



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES**

**CRITÈRES DIAGNOSTIQUES ET BILAN INITIAL DE LA CIRRHOSE  
NON COMPLIQUÉE**

**Argumentaire**

**Décembre 2006**

L'argumentaire scientifique de cette évaluation est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

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

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en décembre 2006.

© Haute Autorité de santé – 2006

---

# Sommaire

Abréviations employées	3
Équipe	5
Méthode générale	6
<b>1. Méthodologie d'élaboration des recommandations professionnelles</b>	<b>6</b>
<b>2. Recherche documentaire</b>	<b>7</b>
Introduction	10
<b>1. Contexte de la demande</b>	<b>10</b>
<b>2. Thème des recommandations</b>	<b>10</b>
<b>3. Objectifs et limites des recommandations</b>	<b>10</b>
<b>4. Professionnels concernés</b>	<b>11</b>
Argumentaire	12
<b>1. Généralités</b>	<b>12</b>
1.1. Définition de la cirrhose	12
1.2. Épidémiologie	12
<b>2. Pourquoi diagnostiquer la cirrhose non compliquée ?</b>	<b>13</b>
<b>3. Quelle est la population cible et dans quelles circonstances évoquer une cirrhose non compliquée ?</b>	<b>14</b>
3.1. Présence d'une cause d'hépatopathie chronique	14
3.2. Facteurs associés à la progression de la fibrose	14
3.3. Sur quels arguments cliniques évoquer une cirrhose non compliquée ?	17
3.4. Sur quels signes biologiques simples évoquer une cirrhose non compliquée ?	18
3.5. Sur quels signes visibles en imagerie évoquer une cirrhose non compliquée ?	21
3.6. Conclusions sur les facteurs de risque et arguments évocateurs de cirrhose	23
<b>4. Quels sont les outils du diagnostic de la cirrhose non compliquée ?</b>	<b>26</b>
4.1. Critères méthodologiques	26
4.2. La biopsie hépatique	27
4.3. Quels tests ou scores composites associant des paramètres biologiques sont utilisables pour le diagnostic de cirrhose ?	31
4.4. L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)	66
<b>5. Comment articuler les outils ?</b>	<b>76</b>
<b>6. Quel bilan initial de suivi ?</b>	<b>77</b>
<b>7. Comment évaluer la sévérité d'une cirrhose ?</b>	<b>81</b>
7.1. Bilan étiologique complémentaire après le diagnostic d'une cirrhose non compliquée	81
7.2. Critères de sévérité d'une cirrhose compensée	84
Analyse comparée des coûts	86
<b>1. Coût de la ponction-biopsie hépatique</b>	<b>87</b>
1.1. Analyse de la littérature économique	87
1.2. Données économiques complémentaires	89
1.3. Conclusion sur le coût de la PBH	93
<b>2. Coût des marqueurs biologiques de la fibrose</b>	<b>93</b>
2.1. Analyse de la littérature économique	93
2.2. Données économiques complémentaires	94
2.3. Conclusion sur le coût des marqueurs biologiques de la fibrose	96
<b>3. Le coût de la mesure de la fibrose par élastométrie impulsionnelle ultrasonore</b>	<b>97</b>
3.1. Analyse de la littérature économique	97
3.2. Données économiques complémentaires	98
3.3. Conclusion sur le coût de la mesure de la fibrose hépatique par élastométrie impulsionnelle ultrasonore	98
<b>4. Impact économique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique</b>	<b>98</b>
4.1. Analyse de la littérature économique	98
4.2. Conclusion	101
<b>5. Valorisation de la démarche diagnostique de cirrhose non compliquée</b>	<b>102</b>

5.1.	1 <sup>re</sup> étape : examens biologiques nécessaires au diagnostic de cirrhose et consultation spécialisée	102
5.2.	2 <sup>e</sup> étape : confirmation du diagnostic chez l'adulte	102
<b>6.</b>	<b>Perspectives</b>	<b>104</b>
6.1.	Recommandations	105
	Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée : particularités chez l'enfant	107
<b>1.</b>	<b>Généralités</b>	<b>107</b>
<b>2.</b>	<b>Épidémiologie</b>	<b>107</b>
<b>3.</b>	<b>Quels sont les outils du diagnostic de la cirrhose non compliquée ?</b>	<b>107</b>
3.1.	La biopsie hépatique	108
3.2.	Quel bilan initial ?	108
3.3.	Quels autres outils ?	108
<b>4.</b>	<b>Bilan complémentaire après le diagnostic d'une cirrhose non compliquée</b>	<b>110</b>
<b>5.</b>	<b>Critères de gravité d'une cirrhose non compliquée</b>	<b>110</b>
<b>6.</b>	<b>Recommandations sur les particularités pédiatriques des critères diagnostiques et du bilan initial de la cirrhose non compliquée</b>	<b>110</b>
	Annexes	111
	Références	190
	Participants	205
	Fiche descriptive	207

## Abréviations employées

A2MG :	alpha-2-macroglobuline
AAR :	<i>ASAT/ALAT ratio</i>
AASLD :	<i>American association for the study of liver diseases</i>
AFP :	alpha-fœto-protéine
AH :	acide hyaluronique
ALAT :	alanine-aminotransférase
AP-HP :	Assistance publique des hôpitaux de Paris
ApoLPA1 :	apolipoprotéine A1
ASAT :	aspartate-aminotransférase
ATIH :	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
BT :	bilirubine totale
CBP :	cirrhose biliaire primitive
CCAM :	classification commune des actes médicaux
CEDIT :	Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques
CHC :	carcinome hépatocellulaire
CMA :	comorbidité associée
CMD :	catégorie majeure de diagnostics
CPRE :	cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique
CSP :	cholangite sclérosante primitive
CT :	cholestérol total
DNID :	diabète non insulino-dépendant
DREES :	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
ENC :	échelle nationale des coûts
FDR :	facteur de risque
FOGD :	fibroscopie œso-gastro-duodénale
GGT :	gamma glutamyl transférase
GHM :	groupe homogène de malades
HAI :	hépatite auto-immune
HCB :	hépatite chronique B
HCC :	hépatite chronique C
HD :	hémorragie digestive
HOMA :	index d'insulinorésistance
HTA :	hypertension artérielle
IMC :	indice de masse corporelle
INR :	<i>International normalized ratio</i>
IRM :	imagerie par résonance magnétique
Test ICG :	test au vert d'indocyanine
MAF :	maladie alcoolique du foie
MMP-1 :	métalloprotéinase 1
MMP-2 :	métalloprotéinase 2
NABM :	nomenclature des actes de biologie médicale
NAFLD :	<i>non alcoholic fatty liver diseases</i>
NAG :	N-acétyl- $\beta$ -glucosaminidase
NASH :	<i>non alcoholic steato-hepatitis</i>
NP :	non précisé
OR :	<i>odds ratio</i>
PAIc :	phosphatase alcaline
PBH :	ponction-biopsie hépatique
PMSI :	programme de médicalisation des systèmes d'information
PIIIP :	partie N-terminale du procollagène III
S :	significatif
SOD :	manganèse superoxyde dismutase
TCA :	temps de céphaline allongé

TDM :	tomodensitométrie
TIMP-1 :	inhibiteur de la métalloprotéinase 1
TP :	taux de prothrombine
ULN :	fois la normale supérieure
VB :	vésicule biliaire
VHB :	virus de l'hépatite B
VHC :	virus de l'hépatite C
VHD :	virus de l'hépatite D
VIH :	virus de l'immunodéficience humaine
VO :	varices œsophagiennes

## Équipe

Ce dossier a été réalisé par le Dr Hélène FONTAINE, chargée de projet, coordonné par le Dr Karine PETITPREZ, chef de projet, sous la direction du Dr Frédéric DE BELS, adjoint au responsable du service des recommandations professionnelles, le Dr Patrice DOSQUET.

Ce travail a été mené en collaboration avec le Dr Denis-Jean DAVID, adjoint à la responsable du service de l'évaluation des actes professionnels, le Dr Sun Hae LEE-ROBIN.

Le Pr Jean-Claude TRINCHET a présidé le groupe de travail constitué de 5 hépatologues, 2 anatomopathologistes, 2 radiologues, 2 infectiologues, 2 biologistes, 1 pédiatre, 1 médecin généraliste, 1 méthodologiste et 1 économiste. Les membres du groupe de travail n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts sur ce sujet.

La partie médico-économique a été réalisée par Mme Véronique RAIMOND, chef de projet, sous la direction de Mme Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service médico-économique et santé publique.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Mireille CECCHIN, documentaliste, assistée de Mme Sylvie LASCOLS, et sous la direction de Mme Frédérique PAGES.

L'organisation des réunions et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Laetitia CAVALIERE.

## Méthode générale

### 1. Méthodologie d'élaboration des recommandations professionnelles

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

La Haute Autorité de santé (HAS) a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail avec des représentants d'associations d'usagers, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par la commission d'évaluation des stratégies de santé de la HAS, et finalisées par le groupe de travail.

La stratégie de recherche propre au thème des recommandations présentées dans ce document est précisée dans le paragraphe « Recherche documentaire ». Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C (voir tableau ci-après) selon l'échelle proposée par l'Anaes (1). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord exprimé par les professionnels et les représentants des usagers. Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

**Grade des recommandations, d'après l'Anaes, 2000 (1)**

<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature</b>	<b>Grade des recommandations</b>
<b>Niveau 1</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A  Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B  Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b> Études cas-témoins  <b>Niveau 4</b> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	C  Faible niveau de preuve

## 2. Recherche documentaire

### ► Sources d'informations

Bases de données bibliographiques :

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;
- *The Cochrane Library* (Wiley Interscience, États-Unis) ;
- National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis) ;
- HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) ;
- Banque de données en santé publique (Ecole nationale de santé publique, France).
- 

Autres sources :

- sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- bibliographie des articles et documents sélectionnés.

### ► Stratégie de recherche

La recherche a porté sur les types d'étude et les sujets définis avec le chef de projet et la chargée de projet. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le tableau ci-dessous reprend les étapes successives de la recherche documentaire : la stratégie d'interrogation précise les termes de recherche utilisés pour chaque type d'étude ainsi que la période de recherche et les résultats en termes de nombre de références obtenues. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (lorsque le

champ de recherche n'est pas précisé, il s'agit du champ descripteur). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens.

Type d'étude/sujet Termes utilisés	Période de recherche	Nbre de réf.
<b>Recommandations</b>	01 - 1995/ 09 - 2006	55
<p>Étape 1 (liver cirrhosis/diagnosis OU liver cirrhosis/radionuclide imaging OU liver cirrhosis/ultrasonography) OU</p> <p>(liver cirrhosis OU liver fibrosis)/titre, résumé OU liver cirrhosis OU (hepatitis, alcoholic OU hepatitis, chronic OU hepatitis, toxic OU hepatitis B OU hepatitis C OU fatty liver OU hemochromatosis OU hepatolenticular degeneration OU liver cirrhosis, biliary OU cholangitis, sclerosing)/complications ET (biopsy OU biopsies)/titre OU (biopsy OU biopsy, needle) OU elasticity OU elastography/titre, résumé OU magnetic resonance imaging OU (biological marker* OU serum marker* OU seric marker*)/titre, résumé OU biological markers OU hyaluronic acid/titre, résumé OU hyaluronic acid/blood OU P III P/titre, résumé OU procollagen/titre, résumé OU procollagen/blood OU procollagen type III-N-terminal peptide/substance OU (PGA OU PGAA)/titre, résumé OU prothrombin time /titre, résumé, descripteur OU apolipoprotein A-I OU (apoprotein A1 OU apoprotein AI OU apoprotein A-1 OU apoprotein A-I OU apolipoprotein A-I OU apolipoprotein AI OU apolipoprotein A-1 OU apolipoprotein A1 OU delta macroglobulin* OU δ macroglobulin* OU GGT OU gamma glutamyl transpeptidase* OU gamma-glutamyltranspeptidase* OU gamma glutamyl transferase* OU gamma-glutamyl transferase*)/titre, résumé OU gamma-glutamyl transferase/blood OU aspartate aminotransferases OU aspartate aminotransferase*/titre, résumé OU alanine transaminase OU alanine aminotransferase /titre, résumé OU (glycocirrhohet OU glyco-cirrhohet) /titre, résumé OU glycoproteins/blood OU (MMP1 OU metalloproteinase*)/titre, résumé OU metalloproteases /blood OU laminin/titre, résumé, OU collagen IV /titre, résumé OU collagen type IV OU SNIFF /titre, résumé OU SHASTA/titre, résumé</p> <p>ET</p> <p>Étape 2 guideline* OU practice guidelines OU health planning guidelines OU guideline*/titre OU recommendation* /titre OU consensus development conference OU consensus development conference, NIH OU consensus conference/titre OU consensus statement/titre</p>		
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>	"	34
<p>Étape 1 ET</p> <p>Étape 3 meta-analysis OU metaanalys*/titre OU meta analys*/titre OU systematic review OU systematic* review*/titre</p>		
<b>Revues générales</b>	"	108
<p>Étape 1 ET</p> <p>Étape 4 review literature OU review/titre, descripteur, type de publication</p>		
<b>Essais cliniques</b>	"	52
<p>Étape 1 ET</p> <p>Étape 5 controlled clinical trial* OU randomized controlled trial* OU single-blind method* OU single blind procedure* OU double-blind method* OU double blind procedure* OU random allocation* OU randomization* OU random*/titre OU versus/titre OU compar*/titre</p>		
<b>Études de cohortes</b>	"	59
<p>Étape 1 ET</p> <p>Étape 6 cohort stud*/titre, descripteur OU cohort analysis OU longitudinal stud*</p>		

Type d'étude/sujet Termes utilisés	Période de recherche	Nbre de réf.
OU follow-up studies OU follow up		
<b>Performances des tests</b> Étape 1 ET Étape 7 sensitivity and specificity OU false negative reaction* OU false positive reaction* OU reproducibility of results OU reliability OU predictive value of test* OU diagnostic accuracy OU diagnostic value OU observer variation	"	119
<b>Méthodes émergentes – tous types de documents</b> Étape 8 (Fibrotest® OU Actitest OU Fibroscan OU Fibrospect OU Steatotest OU APRI OU Forns OU Fib-4 OU ELF index OU ELF score OU ELF scale)/titre, résumé	01 - 1995/ 09 - 2006	79
<b>Études économiques</b> Étape 9 (liver diseases/diagnosis OU liver diseases/radionuclide imaging OU liver diseases/ultrasonography) OU (liver cirrhosis OU liver fibrosis)/titre,résumé OU liver diseases ET (biopsy OU biopsies)/titre OU (biopsy OU biopsy, needle) OU elasticity OU elastography/titre, resume OU magnetic resonance imaging OU (biological marker* OU serum marker* OU seric marker*)/titre, résumé OU biological markers OU hyaluronic acid/titre, résumé OU hyaluronic acid/blood OU P III P/titre, résumé OU procollagen/titre, résumé OU procollagen/blood OU procollagen type III-N-terminal peptide/substance OU (PGA OU PGAA)/titre, résumé OU prothrombin time /titre, résumé, descripteur OU apolipoprotein A-I OU (apoprotein A1 OU apoprotein AI OU apoprotein A-1 OU apoprotein A-I OU apolipoprotein A-I OU apolipoprotein AI OU apolipoprotein A-1 OU apolipoprotein A1 OU delta macroglobulin* OU δ macroglobulin* OU GGT OU gamma glutamyl transpetidase* OU gamma-glutamyltranspeptidase* OU gamma glutamyl transferase* OU gamma-glutamyltransferase*)/titre, résumé OU gamma-glutamyltransferase/blood OU aspartate aminotransferases OU aspartate aminotransferase*/titre, résumé OU alanine transaminase OU alanine aminotransferase/titre, résumé OU (glycocirrhote OU glyco-cirrhote)/titre, résumé OU glycoproteins/blood OU (MMP1 OU metalloproteinase*)/titre, résumé OU metalloproteases/blood OU laminin/titre, résumé, OU collagen IV/titre, résumé OU collagen type IV OU SNIFF/titre, résumé OU SHASTA/titre, résumé ET Étape10 (cost of illness OU burden of disease)/titre, résumé OU (cost* OU economic*)/titre OU cost OU budget* OU insurance, health OU health care costs OU cost effectiveness analysis OU health care financing OU health economics OU health insurance OU social security OU social insurance OU costs and cost analysis OU cost analysis OU cost efficiency analysis OU cost planning OU cost control OU cost estimation OU cost price OU cost benefit ratio OU cost-benefit analysis OU economics OU economic aspect OU economic evaluation OU economic analysis OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic model OU economic optimization	01 - 1995/ 09 - 2006	155

## Introduction

### 1. Contexte de la demande

En France, la prévalence de la cirrhose est estimée de 2 000 à 3 300 cas par million d'habitants, avec une incidence annuelle de 150 à 200 cas par million d'habitants. Le nombre de décès est estimé à 15 000 par an. Ils sont en grande partie liés à l'une des complications possibles de la cirrhose, telles que hémorragie digestive, infections, insuffisance hépatique terminale et, de plus en plus, carcinome hépatocellulaire. La cirrhose atteint un grand nombre de personnes relativement jeunes : l'âge moyen du diagnostic est de 55 ans. L'apparition d'une cirrhose est la conséquence d'une hépatopathie chronique. Les principales causes en France se répartissent comme suit : alcool (50 à 75 %), infection par le virus hépatite C (VHC) (15 à 25 %) ou par le virus hépatite B (VHB) (5 %), maladie stéatosique non alcoolique, autres (hépatopathie auto-immune, autre maladie métabolique...). La cirrhose constitue donc un véritable problème de santé publique.

La Haute Autorité de santé (HAS) a parmi ses missions celle de travailler sur les affections de longue durée (ALD). Pour chaque ALD, elle doit définir les critères d'exonération et rédiger les référentiels qui formeront le socle des protocoles de prise en charge avec exonération du ticket modérateur. Il est prévu que ces référentiels reposent sur des recommandations professionnelles récentes, valides, rédigées selon une méthodologie connue.

Les cirrhoses font partie des ALD (ALD n° 6 « maladies chroniques actives du foie et cirrhoses »). Le thème initial « Diagnostic, traitement et suivi des cirrhoses indépendamment de leur étiologie » a été retenu par le Collège de la HAS dans le but d'élaborer dans un premier temps des recommandations sur un thème non encore couvert entièrement par des recommandations existantes ; de rédiger ensuite des référentiels d'évaluation des pratiques professionnelles et surtout de prise en charge des patients cirrhotiques dans le cadre des ALD.

### 2. Thème des recommandations

Dans le cadre du thème « Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée » le comité d'organisation a listé les questions suivantes :

- 1) Sur quels éléments évoquer une cirrhose : sur quels signes cliniques ? Sur quels signes biologiques ? Sur quels signes d'imagerie ?
- 2) Comment confirmer une cirrhose ? Quelles sont les indications actuelles de la ponction-biopsie hépatique (PBH) au stade de cirrhose non compliquée ?
- 3) Quel bilan complémentaire mettre en place lors de la découverte d'une cirrhose ?
- 4) Quels sont les critères de gravité des cirrhoses ?

### 3. Objectifs et limites des recommandations

L'élaboration de ces recommandations a été demandée suite à la mise à disposition de nouvelles méthodes diagnostiques de la cirrhose dites « non invasives », alors qu'il n'existait jusqu'à présent qu'une seule méthode, la ponction-biopsie hépatique (PBH), et suite à la nécessité d'améliorer le dépistage et la prévention.

La cirrhose est définie à l'aide de critères macro et microscopiques : elle résulte d'un processus diffus, qui se caractérise par une fibrose mutilante détruisant l'architecture normale du foie et isolant des nodules hépatocytaires de structure. Traitée à temps et efficacement, la cirrhose non compliquée peut se stabiliser voire régresser.

Ce travail concerne exclusivement la cirrhose non compliquée, phase pendant laquelle les patients sont généralement asymptomatiques ou peu symptomatiques. La cirrhose compliquée, définie par la survenue d'une décompensation œdémato-ascitique, d'un ictère, d'une encéphalopathie, d'une hémorragie digestive ou d'un carcinome hépatocellulaire, est donc exclue du champ de ces recommandations.

Ce travail aborde également les particularités pédiatriques sur ce thème.

Ce document inclut une analyse comparée des coûts de la ponction-biopsie hépatique, des marqueurs biologiques de la fibrose et de la mesure de la fibrose par élastométrie impulsionnelle ultrasonore.

#### **4. Professionnels concernés**

Ces recommandations sont destinées à l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le diagnostic de la cirrhose, essentiellement les médecins généralistes, hépato-gastro-entérologues, infectiologues, alcoologues, médecins internistes, pédiatres, biologistes, anatomopathologistes et radiologues.

# Argumentaire

## 1. Généralités

### 1.1. Définition de la cirrhose

La cirrhose est définie à l'aide de critères macro et microscopiques : elle résulte d'un processus diffus, qui se caractérise par une fibrose mutilante détruisant l'architecture normale du foie et isolant des nodules hépatocytaires de structure anormale (2).

Traitée à temps et efficacement, la cirrhose non compliquée peut se stabiliser voire régresser.

On distingue la cirrhose non compliquée (ou compensée) de la cirrhose compliquée (ou décompensée). Les complications permettant cette distinction sont :

- un ictère cutanéomuqueux par survenue d'une complication septique, d'une exacerbation de l'hépatopathie initiale, d'une hépatite surajoutée d'autre étiologie, d'une hémorragie digestive, d'un carcinome hépatocellulaire ;
- un melena ou une hématomérose par rupture de varices œso-gastriques (diagnostic différentiel : ulcère gastro-duodénal, œsophagite...) ;
- une encéphalopathie en 3 stades selon sa sévérité :
- stade I : troubles du sommeil avec inversion du nyctémère, lenteur d'idéation, asterixis ou *flapping tremor*,
- stade II : confusion,
- stade III : coma calme sans signe de localisation ;
- une ascite infectée ou non ;
- des œdèmes des membres inférieurs ;
- des complications pleuro-pulmonaires (hydrothorax, syndrome hépatopulmonaire, hypertension porto-pulmonaire) ;
- une insuffisance rénale fonctionnelle (syndrome hépatorénal de type 1 ou de type 2).

