2° ligne, si l'IRM n'est pas concluante, au lieu du TDM avec comme bénéfices attendus : 1. la possibilité d'établir un diagnostic chez les patients ayant une contre-indication à la réalisation d'un TDM ; 2. diminuer les effets secondaires du TDM avec injection de produit iodé ; 3. permettre de diminuer le délai d'obtention du diagnostic si le délai de réalisation du TDM est tardif ; 4. de façon indirecte, la diminution du recours au TDM dans cette indication pourrait, chez les autres patients devant avoir un TDM pour une autre indication, diminuer le délai d'attente de cet examen.

Expert 4	Oui.
Expert 5	Non concerné.

Les questions d'évaluation formulées sont-elles explicites et pertinentes ?

Expert 1	Oui.
Expert 2	Oui.
Expert 3	<p>Comme le but de l'échographie hépatique avec produit de contraste est de diagnostiquer de façon certaine des nodules sans risque évolutif (kystes biliaires simples, et surtout angiomes et hyperplasie nodulaire focale), je propose de rajouter « en permettant le diagnostic de certitude de nodules sans risque évolutif (kystes biliaires simples, angiomes et hyperplasie nodulaire focale), dans Q1a-1, après « pourrait-il ».</p> <p>Dans Q1a-2 : il faudrait aussi mentionner les performances de l'ECUS pour caractériser les nodules sans risque évolutif par rapport à celles du scanner multiphasique ; en effet, si elles sont supérieures pour la caractérisation des nodules sans risque évolutif, cet examen pourrait être utile même si les performances de caractérisation des nodules à risque évolutif sont équivalentes.</p>
Expert 4	Oui.
Expert 5	Non concerné.

Avez-vous des commentaires à apporter à l'algorithme présenté ?

Expert 1	<p>Plusieurs facteurs peuvent moduler cet algorithme.</p> <p>- La visibilité échographique de la lésion entre fortement en ligne de compte. Celle-ci dépend de : poids du patient (obésité), localisation de la lésion, présence de stéatose, etc. En pratique cela est très difficile à quantifier. J'ajouterais donc dans le texte des mentions comme « si la lésion est visible » ou « si la lésion est individualisable en échographie ».</p> <p>- La taille de la lésion. CEUS est performante pour le diagnostic d'HNF pour des lésions jusqu'à 30-35 mm. Au-delà, les performances chutent.</p> <p>- Le recours à des agents de contraste hépato-spécifique pour l'IRM, surtout pour la différence HNF vs adénome. (cf. par ex Tselikas et al. Abdominal Radiology 2017).</p>
Expert 2	Non.
Expert 3	<p>Je ne comprends pas la flèche en pointillé entre, d'une part la flèche pleine qui relie « nodules atypique, adénome, sous-type ? » et « ponction-biopsie hépatique » et d'autre part « nodule non caractérisé » : ne faut-il pas préciser dans quelles circonstances la biopsie doit être réalisée et dans quelles autres circonstances, une surveillance simple doit être effectuée ?</p> <p>Par ailleurs, l'algorithme est très clair et adapté.</p>
Expert 4	Non.
Expert 5	Non concerné.

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

Expert 1	<i>Il me semble important de mentionner l'IRM avec agent de contraste hépato-spécifique, surtout pour la différence HNF vs adénome.</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>Oui, tout à fait.</i>
Expert 4	<i>Oui.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

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

Expert 1	<i>Oui.</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>Oui, tout à fait.</i>
Expert 4	<i>Oui.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

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

Expert 1	<i>Non.</i>
Expert 2	<i>L'IRM en cas de kyste atypique peut être en difficulté pour mettre en évidence des vascularisations de cloison. L'écho de contraste pourrait avoir un intérêt dans cette indication également.</i>
Expert 3	<i>Non.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Indications à évaluer (Q2 et Q3) : nodule isolé détecté de façon fortuite par échographie abdominale chez un sujet adulte sans cirrhose ni cancer connu ; échographie de contraste mise en œuvre en 1ère ligne avant un éventuel scanner en cas d'IRM contre-indiquée (Q2) ou avant une éventuelle IRM multiphasique (Q3).

Est-il justifié d'évaluer ces deux indications ? (Enjeux importants, situation fréquente, ...)	
Expert 1	Oui.
Expert 2	Oui. Situation fréquente. On peut évaluer également les kystes atypiques (ex : ayant saigné) ou l'écho de contraste est très sensible pour mettre évidence une micro-vascularisation suspecte.
Expert 3	Oui, il faut évaluer cette indication pour les enjeux suivants d'efficacité, de tolérance et éventuellement de coût-efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - diminuer le nombre d'IRM évitables ce qui, d'une part, pour le patient ayant un nodule hépatique, réduit la lourdeur des explorations, leurs effets secondaires et le délai d'attente pour le diagnostic étiologique du nodule s'il peut être établi par l'échographie hépatique avec produit de contraste et d'autre part, pour les autres patients, diminue potentiellement le délai d'attente d'un rendez-vous d'IRM ; - pouvoir établir un diagnostic étiologique du nodule sans avoir recours au TDM (existence de contre-indication et effets secondaires) en cas de contre-indication à l'IRM (claustrophobie relativement fréquente, en particulier et dans une moindre mesure, une insuffisance rénale sévère).
Expert 4	Oui, surtout étant donné l'accès parfois restreint ou long à l'IRM.
Expert 5	Non concerné.

Les bénéfices/risques à attendre de l'échographie de contraste à ces deux places sont-ils correctement décrits ?	
Expert 1	Oui.
Expert 2	Il semble potentiellement dangereux et déraisonnable de se passer de l'IRM pour le diagnostic d'HNF.
Expert 3	Je propose de rajouter le fait d'éviter une injection de produit de contraste (gadolinium ou produit de contraste iodé). Le rapport coût-efficacité pourrait aussi être discuté mais je ne sais pas si cette discussion a sa place dans ce rapport. Un autre bénéfice à évoquer comme cela a été fait précédemment est la diminution du délai diagnostic, ce qui diminue d'autant l'angoisse du patient et de son entourage.
Expert 4	Oui.
Expert 5	Non concerné.

Les questions d'évaluation formulées sont-elles explicites et pertinentes ?	
Expert 1	Oui.
Expert 2	Oui.
Expert 3	Dans la proposition Q2, la précision sur les contre-indications de l'IRM pourrait être utile (principalement : claustrophobie, présence de matériel métallique, insuffisance rénale sévère). Dans la proposition Q3, il faudrait préciser à quoi se rapporte la sensibilité (différencier les nodules à risque évolutif par rapport aux nodules sans risque évolutif).
Expert 4	Oui.
Expert 5	Non concerné.

Avez-vous des commentaires à apporter à l'algorithme présenté ?	
Expert 1	<i>Non.</i>
Expert 2	<i>Cet algorithme est potentiellement source d'erreur exposant au diagnostic d'HNF par excès. Par contre adapté aux angiomes (+/-aux kystes atypiques).</i>
Expert 3	<i>Cet algorithme est adapté et très clair en dehors de la même remarque faite pour l'algorithme de la figure 1 : faut-il préciser comment, lorsque, après l'IRM ou TDM multiphasique, le diagnostic de « nodule atypique, adénome, sous-type ? » est posé, la décision est prise de réaliser une biopsie de la lésion ou de la surveiller (décision prise en RCP ? taille du nodule ?) ?</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Les comparateurs et critères d'évaluation diagnostique prévus sont-ils ceux qu'il convient d'envisager ?	
Expert 1	<i>Il me semble important de mentionner l'IRM avec agent de contraste hépato-spécifique.</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>Oui, tout à fait.</i>
Expert 4	<i>Oui.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Les comparateurs et critères d'évaluation d'impact organisationnel prévus sont-ils ceux qu'il convient d'envisager ?	
Expert 1	<i>Oui.</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>Oui. Il serait intéressant de rajouter le bénéfice en termes de diminution du délai de rendez-vous d'IRM pour les patients devant avoir cet examen pour une autre indication, mais cette donnée sera probablement difficile à obtenir.</i>
Expert 4	<i>Oui.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Les comparateurs et critères d'évaluation de sécurité prévus sont-ils ceux qu'il convient d'envisager ?	
Expert 1	<i>Oui.</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>Oui, tout à fait.</i>
Expert 4	<i>Oui.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Avez-vous d'autres remarques à formuler au sujet de cette indication ?	
Expert 1	Non.
Expert 2	<i>Écho de contraste inadaptée au diag d'HNF en 1^{ère} ligne. Le gold std est l'IRM et l'écho de contraste ne me semble pas adaptée à la première ligne diag dans cette indication.</i>
Expert 3	<i>Il serait intéressant de souligner l'indication de l'ECUS en 1^o ligne chez les patients ayant des contre-indications absolues, voire relatives, à la fois à l'IRM et au TDM, cette situation n'étant pas si rare.</i>
Expert 4	Non.
Expert 5	Non concerné.

Question générale ouverte

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

Conditions de réalisation à évaluer

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

► Enjeux & cibles de l'évaluation à mener

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

Avez-vous d'autres remarques à formuler au sujet des « cibles » de l'évaluation ?	
Expert 1	<i>Non.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>En pratique clinique courante, il faut noter que les nodules atypiques et lésions suspectes d'adénomes sont déjà couramment discutées en RCP.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

► Modalités de réalisation prévues

Avez-vous des remarques à formuler au sujet des méthodes prévues pour analyser les données publiées ?	
Expert 1	<i>Non.</i>
Expert 2	<i>Non.</i>
Expert 3	<i>Je n'ai pas les compétences pour pouvoir répondre à cette question.</i>
Expert 4	<i>Non.</i>
Expert 5	<i>Non concerné.</i>

Concernant les consultations professionnelles prévues, estimez-vous que toutes les spécialités concernées ont été dûment identifiées ?	
Expert 1	<i>Oui.</i>
Expert 2	<i>Oui.</i>
Expert 3	<i>La liste des professionnels cités dans le tableau 1 de la page 23 me semble complète.</i>
Expert 4	<i>Oui. En chirurgie digestive, l'ACHBT association pour la chirurgie hépato-bilio-pancréatique et transplantation hépatique peut également être contactée en dehors du CNPCVD.</i>
Expert 5	<i>Oui.</i>

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

► Observations générales

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

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

Annexe 8. Opinions des parties prenantes professionnelles consultées durant cadrage

Ont été consultés comme parties prenantes professionnelles durant ce cadrage :