### 1.2. Épidémiologie

En France, la prévalence totale des cirrhoses est difficile à déterminer car de nombreux cas sont asymptomatiques. Elle est estimée entre 2 000 et 3 300 cas par million d'habitants. L'incidence totale des cirrhoses est de 150 à 200 nouveaux cas par an et par million d'habitants et le nombre de décès de 15 000 par an (3,4). L'alcool est à l'origine de la majorité de ces décès, avec près de 9 000 morts par an et une prévalence des malades atteints de cirrhose alcoolique estimée entre 1 500 et 2 500 cas par million d'habitants (3). Une enquête récente a permis d'estimer le nombre de décès associés aux virus des hépatites B et C. Ils étaient globalement de 5 135, parmi lesquels les décès étaient directement attribuables pour 1 334 au VHB et pour 2 648 au VHC. Les décès étaient plus souvent observés chez des hommes âgés, en rapport avec une consommation alcoolique et/ou une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (5).

En termes de morbidité, les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information<sup>1</sup> (PMSI) relèvent plus de 55 000 séjours pour fibrose ou cirrhose en 2004, toutes étiologies confondues, dans l'ensemble des établissements de soins publics et privés. Parmi ces séjours, près de 60 % sont en rapport avec une étiologie alcoolique et 25 % en rapport avec une hépatite chronique virale. Une enquête de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) portant sur la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique, (6) effectuée dans les établissements de santé en novembre 2003, révèle que le recours aux soins en France se fait essentiellement en ambulatoire (près de 90 %) et que les hépatites virales, et notamment l'hépatite C, échappent ainsi aux statistiques du PMSI. Selon qu'il s'agit d'un pôle de référence ou pas,

---

<sup>1</sup> Cf. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) : <http://www.atih.sante.fr/>

les malades ayant une cirrhose représentent respectivement 22 et 19 % des malades suivis pour infection virale C, et les malades avec carcinome hépatocellulaire sur cirrhose, 4 et 2 %.

Si l'alcool et les virus des hépatites sont à l'origine de la majorité des cirrhoses, un certain nombre d'autres étiologies existent mais sont plus rares. Ainsi, en Europe, les étiologies des cirrhoses chez l'adulte sont par ordre décroissant (3,4) :

- l'alcool (50 à 75 %) ;
- le virus de l'hépatite C (15 à 25 %) ;
- la stéatohépatite non alcoolique ;
- le virus de l'hépatite B (5 %) et de l'hépatite Delta (co-infection B-D) ;
- l'hémochromatose génétique ;
- l'hépatite auto-immune ;
- la cirrhose biliaire primitive ;
- les hépatites médicamenteuses ;
- la cholangite sclérosante primitive ;
- la maladie de Wilson ;
- la mucoviscidose ;
- le déficit en alpha-1-antitrypsine ;
- la thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) ;
- les cirrhoses cryptogénétiques.

Chez l'enfant, les principales étiologies sont différentes (cf. chapitre concernant les particularités chez l'enfant).

## 2. Pourquoi diagnostiquer la cirrhose non compliquée ?

La cirrhose est une maladie du foie fréquente et grave. Complication évolutive potentielle de toute hépatopathie chronique, elle est diagnostiquée souvent tardivement. En effet, son histoire naturelle est marquée par sa découverte à un stade non compliqué dans un tiers des cas, et à un stade compliqué dans deux tiers des cas. Près de 40 % des cirrhotiques ont une maladie non compliquée asymptomatique qui dure entre 1 et 10 ans. Après la survenue d'une première complication (ascite, ictère, hémorragie digestive ou encéphalopathie), l'incidence annuelle du décès est fortement augmentée, proche de 10 % en l'absence de transplantation hépatique (3).

Les données scientifiques actuelles ont démontré l'efficacité de certaines stratégies thérapeutiques : une méta-analyse (7) réalisée à partir des données de 3 010 patients atteints d'hépatite chronique C (HCC) (issue de 4 essais randomisés) biopsés et traités, ainsi que des essais randomisés contrôlés menés chez des patients atteints d'hépatite chronique B (HCB) (8,9) et chez des patients devenus abstinents pour la consommation d'alcool (10), ont démontré que le traitement de la cause de l'hépatopathie permet de limiter voire d'éviter la progression de la fibrose.

Des cas de régression de la cirrhose sont rapportés lorsqu'un traitement efficace est institué précocement : en particulier chez des patients atteints de cirrhose d'origine virale B et C (7,11), de cirrhose biliaire primitive ou secondaire à une sténose biliaire (12), liée à une hémochromatose génétique (13) ou à une hépatite auto-immune (14,15). Il est en effet possible de rompre l'équilibre entre fibrogénèse et fibrolyse. Les travaux de Serpaggi *et al.* (16) démontrent que lorsqu'une réversibilité histologique est notée, elle s'accompagne de la diminution significative de marqueurs indirects morphologiques (hypertension portale échographique et endoscopique) et biochimiques (hyaluronate et PIIIP) avec le traitement chez des patients atteints d'HCC répondeurs.

La stabilisation ou la régression de la fibrose permettrait d'éviter la survenue de complications et d'améliorer la survie.

La reconnaissance de la cirrhose au stade compensé implique donc la mise en place d'une stratégie de prévention et de dépistage des complications (comme le dépistage des lésions d'hypertension portale et du carcinome hépatocellulaire) visant à réduire la morbidité et la mortalité de la cirrhose.

### **Recommandations**

**Les objectifs du diagnostic de la cirrhose non compliquée sont :**

- 1. effectuer le bilan étiologique de la cirrhose afin d'en traiter la cause et identifier les co-morbidités ;**
- 2. mettre en place un suivi pour détecter précocement et/ou prévenir la survenue de complications responsables de la morbidité et de la mortalité liées à cette pathologie (cf. recommandations HAS<sup>2</sup>).**

## **3. Quelle est la population cible et dans quelles circonstances évoquer une cirrhose non compliquée ?**

Le diagnostic de cirrhose peut être évoqué chez les patients présentant une ou plusieurs causes d'hépatopathie chronique, en fonction des facteurs associés à la progression de la fibrose. Il peut également être évoqué fortuitement, dans le cadre d'une autre pathologie, par exemple, face à des anomalies évocatrices de cirrhose, qu'elles soient cliniques, biologiques, endoscopiques ou visibles en imagerie.

### **3.1. Présence d'une cause d'hépatopathie chronique**

Toute hépatopathie chronique est susceptible d'évoluer vers la cirrhose. Ainsi, les principales causes de cirrhose sont (3,4) :

- une consommation excessive prolongée d'alcool (au-delà de 20 g/j chez la femme et 30 g/j chez l'homme) (17) ;
- une hépatite chronique C (anticorps anti-VHC et ARN du VHC positifs) ;
- un syndrome métabolique (cf. § 3.2) ;
- une hépatite chronique B (Ag HBs et ADN du VHB positifs), éventuellement sur-infectée par le VHD ;
- une hémochromatose génétique ;
- une hépatite auto-immune ;
- une cirrhose biliaire primitive ;
- la prise de certains médicaments.

La durée d'évolution vers la cirrhose peut être très variable en fonction de l'étiologie, de divers facteurs liés au malade ou à l'environnement, et de l'existence ou non de comorbidités.

### **3.2. Facteurs associés à la progression de la fibrose**

Les données présentées dans ce paragraphe n'ont pas fait l'objet d'une recherche exhaustive de la littérature sur le sujet, hors champ du cadre de nos recommandations. Elles sont citées à titre indicatif.

Des facteurs prédictifs ou associés à un risque d'évolution vers une fibrose significative ou sévère ont été rapportés dans l'étude effectuée chez 4 862 malades présentant plusieurs étiologies (18). Ces facteurs sont essentiellement liés au malade lui-même et dépendent de l'étiologie de l'hépatopathie. L'existence de plusieurs étiologies associées est habituellement responsable d'une vitesse de progression plus rapide de la fibrose, qu'il s'agisse de co-

---

<sup>2</sup> « Surveillance des patients atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications ».

infections virales, d'un alcoolisme compliquant une infection virale, ou, comme plus récemment rapporté dans l'étude de Fartoux *et al.* (19), d'un syndrome métabolique associé.

► **Au cours de la maladie alcoolique du foie**

De nombreux facteurs associés à un risque plus élevé d'évolution vers la cirrhose ont été rapportés dans une revue de la littérature (10) et dans des études de cohorte (20,21). Il s'agit de la quantité d'alcool consommée quotidiennement, de la durée de l'intoxication et de l'âge de début de la consommation d'alcool, du sexe féminin (pour une même quantité ingérée et une même durée d'intoxication que les hommes). Des facteurs alimentaires ont également été évoqués (surpoids, importance de la consommation lipidique). L'existence d'une stéatose et de lésions d'hépatite alcoolique aiguë sur une première biopsie est également associée à un risque accru de développer une cirrhose. Cependant, ce risque ne concerne que 20 % des buveurs excessifs, suggérant le rôle de facteurs génétiques – encore mal connus – pour expliquer, au moins en partie, l'inégalité des buveurs devant une hépatotoxicité de l'alcool.

► **Au cours de l'hépatite chronique C**

L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) a réalisé en 2003 une expertise collective intitulée « Hépatite C : transmission nosocomiale, état de santé et devenir des personnes atteintes » abordant le thème des facteurs associés à la progression de la fibrose. Ce travail a été réalisé par un groupe d'experts et s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du premier semestre 2003 (600 documents cités). Les données concernant les facteurs décrits ci-dessous en sont pour une grande part extraites (22).

Les femmes infectées par le VHC présentent une progression plus lente de la fibrose que les hommes, phénomène qui pourrait être le fait d'un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogénèse.

L'âge au moment de la contamination a été identifié dans de nombreuses études : les sujets contaminés après l'âge de 40-50 ans pourraient avoir une progression plus rapide de la fibrose que les sujets contaminés plus jeunes. Par ailleurs la progression de la fibrose semble s'accélérer après 50 ans, indépendamment de la durée de l'infection.

Une consommation excessive d'alcool (au-delà de 40 à 50 g/j) est un facteur majeur de progression de la fibrose, en raison de l'action toxique propre de l'alcool sur le foie et de la diminution de la réponse immunitaire.

Le rôle aggravant de la consommation de tabac a été suggéré dans plusieurs études mais le mécanisme par lequel il agirait n'est pas clair. Une consommation quotidienne de cannabis a été suggérée dans une étude ; elle pourrait agir par la stimulation des récepteurs aux cannabinoïdes de type CB1, associée à une augmentation de la fibrinogénèse.

Les troubles dysmétaboliques : obésité, diabète, hyperlipidémie pourraient accélérer la progression de la fibrose, par l'intermédiaire de l'insulinorésistance et du développement d'une stéatose hépatique.

Les malades co-infectés par le VIH ont généralement une maladie plus sévère et plus rapidement évolutive que les malades mono-infectés de par leur statut immunitaire. Ainsi, pour une même durée d'infection, on observe 2 fois plus de patients ayant atteint un stade de fibrose sévère chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés (23). Il en est de même des malades transplantés pour cirrhose virale C, qui réinfectent leur greffon et développent une maladie sévère en 5 à 10 ans. Les malades co-infectés par le VHB atteignent également plus souvent le stade de cirrhose que les malades mono-infectés.

Des facteurs génétiques pourraient jouer par le biais de polymorphismes, mais rien n'a été clairement montré actuellement et de tels facteurs n'ont pas d'utilité en pratique clinique.

Enfin, les différents facteurs potentiels liés au virus restent discutés.

L'ensemble de ces facteurs, plus ou moins associés, rend compte des vitesses de progression de fibrose très différentes rapportées dans différentes études (24).

Une récente revue de la littérature (25) récapitule les facteurs modifiant la progression vers la cirrhose au cours de l'infection chronique par le VHC. Sont mentionnés des facteurs liés à l'hôte : facteurs démographiques (durée de l'infection, âge à l'infection, sexe), toxiques (consommation excessive d'alcool, tabac et cannabis, avec une possible association entre les deux, surcharge en fer), immunosuppression (co-infection par le VIH, transplantation), facteurs métaboliques (stéatose, insulino-résistance), hépatiques (co-infection par le VHB, activité biochimique et histologique, fibrose), génétiques (polymorphismes). Sont également mentionnés des facteurs liés au virus : protéines virales, stress oxydatif, stimulation des cytokines. Ces facteurs sont donnés à titre indicatif et demandent à être validés par des études complémentaires.

#### ► Au cours de l'hépatite B chronique

En moyenne, le risque d'avoir une cirrhose après 40 ans d'évolution d'une hépatite chronique B est de 20 à 30 % avec un risque de développer un carcinome hépatocellulaire chez les patients au stade de cirrhose de 3 % par an (26).

Une étude menée sur une cohorte de 2 352 patients atteints d'HCB (27) a montré que la réplication virale du VHB (OR = 50 [14,9-167,3]) et une co-infection par le VHC (OR = 27,4 [7,1-101,7]) sont des facteurs associés au risque de développer une cirrhose au cours d'une HCB. L'existence de comorbidités telles qu'un alcoolisme (OR = 6,3 [3,1-12,8]) ou un diabète (OR = 3,6 [1,3-9,6]) est également associée à la progression de la fibrose.

Dans une étude prospective taïwanaise (28), le génotype C du VHB (RR = 13,43), le génotype I du VHD (RR = 9,74) et l'âge (supérieur à 60 ans, RR = 11,96) étaient des facteurs associés à la survenue d'une cirrhose, d'un carcinome hépatocellulaire ou d'un décès lié à l'hépatopathie chez des patients co-infectés par le VHB et le VHD.

Une étude rétrospective (29) a montré que l'incidence de la cirrhose était plus élevée chez des patients co-infectés par le VHB et le VIH que chez les patients mono-infectés, avec un RR = 4,57 lorsque les CD4 sont inférieurs à 22/mm<sup>3</sup> et un RR = 2,63 en absence de traitement par IFN- $\gamma$ .

#### ► Au cours des maladies stéatosiques du foie

La définition du syndrome métabolique n'est pas consensuelle. Selon la définition retenue aux États-Unis (30), le syndrome métabolique se caractérise par la coexistence d'au moins 3 des 5 facteurs suivants :

- obésité viscérale ou abdominale (tour de taille > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme) ;
- une tension artérielle  $\geq$  130/85 mmHg ;
- une hypertriglycéridémie > 1,5 g/l (1,69 mmol/l) ;
- un HDL-CT < 0,4 g/l (1,04 mmol/l) pour les hommes et 0,5 mg/dl (1,29 mmoles/l) chez la femme ;
- une glycémie à jeûn  $\geq$  1,1 g/l (6,1 mmol/l).

L'*European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) (31) a proposé une définition alternative à celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (32,33) : le syndrome métabolique, encore appelé syndrome d'insulinorésistance, se caractérise par l'existence d'une hyperinsulinémie et d'au moins 2 des 4 critères suivants :

- obésité abdominale (tour de taille > 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme) ;
- dyslipidémie définie par une triglycéridémie > 1,8 g/l (2 mmol/l) et/ou un HDL-CT < 0,4 g/l (1 mmol/l) et/ou dyslipidémie traitée ;
- glycémie à jeûn  $\geq$  1,1 g/l (6,1 mmol/l) ;
- tension artérielle > 140/90 mmHg et/ou hypertension traitée.

Une revue récente de la littérature (34) souligne que l'épidémiologie de la cirrhose est modifiée par l'incidence sans cesse croissante de l'obésité et du diabète dans les pays développés. À l'inverse de la stéatose isolée, la stéatohépatite est considérée comme une lésion grave, puisqu'elle peut évoluer dans 15 à 30 % des cas vers la cirrhose.

Deux revues de la littérature (35,36), ainsi que les études d'Adams *et al.* (37) et de Fartoux *et al.* (19), ont montré que l'importance du surpoids (indice de masse corporelle élevé), l'existence d'un diabète de type II, d'une hypertriglycémie, d'une hypertension artérielle, ainsi que l'âge et le sexe, auraient une influence sur l'évolutivité de la fibrose. Le rôle du syndrome métabolique et d'une stéatose hépatique est d'autant plus délétère qu'il s'associe à une autre cause d'hépatopathie chronique, alcoolique ou virale.

### 3.3. Sur quels arguments cliniques évoquer une cirrhose non compliquée ?

Il n'y a pas de consensus précisant les anomalies cliniques à rechercher en faveur du diagnostic de cirrhose. Les plus usuelles ayant la meilleure spécificité possible dans le diagnostic de la cirrhose sont les suivantes.

#### ► Foie ferme à bord inférieur tranchant

Dans une série de 113 patients consécutifs (dont 42 cirrhoses de différentes causes) ayant eu un examen clinique avant biopsie hépatique (38), une hépatomégalie palpable dans la région épigastrique avait, pour le diagnostic de cirrhose, une sensibilité de 86 %, une spécificité de 67 %, une valeur prédictive positive (VPP) de 61 % et une valeur prédictive négative (VPN) de 89 %. Après exclusion des patients ayant une cirrhose compliquée (ascite ou ictère), la sensibilité et la spécificité étaient de 90 et 68 % respectivement. Une hépatomégalie droite avait dans cette même étude une sensibilité et une spécificité de 50 et 66 % respectivement.

Dans une autre étude ayant pour objectif d'analyser la corrélation entre l'appréciation du volume hépatique par l'examen clinique et l'échographie chez 100 patients ayant une cirrhose histologiquement prouvée (virale B, alcoolique, cryptogénétique, auto-immune et cirrhose biliaire primitive) et 100 sujets sains contrôles équivalents pour le poids, le sexe et l'âge, l'index de corrélation était médiocre chez les sujets sains (0,13) et excellent chez les patients cirrhotiques (0,93) (39).

La palpation d'un foie ferme à bord inférieur tranchant avait une valeur diagnostique (VD) de 80 % dans l'étude prospective d'Oberti *et al.* menée sur 243 patients dont 116 cirrhotiques (40).

#### ► Signes cutanés

L'existence de plus de 5 angiomes stellaires est un signe cutané significatif, avec une sensibilité de 40 % et une spécificité de 87 % (38). Le groupe de travail a considéré que la présence d'angiomes stellaires était le signe cutané le plus discriminant en termes de sensibilité et de spécificité (accord professionnel).

Plus globalement, Hamberg *et al.* ont analysé chez 303 patients éthyliques chroniques, consécutifs, biopsiés de façon prospective, la valeur diagnostique de critères cliniques indépendants associés à la cirrhose (41). L'absence de données en terme de spécificité et de sensibilité n'a pas permis de retenir d'autres signes interprétables pour le diagnostic de la cirrhose.

#### ► Signes endocriniens

Les signes endocriniens évocateurs de cirrhose sont (42,43) (cf. également paragraphe 3.2 « Facteurs associés à la progression de la fibrose ») :

- une insuffisance gonadique : aménorrhée, stérilité et augmentation de la pilosité chez la femme ; gynécomastie bilatérale, impuissance et diminution de la pilosité chez l'homme ;
- une intolérance au glucose ou hypoglycémie.

#### ► Signes d'hypertension portale

Les signes d'hypertension portale évocateurs de cirrhose sont :

- une circulation veineuse collatérale (44) ;
- une splénomégalie : ce signe clinique a été évalué dans la cohorte étudiée par McCormick et Nolan où les patients étaient examinés avant biopsie hépatique (38) ; la sensibilité obtenue était de 5 % et la spécificité de 94 %.

### 3.4. Sur quels signes biologiques simples évoquer une cirrhose non compliquée ?

L'analyse de la littérature a permis d'identifier les recommandations de l'*American Gastroenterological Association* (AGA) publiées en 2002, concernant l'évaluation des paramètres biologiques du foie (45). Elles s'appuient sur une recherche exhaustive de la littérature mais soulignent le manque de données de haut niveau de preuve concernant l'interprétation diagnostique à porter aux résultats anormaux des paramètres biologiques du foie.

Elles indiquent que le bilan usuel à réaliser au cours de toute hépatopathie a pour but de rechercher des signes d'atteinte hépatocellulaire, plus particulièrement de cytolyse (transaminases ASAT et ALAT), et/ou des signes cholestatiques ou d'obstruction biliaire (phosphatases alcalines, BTet GGT).

#### ► Recherche des signes cytolytiques

Au cours d'une hépatopathie, on recherche une éventuelle prédominance de l'augmentation des transaminases, avec une prédominance de l'augmentation de l'activité de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) par rapport à celle de l'alanine-aminotransférase (ALAT).

##### ASAT

Trois études ont été identifiées concernant la performance diagnostique du dosage de l'activité de l'ASAT pour la cirrhose (46,47) et/ou de la pré-cirrhose (48). Les critères méthodologiques prédéfinis ne permettent pas de les retenir (recrutement des patients et intervalle de temps entre la réalisation du test étudié et du test de référence non précisés, données de performance diagnostique parcellaires) et leurs résultats sont très insatisfaisants (Annexe 2 – Tableau 2.a).

##### ALAT

Dans l'étude rétrospective de Pradat *et al.* (49), chez 864 patients atteints d'HCC, dont 65 au stade de cirrhose histologiquement prouvée (score Métavir à 4), 1,5 % des 66 patients à transaminases normales (2 à 4 dosages en 6 mois) et 8 % des 798 patients à transaminases augmentées étaient cirrhotiques. Cette observation confirme l'existence possible de cirrhose malgré des dosages normaux de l'activité de l'ALAT. La performance diagnostique de l'activité de l'ALAT en termes de sensibilité, de spécificité, de VPN et VPP pour le diagnostic de cirrhose n'a pas été analysée dans ce travail dont l'objectif était d'analyser la valeur prédictive de leur dosage par rapport au score de fibrose dans l'HCC.