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

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

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

► Contexte de l'évaluation à mener

Souhaitez-vous apporter un commentaire ou complément au contexte associé à l'évaluation à mener ?	
G4	<p>Formulation initiale de la note de cadrage provisoire adressée au G4 lors de sa consultation : « L'échographie abdominale est la modalité d'imagerie la plus souvent impliquée par la détection de nodules hépatiques. Cette prépondérance s'explique par ses nombreuses indications, par son accessibilité élevée, son innocuité et par son coût modéré ; il est toutefois reconnu que cet examen est moins sensible que l'IRM ou le scanner injecté pour détecter les nodules notamment ceux iso-échogènes, de petite taille ou de localisation profonde. Le scanner abdominal est quant à lui le plus souvent impliqué par la recherche de métastases hépatiques, cette modalité étant en effet privilégiée lors de bilans d'extension de cancers connus (SFR, 2013 ; ACR, 2017 ; TNCD, 2019) ».</p> <p><i>Reformulation proposée par le G4 : L'échographie abdominale est souvent concernée par la détection fortuite de nodules hépatiques. Cette prépondérance s'explique par ses nombreuses indications, par son accessibilité élevée et son innocuité ; l'échographie est par ailleurs recommandée pour le dépistage des carcinomes hépato cellulaires chez les patients à haut risque. Il est toutefois reconnu que cet examen est moins sensible que l'IRM ou le scanner injecté pour détecter les nodules notamment ceux iso-échogènes, de petite taille ou de localisation profonde. L'IRM est actuellement l'examen le plus sensible pour la détection des nodules hépatiques et est systématiquement réalisée dans un grand nombre d'indications oncologiques, notamment avant résection hépatique. Le scanner abdominal est quant à lui systématiquement recommandé en première intention pour la recherche de métastases hépatiques, cette modalité étant en effet privilégiée lors de bilans d'extension de cancers connus.</i></p> <p><i>Commentaires associés : l'échographie abdominale est la modalité d'imagerie la plus souvent impliquée par la détection de nodules hépatiques en contexte de dépistage (cirrhose), pour le reste manque de data pour le dire ; en situation oncologique connue on ne devrait plus faire d'échographie en première intention.</i></p>
CNPHG	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rajouter les recos sur les diagnostics non-invasifs de l'AFEF mises en ligne le 13/07 (chapitres 10 et 11 correspondant aux tumeurs respectivement malignes et bénignes, joints). 2. Préciser parmi les limites de l'ECUS la contre-indication du Sonovue en cas de grossesse et d'allaitement, les femmes jeunes étant un terrain privilégié de tumeurs bénignes hépatocytaires.

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

Disposez-vous d'enquêtes de pratique française consacrées au diagnostic de nodules hépatiques ?

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

Dans sa demande, le G4 a estimé que 6 à 10 % des échographes en France disposaient des modules nécessaires à la réalisation d'exams de contraste du foie et que près de 12000 exams de ce type étaient réalisés chaque année en France. Disposez-vous d'informations actualisées à ce sujet ?

G4	-
CNPHGE	<i>Non.</i>
CNPCVD	<p><i>Plus important que l'équipement des échographes avec le module nécessaire à l'ECUS, c'est la formation des radiologues à la réalisation de cet examen complexe à interpréter qui est un point capital. En effet dans notre pratique courante avec des radiologues experts en la matière, l'ECUS est rarement décisive et c'est un faisceau d'arguments basés sur IRM, TDM et ECUS qui permet de décider en réunion de concertation multidisciplinaire de l'attitude à proposer. Il serait présomptueux de penser qu'un seul radiologue à l'aide de l'ECUS pourra décider de la prise en charge, a fortiori si sa formation à l'ECUS n'a pas été optimale.</i></p> <p><i>L'ECUS ne devrait-elle pas rester l'apanage de centres experts ?</i></p> <p><i>A aucun moment il n'est question de la formation dans la note de cadrage.</i></p>
CNPath	<i>Non.</i>

Y-a-t-il des aspects organisationnels ou médico-légaux qui devront être appréhendés lors de l'évaluation et que vous jugeriez utile d'évoquer dès cette note de cadrage ?

G4	-
CNPHGE	<i>Non.</i>
CNPCVD	<i>Lors de la réalisation de l'ECUS, les boucles vidéo réalisées lors d'une injection doivent être gravées sur CDRom, remis à la patiente, pour relecture par un centre spécialisé si besoin.</i>
CNPath	<i>Le parcours de prise en charge, et notamment les conditions de réalisation et d'interprétation des ponctions biopsies hépatiques éventuelles, devront être clairement définis.</i>

► Périmètre de l'évaluation à mener

Indications à évaluer

(Q1) : nodule isolé détecté de façon fortuite par échographie abdominale chez un sujet adulte sans cirrhose ni cancer connu ; échographie de contraste mise en œuvre après une IRM multiphasique non concluante.

Avez-vous des précisions à apporter à cette indication ?	
G4	<p>Le scanner ne doit pas être envisagé comme comparateur dans cette indication ; un scanner n'apportera jamais une validation après une IRM non concluante ; si HNF ou Adénome non caractérisé en IRM c'est ECUS ou biopsie ou surveillance (on pourrait mettre en face surveillance pendant 2 ans avec 4 IRM de suivi).</p> <p>Il n'y a pas de différence évidente entre les deux situations distinguées à savoir une situation où l'IRM multiphasique a identifié une tumeur hépatocytaire d'allure bénigne sans toutefois pouvoir préciser s'il s'agit d'une hyperplasie nodulaire focale (HNF) ou d'un adénome et le cas de figure où le nodule examiné n'a pas pu être caractérisé à l'IRM en raison d'une dynamique atypique de rehaussement.</p> <p>Dans cette indication, l'ECUS doit limiter l'incidence des biopsies pour HNF (inutiles) et réduire les surveillances.</p>
CNPHGE	Limite de taille (max 3 cm) recommandée par l'AFEF (chapitre 11).
CNPCVD	Sûrement l'indication PREMIERE de l'ECUS.
CNPath	Non.

Avez-vous des remarques à formuler au sujet des modalités d'évaluation prévues pour cette indication ?	
G4	-
CNPHGE	Il n'est pas clair à propos des IRM si le produit de contraste considéré est le gadolinium ou un produit hépato-spécifique. Dans le schéma Q1a, si l'IRM « non contributive » faisant suspecté une tumeur hépatocytaire bénigne a fait appel au gadolinium, les performances de l'ECUS de 2ème intention devraient être comparées également à l'IRM avec injection de produit hépato-spécifique (et non pas seulement au TDM multiphasique).
CNPCVD	Non.
CNPath	Non.

(Q2 et Q3) : nodule isolé détecté de façon fortuite par échographie abdominale chez un sujet adulte sans cirrhose ni cancer connu ; échographie de contraste mise en œuvre en 1^{ère} ligne avant un éventuel scanner en cas d'IRM contre-indiquée (Q2) ou avant une éventuelle IRM multiphasique (Q3).

Avez-vous des précisions à apporter à cette indication ?	
G4	-
CNPHGE	Non.
CNPCVD	Il ne faut pas oublier que l'échographie ne donnera jamais une vision d'ensemble du foie comme le fait l'IRM ou le scanner. De plus il existe une part de subjectivité et elle est opérateur dépendant.
CNPath	Non.

Avez-vous des remarques à formuler au sujet des modalités d'évaluation prévues pour cette indication ?	
G4	-
CNPHGE	<i>Non.</i>
CNPCVD	<i>Non.</i>
CNPath	<i>Non.</i>

Autre remarque concernant les indications

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

► **Enjeux et modalités d'évaluation**

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

Concernant les consultations professionnelles prévues, estimez-vous que toutes les spécialités concernées ont été identifiées ?	
G4	-
CNPHGE	<i>Oui.</i>
CNPCVD	<i>Oui.</i>
CNPath	<i>Oui.</i>

Souhaiteriez-vous suggérer d'autres associations de patients à consulter ?	
G4	-
CNPHGE	<i>Non.</i>
CNPCVD	<i>Non.</i>
CNPath	<i>Non.</i>

Auriez-vous d'autres remarques à formuler ?

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

Annexe 9. Références bibliographiques

1. Seitz K, Strobel D. A Milestone: Approval of CEUS for Diagnostic liver imaging in adults and children in the USA. *Ultraschall Med* 2016;37(3):229-32. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-107411>
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, *et al.* Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69(3):718-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.011>
3. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol* 2020;72(2):250-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.025>
4. Collège des enseignants de radiologie de France, Collège national des enseignants de biophysique et de médecine nucléaire. Tumeurs du foie, primitives et secondaires. Dans: *Imagerie médicale. Radiologie et médecine nucléaire*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. p. 80-7.
5. Collégiale des universitaires en Hépatogastro-entérologie. Item 301 - UE9 - Tumeurs du foie, primitives et secondaires. Dans: *Hépatogastro-entérologie. Chirurgie digestive*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. p. 353-68.
6. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(15):1450-62. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1713263>
7. Pariente A. Cirrhose et complications. *Rev Prat* 2018;68:e-135- e-47.
8. Ronot M, Lagadec M, Vilgrain V. Nodule hépatique de découverte fortuite. *Rev Prat Méd Gen* 2014;28(920):326-7.
9. Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(12):737-49. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2014.151>
10. Scoazec JY, Labadie M, Dumortier J, Valette PJ. Diagnostic des nodules hépatiques : techniques, démarche et principaux problèmes pratiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24(11):1095-103.
11. Tran Cao HS, Marcal LP, Mason MC, Yedururi S, Joechle K, Wei SH, *et al.* Benign hepatic incidentalomas. *Curr Probl Surg* 2019;56(9):100642. <http://dx.doi.org/10.1067/j.cpsurg.2019.05.002>
12. O'Sullivan JW, Muntinga T, Grigg S, Ioannidis JPA. Prevalence and outcomes of incidental imaging findings: umbrella review. *BMJ* 2018;361:k2387. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k2387>
13. Gore RM, Pickhardt PJ, Morteale KJ, Fishman EK, Horowitz JM, Fimmel CJ, *et al.* Management of incidental liver lesions on CT: A white paper of the ACR Incidental findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2017;14(11):1429-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.07.018>
14. Gupta RT. Case-based approach to the incidental liver lesion. *Managing incidental findings: a practical and current approach. Module 1 : Liver* [En ligne] 2017. http://www.arrs.org/ARRSLIVE/Education/OnlineCourses/OC_CC17?hkey=d19f83a8-4030-4a0d-a18d-ec77468a7efa
15. Scharitzer M, Tamandl D, Ba-Ssalamah A. Zufallsbefunde von Leber, gallensystem, pankreas und milz bei asymptomatischen patienten. Bewertung und Managementempfehlung. *Radiologe* 2017;57:270-8.
16. Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, Oeztuerk S, Seufferlein T, Haenle MM, *et al.* Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41(1):25-32. <http://dx.doi.org/10.1007/s00261-015-0605-7>
17. Willits I, Burn J, Cole H, Hoare T, Sims A. What proportions of focal liver lesions detected by unenhanced ultrasound are inconclusive? *Ultrasound* 2015;23(2):78-84. <http://dx.doi.org/10.1177/1742271x14562995>
18. Hitzeman N, Cotton E. Incidentalomas: initial management. *Am Fam Physician* 2014;90(11):784-9.
19. Dietrich CF, Sharma M, Gibson RN, Schreiber-Dietrich D, Jenssen C. Fortuitously discovered liver lesions. *World J Gastroenterol* 2013;19(21):3173-88. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i21.3173>
20. Koea JB. Hepatic incidentaloma: the rule of tens. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2013;15(5):379-83. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00595.x>
21. Ehrl D, Rothaug K, Herzog P, Hofer B, Rau HG. "Incidentaloma" of the liver: management of a diagnostic and therapeutic dilemma. *HPB surgery* 2012;2012:891787. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/891787>
22. Völk M, Strotzer M, Lenhart M, Techert J, Seitz J, Feuerbach S. Frequency of benign hepatic lesions incidentally detected with contrast-enhanced thin-section portal venous phase spiral CT. *Acta Radiol* 2001;42(2):172-5. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0455.2001.042002172.x>
23. Association française de l'étude du foie, De Lédinghen V. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. Paris: AFEF; 2020. <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>
24. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), *et al.* Cancer colorectal métastatique. Dans: *Thésaurus national de cancérologie digestive 2019*. <https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>
25. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie

- Digestive (SFED), *et al.* Cancer du côlon non métastatique. Dans: Thésaurus national de cancérologie digestive 2019. <https://www.snfge.org/content/3-cancer-du-colon-non-metastatique>
26. Kaur H, Hindman NM, Al-Refaie WB, Arif-Tiwari H, Cash BD, Chernyak V, *et al.* ACR Appropriateness Criteria((R)) Suspected Liver Metastases. J Am Coll Radiol 2017;14(5S):S314-S25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.037>
27. Société Française de Radiologie, Société française de médecine nucléaire, Haute Autorité de Santé, Haute Autorité de sûreté nucléaire. Cancer du côlon, du rectum ou de l'anus - bilan d'extension. Dans: Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. Référentiel de bonnes pratiques à l'usage des médecins qui sont amenés à demander ou à réaliser des examens d'imagerie médicale 2013.
28. Bell JAF, Kaye TL, Guthrie JA. Imaging the liver and biliary tract. Medicine (Baltimore) 2019;47(11).
29. Fenioux C, Tournigand C, Luciani A, Laurent A, Kempf E. Métastases hépatiques. Encyclop Méd Chir Traité de Médecine Akos 2019;4-0404.
30. Trillaud H. Métastases hépatiques : quel est l'apport de la radiologie interventionnelle ? Rev Prat 2018;68(3):243-7.
31. Battaglia V, Cervelli R. Liver investigations: Updating on US technique and contrast-enhanced ultrasound (CEUS). Eur J Radiol 2017;96:65-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.029>
32. Boraschi P. Special Issue "Liver Imaging". Eur J Radiol 2017;96:39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.09.011>
33. Aubé C, Association française de formation en hépatogastro-entérologie. Nouvelles perspectives de l'échographie en pathologie hépatique. POST'U 2015 [En ligne] 2015. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/nouvelles-perspectives-de-lechographie-en-pathologie-hepatique/
34. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, *et al.* Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. Ultraschall Med 2013;34(1):11-29. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325499>
35. Laurent V, Mathias J, Ganne PA, Bruot O, Regent D. Approche diagnostique devant une tumeur supposée bénigne du foie. Gastroenterol Clin Biol 2008;32(5 Pt 2):S182-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gcb.2008.04.009>
36. European Association for the Study of the Liver, Colombo M, Forner A. Recommandations de pratique clinique de l'EASL sur la prise en charge des tumeurs bénignes du foie. J Hepathol 2016;65:386-98.
37. Blaise L, Sutter O, Zioli M, Nault JC. Diagnostic des tumeurs hépatiques bénignes. Rev Prat 2018;68(10):1119-24.
38. Nault JC. Adénomes hépatocellulaires. Encyclop Méd Chir Hépatologie 2017;7-034-D-13.
39. Abou Ali E, Sutter O, Nault JC. Tumeurs hépatiques bénignes. Encyclop Méd Chir Traité de Médecine Akos 2017;4-0395.
40. Husainy MA, Sayyed F, Peddu P. Typical and atypical benign liver lesions: A review. Clin Imaging 2017;44:79-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.05.002>
41. Grazioli L, Ambrosini R, Frittoli B, Grazioli M, Morone M. Primary benign liver lesions. Eur J Radiol 2017;95:378-98. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.028>
42. Hayes AJ, Mole DJ. Benign liver lesions. Surgery 2017;35(12):700-6.
43. Nault JC, Calderaro J, Seror O, Zucmann-Rossi J, Trinchet JC. Tumeurs hépatiques bénignes. Rev Prat Méd Gen 2015;29(944):495-7.
44. Arrivé L, Wendum D. Hyperplasie nodulaire focale. Encyclop Méd Chir Hépatologie 2015;7-034-D-12.
45. Blanc JF. Les adénomes hépatocellulaires : une entité multiple, une prise en charge personnalisée. Hépatogastro 2015;22:718-27.
46. Barbier L, Lagadec M, Dokmak S, Ronot M, Soubrane O, Sauvanet A. Kystes et abcès hépatiques. Rev Prat 2015;65(9):1183-7.
47. Skouras C, Mole DJ. Benign liver lesions. Surgery 2014;32(12):648-54.
48. Aussilhou B, Farges O. Kystes hépatiques de découverte fortuite. Rev Prat Méd Gen 2011;25(856):146-7.
49. Ganne-Carié N. Comment améliorer le dépistage de l'hépatocarcinome ? Post'U 2017:191.
50. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), *et al.* Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie). Dans: Thésaurus national de cancérologie digestive 2019. <https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>
51. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69(1):182-236. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
52. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, *et al.* Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the american association for the study of liver diseases. Hepatology 2018;68(2):723-50. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29913>
53. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, *et al.* Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int 2017;11(4):317-70. <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>
54. Santé publique France, Réseau français des registres des cancers (Francim), Service de Biostatistique-Bioinformatique des Hospices civils de Lyon (HCL), Institut national du cancer (INCa), Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, *et al.* Estimation

nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice : Santé Publique France; 2019. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>

55. Ayuso C, Rimola J, Vilana R, Burrel M, Darnell A, Garcia-Criado A, *et al.* Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol* 2018;101:72-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.01.025>

56. Ganne-Carrié N. Cirrhose [dossier]. *Rev Prat* 2017;67:725-30.

57. Ronot M, Dioguardi Burgio M, Purcell Y, Pommier R, Brancatelli G, Vilgrain V. Focal lesions in cirrhosis: Not always HCC. *Eur J Radiol* 2017;93:157-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.05.040>

58. Fron C, Blanc JF. Carcinome hépatocellulaire. *Encyclop Méd Chir Traité de Médecine Akos* 2017;4-0400.

59. Cassinotto C. Diagnostic du carcinome hépatocellulaire : apport de l'imagerie. *Encyclop Méd Chir Hépatologie* 2017;7-038-A-18.

60. Fares N, Peron JM. Epidémiologie, histoire naturelle, et facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire. *Rev Prat* 2013;63(2):216-7, 20-2.

61. Cartier V, Aubé C. Imagerie digestive : pièges et astuces - diagnostic du petit CHC. *J Radiol Diagn Intervent* 2013;94:708-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.03.007>

62. Bruix J, Reig M, Rimola J, Forner A, Burrel M, Vilana R, *et al.* Clinical decision making and research in hepatocellular carcinoma: pivotal role of imaging techniques. *Hepatology* 2011;54(6):2238-44. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24670>

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

64. Lee DH, Lee JM. Primary malignant tumours in the non-cirrhotic liver. *Eur J Radiol* 2017;95:349-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.08.030>

65. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014;383(9935):2168-79. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61903-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61903-0)

66. Trinchet JC, Zioli M. Diagnostic des nodules sur cirrhose. Quel est la place de la biopsie ? *Post'U* 2012;191-200.

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

[http://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363\(07\)89920-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363(07)89920-3)

68. Lincke T, Zech CJ. Liver metastases : detection and staging. *Eur J Radiol* 2017;97:76-82.

69. Fowler KJ, Brown JJ, Narra VR. Magnetic resonance imaging of focal liver lesions: approach to imaging diagnosis. *Hepatology* 2011;54(6):2227-37. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24679>

70. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, *et al.* Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019;25(40):6041-52. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6041>

71. Midia M, Odedra D, Shuster A, Midia R, Muir J. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review. *Diagn Interv Radiol* 2019;25(1):71-80. <http://dx.doi.org/10.5152/dir.2018.17525>

72. Cartier V, Crouan A, Esvan M, Oberti F, Michalak S, Gallix B, *et al.* Suspicious liver nodule in chronic liver disease: Usefulness of a second biopsy. *Diagn Interv Imaging* 2018;99(7-8):493-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2017.12.014>

73. Sparchez Z, Mocan T. Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2018;10(7):452-61. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v10.i7.452>

74. Tapper EB, Lok AS. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2017;377(8):756-68. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1610570>

75. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J Hepatol* 2014;61(3):589-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.046>

76. Mueller M, Kratzer W, Oeztuerk S, Wilhelm M, Mason RA, Mao R, *et al.* Percutaneous ultrasonographically guided liver punctures: an analysis of 1961 patients over a period of ten years. *BMC Gastroenterol* 2012;12:173. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230x-12-173>

77. Rastegar RF, Hou D, Harris A, Yoshida E, Lum B, Ho S, *et al.* Is a liver biopsy necessary? Investigation of a suspected hepatocellular carcinoma: a pictorial essay of hepatocellular carcinoma and the revised American Association for the Study of Liver Disease criteria. *Can Assoc Radiol J* 2012;63(4):329-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carj.2011.09.004>

78. Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, Turlin B, Camus C, Jianrong Y, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Transplantation* 2008;86(8):1068-76. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318187754c>

79. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, *et al.* Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47(1):97-104. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.21966>

80. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), Société française d'Hépatologie, Trinchet JC. Diagnostic du carcinome hépatocellulaire. *Conseil de pratique [En ligne]* 2016.