Les valeurs absolues des ASAT et ALAT sont mal corrélées au stade de fibrose (50).

#### ► Recherche des signes cholestatiques

##### Phosphatases alcalines

Au cours d'une hépatopathie on recherche une éventuelle augmentation des phosphatases alcalines mais l'analyse de la littérature n'a pas permis d'identifier d'études évaluant ce paramètre isolément pour le diagnostic de cirrhose.

##### Bilirubine totale et gamma glutamyl transférase (GGT)

L'analyse de la littérature n'a permis d'identifier aucune étude évaluant ces paramètres isolément dans le diagnostic de cirrhose.

#### ► Recherche des signes d'insuffisance hépatique

Le dosage du taux de prothrombine et celui de l'albumine sont des déterminants importants de la fonction de synthèse du foie mais ne sont pas spécifiques des hépatopathies.

#### Taux de prothrombine (TP)

Au cours d'une hépatopathie on recherche une éventuelle diminution du TP avec diminution du facteur V (en diagnostics différentiels : déficit en vitamines K par cholestase ou par prise d'antivitamines K où la diminution du TP n'est pas associée à la diminution du V ; déficit congénital en facteur V ; auto-anticorps acquis anti-V) ;

Trois études ont été identifiées concernant la mesure du TP dans le diagnostic de cirrhose (40,51,52) (cf. Annexe 2 - Tableau 2.b). Pour des raisons de biais de recrutement (51) ou de données incomplètes (40,52), aucune étude n'a été retenue selon les critères méthodologiques prédéfinis.

La valeur du TP est à interpréter en fonction des normales du laboratoire (le plus souvent > 70 % mais certaines études ont analysé les performances diagnostiques pour des seuils « normaux » comme 80 %) (40).

#### ► Albuminémie

Au cours d'une hépatopathie on recherche une éventuelle diminution de l'albuminémie (en diagnostics différentiels : carences alimentaires profondes ; pertes digestives par entéropathie exsudative ; néphrologiques par albuminurie ; cutanéomuqueuses en cas de brûlure étendue), souvent associée à une hyper bêta-globulinémie polyclonale. La valeur de ce test est à interpréter en fonction des normales du laboratoire. L'analyse de la littérature n'a permis d'identifier aucune étude évaluant ce paramètre isolément dans le diagnostic de cirrhose.

#### ► Recherche des signes d'hypertension portale

##### Thrombopénie

Son origine peut être mixte en fonction de l'hépatopathie et/ou du stade de sévérité : hypersplénisme de la cirrhose ou déficit spécifique de la production de la thrombopoïétine et des mécanismes auto-immuns responsables d'une destruction périphérique dans l'HCC.

L'analyse de la littérature sur la numération des plaquettes, en tant que paramètre considéré isolément pour le diagnostic de la cirrhose, a permis d'identifier 11 études, dont 2 prospectives (53,54) et 9 rétrospectives (47,48,52,55-60) (cf. Annexe 2 - Tableau 2.d). Ces études présentaient des biais dans le recrutement des patients (non consécutifs, prévalence élevée de cirrhotiques ou recrutement non précisé) et dans la qualité du test de référence utilisé, à savoir la PBH (taille non précisée ou insuffisante de la PBH si limite inférieure est de 1 cm, de même si elle comprend moins de 5 espaces portes ; délai entre test évalué et réalisation de la PBH non précisé). Elles n'ont pas démontré de performances diagnostiques suffisantes pour ce paramètre (sensibilité et/ou spécificité insuffisantes, AUROC<0,8).

Seules les études de Iacobellis *et al.* (61) et de de Lédinghen *et al.* (62) décrites ci-dessous (cf. Tableau 1) présentaient des conditions méthodologiques correctes et des résultats satisfaisants.

La littérature décrit également la leucopénie (63) et moins fréquemment l'anémie (64) comme signes biologiques évocateurs de cirrhose.

Tableau 1. Évaluation de la numération plaquettaire pour le diagnostic des cirrhoses.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Iacobellis et al., 2005 (61)</b>	1 252 patients dont 6,2 % cirrhotiques	Comparaison de différents tests (plaquettes, YKL-40, Fibrotest®, ASAT/ALAT), dans le diagnostic de cirrhose	HCC à transaminases élevées	85,5	86,7	86,7	29,4	-VD = 87 % -LR+ = 6,4 -LR- = 0,16	-étude rétrospective -patients consécutifs -biopsies interprétées par le score de Scheuer ; faites le même jour que le test ; taille > 5 espaces portes -consommation d'alcool < 50 g/j -seuil à 140 000/mm <sup>3</sup>
<b>de Lédinghen et al., 2006 (62)</b>	72 patients dont 23,6 % cirrhotiques	Performance diagnostique du Fibroscan®, du Fibrotest®, du fib-4, de l'APRI et de la numération des plaquettes chez les patients co-infectés VIH-VHC	Co-infection VHC-VIH sans hépatopathie compliquée	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,8 et 0,97 avec seuil à 11,8 kPa pour le Fibroscan®	-étude prospective -patients consécutifs -PBH de 20 mm (7-48) effectuées le même jour que le test, interprétées avec le score Métavir, toutes de plus de 10 espaces portes -concordance interobservateur sur le score de fibrose chez 45/72 (K = 0,84) - nature de l'opérateur et repérage échographique NP - seuil à 140 000/mm <sup>3</sup>

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; - HCC : hépatite chronique C ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; LR : likelihood ratio ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

#### ► **Limites des dosages usuels**

L'interprétation de ces dosages et en particulier des transaminases doit se faire en fonction des techniques utilisées et de leur standardisation (par exemple les techniques optimales pour les ASAT et les ALAT utilisent le phosphate de pyridoxal) (65-67).

Un réel effort a été réalisé depuis 2000 environ concernant la standardisation de ces dosages (66-70).

Par ailleurs, l'expression des résultats de dosage de transaminases doit se faire en valeur absolue et pas en multiple de la normale supérieure (ce qui aggrave la dispersion interlaboratoire d'un résultat). Il est à noter que le rapport ASAT/ALAT corrige une part de la dispersion interlaboratoire, liée à l'emploi de techniques différentes et non standardisées encore utilisées dans certains laboratoires.

La définition des normales a été faite sur des populations qui n'étaient pas toujours comparables à celle des patients vus en consultation. Par exemple, les normales des transaminases ont été définies par des études le plus souvent réalisées aux États-Unis où la population diffère par le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC).

Enfin, il faut souligner qu'une fraction (2,5 %) de la population générale a des valeurs anormales pour ces tests (45) et que les patients atteints d'HCC peuvent avoir des résultats fluctuants et se normalisant parfois. Les résultats répondant aux normes des laboratoires de biologie médicale ne permettent donc pas d'exclure une hépatopathie, et par conséquent, d'exclure une cirrhose.

**Conclusion :** au cours d'une cirrhose compensée, les paramètres biologiques usuels sont habituellement normaux ou faiblement altérés. Les transaminases (ASAT et ALAT) sont habituellement inférieures ou égales à 5 « fois la normale supérieure » dans les hépatopathies cytolytiques et les phosphatases alcalines (PA) sont peu augmentées dans les hépatopathies cholestasiantes. Les GGT sont un marqueur sensible mais peu spécifique des hépatopathies au stade de cirrhose.

### **3.5. Sur quels signes visibles en imagerie évoquer une cirrhose non compliquée ?**

#### ► **Place de l'échographie Doppler dans le diagnostic de cirrhose non compliquée**

Les signes visibles en échographie Doppler évocateurs de cirrhose

Les séries identifiées étudiant les signes échographiques montrent des performances variables en fonction des signes étudiés individuellement ou des scores constitués (71-79) (cf. Annexe 3 – Tableau 3.a). Le recrutement de patients sans hépatopathie dans le groupe contrôle est le biais rencontré le plus souvent. Par ailleurs, ces études tiennent rarement compte des signes non disponibles du fait des limitations de la technique. Toutefois dans des équipes expérimentées les performances peuvent atteindre 89 % en tenant compte des données manquantes (72) (cf. Annexe 3 – Tableau 3.a).

En pratique, les signes sur lesquels repose la performance de l'échographie Doppler pour le diagnostic de cirrhose sont :

Les signes de dysmorphie :

- une hypertrophie hépatique dans la première partie de l'évolution de la cirrhose, suivie par une atrophie souvent tardive du foie droit,
- une dysmorphie hépatique marquée par une hypotrophie du foie droit,
- une hypertrophie du foie gauche,
- un élargissement des sillons hépatiques,
- une hypertrophie du segment I et une hypotrophie du segment IV,
- des contours hépatiques bosselés,
- une hétérogénéité, granularité du parenchyme hépatique due à la présence de micro ou de macronodules,

- signes d'hypertension portale : une augmentation du calibre du tronc porte, une diminution du flux porte ;
- une splénomégalie ;
- l'apparition de voies de dérivation porto-systémique.

L'échographie Doppler visualise aisément les veines para-ombilicales mais les voies de dérivation plus profondes (gastriques gauches, spléno-rénales, mésentériques ou pelviennes) sont mieux diagnostiquées au scanner (80).

Les anomalies fonctionnelles vasculaires (81-83) (cf. Annexe 3 - Tableau 3. b), critères visibles à l'échographie, sont :

- l'augmentation de l'index de résistance ou de l'index de pulsatilité dans l'artère hépatique secondaire à la modification de la balance vasculaire artério-portale au cours de la cirrhose,
- la démodulation du flux des veines sus-hépatiques secondaire à la diminution du calibre et à la perte de l'élasticité vasculaire due à l'engainement dans la fibrose hépatique.

Les limites de l'échographie Doppler

Les trois principales limites de l'échographie Doppler sont : 1) la limitation de la propagation des ultrasons secondaire à la morphologie du patient (les signes ne pouvant pas être toujours tous recueillis, ce qui diminue les performances de la technique) (72) ; 2) la variabilité inter- et intra-observateur (84) ; 3) l'impossibilité de relecture des examens.

Dans la littérature les variations inter- et intra-observateurs varient en fonction du signe étudié. Les index Kappa ont ainsi été rapportés à 0,68 en inter- et 0,66 en intra-observateur pour l'étude des contours hépatiques et à 0,93 en inter- et intra-observateur pour la mesure de la longueur splénique. Globalement pour l'ensemble des signes de cirrhose, ils sont de  $0,50 \pm 0,26$  en inter- et de  $0,63 \pm 0,25$  en intra-observateur (85). Pour les mesures Doppler, sont principalement rapportés des coefficients de corrélation intra-classes. Ceux-ci sont compris entre 0,18 et 0,86 en inter-observateur, entre 0,24 et 0,89 en intra-observateur suivant les séries (84). Les corrélations semblent particulièrement faibles pour les mesures artérielles.

#### ► Place d'autres techniques d'imagerie dans le diagnostic de cirrhose non compliquée

Scanner et IRM

Ils peuvent être utilisés en recherchant les mêmes signes morphologiques que ceux cités précédemment, sans les signes fonctionnels obtenus par échographie Doppler. De nombreuses études ont évalué ces techniques dans le diagnostic des cirrhoses (86-92).

En IRM et en scanner, les anomalies du parenchyme peuvent être représentées par une prise de contraste tardive des faisceaux de fibrose enserrant les nodules de régénération. Suivant la charge des nodules en fer ou en glycogène, un aspect d'hyposignal T2 ou d'hypersignal T1 peut être visible. Toutefois les signes les plus performants décrits en échographie ne sont pas analysables en scanner et IRM, principalement du fait d'une résolution spatiale inférieure. Ainsi la visualisation du contour hépatique irrégulier et de l'hétérogénéité du parenchyme est beaucoup plus tardive en scanner ou IRM. Enfin les signes fonctionnels vasculaires ne peuvent être recueillis. Pour ces raisons les performances du scanner et de l'IRM pour le diagnostic de cirrhose sont inférieures à celles de l'échographie Doppler. Le coût et l'invasivité de ces examens étant plus importants, ils ne peuvent être recommandés pour le diagnostic de cirrhose.

Utilisation de produits de contraste en IRM spécifiques (mangofodipir ou SPIO) ou non spécifiques (gadolinium)

De nombreuses études ont décrit l'aspect de la prise de contraste de ces produits dans la cirrhose (93,94). Il s'agit pour la plupart d'études descriptives, précisant le type et l'intensité de la prise de contraste (en général plus faible) lorsqu'il existe une cirrhose. Les effectifs sont faibles, les performances se contentent souvent de montrer qu'il y a une différence de fixation significative entre les cirrhotiques et les témoins, avec des indices de performance faibles, loin des

performances de l'échographie Doppler. Enfin le coût de ces produits, le coût de l'IRM et l'accès à l'IRM en France ne permettent pas d'utiliser ces techniques en pratique courante.

#### Perfusion hépatique

Elle peut être réalisée suivant différentes modalités (échographie, scanner, IRM). La perfusion hépatique a généralement fait l'objet d'études pilotes peu ou pas confirmées par de grandes séries prospectives ou d'autres équipes. Elle nécessite l'injection de produit de contraste (échographique, iodé pour le scanner, gadolinium pour l'IRM) et des logiciels de quantification de la perfusion (souvent des logiciels « maison »). Même si les performances rapportées pour le diagnostic de cirrhose sont intéressantes (AUROC à 0,81 (95), sensibilité de 100 % (96)), ces résultats doivent être confirmés et ne sont pas de pratique courante.

#### L'imagerie de diffusion en IRM

Les études identifiées réalisées par Taouli *et al.* (97,98) sont des études pilotes. Les problèmes techniques rencontrés sont encore nombreux. La baisse du coefficient de diffusion apparent rencontré dans la cirrhose est contrecarrée par de nombreux phénomènes anatomopathologiques associés. Les performances demeurent donc faibles et peu reproductibles. La technique de diffusion n'est pas de pratique courante sur le foie.

Aucune des méthodes évoquées dans ce paragraphe n'a un niveau de preuve suffisant pour être recommandée comme élément usuel de diagnostic de la cirrhose.

#### ► Conclusion

Les signes le plus souvent rapportés dans la littérature et retenus par le groupe de travail comme étant les plus évocateurs de cirrhose sont :

- l'existence d'une splénomégalie (limite 11,2 cm de grand axe passant par le hile) ;
- l'existence de contours hépatiques bosselés ;
- la démodulation du flux des veines sus-hépatiques ;
- le ralentissement de la vitesse portale maximale ou moyenne (maximale < 17 cm/sec, moyenne < 10 cm/sec).

#### Recommandations

**Le groupe de travail considère que les techniques d'imagerie (principalement représentées par l'échographie Doppler) n'ont qu'une place réduite à cette étape diagnostique car si elles peuvent être performantes, elles ont des limites et nécessitent un opérateur expérimenté. Il convient cependant d'insister sur la place essentielle de ces méthodes dans le bilan initial de suivi des patients (cf. Encadré 7 dans le chapitre « Quel bilan initial de suivi ? »). Les éléments à rechercher systématiquement lors du bilan échographique initial de cirrhose chez l'adulte sont récapitulés dans l'annexe 4.**

### 3.6. Conclusions sur les facteurs de risque et arguments évocateurs de cirrhose

Les signes cliniques et les différents examens biologiques facilement accessibles et indispensables au moment du premier bilan d'une hépatopathie ne peuvent constituer isolément des marqueurs fiables de cirrhose, en raison de leur performance diagnostique insuffisante (en particulier en termes de sensibilité). Ils sont d'une aide précieuse lorsque par exemple le signe (clinique ou biologique) est présent car plus spécifique que sensible, ou utilisé en association (par exemple, thrombopénie associée à une diminution du TP, déjà utilisé en pratique quotidienne clinique pour orienter vers le diagnostic de cirrhose). De même il est difficile d'exclure, en cas de maladie chronique du foie, le diagnostic de cirrhose ou de fibrose extensive. À ce stade, des investigations supplémentaires sont nécessaires (cf. Encadré 1. Examens biologiques nécessaires à la consultation spécialisée) pour établir le diagnostic de cirrhose avec certitude.

La concordance entre les résultats biologiques obtenus et les arguments épidémiologiques, cliniques (et/ou éléments obtenus fortuitement par imagerie ou par endoscopie), peut parfois suffire à établir le diagnostic de la cirrhose sans avoir recours à la PBH ou aux outils non invasifs. Cependant, les données de la littérature étant trop faibles, il est impossible de donner un algorithme plus précis sur le type d'anomalies à rechercher et leurs associations, ainsi que sur les seuils à utiliser dans l'interprétation des dosages. De même il est difficile d'exclure, en cas de maladie chronique du foie, le diagnostic de cirrhose ou de fibrose extensive.

## **Recommandations**

### **1<sup>re</sup> étape de la démarche diagnostique : les circonstances diagnostiques et la population cible**

**Une cirrhose doit être suspectée chez les patients présentant une ou plusieurs des principales causes suivantes d'hépatopathie chronique :**

- consommation excessive prolongée d'alcool ;
- infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) ;
- syndrome métabolique ;
- infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) ;
- hémochromatose génétique ;
- hépatopathies auto-immunes (notamment cirrhose biliaire primitive).

**Les principales anomalies évocatrices de cirrhose, que l'on peut découvrir fortuitement ou dans un contexte d'hépatopathie chronique, sont :**

- des anomalies cliniques (foie dur, angiomes stellaires, splénomégalie) ;
- des anomalies biologiques (thrombopénie, diminution du taux de prothrombine) ;
- des anomalies endoscopiques (varices oesophagiennes) ;
- des anomalies visibles en imagerie (foie à contour bosselé, dysmorphie du foie, signes d'hypertension portale).

### **2<sup>e</sup> étape de la démarche diagnostique : les examens biologiques nécessaires au diagnostic de cirrhose**

**En cas de suspicion de cirrhose, le groupe de travail recommande que le médecin de premier recours adresse le patient vers un médecin spécialisé (hépato-gastro-entérologue), en fonction des résultats des examens complémentaires détaillés dans l'encadré 1.**

<b>Encadré 1. Examens biologiques sériques nécessaires à la consultation spécialisée en vue du diagnostic de cirrhose.</b>	
<b>Tests biologiques sériques</b>	<b>Variations recherchées et seuils <sup>(a)</sup></b>
NFS-plaquettes	Thrombopénie, leuco-neutropénie, macrocytose
Bilirubine totale, activité des alanine-aminotransférase (ALAT), aspartate-aminotransférase (ASAT), $\gamma$ glutamyl transférase ( $\gamma$ GT) et phosphatases alcalines (PA)	Augmentation
Électrophorèse des protéines	Bloc $\beta$ - $\gamma$ Hypo-albuminémie
Taux de prothrombine (TP)	Diminution
Glucose	Augmentation
Triglycérides <sup>(b)</sup> , Cholestérol <sup>(b)</sup>	Valeurs anormales du bilan lipidique
Ferritine <sup>(c)</sup>	> 300 $\mu$ g/l chez un homme > 200 $\mu$ g/l chez une femme
Coefficient de saturation de la transferrine <sup>(c)</sup>	> 45 %
Antigène HBs Anticorps anti-HBs Anticorps anti-HBc	Positivité Négativité Positivité
Anticorps anti-VHC	Positivité

<sup>(a)</sup> Bien qu'il existe des seuils d'anormalité décrits (se référer aux normes du laboratoire d'analyses), les données de la littérature, contradictoires et insuffisantes, ne permettent pas de définir précisément le nombre et la nature des critères nécessaires pour affirmer le diagnostic de cirrhose non compliquée. Ce bilan est donc à interpréter globalement ; <sup>(b)</sup> Source: Recommandations Afssaps, 2005 (99) « Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique » ; <sup>(c)</sup> Source : Recommandations HAS, 2005 (100) « Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE ».

### **3<sup>e</sup> étape de la démarche diagnostique : la consultation spécialisée**

**Dans un petit nombre de cas, à l'issue de cette consultation spécialisée, le diagnostic de cirrhose peut être posé avec certitude si les arguments épidémiologiques et les arguments cliniques, biologiques (voire les éléments obtenus fortuitement par imagerie ou par endoscopie), sont concordants. Dans cette minorité de cas, le diagnostic de cirrhose ne nécessite pas obligatoirement de confirmation par la réalisation d'une PBH ou par l'utilisation d'autres moyens non invasifs (accord professionnel).**

**En l'absence de certitude diagnostique, la réalisation d'autres examens (PBH et/ou tests non invasifs) est nécessaire. Cette situation concerne la majorité des patients. La conduite à tenir varie en fonction de la cause et s'établit en accord avec le patient.**

## 4. Quels sont les outils du diagnostic de la cirrhose non compliquée ?

### 4.1. Critères méthodologiques

Lorsqu'une suspicion de cirrhose persiste, l'objectif est de confirmer le diagnostic et d'être le plus discriminant possible. Il faut donc privilégier la spécificité des tests évalués.

Dans cet argumentaire, le groupe de travail a souhaité analyser les avantages et les inconvénients des différents outils diagnostiques disponibles en 2006, biopsie hépatique et tests non invasifs, afin de proposer une articulation entre les différents examens retenus. Ces outils sont souvent complémentaires pour le diagnostic de cirrhose.

Afin de garantir la qualité méthodologique d'un article relatif à l'évaluation d'un test diagnostique, de nombreuses grilles d'évaluation ont été proposées. Le groupe de travail a choisi d'appuyer la sélection des études sur les critères méthodologiques repris des grilles d'évaluation de l'Anaes (1) et QUADAS (*QUality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) (101). Les tableaux correspondant aux études non retenues selon ces critères figurent en annexe de ce document.

Ces critères sont repris dans l'encadré 2.

#### Encadré 2. Critères méthodologiques ayant servi à la sélection des études

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

Il faut noter qu'un nombre restreint d'études répond à l'ensemble de ces critères, notamment en ce qui concerne le caractère prospectif d'une étude. En effet ce critère important n'est que rarement respecté car il existe peu d'études prospectives actuellement disponibles dans la littérature.

Il est important de souligner que l'évaluation des différents moyens non invasifs de fibrose a été réalisée en comparaison à la biopsie hépatique dans la majorité des études (seuls quelques travaux ont comparé les différents moyens non invasifs entre eux). Or, la biopsie qui est considérée comme le « *goldstandard* » est elle-même faillible, comme le montrent différentes études reprises dans le paragraphe suivant (50,94,102-104). Cela pourrait entraîner une sous-estimation de l'efficacité diagnostique de ces nouvelles techniques dans les cas où la biopsie donnerait des résultats erronés et ces moyens non invasifs des résultats plus proches de la réalité. La mise en défaut de la biopsie est particulièrement vraie lorsqu'elle est de petite taille, ce qui a motivé la plupart des auteurs à n'inclure que les patients ayant eu des biopsies de volume jugé suffisant, introduisant ainsi un biais de recrutement dans ces études. La seule technique qui donnerait une évaluation certaine de la fibrose hépatique serait l'analyse histologique de l'ensemble du foie, ce qui n'est bien sûr pas réalisable, en dehors de l'étude des foies explantés avant la transplantation hépatique ; mais les patients concernés par ce geste ne représentent pas la population générale et les résultats de ces études ne peuvent être appliqués aux autres patients ayant une hépatopathie. Il n'y a donc pas de technique de référence satisfaisante dans ce contexte.

## 4.2. La biopsie hépatique

### ► Performances de la biopsie

Elles sont difficiles à préciser puisque cette technique a toujours été le « *gold standard* » de l'évaluation de la sévérité des lésions hépatiques. Le seul examen susceptible de donner une évaluation certaine de l'importance et de la nature des lésions hépatiques est l'analyse attentive du foie entier. De plus, son interprétation est opérateur-dépendante dans une certaine mesure même si des scores semi-quantitatifs de fibrose ont été établis dans l'objectif de diminuer cette variabilité.

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

Selon la revue de la littérature faite par l'AGA et la revue de la littérature de Friedman, le diagnostic supposé avant le geste est modifié par la biopsie dans 8 à 14 % des cas environ (45,105) et la conduite à tenir dans 12 % des cas environ (105).

Dans une étude de Spycher *et al.* en 2001 (106), l'influence des résultats de la PBH sur la conduite thérapeutique chez le patient a été analysée. Cette étude rétrospective concernait les PBH réalisées entre 1995 et 1999 dans un centre d'hépatologie : chez 365 patients biopsiés, les résultats de la biopsie ont permis le diagnostic d'une cause associée dans 10,5 % des cas, de modifier le diagnostic dans 6,8 % et de modifier la prise en charge ultérieure du patient dans 12,1 % des cas.

### ► Limites de la PBH

Variabilité intra-observateur et variabilité interobservateur

Elle est relativement plus faible pour les lésions de cirrhose (coefficient Kappa de concordance > 0,8) que pour les autres stades de fibrose ou les lésions d'activité (coefficient Kappa de 0,4 à 0,5) avec la possibilité de faux négatifs lorsque la biopsie est fragmentée ou de petite taille (en particulier si elle passe à travers un nodule de régénération) et de rares faux positifs quand la fibrose est surestimée par une biopsie sous-capsulaire (50,94).

Dans l'étude de Rousselet *et al.* (107), la concordance interobservateur de la lecture du score histologique de fibrose était globalement de 0,59 et elle était meilleure si la lecture était réalisée par un observateur expérimenté que par un observateur moins expérimenté (0,6 *versus* 0,52). La concordance intra-observateur était meilleure : 0,77 et les facteurs de risque (FDR) de discordance étaient la petite taille de la PBH et le niveau d'expérience de l'observateur.

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

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

Par exemple, il a été montré qu'en fonction des études, le fragment obtenu par voie transjugulaire est de longueur suffisante pour être interprétable dans 64 à 100 % des cas, avec une moyenne de 0,63 cm par voie transjugulaire au lieu de 1,5 cm par voie transpariétale (108). Or, l'existence d'une cirrhose est un facteur de risque de fragmentation de la biopsie.

Une autre étude (102), réalisée chez 124 patients ayant eu une biopsie en foie droit et une en foie gauche au cours d'une laparoscopie, a montré 33 % de variation d'un stade de fibrose, 24 % de variation d'un grade d'activité, 2,4 % de variation de 2 stades de fibrose et 1,6 % de 2 grades d'activité entre les 2 biopsies interprétées en score de Scheuer. Les coefficients de corrélation étaient 0,64 pour l'activité et 0,57 pour la fibrose entre les 2 lobes. Dans cette étude, le pourcentage de faux négatifs de cirrhose était de 14,5 %.

Poniachik *et al.* (103) ont comparé le diagnostic macroscopique de la cirrhose (définie par un foie dur et une surface nodulaire) et le diagnostic histologique (réalisé grâce à une PBH par laparoscopie) chez 434 patients consécutifs ayant une hépatopathie (52 % de HCC, 8 % de HCB,

8 % de NASH, 4 % de CBP, 3 % de HAI, 25 % d'autres étiologies) et pour lesquels on avait procédé à une laparoscopie entre 1992 et 1994. Pour 169 patients on relevait un aspect macroscopique de cirrhose à la laparoscopie, confirmée pour 115 d'entre eux par l'analyse de la biopsie (32 % de discordance) ; pour 265 patients une cirrhose était histologiquement prouvée, parmi lesquels 2 n'avaient pas d'aspect macroscopique de cirrhose (0,8 %). Si l'analyse macroscopique à la laparoscopie était considérée comme la technique de référence, la sensibilité, la spécificité, la VPN et la VPP de la biopsie étaient de 68, 99, 83 et 98 %, respectivement, sans différence de taille de la biopsie entre les patients ayant une cirrhose et les autres. Les auteurs suggèrent une erreur d'échantillonnage dans 32 % des cas (30 % des patients Child Pugh A, 38 % Child Pugh B et 15 % Child Pugh C).

Plus récemment, Bedossa *et al.* (104) en réalisant 10 659 biopsies à partir de 17 échantillons chirurgicaux (dont 3 cirrhoses, 3 F3, 4 F2, 3 F1 et 4 F0 en score Métavir) ont montré un coefficient de variation de 55 % et un taux de discordance de 35 % entre le score de fibrose à la biopsie et à l'analyse du fragment de foie interprétable ; ces variables diminuaient à 45 et 25 % respectivement pour des biopsies de 25 mm, plus difficiles à obtenir.

Variabilité des résultats en fonction de l'aiguille utilisée

Le diagnostic serait moins fiable lorsqu'on utilise une aiguille de Menghini que lorsqu'on utilise une aiguille Truecut : 65 *versus* 89 %, respectivement (50). Dans la plupart des études, le matériel de prélèvement n'est pas précisé.

Interprétation réalisée habituellement par des scores semi-quantitatifs

Ces scores semi-quantitatifs sont donc non continus, limités en nombre de stades, dont la borne supérieure est limitative. Les principaux scores sont décrits en annexe 1. Leur validation est étiologie-dépendante. En pratique courante, il n'y a pas de recommandations consensuelles sur l'utilisation d'un score en particulier. Le plus utilisé en France est le score Métavir (109,110) validé dans les hépatites virales chroniques et étendu aux hépatites auto-immunes. On retrouve souvent dans la littérature le score de Knodell (111) et le score d'Ishak (112). Il n'existe pas de tableau de correspondance consensuel permettant de « passer » d'un score à l'autre.

#### ► Autres limites de la PBH

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

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

L'Association française pour l'étude du foie (AFEF) et la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) ont publié en 2001 des recommandations conjointes sur la réalisation de la ponction-biopsie hépatique (113). Le conseil scientifique de l'Anaes leur a donné son label méthodologique en mars 2002.

D'autres recommandations internationales ont abordé le même thème : celles de la *British Society of Gastroenterology* et de la *British Association for the Study of the Liver* (114), et celles de la *Canadian Association of Gastroenterology* (115).

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

Bilan pré-biopsie (voie transpariétale)

Il est constitué par :

- un bilan de coagulation (taux de prothrombine, temps de céphaline allongé) dans les 4 jours précédant le geste ;
- une échographie réalisée dans les 6 mois précédant le geste ;
- une 1<sup>re</sup> détermination de groupe sanguin et la recherche d'agglutinines irrégulières ;
- une numération-formule sanguine (115) ;
- un repérage échographique précédant immédiatement le geste réalisé en transpariétal est recommandé. Quand c'est réalisable, il est préférable que la biopsie soit alors effectuée directement sous guidage échographique (113,114) ;

- une information orale et écrite doit être donnée au patient qui doit remettre avant la réalisation du geste une feuille de consentement signée.

#### Complications

Elles peuvent être :

mineures (113,114) :

- douleur chez 20 à 30 % des patients, modérée à sévère chez 3 à 5 % (114), nécessitant, dans ce cas, un contrôle échographique, de la numération, des transaminases, des phosphatases alcalines, des GGT, de la BT et des enzymes pancréatiques,
- malaise vagal dans 0,4 à 3 % des cas dont 0,2 % s'accompagnent d'un collapsus ;

majeures (50,113,114) :

- hématome symptomatique intra-hépatique et/ou sous-capsulaire dans 0,35 à 0,5 % des cas (à noter qu'à l'échographie réalisée systématiquement après la biopsie, on retrouve un hématome dans 23 % des cas (116) mais le plus souvent asymptomatique),
- hémorragie intrapéritonéale dans 0,11 % des cas, essentiellement en cas de lésion néoplasique,
- hémobilie dans 0,06 % des cas plus ou moins associée à une pancréatite aiguë,
- infections : angiocholite, bactériémie,
- péritonite biliaire 0,22 %,
- pneumothorax dans 0,35 %, hémothorax dans 0,18 %, pleurésie dans 0,21 % des cas,
- ponction d'autres organes voisins entre 0,09 et 0,19 % des cas,
- emphysème sous-cutané 0,014 %,
- fistule artério-veineuse dans 5,4 % des cas,
- autres : hémothorax, choc allergique, fistule biliopleurale, fistule veino-biliaire, rupture d'aiguille, sepsis,
- décès après 1 à 3/10 000 biopsies environ (114),

Elles surviennent pour 61 % d'entre elles dans les 2 heures suivant le geste et pour 96 % d'entre elles dans les 24 heures (117).

#### Contraintes

Trois revues de la littérature soulignent les contraintes de la réalisation de la PBH (94,118,119) :

- une relativement faible acceptabilité de la part du patient et même de certains médecins, en particulier s'il est nécessaire de la répéter, ce qui peut diminuer la prise en charge des patients, d'après certains auteurs ; cela peut expliquer dans un certain nombre de cas l'éviction de certains patients du système de soins ;
- le coût de l'examen, soit 703 euros pour une hospitalisation de jour et 1 566 euros/jour si une complication nécessite un séjour en unité de soins intensifs (cf. chapitre consacré à l'évaluation économique) ;
- la nécessité d'une hospitalisation d'au moins 6 heures après l'examen, qui doit avoir lieu dans un service proche d'une réanimation ;
- la réalisation du geste par un médecin expérimenté.

L'échographie peut être utilisée afin de repérer préalablement le site d'insertion de l'aiguille ou en temps réel (échoguidage). Selon les recommandations françaises (113), le repérage échographique diminue le risque de douleur après ponction, le taux global de complications et le taux de perforation d'organe creux ; il tend à diminuer les complications hémorragiques. Il n'est pas démontré qu'il diminue la mortalité. Le repérage échographique est le plus largement utilisé, et doit être effectué immédiatement avant la biopsie, de préférence par l'opérateur qui réalise la biopsie, en raison des variations possibles du point de ponction en fonction de la position du malade (avis d'experts) (113). Le repérage échographique et l'échoguidage restent controversés dans les recommandations anglaises (114). Les revues récentes de la littérature (105,120,121) confirment que le recours à l'échographie diminue les complications mineures et majeures.

#### Contre-indications

Le groupe de travail a retenu les contre-indications de la biopsie par voie transpariétale détaillées ci-dessous, extraites des recommandations françaises (113), anglaises (114), et canadiennes

(115). Des recommandations américaines récentes concernant le guidage échographique dans la réalisation de la PBH (122) ont également été prises en compte dans cette liste de contre-indications :

- un patient non compliant ou non susceptible de comprendre le déroulement de l'examen et ses risques ;
- des troubles hémorragiques à rechercher par :
  - l'interrogatoire sur les antécédents familiaux et personnels du patient ;
  - la prise de médicaments anticoagulants (antiagrégants plaquettaires, anti-vitamines K, héparine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) dans les 10 jours précédant le geste ; dans ce cas, une biopsie par voie transjugulaire peut être proposée mais le fragment biopsié est plus souvent de petite taille et fragmenté, rendant plus difficile son interprétation, la réalisation de la biopsie plus longue et nécessitant une infrastructure différente (la biopsie est le plus souvent retardée dans ce cas en dehors de contexte d'urgence),
  - un bilan de coagulation dans la semaine précédant le geste qui doit comprendre : une numération plaquettaire (seuil de 60 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>),
- un taux de prothrombine (s'il est supérieur à 60 %, la voie transpariétale peut être utilisée ; s'il est entre 50 et 60 %, les facteurs II, V, VII et X doivent être dosés et la biopsie transpariétale peut être effectuée en l'absence de déficit isolé en facteur de coagulation (en dehors d'un déficit isolé en facteur XII ou de la présence d'anti-phospholipides) et si la diminution du TP est associée à un allongement du temps de céphaline allongé (TCA) supérieur à 1,5 fois le témoin,
- un temps de saignement si l'interrogatoire fait suspecter un trouble de l'hémostase primaire (s'il est supérieur à 10 secondes, une biopsie par voie transjugulaire peut être proposée) ;
- l'impossibilité de transfuser le patient ;
- une instabilité tensionnelle ;
- la présence à l'échographie réalisée dans les 6 mois précédant le geste d'une dilatation des voies biliaires ou d'un obstacle sur les voies biliaires, d'une angiocholite ou d'anastomoses bilio-digestives ;
- une insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère ;
- une amylose ou un foie vasculaire ;
- un emphysème ;
- une insuffisance rénale ou une hémodialyse (la voie transjugulaire est recommandée) ;
- un angiome ou kyste biliaire (qui ne sont que des contre-indications relatives puisque la biopsie est réalisée dans ces cas-là sous repérage échoguidé) ;
- une lésion focale autre (il faut discuter dans ce cas de l'indication de la biopsie et, si elle est maintenue, réaliser une biopsie en zone tumorale et non tumorale sous échographie) ;
- une ascite abondante (reprogrammer la biopsie après évacuation de l'ascite ou proposer la voie transjugulaire).

#### ► Indications

Elles sont tirées principalement des recommandations françaises (113), américaines (123) et anglaises (114).

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

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

La réalisation de la PBH est habituellement discutée :

- quand il existe une anomalie du bilan biologique hépatique inexplicée ;
- quand une évaluation des lésions d'inflammation et de fibrose est nécessaire ;
- dans certaines maladies inflammatoires ou infectieuses (pour isoler le germe) ;
- pour le diagnostic de lésions focales ;
- après greffe hépatique (105).

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

### **Recommandations**

**La définition de la cirrhose reposant sur des critères histologiques, la PBH est actuellement considérée comme l'examen de référence pour établir le diagnostic de cirrhose sous réserve de son interprétabilité (conditionnée principalement par la longueur du prélèvement). La PBH contribue également, parallèlement aux résultats d'examens sanguins (virologiques, immunologiques et biochimiques), à établir le diagnostic étiologique de la cirrhose et à rechercher des comorbidités.**

**Les avantages principaux de la PBH sont :**

- de rares faux positifs (fibrose surestimée par une biopsie sous-capsulaire) ;
- une réalisation presque toujours possible (par voie transpariétale ou transjugulaire).

**Ses inconvénients majeurs sont :**

- la possibilité de faux négatifs suite aux erreurs d'échantillonnage (biopsie fragmentée ou de taille insuffisante) ;
- les variabilités inter et intra-observateur(s).

**L'examen anatomopathologique peut donc être mis en défaut. Sa réalisation impose également des contraintes (hospitalisation, précautions préalables à sa réalisation, coût) et présente un risque de complications (notamment hémorragiques), qui entraîne une acceptabilité limitée par les malades et les médecins non spécialistes.**

### **4.3. Quels tests ou scores composites associant des paramètres biologiques sont utilisables pour le diagnostic de cirrhose ?**

Depuis quelques années, plusieurs techniques non invasives d'évaluation de la fibrose ont été développées. Leur but est de pouvoir établir une corrélation avec le stade de la fibrose et parfois celui de l'activité nécrotico-inflammatoire sans avoir recours à la biopsie hépatique. Les avantages principaux de ces tests sont que le prélèvement sanguin est toujours réalisable et qu'un grand nombre de ces paramètres peuvent être dosés dans la plupart des laboratoires de biologie de routine. Leurs inconvénients principaux résident dans 1) l'éventuelle variabilité interlaboratoire, 2) les limites d'interprétation des résultats, notamment liés à une perturbation du paramètre, indépendante de la maladie hépatique.

Ce paragraphe abordera successivement :

- des scores composites de tests biologiques usuels ;
- un test et des scores non usuels accessibles en routine ;
- des dosages spécifiques ;
- des scores composites comprenant des dosages spécifiques ;
- des tests fonctionnels.

La définition du mot « score » utilisé dans ce document est la combinaison de plusieurs dosages. L'encadré 3 récapitule l'ensemble des tests et scores composites existants ayant fait l'objet d'une évaluation pour le diagnostic de cirrhose.

**Encadré 3. Tests et scores composites existants ayant fait l'objet d'une évaluation pour le diagnostic de cirrhose.**

Scores composites de tests biologiques usuels
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rapport ASAT/ALAT</li> <li>• âge et numération des plaquettes</li> <li>• numération des plaquettes et rapport ASAT/ALAT (ou index de Pohl)</li> <li>• numération des plaquettes, INR, rapport ASAT/ALAT</li> <li>• âge, numération des plaquettes, rapport ASAT/ALAT, INR et critères cliniques</li> <li>• score APRI</li> <li>• score de Forns</li> <li>• score GUCI</li> <li>• index de Bonacini (ou CDS)</li> <li>• rapport globulines/albumine seul ou en association avec la numération plaquettaire et/ou rapport ASAT/ALAT</li> <li>• association de la numération plaquettaire, angiomes, ASAT et sexe</li> <li>• fib-4</li> <li>• score MDA</li> </ul>
Tests et scores non usuels accessibles en routine
<ul style="list-style-type: none"> <li>• acide hyaluronique</li> <li>• Hépascore</li> <li>• FibroMètre®</li> <li>• Fibrotest®</li> <li>• association glycocirrhohotest et Fibrotest®</li> <li>• association Fibrotest®, numération plaquettaire et TP</li> <li>• Fibrotest® et APRI</li> <li>• score PGA</li> <li>• score PGAA</li> </ul>
Dosages spécifiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• collagène I</li> <li>• TGF-β</li> <li>• PIIP</li> <li>• laminine</li> <li>• collagène IV</li> <li>• TIMP-1</li> <li>• YKL-40</li> </ul>
Scores composites comprenant des dosages spécifiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• score de Fortunato</li> <li>• PGA et PIIP</li> <li>• PIIP et MMP-1</li> <li>• TIMP-1 et collagène IV</li> <li>• score ELF</li> <li>• fibrospect II</li> </ul>
Tests fonctionnels
<ul style="list-style-type: none"> <li>• glycocirrhohotest</li> <li>• tests de protéomiques</li> <li>• tests respiratoires</li> </ul>

**► Quels scores composites de tests biologiques usuels utiliser pour le diagnostic de cirrhose**

Le dosage de ces marqueurs est réalisable dans tous les laboratoires de routine.

Rapport ASAT/ALAT

De nombreuses études, rétrospectives pour la plupart, ont évalué ce rapport dans le diagnostic de la cirrhose (47,53,55-57,59,60,124-129) (cf. Annexe 5 - Tableau 5.a). Seules 3 études (61,62,130) ont été sélectionnées pour leurs critères méthodologiques corrects (cf. Tableau 2). Les autres études n'ont pas été retenues car elles présentaient des biais dans le recrutement des patients (non consécutifs, prévalence élevée de cirrhotiques ou non précisée, recrutement de patients transplantés) et dans la qualité du test de référence utilisé, à savoir la PBH (taille non précisée ou insuffisante ; délai entre test évalué et réalisation de la PBH non précisé).

La revue de la littérature d'Afdhal et Nunes (50) indiquait que la valeur diagnostique du rapport ASAT/ALAT était de 97 % dans les pathologies virales mais de 65 % dans la maladie alcoolique du foie (MAF).