<https://www.snfge.org/content/cp020-diagnostic-du-carcinome-hepatocellulaire>

81. Nault JC, Paradis V, Cherqui D, Vilgrain V, Zucman-Rossi J. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice. *J Hepatol* 2017;67(5):1074-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.009>

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

83. Vilgrain V, Ronot M. Imagerie des tumeurs bénignes hépatocellulaires. *Hépatogastro* 2015;22:739-45.

84. Baranes L, Chiaradia M, Pigneur F, Decaens T, Djabbari M, Zegai B, *et al.* Tumeurs hépatiques bénignes : formes atypiques et pièges diagnostiques. *J Radiol Diagn Intervent* 2013;94(7-8):688-707. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2013.05.002>

85. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Mucelli RP. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver lesions. *Am J Roentgenol* 2015;205(1):W56-66. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.14.14203>

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

87. Baranes L, Luciani A, Association française de formation en hépato-gastro-entérologie. Imagerie des tumeurs bénignes du foie : actualisation 2014. POST'U 2014 [En ligne] 2014. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/imagerie-des-tumeurs-benignes-du-foie-actualisation-2014/

88. Valla DC, Association française de formation en hépato-gastro-entérologie. Tumeurs bénignes du foie : hyperplasie nodulaire focale et adénomes. POST'U 2009 [En ligne] 2009. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2009-paris/tumeurs-benignes-du-foie-hyperplasie-nodulairefocale-et-adenomes-2/>

89. Radiology; ACo. Liver lesion—initial characterization. ACR Appropriateness Criteria® [En ligne] 2014. <https://acsearch.acr.org/docs/69472/Narrative/>

90. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109(9):1328-47; quiz 48. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.213>

91. Société Française de Radiologie, Société française de médecine nucléaire, Haute Autorité de Santé, Haute Autorité de sûreté nucléaire. Lésion hépatique de découverte fortuite en échographie - caractérisation. Dans: Guide du Bon Usage des examens d'imagerie médicale. Référentiel de bonnes pratiques à l'usage des médecins qui sont amenés à demander ou à réaliser des examens d'imagerie médicale 2013.

92. Vilgrain V, Vullierme M, Djabbari M, Sibert A, Menu Y. Foie et anomalies de perfusion en imagerie. *J Radiol* 2002;83(2 Pt 2):255-68.

93. Favelier S, Germain T, Genson PY, Cercueil JP, Denys A, Krausé D, *et al.* Vascularisation artérielle hépatique pratique en radiologie interventionnelle. *J Radiol Diagn Intervent* 2015;96:108-18.

94. Serste T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, *et al.* Accuracy and disagreement of computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology* 2012;55(3):800-6. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24746>

95. Neri E, Bali MA, Ba-Ssalamah A, Boraschi P, Brancatelli G, Alves FC, *et al.* ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. *Eur Radiol* 2016;26(4):921-31. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-015-3900-3>

96. Ernst O, Azahaf M, Laurens B. Imagerie par résonance magnétique hépatique : indications, techniques de réalisation et d'interprétation. *Encyclop Méd Chir Radiologie et imagerie médicale - abdominale* 2015;33-503-B-10.

97. Napp AE, Enders J, Roehle R, Diederichs G, Rief M, Zimmermann E, *et al.* Analysis and prediction of claustrophobia during MR imaging with the claustrophobia questionnaire: An observational prospective 18-month single-center study of 6500 patients. *Radiology* 2017;283(1):148-57. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2016160476>

98. Enders J, Zimmermann E, Rief M, Martus P, Klingebiel R, Asbach P, *et al.* Reduction of claustrophobia during magnetic resonance imaging: methods and design of the "CLAUSTRO" randomized controlled trial. *BMC Med Imaging* 2011;11:4. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2342-11-4>

99. Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence. Rapport d'évaluation du SMR, de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique des produits de contraste à base de gadolinium administrés par voie intraveineuse du 25 juillet 2018. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-09/gadolinium_pic_ri_reeval_rapport_annexe.pdf

100. European Medicines Agency. PRAC concludes assessment of gadolinium agents used in body scans and recommends regulatory actions, including suspension for some marketing authorisations. London: EMA; 2017. <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-assessment-gadolinium-agents-used-body-scans-recommends-regulatory-actions-including>

101. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Produits de contraste contenant du gadolinium, valproate, docétaxel : retour d'information sur le PRAC de mars 2017 - Point d'information [En ligne] 2017. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-pour-l-evaluation-des-risques-en-matiere-de-pharmacovigilance-PRAC/Produits-de-contraste-contenant-du-gadolinium-valproate-docetaxel-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mars-2017-Point-d-information>

102. American College of Radiology. CEUS LI-RADS® v2017 CORE (For CEUS with Pure Blood Pool Agents) [En ligne] 2017. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/CEUS-LI-RADS-2017-Core.pdf?la=en>

103. Chiorean L, Tana C, Braden B, Caraianni C, Sparchez Z, Cui XW, *et al.* Advantages and limitations of focal liver lesion assessment with ultrasound contrast agents: comments on the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) Guidelines. *Medical Principles and Practice* 2016;25(5):399-407.