Tableau 2. Évaluation du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
Iacobellis et al., 2005 (61)	1 252 dont 6,2 % cirrhotiques	Comparaison de différents tests dans le diagnostic de cirrhose (ASAT/ALAT, Fibrotest®, YKL-40)	HCC à transaminases élevées	26	87	83	33	VD = 76 LR+ = 2,8 LR- = 0,84	-étude rétrospective -patients consécutifs -comparaison à la PBH interprétée par le score de Scheuer -consommation d'alcool < 50 g/j -seuil ≥ 1 -PBH de plus de 5 espaces portes -test et PBH le même jour
de Lédinghen et al., 2006 (62)	72 patients dont 23,6 % cirrhotiques ayant eu une PBH et un Fibroscan® le même jour	Analyser la performance diagnostique du Fibrotest® chez les co-infectés VHC-VIH	VHC-VIH sans hépatopathie compliquée	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,45	-étude prospective -patients consécutifs -biopsies de 20 mm (7-48) et de plus de 10 espaces portes, lues en score Métavir, avec concordance inter-observateur sur le score de fibrose chez 45/72 (K = 0,84) -AUROC = 0,97 avec seuil à 11,8 kPa -seuil > 1 -nature de l'opérateur et repérage échographique : NP -conclusion : Fibroscan® meilleur que les plaquettes, ASAT/ALAT, APRI et fib-4
Borroni et al., 2006 (130)	228 patients dont 13,2 % cirrhotiques (et 35,5 % pré-cirrhotiques), tous asymptomatiques	Analyse des performances diagnostiques des scores âge/plaquettes, score CDS, APRI, index de Pohl et ASAT/ALAT, ainsi que de la combinaison A (combinaison de tous les tests) et B (combinaison d'au moins 2 tests)	HCC	30 37 avec A 73 avec B	97 98 avec A 83 avec B	90 91 avec A 95 avec B	57 79 avec A 39 avec B	AUROC = 0,76	-patients consécutifs -étude rétrospective -technique de référence : biopsie hépatique interprétée avec le score de Knodell -taille de la PBH ≥ 2 cm -seuils donnés dans la littérature pour les différents tests dans les articles <i>princeps</i> (1 pour ASAT/ALAT) -intervalle entre le test et la biopsie < 3 mois

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; HCC : hépatite chronique C ; LR : *likelihood ratio* ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; NP : non précisé ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; CDS : *Cirrhosis Discriminant Score*.

**Conclusion** : les performances diagnostiques du rapport ASAT/ALAT sont trop faibles (en particulier sensibilité, VPP, VD, AUROC) et sont variables selon les études, posant la question de la reproductibilité du score.

Association âge et numération des plaquettes

Trois études évaluant l'association âge et numération des plaquettes ont été identifiées.

Seule une étude (130) répond aux critères méthodologiques prédéfinis (cf. Tableau 3).

Les 2 autres études (52,57) n'ont pas été retenues par manque de données en termes de sensibilité, spécificité, VPP et VPN et par manque de renseignements concernant les conditions de réalisation du test de référence (cf. Annexe 5 – Tableau 5.b).

Tableau 3. Évaluation de l'âge et de la numération des plaquettes pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Borroni et al., 2006 (130)</b>	228 patients dont 13,2 % cirrhotiques (et 35,5 % pré-cirrhotiques), tous asymptomatiques	Analyse des performances diagnostiques des scores âge/plaquettes, score CDS, APRI, index de Pohl (*) et ASAT/ALAT, ainsi que de la combinaison A (combinaison de tous les tests) et B (combinaison d'au moins 2 tests)	HCC	67	87	95	46	AUROC = 0,88	-patients consécutifs -étude rétrospective -technique de référence : biopsie hépatique interprétée avec le score de Knodell -taille de la PBH $\geq$ 2 cm -seuils donnés dans la littérature pour les différents tests dans les articles <i>princeps</i> (6 pour le score âge/plaquettes) -intervalle entre le test et la biopsie < 3 mois
				37 avec A	98 avec A	91 avec A	79 avec A		
				73 avec B	83 avec B	95 avec B	39 avec B		

(\*) Numération des plaquettes et rapport ASAT/ALAT

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; HCC : hépatite chronique C ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; CDS : *Cirrhosis Discriminant Score* ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

Association numération des plaquettes et rapport ASAT/ALAT (ou index de Pohl)

Parmi les 5 études identifiées évaluant l'association numération plaquettaire et rapport ASAT/ALAT, 3 études (53,55,56) n'ont pas été retenues (cf. Annexe 5 – Tableau 5.c), et 2 (61,130) répondaient aux critères méthodologiques arrêtés (cf. tableau 4.), mais les performances diagnostiques obtenues ne sont pas satisfaisantes.

Tableau 4. Évaluation de la combinaison numération plaquettaire et rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Iacobellis et al., 2005 (61)</b>	1 252 dont 6,2 % cirrhotiques	Comparaison de différents tests (plaquettes, YKL-40, Fibrotest®, ASAT/ALAT)	HCC à transaminases élevées	28,9 et 3,2	95,4 et 96,2	97 et 95,5	38,6 et 33,8	VD = 92,9 et 90,7 % LR+ = 6,2 et 7,9 LR- = 0,74 et 0,72	-étude rétrospective -patients consécutifs -biopsie interprétée avec le score de Scheuer -consommation d'alcool < 50 g/j -seuil à 140 000 et 150 000/mm <sup>3</sup> pour les plaquettes et 1 pour ASAT/ALAT -PBH de plus de 5 espaces portes -test et PBH le même jour
<b>Borroni et al., 2006, (130)</b>	228 patients dont 13,2 % cirrhotiques (et 35,5 % pré-cirrhotiques) tous asymptomatiques	-Analyse des performances diagnostiques des scores âge/plaquettes, score CDS, APRI, index de Pohl et ASAT/ALAT, ainsi que de la combinaison A (combinaison de tous les tests) et B (combinaison d'au moins 2 tests)	HCC	27  37 avec A  73 avec B	99  98 avec A  83 avec B	90  91 avec A  95 avec B	89  79 avec A  39 avec B		-patients consécutifs -étude rétrospective -technique de référence : biopsie hépatique interprétée avec le score de Knodell -taille de la PBH ≥ 2 cm -seuils donnés dans la littérature pour les différents tests dans les articles <i>princeps</i> (1 pour l'index de Pohl) -intervalle entre le test et la biopsie < 3 mois

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; HCC : hépatite chronique C ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; CDS : Cirrhosis Discriminant Score ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; LR : *likelihood ratio*.

Numération des plaquettes, de l'*International Normalized Ratio* (INR) et du rapport ASAT/ALAT

Deux études ont évalué ce score pour le diagnostic de cirrhose (56,57).

Lok *et al.* (56) utilisent ces variables de la façon suivante :

*probabilité de cirrhose* =  $\exp(\log \text{odds}) / 1 + \exp(\log \text{odds})$

- avec  $\log(\text{odds}) = [-5,56 - 0,0089 \times \text{numération des plaquettes (10}^3/\text{mm}^3)] + (1,26 \times \text{ASAT/ALAT}) + (5,27 \times \text{INR})$

- Lackner *et al.* (57) définissent un score de 0 à 11 à partir des différentes valeurs de ces variables.

Ces 2 études (56,57) n'ont pas été retenues selon les critères méthodologiques prédéfinis (cf. Annexe 5 – Tableau 5.h).

Les limites de ce modèle arithmétique sont sa complexité et la possibilité d'un biais de recrutement puisqu'il a été construit à partir de patients de la cohorte HALT-C (incluant 38 % de patients cirrhotiques, ce qui représente un pourcentage de cirrhoses élevé).

De plus, l'utilisation de l'INR n'a pas été validée en dehors des patients traités par antivitamines K.

Ce modèle arithmétique n'est donc pas validé pour le diagnostic de cirrhose.

Association âge, numération plaquettaire, rapport ASAT/ALAT, INR et critères cliniques

Une récente étude (131) évalue un score calculé à partir de l'âge  $\geq 40$  ans, de la numération des plaquettes  $\leq 1\ 000\ 000\ \text{mm}^3$ , du rapport ASAT/ALAT  $\geq 1$ , de l'INR  $\geq 1,1$ , d'une hypertrophie du lobe caudé, d'une atrophie du foie droit et de splénomégalie (cf. Annexe 5 – Tableau 5.l).

Ce test simple évalué pour le diagnostic de cirrhose au cours de l'HCC présente des performances diagnostiques intéressantes. Cependant, il utilise l'INR qui n'est pas validé en dehors de patients traités par anticoagulants. Il ne peut donc pas être retenu.

Score APRI

Sa formule est la suivante :  $[\text{ASAT(en ULN)}/\text{numération des plaquettes}(10^9/\text{l})] \times 100$ .

Dans l'article *princeps* de Wai *et al.* (132), présenté en annexe 5 – Tableau 5.d, en dehors du score APRI, 2 formules plus complexes ont été étudiées :

- formule 1 =  $2,318 + 0,247 \log(\text{ASAT en ULN}) - 0,375 \log(\text{numération des plaquettes}(10^9/\text{l}))$  pour le diagnostic de fibrose étendue
- formule 2 =  $2,411 + 0,1 \log(\text{ASAT en ULN}) - 0,436 \log(\text{numération des plaquettes}(10^9/\text{l}))$  pour le diagnostic de cirrhose

Les auteurs classaient de façon exacte 81 % des patients en patients cirrhotiques et non cirrhotiques avec les seuils de 1 et 2.

Douze études évaluant ce score ont été identifiées. Parmi celles-ci, 5 ont été retenues pour leurs critères méthodologiques corrects (61,62,130,133,134) (cf. Tableau 5). Les 7 autres ne remplissaient pas les critères prédéfinis (47,48,54,56,57,60,135) (cf. Annexe 5 – Tableau 5.d).

Tableau 5. Évaluation du score APRI pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Castéra et al., 2005 (133)</b>	183 dont 46 cirrhotiques	Comparer les performances diagnostiques du Fibroscan®, du Fibrotest® et du score APRI, en combinant les techniques par 3 ou par 2	HCC	NP	NP	NP	NP	- AUROC = 0,83	-étude prospective -patients consécutifs -10 patients exclus sur les 193 initiaux en raison de l'échec du Fibroscan® -PBH : interprétées avec le score Métavir ; taille de 17 mm en médiane et 2 fragments prélevés - reproductibilité de la PBH entre 2 observateurs = 0,63 - nature de l'opérateur : NP - pas de repérage échographique
<b>de Lédighen et al., 2006 (62)</b>	72 dont 23,6 % cirrhotiques	Performances diagnostiques du Fibroscan®, du Fibrotest®, du fib-4, de l'APRI et de la numération des plaquettes	Co-infection VHC-VIH sans hépatopathie compliquée	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,76	-étude prospective -patients consécutifs -PBH de 20 mm (7-48) et de plus de 10 espaces portes effectuée le même jour que le Fibroscan®, interprétée avec le score Métavir -concordance interobservateur sur le score de fibrose chez 45/72 (K = 0,84) -nature de l'opérateur et repérage échographique : NP

Tableau 5 (suite). Évaluation du score APRI pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Iacobellis et al., 2005 (61)</b>	1 252 dont 6,2 % cirrhotiques	Comparaison de différents tests (numération des plaquettes, YKL-40, Fibrotest®, rapport ASAT/ALAT)	HCC à transaminases élevées	65,8	89,8	97,6	29,8	VD = 88,4 % LR+ = 6,4 LR- = 0,38	-étude rétrospective -patients consécutifs -seuil APRI à 2 -biopsie interprétée par le score de Scheuer -consommation d'alcool < 50 g/j -PBH de plus de 5 espaces portes -test et PBH le même jour
<b>Borroni et al., 2006, (130)</b>	228 patients dont 13,2 % cirrhotiques (et 35,5 % pré-cirrhotiques) tous asymptomatiques	-Analyse des performances diagnostiques des scores âge/plaquettes, score CDS, APRI, index de Pohl et ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose, ainsi que de la combinaison A (combinaison de tous les tests) et B (combinaison d'au moins 2 tests)	HCC	43	94	92	54	AUROC = 0,86	-patients consécutifs -étude rétrospective -technique de référence : biopsie hépatique interprétée avec le score de Knodell -taille de la PBH $\geq$ 2 cm -seuils donnés dans la littérature pour les différents tests dans les articles <i>princeps</i> (2 pour l'APRI) -intervalle entre le test et la biopsie < 3 mois
				37 avec A	98 avec A	91 avec A	79 avec A		
				73 avec B	83 avec B	95 avec B	39 avec B		

Tableau 5 (suite). Évaluation du score APRI pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Halfon et al., (134) (*)</b>	356 patients dont 11 % F3 et 4 % F4, sans aucune forme décompensée	Analyser les performances diagnostiques des tests suivants : Fibrotest®, Fibromètre®, hépascore, APRI	HCC (virémie positive) sans traitement anti-fibrosant depuis au moins 6 mois	100	83	100	18	-pas de différence de performance entre les différents tests  LR+ = 5,81 LR- = 0,00 VD = 83 AUROC = 0,92	-étude rétrospective, multicentrique -patients consécutifs : NP -technique de référence : biopsie hépatique interprétée à l'aide du score Métavir ; lue par 2 anatomopathologistes indépendants, avec 39 à 44 % de discordance selon les centres (relecture par un 3 <sup>e</sup> ) ; longueur de la PBH > 15 mm et 22 ± 7 mm en moyenne -délai entre le test et la biopsie : 1 semaine ; date de la PBH médiane le 15 janvier 2003 dans la population globale et médiane le 8 avril 1999 pour une partie de la population (158 patients) - tests réalisés sur prélèvements frais ou congelés -valeur-seuil pour l'APRI : 0,83

(\*) Article accepté mais non publié à la date de diffusion de ce rapport.

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; HCC : hépatite chronique C ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; CDS : Cirrhosis Discriminant Score ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; LR : likelihood ratio ; NP : non précisé.

Globalement, les résultats de l'étude de Le Calvez *et al.* (135) confirment ceux de l'étude *princeps*. Les écarts observés peuvent s'expliquer par la différence des scores histologiques étudiés et la différence de population étudiée (en termes de pourcentage de Caucasiens, de patients à transaminases normales et de leur caractère naïf ou non).

En conclusion, les performances diagnostiques du score APRI dans les études retenues sont satisfaisantes mais non reproductibles (courbes AUROC très différentes selon les études), et les seuils utilisés sont très variables d'une étude à l'autre.

#### Score de Forns

Sa formule est la suivante :  $7,811 - 3,131 \ln(\text{numération des plaquettes en } 10^9/l) + 0,781 \ln(\text{GGTen U/l}) + 3,467 \ln(\text{âge}) - 0,014(\text{cholestérol total en mg/dl})$

Ce score a été mis au point par Forns *et al.* (136) à partir de 476 patients ayant une hépatite C chronique, biopsiés de façon consécutive (351 dans le 1<sup>er</sup> groupe et 125 dans le groupe de validation) et parmi lesquels 15 % présentaient un score de fibrose à 3 ou 4 ; dans cette étude *princeps*, le but était de différencier les patients F0/F1 et F2/F4, et non de diagnostiquer la cirrhose.

Il a ensuite été comparé au Fibrotest® dans une 2<sup>e</sup> série de 249 patients conduite par Thabut *et al.*, mais toujours dans le même objectif (137).

Il a aussi été analysé dans une 3<sup>e</sup> étude par Patel *et al.* (138) avec le même objectif dans une population de 110 patients.

Les études de Nunes *et al.* et Macías *et al.* (54,60) ont utilisé ce score pour le diagnostic de cirrhose, mais les données sont incomplètes. Ces études n'ont pas été retenues selon les critères méthodologiques prédéfinis (cf. Annexe 5 – Tableau 5.e).

Il n'y a donc pas d'évaluation de la valeur diagnostique de ce test pour le diagnostic de cirrhose.

Ce test présente les limites suivantes :

- l'influence possible du génotype par le biais de la cholestérolémie (plus faible en cas de génotype 3 du VHC et, par ailleurs, influençable par des traitements hypocholestérolémiants) ;
- l'absence de standardisation de la numération plaquettaire et de rapport linéaire entre le score histologique de fibrose et la valeur du score de Forns.

En conclusion, le score de Forns n'est pas validé pour le diagnostic de cirrhose.

#### Score GUCI

Sa formule est la suivante :  $(\text{ASAT en « fois la limite supérieure de la normale » } \times \text{TP} - \text{INR} \times 100) / \text{numération des plaquettes } (10^9/l)$

Seule une étude évaluant ce score pour le diagnostic de cirrhose a été identifiée (48), mais elle n'a pas été retenue selon les critères méthodologiques prédéfinis (cf. Annexe 5 – Tableau 5.f).

Les résultats obtenus pour la VPP et la sensibilité sont trop faibles.

En conclusion, le score GUCI ne peut être validé par cette seule étude.

#### Index de Bonacini

Encore appelé CDS (*Cirrhosis Discriminant Score*), l'index de Bonacini utilise le TP, la numération des plaquettes et le rapport ASAT/ALAT en établissant un score de 0 à 11 avec une sensibilité de 46 % et une spécificité de 98 % (128).

Sur les 4 études identifiées, une seule (130) répondait aux critères méthodologiques prédéfinis (cf. tableau 6.). Les 3 autres (56,60,128), par manque de données en termes de sensibilité, spécificité, VPP ou VPN, n'ont pas été retenues (cf. Annexe 5 – Tableau 5.g).

L'index de Bonacini ne peut donc pas être validé.

Rapport globulinémie/albuminémie et combinaisons de ce rapport  $\geq 1$  avec

- une numération des plaquettes  $\leq 140\ 000/\text{mm}^3$  ;
- un rapport ASAT/ALAT  $\geq 1$  ;
- une numération des plaquettes  $\leq 140\ 000/\text{mm}^3$  et un rapport ASAT/ALAT  $\geq 1$ .

Deux études évaluant le rapport globulinémie/albuminémie et ces 3 combinaisons pour le diagnostic de cirrhose ont été identifiées. L'une d'elles (55) n'a pas été retenue selon les critères méthodologiques prédéfinis (cf. Annexe 5 – Tableau 5.i). Seule celle de Iacobellis *et al.* (61) correspondait à ces critères. Les données de cette étude sont présentées dans le tableau 7 en fonction de la combinaison évaluée.

Quelles que soient les combinaisons évaluées, les résultats de sensibilité et de VPP obtenus sont trop faibles.

Cette seule étude ne permet donc pas de valider ces combinaisons pour le diagnostic de cirrhose.

Tableau 6. Évaluation du score CDS ou index de Bonacini pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Borroni et al., 2006 (130)</b>	228 patients dont 13,2 % cirrhotiques (et 35,5 % pré-cirrhotiques), tous asymptomatiques	Analyse des performances diagnostiques des scores âge/plaquettes, score CDS, APRI, index de Pohl et ASAT/ALAT, ainsi que de la combinaison A (combinaison de tous les tests) et B (combinaison d'au moins 2 tests)	HCC	17	100	89	100	AUROC = 0,83	-patients consécutifs -étude rétrospective -technique de référence : biopsie hépatique interprétée avec le score de Knodell -taille de la PBH $\geq$ 2 cm -seuils donnés dans la littérature pour les différents tests dans les articles <i>princeps</i> (7 pour le CDS) -intervalle entre le test et la biopsie < 3 mois
				37 avec A	98 avec A	91 avec A	79 avec A		
				73 avec B	83 avec B	95 avec B	39 avec B		

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; ASAT : aspartate-amino- transférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; HCC : hépatite chronique C ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; CDS : Cirrhosis Discriminant Score ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

Tableau 7. Évaluation du rapport globulinémie/albuminémie (a) et des combinaisons de ce rapport avec une numération des plaquettes (b), ou avec le rapport ASAT/ALAT (c), ou de ces 3 paramètres (d) pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Iacobellis et al., 2005 (61)</b>	1 252 dont 6,2 % cirrhotiques	Comparaison de différents tests (plaquettes, YKL-40, Fibrotest®, ASAT/ALAT) et (a) = rapport globulinémie /albuminémie (b) = combinaison (a) et numération plaquettaire (c) = combinaison rapport ASAT/ALAT et (a) (d) = combinaison rapport ASAT/ALAT et (b)	HCC à transaminases élevées	(a) 38 (b) 34 (c) 20 (d) 17	(a) 96 (b) 96 (c) 95 (d) 95	(a) 91 (b) 97 (c) 98 (d) 99	(a) 23 (b) 44 (c) 36 (d) 50	(a) VD = 88 % (a) LR+ = 9 (a) LR- = 0,64  (b) VD = 93 % (b) LR+ = 8,1 (b) LR- = 0,68  (c) VD = 95 % (c) LR+ = 3,8 (c) LR- = 0,84  (d) VD = 94 % (d) LR+ = 3,2 (d) LR- = 0,87	- étude rétrospective - patients consécutifs - biopsie interprétée par le score de Scheuer ; fragment de plus de 5 espaces portes ; réalisée le même jour que le test - consommation d'alcool < 50 g/j - seuil à 1 pour (a) - seuil à 140 000/mm <sup>3</sup> pour les plaquettes - seuil à 1 pour le rapport ASAT/ALAT

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanineaminotransférase ; HCC : hépatite chronique C ; LR : *likelihood ratio*.

Score associant la numération des plaquettes (<140 000/mm<sup>3</sup>), la présence d'angiomes, l'ASAT et le sexe  
Une seule étude évaluant ce score pour le diagnostic de cirrhose a été identifiée (139).

Cette étude n'a pas été retenue car les patients recrutés présentaient des cirrhoses compliquées et les conditions de réalisation du test de référence n'ont pas été précisées (cf. Annexe 5 – Tableau 5.j).

Score Fib-4

Sa formule est la suivante :  $[\text{âge (années)} \times \text{ASAT (U/l)}] / [\text{numération des plaquettes/ALAT (U/l)}]^{1/2}$

Deux études évaluant le score Fib-4 pour le diagnostic de cirrhose ont été identifiées (62,140). Elles présentent des critères méthodologiques corrects (cf. tableau 8).

Tableau 8. Évaluation du Fib-4 pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>de Lédinghen et al., 2006 (62)</b>	72 dont 23,6 % cirrhotiques	Performances diagnostiques du Fibroscan®, du Fibrotest®, du Fib-4, de l'APRI et de la numération des plaquettes	Co-infection VHC-VIH sans hépatopathie compliquée	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,73 (0,97 avec <i>cut-off</i> à 11,8 kPa pour le Fibroscan®)	-étude prospective -patients consécutifs -PBH de 20 mm (7-48) et de plus de 10 espaces portes effectuée le même jour que le Fibroscan®, interprétée avec le score Métavir -concordance interobservateur sur le score de fibrose chez 45/72 (K = 0,84) -nature de l'opérateur et repérage échographique : NP
<b>Vallet-Pichard et al., 2006, (140)</b>	919 PBH réalisées chez 848 patients	Performances diagnostiques du Fib-4 pour le diagnostic de cirrhose (F4 en Métavir)	Mono-infectés VHC	NP(*)	NP(*)	NP(*)	NP(*)	AUROC = 0,91	-étude rétrospective -patients consécutifs -taille de la PBH et intervalle entre le prélèvement et le test NP ; interprétée à l'aide du score Métavir

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; NP : non précisé.

La courbe AUROC obtenue dans la population co-infectée VIH-VHC (62) est faible (< 0,8). Dans l'étude concernant la population mono-infectée VHC (140), l'aire sous la courbe est encourageante ; malheureusement, l'article, rédigé sous forme de lettre, ne donne pas assez de précisions quant à la méthodologie et les valeurs de performances diagnostiques en termes de sensibilité, spécificité, VPP et VPN sont manquantes et les seuils non précisés.

Le score Fib-4 ne peut donc pas être validé pour le diagnostic de cirrhose chez ces patients.

#### Score MDA

Sa formule est la suivante :

$$MDA = [0,3 \text{ albuminémie (g/l)} + 0,05 \text{ numération des plaquettes (10}^9\text{/l)}] - [0,014 \text{ PAlc (U/l)} + 6 \times \text{rapport ASAT/ALAT} + 14]$$

Ce score récemment mis au point par Attallah *et al.* pour le diagnostic de cirrhose a été identifié dans une seule étude (141). Celle-ci n'a pas été retenue selon les critères méthodologiques prédéfinis en raison du recrutement biaisé des patients et de la taille de la PBH non précisée (cf. annexe 5 – tableau 5.k).

De plus, comme pour tous les scores intégrant des activités enzymatiques, les valeurs obtenues dépendent des méthodes de dosage employées. La valeur du rapport ASAT/ALAT varie aussi selon que les auteurs ont employé une méthode de dosage avec ou sans phosphate de pyridoxal. Une recommandation internationale concernant la standardisation de ces techniques existe (66,67) (cf. § 3.4 Limites des dosages usuels), mais pas pour le dosage de l'activité de la phosphatase alcaline (dont les résultats peuvent varier du simple au double selon le tampon employé).

Le score MDA devrait être spécifié du point de vue des méthodes employées et à employer afin de transférer les performances en termes de sensibilité et de spécificité vers d'autres laboratoires.

## Recommandations

**Les paramètres sanguins usuels tels que ASAT, ALAT, TP et numération des plaquettes sont utilisés en routine dans le cadre de la prise en charge des maladies du foie et sont inclus dans le bilan initial de suivi recommandé (cf. Encadré 7). Ils ne peuvent constituer isolément des tests fiables pour faire le diagnostic de cirrhose, en raison de performances diagnostiques insuffisantes et de l'absence de définition précise des seuils à utiliser.**

**De plus, les combinaisons de ces paramètres, entre eux ou avec d'autres paramètres cliniques simples, ont été considérées comme possédant une trop faible performance diagnostique pour être recommandées.**

### ► Quels tests ou scores non usuels utiliser pour le diagnostic de cirrhose ?

D'autres tests font appel à des marqueurs sanguins dont le dosage est réalisable par un laboratoire de routine mais ils ne font pas partie du bilan usuel de la prise en charge des maladies du foie.

Il s'agit principalement de l'alpha-2-macroglobuline, de l'apolipoprotéine A1, de l'haptoglobine, de l'acide hyaluronique (AH). Pris isolément, seul le dosage de l'acide hyaluronique a fait l'objet d'évaluation pour le diagnostic de cirrhose. Différents scores composites comprenant des tests biologiques non usuels ont été élaborés et évalués pour le diagnostic de cirrhose : l'Hépascore, le Fibrotest®, le FibroMètre®, les scores PGA et PGAA.

#### Acide hyaluronique

De nombreuses études ont évalué ce marqueur isolément (40,46,54,142-151) (cf. Annexe 6 – Tableau 6.a). Cependant ces études ne répondent pas aux critères méthodologiques prédéfinis.

**Conclusion** : si certaines études montrent des performances diagnostiques intéressantes avec des AUROC > 0,8, ces résultats ne sont pas confirmés par ailleurs dans la littérature (biais possibles quant au recrutement des patients, aux conditions de réalisation du test de référence, choix des seuils, variabilité de circonstances pathologiques).

#### Hépascore

Sa formule est la suivante :  $Hépascore = \frac{y}{1+y}$  qui varie de 0 à 1

où  $y = \exp [-4,185818 - 0,0249 \times \text{âge (années)} + 0,7464 \times \text{sexe (1 si homme et 0 si femme)} + 1,0039 \times \text{A2MG (g/l)} + 0,0302 \times \text{AH (microg/l)} + 0,0691 \times \text{BT (microg/l)} - 0,0012 \times \text{GGT (U/l)}$

Deux études (134,152) évaluant ce score pour le diagnostic de la cirrhose ont été identifiées (cf. tableau 9). Les bonnes performances diagnostiques obtenues – courbes AUROC de 0,94 dans l'étude d'Adams *et al.* (152) et de 0,89 dans celle d'Halfon *et al.* (134) – placent ce score au rang de score prometteur.

Tableau 9. Évaluation de l'Hépascore pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Adams et al., 2005 (152)</b>	- groupe test 117 patients  - groupe de validation : 25 et 34 % F2, 13 et 7 % F3, 6 et 16 % F4	Créer un algorithme à partir de marqueurs sériques pour prédire le score de fibrose	HCC	-67 et 63 % pour F2-4 si score > 0,5, 95 et 88 % pour F3-4 si score < 0,5 et 71 et 71 % pour F4 si score < 0,84 dans le groupe test et le groupe validation, respectivement	-92 et 89 % pour F2-4 si score > 0,5, 81 et 74 % pour F3-4 si score < 0,5 et 84 et 89 % pour F4 si score < 0,84 dans le groupe test et le groupe validation, respectivement	NP	NP	-AUROC = 0,85 et 0,82 pour le diagnostic F2-4, 0,96 et 0,903 pour le diagnostic F3-4, 0,94 et 0,891 pour le diagnostic F4 grâce à Hépascore dans le groupe test et dans le groupe validation, respectivement -concordance interobservateur pour le score de fibrose en général = 0,56 et pour le diagnostic histologique de F2-4 = 0,72	-étude prospective -patients consécutifs : NP -délai entre la PBH et le test < 1 jour -taille de la PBH > 5 espaces portes et 9 en médiane (13 mm)

Tableau 9 (suite). Évaluation de l'Hépascore pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Halfon <i>et al.</i>, (134) (*)</b>	356 patients dont 4 % F0, 55 % F1, 26 % F2, 11 % F3 et 4 % F4, sans aucune forme décompensée	Analyser les performances diagnostiques des tests suivants : Fibrotest®, Fibromètre®, Hépascore, APRI	HCC (virémie positive) sans traitement antifibrosant depuis au moins 6 mois	92	72	100	11	pas de différence de performance entre les différents tests  LR+ : 3,3 LR- : 0,11 VD : 73 AUROC : 0,89	-étude rétrospective, multicentrique -patients consécutifs : NP -technique de référence : biopsie hépatique interprétée à l'aide du score Métavir ; lue par 2 anatomopathologistes indépendants, avec 39 à 44 % de discordances selon les centres (relecture par un 3 <sup>e</sup> ) ; longueur de la PBH > 15 mm et 22 ± 7 mm en moyenne - délai entre le test et la biopsie : 1 semaine ; date de la PBH médiane le 15 janvier 2003 dans la population globale et médiane le 8 avril 1999 pour une partie de la population (158 patients) - tests réalisés sur prélèvement frais ou congelés - valeur-seuil de l'Hépascore : 0,61

(\*) Article accepté mais non publié à la date de diffusion de ce rapport.

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction biopsie-hépatique ; NP : non précisé ; HCC : hépatite chronique C ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; LR : *likelihood ratio*.

#### FibroMètre®

Il combine la numération plaquettaire, le TP, l'activité de l'ASAT, l'A2MG, l'acide hyaluronique, l'urée et l'âge. L'aire de fibrose prédite (dans les hépatites virales) prend en compte en plus la bilirubinémie totale (BT), l'apolipoprotéine A1 et les GGT.

L'étude d'Halfon *et al.* (134) est la seule étude identifiée concernant l'utilisation du FibroMètre® pour le diagnostic de cirrhose (cf. Tableau 10).

Ces données sont très satisfaisantes et demandent à être confirmées. Il faut souligner cependant que le recrutement consécutif ou non des patients n'est pas précisé.

Dans l'étude de Calès *et al.* (153), le but du travail était de différencier les fibroses significatives des fibroses nulles et faibles, et non de diagnostiquer la cirrhose. Elle ne fournit donc aucune donnée sur ce point.

Les performances diagnostiques sont bonnes (courbe AUROC à 0,94) et placent ce score au rang des scores prometteurs (134).

Tableau 10. Évaluation du FibroMètre® pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Halfon et al., (134) (*)</b>	356 patients dont 4 % F0, 55 % F1, 26 % F2, 11 % F3 et 4 % F4, sans aucune forme décompensée	Analyser les performances diagnostiques des tests suivants : Fibrotest®, FibroMètre®, Hépascore, APRI	HCC (virémie positive) sans traitement anti-fibrosant depuis au moins 6 mois	92	87	100	21	pas de différence de performance entre les différents tests  LR+ : 7,2 LR- : 0,09 VD : 87 AUROC : 0,94	-étude rétrospective, multicentrique -patients consécutifs : NP -technique de référence : biopsie hépatique interprétée à l'aide du score Métavir ; lue par 2 anatomopathologistes indépendants, avec 39 à 44 % de discordances selon les centres (relecture par un 3 <sup>e</sup> ) ; longueur de la PBH > 15 mm et 22 ± 7 mm en moyenne -délai entre le test et la biopsie : 1 semaine ; date de la PBH médiane le 15 janvier 2003 dans la population globale et médiane le 8 avril 1999 pour une partie de la population (158 patients) - tests réalisés sur prélèvements frais ou congelés -valeur-seuil du FibroMètre® : 0,88

(\*) Article accepté mais non publié à la date de diffusion de ce rapport.

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction biopsie-hépatique ; NP : non précisé ; HCC : hépatite chronique C ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; LR : likelihood ratio.

#### Le Fibrotest®

Le Fibrotest®-Actitest® est un marqueur sérique non invasif de la fibrose hépatique et de l'activité nécrotico-inflammatoire.

Le Fibrotest® combine 5 marqueurs (A2MG, haptoglobine, apolipoprotéine A1, BT, GGT) avec un ajustement sur le sexe et l'âge. L'Actitest® combine en plus le dosage de l'activité de l'ALAT.

#### Données bibliographiques

L'étude initiale (154) a été conduite chez des patients ayant une hépatite chronique C en déterminant les facteurs indépendamment corrélés à la fibrose histologique puis en combinant ces facteurs dans un score à 5 variables ; 2 autres scores à 6 et 10 variables n'apportaient pas d'avantage supplémentaire par rapport au premier. Il faut souligner que dans les premières études réalisées pour évaluer le Fibrotest® dans l'HCC (154,155), l'objectif premier était de différencier la fibrose significative (2 à 4 en score Métavir) de la fibrose minimale (0 à 1) et non de diagnostiquer la cirrhose (cf. Annexe 6 - tableau 6.b).

La recherche de la littérature sur le Fibrotest®, évalué en tant qu'outil diagnostique de cirrhose, a permis d'identifier 14 études (52,133,134,146,152,154-162) (cf. Tableau 11 et Annexe 6 – Tableau 6.b). Au total, ce score a été analysé chez plus de 4 000 patients. Il a été essentiellement évalué chez des malades atteints d'HCC, puis de manière encore limitée dans d'autres pathologies : HCB (158), MAF (146) et co-infection VIH-VHC (159).

La revue de la littérature publiée par Poynard *et al.* en 2005 (163) précise que, sur 13 études analysées, 9 comparent le Fibrotest® à la PBH (5 en centre unique, 2 en centres indépendants et 2 études multicentriques). L'AUROC entre les différents groupes n'était pas statistiquement différente pour différencier F2-4 et F0-F1.

Les études retenues selon les critères méthodologiques prédéfinis sont décrites dans le tableau 11 (133,134,152,159,161). Les autres n'ont pas été retenues pour les raisons suivantes : manque de données en termes de sensibilité, spécificité, VPP et VPN, ou concernant le test de référence (délai entre le prélèvement et la PBH), diagnostic des stades de fibrose sévère et non de cirrhose, présence de biais de sélection des patients. Ces études sont décrites en annexe (cf. Annexe 6 – Tableau 6.b).

#### Rapport du Cedit

Le Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (Cedit) a émis en juin 2004 un rapport concernant l'utilisation du Fibrotest®-Actitest® au sein de l'assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP) (164) fondé sur l'avis d'experts et la littérature disponible. Sur le plan médical, il conclut que le Fibrotest® conserve une bonne valeur diagnostique potentielle de la fibrose et de la cirrhose hépatique dans l'hépatite C. Tous ces marqueurs se réfèrent à la PBH, méthode de référence qui présente des limites diagnostiques (cf. § 4.2). Il propose de suivre une cohorte de patients évalués par Fibrotest® ou biopsie après randomisation.

- Analyse des discordances entre la PBH et le Fibrotest® selon l'étude de Poynard *et al.* (165)

Dans une série de 537 patients ayant une HCC, les 29 % de discordances entre les résultats de la biopsie du foie et ceux du Fibrotest® ont été analysés :

- 12 % de discordances en ce qui concerne la fibrose ;
- 12 % pour l'activité et 4,5 % pour les 2.

Les FDR indépendants de discordance sont :

- de la fibrose seulement, l'activité ;
- des 2 scores : la stéatose, le sexe masculin et l'âge.

Trente-six patients présentent une discordance pour le diagnostic de cirrhose (6,7 %) dont les auteurs estiment que :

- 18 sont dus à un faux négatif de la biopsie ;
- 3 à un faux positif de la PBH ;

- 3 à un faux positif du Fibrotest® (un syndrome de Gilbert, un cas d'hémolyse et un cas de fibrose hépatique cholestasienne) ;
- 2 faux négatifs du Fibrotest® ;
- 7 à un échec du Fibrotest® et de la PBH et
- 3 sans raison identifiée.

Il faut cependant souligner les points suivants :

- la discordance était parfois attribuée à la PBH quand celle-ci était de « mauvaise qualité » et en l'absence d'échec évident du Fibrotest®, ce qui peut être critiquable et conduire à surestimer les erreurs de la biopsie ;
- il n'existe pas de technique « *goldstandard* » permettant de trancher de façon certaine en cas de discordance entre ces 2 techniques ;
- il n'y a pas eu de suivi des patients, ce qui aurait permis de vérifier l'un ou l'autre des résultats.

#### Limites du Fibrotest®

L'utilisation de ce test est plus difficile dans un contexte de co-infection (VIH, VHB ou VHD) où les données sont encore parcellaires. L'association de plusieurs causes d'hépatopathie (stéatose, toxicité médicamenteuse, lésions vasculaires) est une situation relativement fréquente. De plus, certains traitements peuvent fausser les résultats, en particulier l'atazanavir responsable d'une hyperbilirubinémie, surestimant le résultat.

Une revue de la littérature récente (94) reprenait les principales limites du Fibrotest®, liées aux conditions suivantes : hémolyse, sepsis, maladie de Gilbert, hépatite aiguë, syndrome inflammatoire, cholestase extra-hépatique, atazanavir, valve cardiaque.

Tableau 11. Évaluation du Fibrotest® pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Myers et al., 2003 (159)</b>	130 dont 13 % de cirrhotiques	Performances diagnostiques du Fibrotest® pour le diagnostic de F2-4 et de F4	Co-infection VIH-VHC 341 +/- 237 CD4  charge virale à 3,1 +/- 1,03 log	100	65	100 si seuil à 0,5	30	AUROC = 0,869 ± 0,05	- étude rétrospective, monocentrique - patients non consécutifs - biopsies interprétées par le score Métavir - <u>biais possibles : inclusion des patients ayant une sérothèque disponible, 45 % F2-F4</u> - <u>limites de l'étude : stéatose et lésions médicamenteuses non précisées dans l'article (tous biopsiés pour évaluation de l'HCC)</u>
<b>Halfon et al., 2006 (161)</b>	519 patients dont 46 % F2-4  (dont 15 exclus car PBH ininterprétable)	Validation du Fibrotest® par une équipe indépendante et analyse des discordances	HCC	-73 et 76 % pour le diagnostic de F2-4 et F3-4 respectivement	-72 et 70 % pour le diagnostic de F2-4 et F3-4 respectivement	-76 et 90 % pour le diagnostic de F2-4 et F3-4 respectivement	-69 et 44 % pour le diagnostic de F2-4 et F3-4 respectivement	-AUROC pour le diagnostic de F2-4 à 0,79 et 0,8 pour le diagnostic de F3-4 -AUROC à 0,62 : F0 vs F1, 0,71 : F1 vs F2, 0,64 : F2 vs F3, 0,66 : F3 vs F4, 0,79 : F0 vs F2, 0,81 : F1 vs F3, 0,81 : F2 vs F4, 0,87 : F0 vs F3, 0,82 : F1 vs F4 et 0,94 : F0 vs F4 -18 % de discordances de fibrose de plus de 2 points entre la PBH et le Fibrotest® dont : 5 % dues au Fibrotest®, 4 % à la PBH et 9 % sans raison identifiée	-étude prospective -patients consécutifs -PBH interprétée avec le score Métavir -délai entre test et PBH < 1 jour -taille de la PBH : en médianes, 15 mm (2 à 58), 9 espaces portes (1 à 37) et 1 fragment (1 à 12) -seuils à 0,36 pour le diagnostic de F2-4 et 0,44 pour le diagnostic de F3-4

Tableau 11 (suite). Évaluation du Fibrotest® pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Adams et al., 2005, (152)</b>	117 patients dans le groupe test et 104 dans le groupe validation, répartis respectivement : 19 et 16 % F0, 37 et 27 % F1, 25 et 34 % F2, 13 et 7 % F3, 6 et 16 % F4	Créer un algorithme à partir des marqueurs sériques pour prédire le score de fibrose	HCC	67 et 63 % pour F2-4 si score > 0,5, 95 et 88 % pour F3-4 si score < 0,5 71 et 71 % pour F4 si score < 0,84 dans le groupe test et le groupe validation, respectivement	92 et 89 % pour F2-4 si score > 0,5, 81 et 74 % pour F3-4 si score < 0,5 84 et 89 % pour F4 si score < 0,84 dans le groupe test et le groupe validation, respectivement	NP	NP	-AUROC dans le groupe test et dans le groupe validation, respectivement : 0,739 et 0,82 pour le diagnostic F2-4  0,906 et 0,90 pour le diagnostic F3-4  0,966 et 0,891 pour le diagnostic F4  -concordance interobservateur pour le score de fibrose en général = 0,56 et pour le diagnostic histologique de F2-4 = 0,72	-étude prospective -patients consécutifs : NP -délai entre la PBH et le test < 1 jour -taille de la PBH > 5 EP et 9 EP en médiane (13 mm)
<b>Castéra et al., 2005 (133)</b>	183 dont 46 cirrhotiques  (10 patients exclus sur les 193 initiaux en raison de l'échec du Fibroscan®)	Comparer les performances diagnostiques du Fibroscan®, du Fibrotest®, de l'APRI, et de la combinaison de 2 tests ou 3 tests	HCC	NP	NP	NP	NP	-AUROC = 0,87 -reproductibilité de la PBH entre 2 opérateurs = 0,63	- étude prospective - patients consécutifs - biopsies interprétées avec le score Métavir ; taille de la PBH de 17 mm et prélèvement de 2 fragments en médiane - pas de repérage échographique -nature de l'opérateur : NP

Tableau 11 (suite). Évaluation du Fibrotest® pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Halfon et al., (134) (*)</b>	356 patients dont 4 % F0, 55 % F1, 26 % F2, 11 % F3 et 4 % F4, sans aucune forme décompensée	Analyser les performances diagnostiques des tests suivants : Fibrotest®, FibroMètre®, Hépascore, APRI	HCC (virémie positive) sans traitement antifibrosant depuis au moins 6 mois	85	74	99	11	pas de différence de performance entre les différents tests LR+ : 3,19 LR- : 0,21 VD : 74 AUROC : 0,86	-étude rétrospective, multicentrique - patients consécutifs : NP - technique de référence : biopsie hépatique interprétée à l'aide du score Métavir ; lue par 2 anatomopathologistes indépendants, avec 39 à 44 % de discordances selon les centres (relecture par un 3 <sup>e</sup> ) ; longueur de la PBH > 15 mm et 22 ± 7 mm en moyenne <u>-délai entre le test et la biopsie : 1 semaine ; date de la PBH médiane le 15 janvier 2003 dans la population globale et médiane le 8 avril 1999 pour une partie de la population (158 patients)</u> - tests réalisés sur prélèvements frais ou congelés -valeur-seuil du Fibrotest® : 0,56

(\*) Article accepté mais non publié à la date de diffusion de ce rapport.

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; NP : non précisé ; HCC : hépatite chronique C ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; EP : espace porte.

Analyse des études publiées concernant la reproductibilité du Fibrotest®

Les études concernant la reproductibilité individuelle des tests biochimiques utilisés dans le Fibrotest® n'ont pas été analysées ici. Trois études ont analysé la reproductibilité du Fibrotest® (obtention de l'algorithme) (166-168).

L'étude de Halfon *et al.* (166) avait pour objectif de tester la variabilité interlaboratoire (9 laboratoires) du Fibrotest® et de ses composants, et d'identifier les FDR de cette variabilité ; elle portait sur 24 patients : 79 % VHC, 8 % VIH-VHC et 13 % MAF sévère, avec 27 % de cirrhose en score Métavir.