<http://dx.doi.org/10.1159/000447670>

104. Société française de Radiologie. Utilisation des produits de contraste en imagerie médicale. Fiche information patient. Paris: SFR; 2010.

<http://www.sfrnet.org/Data/upload/documents/Fiches%20infos%20patients/2010%20fiche%20info%20patient%20PDC.pdf>

105. Pillebout E, Martinez F. Néphrotoxicité des produits de contraste iodés. *Rev Prat Méd Gen* 2017;31(977):196-7.

106. Société française de Radiologie, Hénot E. Néphropathie induite par les produits de contraste iodé en scanner. Fiche SFR - Evidence based Medicine (EBM). Paris: SFR; 2013.

http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2014/20140115-144505-976/src/htm_fullText/fr/Fiche%20SFR%20EBM_N%C3%A9phropathie%20induite%20par%20les%20produits%20de%20contraste.pdf

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

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

108. Ferraioli G, Meloni MF. Contrast-enhanced ultrasonography of the liver using SonoVue. *Ultrasonography* 2018;37(1):25-35.

<http://dx.doi.org/10.14366/usg.17037>

109. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit. Sonovue. London: EMA; 2018.

110. Dietrich CF, Averkiou M, Nielsen MB, Barr RG, Burns PN, Calliada F, *et al.* How to perform Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS). *Ultrasound Int Open* 2018;4(1):E2-E15.

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-123931>

111. Trocard D. Échographie de contraste. *Rev Prat Méd Gen* 2011;25(721-722).

112. Précetti S, Vullierme MP, Vilgrain V. Échographie de contraste et pathologie hépatique [En ligne] 2007.

<http://hepatoweb.com/congres/beaujon2007/Vilgrain.pdf>

113. Aubé C, Lebigot J. Echographie de contraste. Place dans le diagnostic et la caractérisation des tumeurs du foie. 27 2003:B63-B70.

114. Correas JM, Claudon M, Lefèvre F, Hélénon O, Cattin F, Vilgrain V. Les produits de contraste en échographie. *J Radiol* 2000;81:423-32.

115. Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence. SONOVUE 8 µl/ml, poudre et solvant pour dispersion injectable Boîte de 1 flacon. Avis du 11 mai 2005. Saint Denis La Plaine: HAS; 2005.

https://has-sante.fr/jcms/c_400248/en/sonovue-8-ml-poudre-et-solvant-pour-dispersion-injectable-boite-de-1-flacon

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

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

117. Luciani A, Pigneur F, Association française de formation en hépato-gastro-entérologie. Séquences de diffusion et

produits de contraste hépatobiliaires en IRM du foie : les évolutions en cours. POST'U 207 [En ligne] 2017.

https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/sequences-de-diffusion-et-produits-de-contraste-hepatobiliaires-en-irm-du-foie-les-evolutions-en-cours/

118. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, *et al.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422.

<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw235>

119. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008;48(3):808-18.

<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22417>

120. Haute Autorité de Santé. Description générale de la procédure d'évaluation d'actes professionnels. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2832949/fr/description-generale-de-la-procedure-d-evaluation-d-actes-professionnels

121. Bossuyt PM, Leflang MM. Developing criteria for including studies Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration*; 2008.

<https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/Chapter06-Including-Studies%20%28September-2008%29.pdf>

122. de Vet HCW, Eisinga A, Riphagen II, Aertgeerts B, Pewsner D. Searching for studies. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration*; 2008.

<https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/Chapter07-Searching-%28September-2008%29.pdf>

123. Reitsma JB, Rutjes AWS, Whiting P, Vlassov VV, Leflang MMG, Deeks JJ. Assessing methodological quality. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration*; 2009.

https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/ch09_Oct09.pdf

124. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks J, Harbord R, Takwoing Y. Analysing and presenting results. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration*; 2010.

<https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/Chapter%2010%20-%20Version%201.0.pdf>

125. Bossuyt PM, Davenport C, Deeks J, Hyde C, Leflang M, Scholten R. Interpreting results and drawing conclusions. Dans: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, ed. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy: The Cochrane Collaboration*; 2013.

<https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/DTA%20Handbook%20Chapter%2011%20201312.pdf>

126. European Network for Health Technology Assessment. Meta-analysis of diagnostic test accuracy studies : Eunethhta; 2014.

https://eunethhta.eu/wp-content/uploads/2018/01/Meta-analysis-of-Diagnostic-Test-Accuracy-Studies_Guideline_Final-Nov-2014.pdf

127. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, *et al.* Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. JAMA 2018;319(4):388-96.

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

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

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

129. Duvoux C. Transplantation et carcinome hépatocellulaire. Post'U 2016:215.

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

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

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

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

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

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

133. Vilgrain V, Zappa M, Hakime A, Sibert A, Vullierme MP. Imagerie hépatique: pièges, pseudolésions et pseudotumeurs. J Radiol 2007;88(7-8 Pt 2):1104-20.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363\(07\)89922-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0221-0363(07)89922-7)

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