Les résultats étaient les suivants :

- pas de différence significative entre les laboratoires pour le Fibrotest® si les GGT et ALAT étaient exprimées en U/l et pas en multiple de la normale supérieure ; le seul FDR de variabilité identifié était exprimé en multiple de la normale supérieure : dans ce cas,  $K > 0,5$  seulement dans 0,8 % des cas avec une différence d'un point de fibrose ;
- pas de discordance pour l'Actitest® ; l'utilisation des méthodes standardisées (pyridoxal phosphate pour le dosage des ALAT et technique SZASZ pour celui des GGT) diminue la variabilité de ces dosages.

Les auteurs concluaient que la variabilité était acceptable sans conséquence clinique pour le Fibrotest® (et Actitest®) en utilisant des méthodes standardisées et les résultats en valeur absolue.

Il faut noter que dans cette étude le délai entre la biopsie et le Fibrotest® était assez long, de 2,7 ans +/- 1,4 an.

L'étude de Imbert-Bismut *et al.* (167) poursuivait deux objectifs : 1) analyser la variabilité intra-laboratoire et identifier les intervalles normaux des valeurs du Fibrotest® chez des donneurs de sang (sérothèque conservée à - 80 et - 20°C), 3 mois et 1 an après le premier dosage dans le même laboratoire chez 55 patients hospitalisés et sur 300 dons du sang ; 2) analyser la variabilité intra-patient chez 55 patients dont 5 non cirrhotiques et 50 cirrhotiques (dont 33 MAF, 4 VHB et 13 VHC).

À l'issue de l'étude, le bilan était le suivant :

- pas de différence significative entre le sérum frais et celui conservé à - 80°C mais diminution des ALAT après 3 mois de stockage à - 20°C, ce qui sous-estime l'Actitest®, augmente l'A2MG et diminue la BT : on peut effectuer ce test sur sérothèque après 1 an de conservation à - 80 °C ;
- faible variabilité intra-laboratoire : le coefficient de variabilité de chaque paramètre est acceptable sauf pour les ALAT où il est limite (coefficient de variation (CV) de 5 % pour un CV recommandé à 4,5 %) et l'haptoglobine (5,7 % pour un CV recommandé < 5 %) ; imprécision secondaire du Fibrotest® de 5,3 % et de l'Actitest® de 9,9 % ce qui était inférieur au CV recommandé (imprécision acceptable) ; coefficient de Spearman pour l'Actitest® de 0,77 % avec un  $K$  à 0,44 ;
- faible variabilité intra-patient : pour chaque paramètre et globalement, pas de différence significative entre les résultats de 2 tests effectués à des intervalles de 4 +/- 2 j (coefficient de Spearman proche de 1,  $p > 0,05$ ), la variation des différents paramètres ayant une influence limitée sur le résultat du Fibrotest®-Actitest® à cause de leur expression logarithmique. Le coefficient de concordance entre l'Actitest®, le Fibrotest® et la PBH était de 0,88 lorsqu'il s'agissait de différencier cirrhoses et hépatopathies non cirrhotiques, et 0,83 dans le cadre d'une distinction fibroses faibles F0-1 et fibroses significatives F2-F4.

L'étude de Munteanu *et al.* (168) visait à tester la variabilité du Fibrotest® et de l'Actitest® à jeûn et en postprandial chez 64 patients (29 volontaires sains et 35 hépatites chroniques dont 10 MAF, 6 VHC, 4 VHB, 1 VHC-VIH, 14 autres hépatopathies).

Les résultats étaient les suivants :

- ANOVA :  $p > 0,9$  pour les 6 composants ;
- coefficient de Spearman : 0,87 pour la BT et 0,995 pour les GGT ;
- coefficient de variation : 0,09 pour l'apoLPA1 et 0,14 pour l'A2MG ;
- coefficient de variation : 0,09 pour le Fibrotest® et 0,13 pour l'Actitest® ;

- coefficient de concordance :  $K = 0,91$  pour le Fibrotest® et  $0,8$  pour l'Actitest® ( $p < 0,01$ ).

Les auteurs concluaient qu'il n'y avait pas de variation significative entre les résultats du test réalisé à jeûn et en postprandial.

Le rapport du Cedit (164) concluait en 2004 à une variabilité interlaboratoire, intralaboratoire et intra-patient satisfaisante à condition d'utiliser les techniques recommandées et d'utiliser les résultats des ALAT en valeur absolue et non pas exprimés en multiple de la normale supérieure.

Récapitulatif des seuils utilisés pour le Fibrotest®

Les seuils utilisés dans les différentes études ne sont pas toujours clairement précisés et les résultats sont rendus en fonction de l'échelle établie par les concepteurs de ce test (score de 0 à 1).

Certaines études n'indiquent pas clairement de seuil (62,133,135,152,153,155,157,160,169).

Les seuils disponibles dans les différentes études sont les suivants :

<b>Encadré 4. Seuils utilisés pour le Fibrotest® selon les études</b>				
<b>Auteur</b>	<b>Etiologie</b>	<b>Score Metavir</b>		
		<b>F2</b>	<b>F3</b>	<b>F4</b>
Halfon <i>et al.</i> , 2006 (161)	VHC	0,36	0,44	
Halfon <i>et al.</i> , (134) (*)	VHC			0,56
Myers <i>et al.</i> , 2003 (159)	VIH-VHC	0,2 et 0,6		0,5
Myers <i>et al.</i> , 2003 (52)	VHC	0,2 et 0,7	0,7 ou 0,8	
Imbert-Bismuth <i>et al.</i> , 2001 (154)	VHC	0,2 et 0,6		0,8
Myers <i>et al.</i> , 2003 (158)	VHB	0,2 et 0,6 et 0,8		0,9
Naveau <i>et al.</i> , 2005 (146) (**)	MAF	0,3 et 0,7		0,7
Ratziu et Poynard, 2005 (36) (**)	NASH	0,3 et 0,7		

(\*) article accepté mais non publié à la date de diffusion de ce rapport.

(\*\*) le METAVIR est validé dans les hépatites virales et auto-immunes.

MAF : maladie alcoolique du foie ; NASH : *Non-Alcoholic Steato-Hepatitis*.

**Conclusion sur le Fibrotest® :** les études évaluant le Fibrotest® répondent aux critères de sélection et montrent une bonne performance pour le diagnostic de la cirrhose virale C non traitée et sans comorbidité. Il reste à être validé chez les patients ayant une hépatite B chronique et les patients co-infectés.

### Recommandation

**Le Fibrotest<sup>®</sup> combine 7 paramètres ( $\alpha$ 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, gammaGT, âge et sexe) dont certains ne font pas partie du bilan usuel de la prise en charge des maladies du foie.**

**Le Fibrotest<sup>®</sup> a été évalué dans plusieurs études indépendantes avec des performances diagnostiques comparables. La reproductibilité des résultats est satisfaisante à condition d'utiliser les méthodes standardisées recommandées par le fournisseur. Sur le site du fournisseur, une valeur du score probabiliste supérieure à 0,75 suggère fortement le diagnostic de cirrhose. Ce seuil nécessite d'être confirmé.**

**Actuellement l'utilisation de ce test pour confirmer le diagnostic de cirrhose est validée au cours de l'hépatite chronique C jamais traitée chez l'adulte (grade B). Il convient d'insister sur les 2 points suivants : 1) le laboratoire doit s'assurer des techniques appropriées de dosage et de la qualité de la réalisation et de la conservation des prélèvements, 2) le médecin prescripteur doit respecter les précautions d'interprétation du test (absence de maladie intercurrente, en particulier d'un syndrome inflammatoire, d'une hémolyse, d'un syndrome de Gilbert ou de prise de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperbilirubinémie).**

#### Association glycoCirrhoTest et Fibrotest<sup>®</sup>

Une étude a été identifiée (160) : elle a évalué cette association pour le diagnostic de cirrhose, mais elle n'a pas été retenue en raison du manque de données concernant les conditions de réalisation de la technique de référence (PBH) et du biais de recrutement des patients (cf annexe 6 - tableau 6.c).

#### Association Fibrotest<sup>®</sup>, plaquettes et TP

Une étude évaluant cette association a été identifiée (52), mais qui portait sur le diagnostic de patient au stade de fibrose sévère et non de cirrhose : elle n'a donc pas été retenue (cf annexe 6 - tableau 6.d).

#### Association Fibrotest<sup>®</sup> et APRI

Seule l'étude de Sebastiani *et al.* (170) décrite tableau 12 a analysé cette association chez des patients atteints d'HCC par le biais de différents algorithmes. L'un d'eux évaluait cette association pour le diagnostic de cirrhose.

**Encadré 5. Algorithmes diagnostiques associant Fibrotest® et score APRI d'après Sebastiani et al., 2006 (170).**

**1<sup>er</sup> algorithme : diagnostic de F2-4 avec transaminases élevées**

→ F0-1 (< 0,5) → PBH et traitement selon les résultats

APRI → non déterminé (entre 0,5 et 1,5) → Fibrotest® → F0-1 → PBH

→ F2-4 → traitement

→ F2-4 (≥ 1,5) → traitement

**2<sup>e</sup> algorithme : diagnostic de F2-4 avec transaminases normales**

→ F0-1 (< 0,5) → PBH et traitement selon les résultats

→ F0-1 → Fibrotest® → F2-4 → traitement

APRI → non déterminé → Fibrotest® → F0-1 → PBH et traitement selon les résultats

→ F2-4 → traitement

→ F2-4 (≥ 1,5) → traitement

**3<sup>e</sup> algorithme : diagnostic de cirrhose**

→ F0-1 (< 0,5) → pas de cirrhose

APRI → non déterminé → Fibrotest® → F0-1 → pas de cirrhose

→ F2-3 → PBH

→ F4 → cirrhose

→ F2-4 (≥ 1,5) → Fibrotest® → F0-1 → pas de cirrhose

→ F2-3 → PBH

→ F4 → cirrhose

Des études complémentaires sont nécessaires pour valider cet algorithme.

Tableau 12. Évaluation de l'association Fibrotest® et APRI pour le diagnostic de cirrhose.

144tude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Sebastiani et al., 2006 (170)</b>	190 patients avec une hépatite C chronique et validation chez 100 patients : 6,3 et 9 % de F0, 34,2 et 27 % F1, 35,8 et 32 % F2, 8,4 et 11 % F3, 15,3 et 21 % de F4 respectivement	Mettre au point des algorithmes à partir de scores non invasifs de fibrose pour le diagnostic de fibrose significative (F2-4 en Métavir) et de cirrhose	34 et 28 % de transaminases normales (définies par 3 dosages à 2 mois d'intervalle durant 6 mois)	50 % avec le Fibrotest® avec un seuil à F4, 38,4 % avec l'APRI et un seuil à 2	92,9 % avec le Fibrotest® avec un seuil à F4, 86,7 % avec l'APRI et un seuil à 2	90,59 % avec le Fibrotest® avec un seuil à F4, 86,7 % avec l'APRI et un seuil à 2 -VPN du 3 <sup>e</sup> algorithme à 99,1 et 98,6 % respectivement	57,9 % avec le Fibrotest® avec un seuil à F4, 38,5 % avec l'APRI et un seuil à 2 -VPP du 3 <sup>e</sup> à 78,3 et 58,3 % respectivement	-3 algorithmes à partir du Fibrotest® et de l'APRI : un pour le diagnostic de F2-4 chez les patients avec des transaminases élevées, un pour le diagnostic de F2-4 chez les patients avec des transaminases normales, un pour le diagnostic de cirrhose - pour le diagnostic de cirrhose : VD à 85,9 % et 78,1 % avec le Fibrotest® et l'APRI, respectivement et AUROC à 0,71 et 0,61 - le 3 <sup>e</sup> algorithme évite 63 et 71 % des biopsies dans le groupe test et le groupe validation, respectivement -VD du 3 <sup>e</sup> à 95,5 et 92,7 % respectivement	-patients consécutifs -étude prospective : NP -gold standard : biopsie hépatique interprétée avec le score Métavir (K intra-observateur = 0,9 -taille de la PBH en moyenne de 1,77 +/- 0,31 cm et dans 100 % des cas de plus de 15 mm et 7 espaces portes -prélèvement et PBH le même jour

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; NP : non précisé ; APRI : ASAT to platelets ratio index.

#### Score PGA

Ce score associe le TP, les GGT, la numération des plaquettes et l'apoLPA1. Il varie de 0 à 12 en fonction des variables qui le composent.

Les études identifiées (171-173) ne répondent pas aux critères méthodologiques prédéfinis. Elles présentent des performances diagnostiques peu satisfaisantes (cf. Annexe 6 – Tableau 6.e).

#### Score PGAA

Ce score associe le score PGA et l'A2MG. Il varie de 0 à 16 en fonction des variables qui le composent.

La seule étude identifiée (173) n'a pas été retenue car les patients n'étaient pas recrutés de manière consécutive, la taille de la PBH n'était pas précisée (cf. Annexe 6 – Tableau 6.f).

### Recommandations

**D'autres tests font appel à des paramètres sanguins dont le dosage est réalisable par un laboratoire de routine mais ne font pas partie du bilan usuel de la prise en charge des maladies du foie.**

**Il s'agit principalement de l' $\alpha$ 2-macroglobuline, de l'apolipoprotéine A1, de l'haptoglobine et de l'acide hyaluronique. Ni l'acide hyaluronique isolément, ni les scores composites incluant ces paramètres ne possèdent une performance diagnostique suffisante pour faire le diagnostic de cirrhose.**

**Plusieurs scores composites ont été construits à partir de ces paramètres, incluant éventuellement d'autres variables usuelles en hépatologie. Leurs inconvénients principaux résident dans la variabilité interlaboratoire des résultats et dans les erreurs d'interprétation des résultats, liées notamment à une perturbation indépendante de la maladie hépatique.**

**Outre le Fibrotest<sup>®</sup> validé, d'autres scores composites, élaborés selon les mêmes principes, sont en cours de développement (notamment FibroMètre<sup>®</sup> et Hépascore). Leurs résultats en termes de performances diagnostiques sont très satisfaisants mais préliminaires car pour le diagnostic de cirrhose, ils ne se basent que sur une seule étude pour le FibroMètre<sup>®</sup> et sur deux études pour l'Hépascore. Ces scores ne peuvent donc pas être recommandés aujourd'hui pour le diagnostic de cirrhose dans l'utilisation courante. Des études complémentaires doivent être menées afin de confirmer et étayer ces résultats (précautions d'interprétation, conditions de réalisation, seuils).**

**Il est recommandé de poursuivre la standardisation des déterminations de ces paramètres sanguins, notamment de l'activité des transaminases, de la  $\gamma$ GT, du dosage des protéines (albumine,  $\alpha$ 2-macroglobuline, apolipoprotéine A1, haptoglobine) et de l'acide hyaluronique de manière à améliorer la cohérence interlaboratoire des résultats et à pouvoir utiliser des seuils communs de décision.**

#### ► **Quels marqueurs spécialisés et quels scores composites de ces marqueurs utiliser pour le diagnostic de cirrhose ?**

Les marqueurs sanguins issus des protéines de la matrice extra-cellulaire, dénommés dans ce document comme tests spécialisés, ne peuvent être dosés en routine actuellement. Ils ont été évalués isolément pour le diagnostic de cirrhose, ou en combinaison.

Les études identifiées évaluant ces marqueurs pour le diagnostic de cirrhose n'ont pas été retenues car elles ne répondaient pas aux critères méthodologiques fixés.

Elles présentent des données insuffisantes et/ou des performances diagnostiques insatisfaisantes. Elles sont décrites en annexe VII.

- Collagène I (174) cf. Annexe 7 – Tableau 7.a
- TGF- $\beta$  (40) cf. Annexe 7 – Tableau 7.b

- PIIIP (40,46,54,144,147,150,172) cf. annexe 7 – tableau 7.c
- Laminine (40,175) cf. annexe 7 – tableau 7.d
- Collagène IV (149,150,175) cf. annexe 7 – tableau 7.e
- TIMP-1 (175) cf. annexe 7 – tableau 7.f
- YKL-40 (54,150,176) cf. annexe 7 – tableau 7.g

**Conclusion** : les nombreuses études portant sur le dosage du PIIIP montrent des performances diagnostiques limitées en termes de sensibilité, spécificité, VPP et VPN. Le dosage des autres marqueurs spécialisés listés ci-dessus a fait l'objet de trop peu d'études valides pour être considérés actuellement comme indicateurs de cirrhose satisfaisants. Aucun test spécialisé dosant des marqueurs de la matrice extra-cellulaire ne peut être utilisé isolément pour le diagnostic de cirrhose.

#### Score de Fortunato

À partir des résultats d'une analyse multivariée, le score mis au point est le suivant :  
 $\text{pseudocholinestérase } (\mu\text{kat/l}) \times 0,00011 + \text{fibronectine } (\text{mg/l}) \times 0,039 + \ln \text{ TP } (\%) \times 3,51 + \ln \text{ ALAT } (\mu\text{kat/l}) \times 0,49 - \ln \beta\text{-NAG } (\mu\text{kat/l}) \times 0,51 - \ln \text{ Mn-SOD } (\mu\text{g/l}) \times 1,29 - 9,41$

Une seule étude a été identifiée (177), mais n'a pas été retenue selon les critères méthodologiques prédéfinis (cf. Annexe 7 – Tableau 7.h).

#### PGA et PIIIP

Une seule étude a été identifiée (172), mais n'a pas été retenue selon les critères méthodologiques prédéfinis (cf. Annexe 7 – Tableau 7.i).

#### Association PIIIP et MMP-1

La seule étude (178) évaluant cette combinaison n'a pas été retenue selon les critères méthodologiques prédéfinis. Cette association avait pour but de diagnostiquer la fibrose sévère.

#### TIMP-1 et collagène IV

Une seule étude (175) a été identifiée mais n'a pas été retenue selon les critères méthodologiques prédéfinis (cf. Annexe 7 – Tableau 7.j).

#### Score ELF

Il est calculé à partir du PIIIP (ng/ml), de l'AH (ng/ml), de l'âge et du TIMP-1 (ng/ml) ; sa formule est la suivante :

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

Une seule étude a été identifiée (179) et retenue car elle répond aux critères méthodologiques prédéfinis, mais les résultats concernant la performance diagnostique (sensibilité et spécificité) de ce test ne sont pas satisfaisants (cf. Tableau 13.).

Ce score était le plus discriminant pour la fibrose (évaluée histologiquement en score de Scheuer).

Tableau 13. Évaluation du score ELF pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Rosenberg et al., 2004 (179)</b>	921 patients dont 400 dans le groupe test et 521 dans le groupe validation, dont 11,8 % F4	Développer un score à partir d'un panel optimal de marqueurs sériques de fibrose dans différentes étiologies Marqueurs testés : collagène IV et VI, PIIIP, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, tenascine, laminine, AH	496 HCC, 64 MAF, 61 NAFLD, 61 HCB, 53 CBP ou CSP, 48 récurrences de maladies du foie après transplantation 45 HAI, 32 HCC, 19 crypto-génétiques, 4 HCC et HCB et 138 non identifiées	90,7 pour différencier F0-3 de F4 avec un seuil optimal de 0,025	69,2 pour différencier F0-3 de F4 avec un seuil optimal de 0,025	NP	NP	-AUROC pour les 921 patients : 0,887 pour différencier F0-3 de F4 -corrélation intra-observateur excellente = 0,934 et inter-observateur variable de 0,97 à 0,497	-étude prospective -patients non consécutifs car manque de données chez certains -technique de référence : biopsie hépatique interprétée avec le score de Scheuer et Ishak mais résultats donnés pour le score de fibrose en Scheuer -921 PBH revues 2 fois par le même opérateur et 620 lues par 2 autres observateurs différents -taille de la PBH > 5 espaces portes et 12 mm -prélèvement et PBH le même jour

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; TIMP : inhibiteur de la métalloprotéinase ; MMP : métalloprotéinase ; HAI : hépatite auto-immune ; PIIIP : partie N-terminale du pro-collagène III ; NAFLD : *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; AH : acide hyaluronique ; HCC : hépatite chronique C ; MAF : maladie alcoolique du foie ; HCB : hépatite chronique B.

Fibrospect II® ou score de Patel

Ce score est calculé à partir des dosages de l'AH, du TIMP-1 et de l'A2MG.

Dans les travaux de Patel *et al.* (180), l'objectif était de différencier les patients atteints d'HCC aux stades F0-1 de F2-4 (Métavir), sans données disponibles sur le diagnostic de F4 par rapport aux hépatopathies F0-3 ; cette étude ne sera donc pas détaillée dans ce rapport.

**Conclusion sur les scores composites réalisés à partir de ces marqueurs spécialisés :** les données sont encore insuffisantes pour permettre de retenir l'un de ces tests. Les résultats préliminaires du score ELF sont intéressants mais nécessitent d'être validés par des équipes indépendantes.

### Recommandations

**Le dosage des protéines de la matrice extracellulaire et les scores composites construits à partir de ces dosages (ELF, Fibrospect II®) sont insuffisamment validés pour le diagnostic de cirrhose et doivent faire l'objet d'études complémentaires.**

#### ► Quels tests fonctionnels utiliser pour le diagnostic de cirrhose ?

Ces tests consistent à mesurer certaines fonctions métaboliques hépatiques et ne sont pas effectués en pratique courante.

Glycocirrhote

Ce test est basé sur l'obtention de profils partiels des résidus glucidiques des glycoprotéines en immobilisant ces glycoprotéines sur un support. Elles sont ensuite isolées, désialysées (sialidase), marquées et analysées par électrophorèse capillaire. Le meilleur test est la fonction logarithmique du rapport du 7<sup>e</sup> sur le 8<sup>e</sup> pic de glycoprotéines, soit  $\log(\text{pic}7/\text{pic}8)$ .

L'étude de Callewaert *et al.* (160) est la seule identifiée concernant ce test (cf. Annexe 8 – Tableau 8.a) mais elle n'a pas été retenue en raison du recrutement important de patients cirrhotiques (29 %).

Profils protéiques (techniques dites de « protéomique »)

Ce test est basé sur l'utilisation de la technique SELDI (*Surface-Enhanced Laser desorption/ionization ProteinChip Array*) suivie de la construction d'un modèle statistique ANN (*Artificial Neural Network*) pour mettre en évidence des protéines spécifiques des patients cirrhotiques. Le résultat est donné sous forme d'un score de 0 à 6.

Trois études ont été identifiées (181-183) mais n'ont pas été retenues (cf. Annexe 8 – Tableau 8.b).

L'étude de Yang *et al.* (184) suggère qu'une analyse par HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) des différentes classes de métabolites retrouvés dans le sérum et les urines des patients pourrait différencier les hépatites des cirroses. Elle avait pour but d'identifier les patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) et une cirrhose ; la population était constituée de 50 sujets sains, 27 patients cirrhotiques, 30 patients atteints d'hépatites aiguës et de 48 patients atteints de CHC (sans précision sur l'étiologie de l'hépatopathie). Cependant, l'intérêt de cette étude est limité dans la mesure où elle ne fournit aucune valeur chiffrée de sensibilité, spécificité, VD, VPP, VPN ou AUROC.

Test respiratoire au galactose

L'étude cas-contrôle de Saadeh *et al.* publiée en 2003 (185) a été menée chez 30 patients cirrhotiques (cirrhose histologiquement prouvée) et 23 sujets contrôles. Elle montrait une sensibilité de 93 % et une spécificité de 87 % pour le diagnostic de cirrhose par le test respiratoire au galactose marqué au C13.

Test respiratoire à la méthacétine marquée au C13

Deux études (186,187) ont été identifiées mais n'ont pas été retenues (cf. annexe 8 - tableau 8.c)

#### Autres tests

Les résultats du test respiratoire à l'aminopyrine marquée au C13 chez des patients cirrhotiques atteints d'HCC, d'hépatopathies virales C non cirrhotiques et chez des volontaires sains (respectivement 17, 24 et 19 patients) ont été comparés dans une étude de Giannini *et al.* publiée en 2002 (188). Malgré des résultats intéressants, il n'y avait pas de données disponibles en termes de sensibilité, spécificité, VPN et VPP, ni AUROC.

L'étude de Mion *et al.* de 1999 (189) avait pour but d'évaluer le test respiratoire au galactose marqué chez 50 patients ayant une HCC (dont 14 % de patients cirrhotiques) et 10 sujets sains mais il n'y avait pas de données de sensibilité, spécificité, VPP et VPN.

#### Clairance de l'antipyrine

Jorquera *et al.* (190) rapportent dans une série cas-témoins comprenant 34 patients atteints de cirrhose biliaire primitive (CBP) et 15 patients contrôles (dont 6 cirrhotiques) une diminution significative de la clairance de l'antipyrine aux stades III et IV par rapport au stade I (histologiquement prouvés) et une augmentation de la demi-vie de l'antipyrine dans ces mêmes stades. La clairance de l'antipyrine était corrélée à la bilirubinémie et au score de Mayo. Les auteurs ne donnaient pas de valeurs de sensibilité, spécificité, VPN, VPP, AUROC, VD pour diagnostiquer la cirrhose au cours de la CBP.

#### Test de l'antigène nucléaire de la cellule en phase de prolifération

Cette technique, basée sur le principe de l'immunomarquage de l'antigène nucléaire de la cellule en phase de prolifération comme marqueur de la prolifération hépatocytaire, a fait l'objet d'une étude, en 2002 (191), chez 358 patients ayant une hépatopathie chronique histologiquement prouvée (nature du score histologique non précisée) : 63 % HCC, 27 % HCB, 4 % co-infectés B-C, 6 % co-infectés B-D et 17 % consommant plus de 40 g/j d'alcool. Soixante et un et 3 % de ces patients avaient respectivement une cirrhose et une cirrhose avec carcinome hépatocellulaire. Les résultats ont montré une prolifération significativement plus élevée dans les cirrhotiques et les CHC que dans les hépatopathies non cirrhotiques mais les auteurs n'ont pas précisé les VPP, VPN, VD, sensibilité et spécificité. Les FDR d'une prolifération élevée étaient : le sexe masculin, l'hépatite C chronique, une activité ou une fibrose élevée. Il n'était pas précisé dans l'article si cette étude était ou non prospective et si les patients étaient ou non consécutifs.

**Conclusion sur les tests fonctionnels :** ces tests ne sont pas actuellement validés dans le diagnostic non invasif de cirrhose. En effet, si les premiers résultats de certains sont encourageants (en particulier ceux du glyco-cirrhotest, des techniques de « protéomique »), il reste à confirmer la reproductibilité de ces résultats et l'accessibilité de ces techniques.

#### Recommandations

**Les tests fonctionnels sont insuffisamment validés pour le diagnostic de cirrhose et doivent faire l'objet d'études complémentaires.**

### 4.4. L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)

#### ► Principe

La technique de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore est basée sur la mesure de propagation d'une onde mécanique dans le foie pour estimer son élasticité, ce qui permet d'estimer le stade de fibrose.

#### ► Données bibliographiques

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 12 articles de recherche clinique évaluant cette technologie (62,133,169,192-200) (cf. Tableau 14 et Annexe 9 – Tableau 9.a).

Les études sur cet outil ont été menées essentiellement chez des patients infectés par le VHC (62,133,169,192-194). Une étude a été menée chez des patients co-infectés VHC-VIH (62), 3 autres chez des patients atteints par d'autres hépatopathies telles que CBP, CSP, MAF, NASH (194-196) (cf. tableau 14).

Une publication a été identifiée chez l'enfant (197) (cf. chapitre pédiatrique).

Trois études n'ont pas été retenues (198-200) (cf. annexe 9 - tableau 9.a) pour manque de données concernant la performance diagnostique de cette technique ou pour des raisons de biais de recrutement.

Tableau 14. Évaluation de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Sandrin et al., 2003 (192)</b>	106 dont 91 pour l'efficacité de la mesure (dont 67 interprétables et dont 4 cirrhoses toutes compensées) et 15 pour la reproductibilité	Évaluer les performances diagnostiques de l'élastométrie et la reproductibilité interobservateur, intraobservateur (3 séries de mesures faites par 3 opérateurs différents)	HCC	NP	NP	NP	NP	-AUROC à 0,99 -Coefficient de variation intra- et interopérateur à 3,2 et 3,3 % -Coefficient de corrélation avec le score Métavir de 0,71 % (p<0,0001) -Coefficient de corrélation intra-observateur de 3,2 %	-type d'étude NP - recrutement NP -biopsies de moins d'1 an, interprétées avec le score Métavir, toutes de plus de 10 espaces portes, par 2 observateurs (19 non interprétables) -échec chez 5 patients ayant un surpoids ou un espace intercostal étroit -repérage échographique -opérateur médecin
<b>Ziol et al., 2005 (193)</b>	327 dont 53 PBH ininterprétables et 23 Fibroscan® irréalisaibles, donc 251 interprétables dont 19,5 % cirrhose toutes compensées	Performances diagnostiques du Fibroscan® dans l'hépatite C chronique	HCC dont 13 co-infectés VIH, 5 VHB, 18 ayant une consommation d'alcool supérieure à 60 g/j	84 à 86	94 à 96	96 à 97	76 à 78	-Coefficient de corrélation K de 0,5 (p < 0,0001) entre Fibroscan® et fibrose en Métavir -AUROC = 0,95 à 0,99 (quand PBH plus grande) -K interobservateur à 0,90 - <i>likelihood ratio</i> : 13 à 23,05 -pas d'influence de l'activité ou de la stéatose sur la valeur de LSM	-étude prospective -patients consécutifs -biopsies de 18 mm (13 à 25) interprétées avec le score Métavir par 2 anatomopathologistes -seuil à 14,6 kPa -pas de repérage échographique <i>a priori</i> -nature de l'opérateur non précisée -PBH de moins de 6 mois

Tableau 14 (suite). Évaluation de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Castéra et al., 2005 (133)</b>	183 dont 46 cirrhotiques	Comparer les performances diagnostiques du Fibroscan®, du Fibrotest®, de l'APRI, du Fibrotest® et du Fibroscan®, du Fibroscan® et de l'APRI, de la combinaison des 3 tests	HCC	87	91	81	95	AUROC = 0,95  Reproductibilité de la PBH entre 2 anatomo-pathologistes = 0,63	-étude prospective -patients consécutifs -biopsies interprétées avec le score Métavir -seuil à 12,5 kPa -10 patients exclus sur les 193 initiaux car échec du Fibroscan® (100 % car surpoids) -pas d'explication sur le choix des techniques comparées -repérage échographique et nature de l'opérateur NP -PBH de 17 mm et 2 fragments en médiane -seuil à 12,5 kPa
<b>Ganne-Carrié et al., (194) (*) (**)</b>	1 257 patients dont 1 007 interprétables dont 165 cirrhoses	Performances diagnostiques du Fibroscan® dans diverses étiologies et description des mal classés	493 HCC, 122 HCB, 75 MAF, 47 NASH, 16 hémochromatoses, 16 cholestases, 84 mixtes (dont 75 MAF et VHC) et 154 autres	95 si <i>cut-off</i> à 9,2 globalement (9,4 pour le VHC, 6 pour le VHB, 13,2 pour MAF et NASH)	95 si <i>cut-off</i> à 14,6 globalement (14,6 pour le VHC, 16,9 pour le VHB, 27,7 pour MAF et NASH)	47 si <i>cut-off</i> à 9,2 kPa	99 si <i>cut-off</i> à 9,2 et 74 % si <i>cut-off</i> à 14,6, globalement	-AUROC = 0,95 avec un <i>cut-off</i> de 14,6 kPa pour le diagnostic de F4 (0,96 pour le VHC, 0,90 pour le VHB, 0,96 pour MAF et NASH) -VD = 92 %, optimale pour <i>cut-off</i> à 14,6 (13,6 pour le VHC, 14,3 pour le VHB, 27,7 pour MAF et NASH)	-exclus : 132 PBH et 118 élastométries ininterprétables -étude rétrospective -patients consécutifs -Fibroscan® et PBH en moins de 6 mois -biopsies interprétées avec le score Métavir ou le score de Brunt, toutes plus de 10 mm (moyenne de 18 mm), et relues si discordance avec le Fibroscan® - repérage échographique et nature de l'opérateur NP - <i>cut-off</i> optimal = 14,6 kPa

Tableau 14 (suite). Évaluation de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Corpechot et al., 2006 (195)</b>	77 dont 71 interprétables et dont 4 cirrhoses toutes compensées	Performances diagnostiques du Fibroscan® dans les CBP et les CSP	56 CBP et 21 CSP (CBP définie par PAlc > 1,5 N et PBH compatible ; CSP par PBH et/ou cholangio-IRM compatibles)	75 ( <i>versus</i> 60 avec l'acide hyaluronique)	99 ( <i>versus</i> 80 avec l'acide hyaluronique)	99	75	-coefficient de corrélation entre la fibrose en Métavir et Fibroscan® = 0,59 (S) -entre Ludwig et Fibroscan® = 0,56 (S) de façon globale et en fonction de l'étiologie -AUROC = 0,99 -likelihood ratio = 50,25	-étude prospective multicentrique -patients consécutifs -PBH lues en aveugle par 2 anatomopathologistes (Ludwig et Métavir) -seuil à 18,5 kPa -échec de la biopsie et du Fibroscan® chez 4 et 2 patients, respectivement -taille médiane PBH = 17 mm (8-36), nombre de fragments = 2 - biopsie et Fibroscan® à 2,4 ± 0,5 mois d'intervalle
<b>Foucher et al., 2006 (196)</b>	711 dont 26,8 % cirrhotiques (73,7 % Child A, 15,8 % Child B, 10,5 % Child C)	Performances diagnostiques du Fibroscan® pour le diagnostic de cirrhose	-398 HCC, 43 HCB, 89 MAF, 26 VHC-MAF, 24 VHC-VIH, 26 NASH, 17 hémochromatoses, 13 cholestases, 75 autres	77	97	92	91	-corrélation entre le Fibroscan® et le score de fibrose histologique : r = 0,73 -AUROC = 0,96	-étude prospective -patients consécutifs -biopsies de plus de 10 espaces portes (16,5 mm en moyenne) interprétées avec le score Métavir -seuil optimal à 17,6 kPa -6,2 % exclus car échec du Fibroscan® (IMC élevé chez 31/74) -délai entre le test et la PBH NP

Tableau 14 (suite). Évaluation de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Colletta et al., 2005 (169)</b>	40 dont aucun cirrhotique	Performances diagnostiques du Fibrotest® et du Fibroscan® chez des patients ayant une HCC à transaminases normales	VHC, naïfs biopsiés 2 fois à 78,5 mois d'intervalle en médiane (62-87) avec ALAT < 1,2 N (à plusieurs reprises en 6 mois), score Métavir = 7 F0, 32 F1, 1 F2	NP	NP	NP	NP	-FDR de progression de la fibrose : consommation d'alcool passée > 20 g/j et charge virale > 8 Mcopies/ml -corrélation entre le score de fibrose en Métavir et le Fibroscan® : K = 1 et avec le Fibrotest® (K = -0,041) -concordance entre le score de fibrose en Métavir et en Ishak : K = 0,803	-type d'étude NP -patients consécutifs -délai entre le Fibroscan® et la 2 <sup>e</sup> PBH < 9 mois -biopsies interprétées avec les scores Métavir et Ishak <u>-biais : fibrose faible initialement, aucun IMC &gt; 27</u> -10 consommation plus de 20 g/j d'alcool à la 1 <sup>re</sup> PBH (max 50 g/j) -progression chez 1/3 des patients -2 exclus : ceux ayant augmenté leurs transaminases pendant le suivi ou ayant Ishak initial > 2 -taille de la PBH = 20 ± 3 mm (14-25) et 7 espaces portes (4 à 12) -repérage échographique -nature de l'opérateur non précisée
<b>de Lédinghen et al., 2006 (62)</b>	72 dont 23,6 % de cirrhotiques	Performances diagnostiques du Fibroscan® chez les co-infectés VHC-VIH	VHC-VIH sans hépatopathie compliquée	100 et 88,2 si <i>cut-off</i> à 11,8 et 14,5, respectivement	92,7 et 96,4 si <i>cut-off</i> à 11,8 et 14,5 respectivement	100 et 96,4 si <i>cut-off</i> à 11,8 et 14,5 respectivement	81 et 88,2 si <i>cut-off</i> à 11,8 et 14,5 respectivement	- AUROC du Fibroscan® = 0,97 > celles des plaquettes, du score ASAT/ALAT, de l'APRI (avec <i>cut-off</i> à 2) et du Fib 4 -likelihood ratio positif à 13,8 et négatif à 0, et 24,3 et 0,12 si <i>cut-off</i> à 11,8 et 14,5, respectivement	-étude prospective -patients consécutifs -biopsies de 20 mm (7-48) et de plus de 10 espaces portes interprétées avec le score Métavir -avec concordance inter-observateur sur le score de fibrose chez 45/72 (K = 0,84) - PBH et Fibroscan® le même jour - repérage échographique et nature de l'opérateur NP

(\*) Dans cette étude, 80 patients étaient mal classés dont :

- 45 non cirrhotiques à la PBH avaient une élastométrie  $\geq 14,6$  kPa dont 60 % de F3 et 22 % de fibroses périsinusoïdales légères à marquées ;

- 35 patients cirrhotiques à la PBH avaient un résultat d'élastométrie < 14,6 kPa dont 29 % de cirrhoses macronodulaires et 71 % de cirrhoses peu ou pas actives.

Les auteurs concluaient que les faux négatifs du Fibroscan® sont souvent précirrhotiques à la biopsie et que les faux négatifs sont fréquemment retrouvés dans les cirrhoses macronodulaires ou inactives.

(\*\*) Article accepté mais non encore publié à la date de diffusion de ce rapport.

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction biopsie hépatique ; NP : non précisé ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; HCC : hépatite chronique C ; HCB : hépatite chronique B ; LSM : liver stiffness measurement ; MAF : maladie alcoolique du foie ; NASH : Non Alcoholic Steato-Hepatitis ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; FDR : facteur de risque ; IMC : indice de masse corporelle ; S : significatif ; PAlc : phosphatase alcaline.

**En conclusion :** les résultats de l'élastométrie sont mieux corrélés à l'aire de fibrose qu'au score Métavir. Cela s'explique par le fait que l'élastométrie mesure la quantité de fibrose intra-hépatique sans tenir compte des désordres architecturaux qui sont évalués dans les scores histologiques.

Les arguments cités en faveur de la validité de l'élastométrie sont, d'une part, l'augmentation de l'AUROC après sélection des biopsies de grande taille, et d'autre part, la forte concordance avec le Fibrotest® et la biopsie dans l'étude de Castéra *et al.* (133).

#### ► Le rapport du Cedit

Dans un rapport préliminaire de 2004, le Cedit a listé les avantages suivants de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (201) :

- sa rapidité (5 min) ;
- son caractère non invasif, indolore, ne nécessitant pas d'anesthésie ;
- le caractère limité de ses contre-indications ;
- sa réalisation en ambulatoire ;
- une bonne acceptabilité par le patient ;

et les limites suivantes (201) :

- l'absence de corrélation avec l'activité ;
- l'exploration d'une partie limitée du foie (fragment de 4 cm de long = 1/500 du foie) même si elle est beaucoup plus importante que celle explorée par la biopsie (1/50 000) ;
- le surpoids et l'épaisseur du panicule adipeux en regard du foie.

#### ► Récapitulatif des seuils utilisés en élastométrie

Les seuils étudiés sont différents en fonction des études et des étiologies. Ils ont été récapitulés dans l'encadré ci-dessous lorsqu'ils étaient clairement précisés dans les publications.

<b>Encadré n°6. Récapitulatif des seuils (kPa) utilisés en élastométrie impulsionnelle ultrasonore</b>				
<b>Auteurs</b>	<b>Etiologies</b>	<b>Score Métavir</b>		
		<b>≥ F2</b>	<b>≥ F3</b>	<b>F4</b>
Castéra <i>et al.</i> , 2005 (133)	HCC	7,1	9,5	12,5
Ziol <i>et al.</i> , 2005 (193)	HCC	8,7		14,5
Sandrin <i>et al.</i> , 2003 (192)	HCC	7,6		
Corpechot <i>et al.</i> , 2006 (195) (*)	CSP, CBP	6,7	9,8	18,5
Ganne-Carrié <i>et al.</i> (194) (**)	- population globale - HCC - HCB - consommation alcool - NASH			14,6 14,6 16,9 27,7 27,7
De Ledingham <i>et al.</i> , 2006 (62)	Co-infection VIH-VHC	4,5		11,8 à 14,5

(\*) le Métavir est validé dans les hépatites virales et auto-immunes.

(\*\*) article accepté mais non publié à la date de validation de ce rapport.

HCC : hépatite chronique C ; HCB : hépatite chronique B ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; NASH : *Non Alcoholic Steato-Hepatitis*.

Associations Fibroscan® et Fibrotest® ; Fibroscan® et APRI ; Fibrotest®, Fibroscan® et APRI

L'étude de Castéra *et al.* (133) a évalué ces associations pour le diagnostic de la cirrhose (cf. Tableau 15).

Dans l'étude de Castéra *et al.* (133), l'AUROC du Fibroscan® est supérieure à celle du Fibrotest® pour le diagnostic de cirrhose et équivalente aux associations Fibrotest® et Fibroscan®, Fibroscan® et APRI, et Fibrotest®, Fibroscan® et APRI. Lorsque le Fibrotest® et le Fibroscan® sont en accord sur le diagnostic de cirrhose, celle-ci est confirmée par la biopsie dans 94 % des cas (*versus* 80 % pour le Fibrotest® seul et 90 % pour le Fibroscan® seul).

Un arbre décisionnel est proposé dans cet article par les auteurs à partir de la combinaison de ces 2 tests, suggérant de ne pas réaliser la PBH si les 2 tests concordent (Fibroscan®  $\geq$  9,5 kPa et Fibrotest®  $\geq$  F3) et de la réaliser dans le cas contraire.

Chez ces patients, un score inférieur à F2 au Fibroscan® prédit l'absence de cirrhose dans plus de 80 % des cas et dans plus de 95 % des cas si les 2 tests sont concordants.

Tableau 15. Évaluation de combinaisons Fibroscan® et Fibrotest® ; Fibroscan® et APRI ; Fibrotest®, Fibroscan® et APRI pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Castéra et al., 2005 (133)</b>	183 dont 46 cirrhotiques	Comparer les performances diagnostiques du Fibroscan®, du Fibrotest®, de l'APRI, du Fibrotest® et du Fibroscan®, du Fibroscan® et de l'APRI, de la combinaison des 3 tests	HCC	NP	NP	NP	NP	- AUROC = 0,95 - Reproductibilité de la PBH entre 2 anatomo-pathologistes = 0,63	-étude prospective -patients consécutifs -biopsies interprétées avec le score Métavir -10 patients exclus sur les 193 initiaux car échec du Fibroscan® (100 % car surpoids) -pas d'explication sur le choix des techniques comparées -pas de repérage échographique <i>a priori</i> -nature de l'opérateur non précisée -taille de la PBH = 17 mm et 2 fragments en médiane

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; HCC : hépatite chronique C.

**Conclusions sur le Fibroscan® :** cette technique a été validée au cours de l'hépatite chronique C puisque des études réalisées par plusieurs équipes indépendantes et valides ont montré des résultats comparables. Cette technique est reproductible et relativement accessible. Sa validation est plus discutable dans les autres indications où les études sont moins nombreuses, ne permettant pas de confirmation des résultats, et les patients dispersés dans des études où les étiologies sont diverses sans résultats donnés par étiologie, et donc ne permettant pas de conclure.

### **Recommandations**

**Cette technique est basée sur la mesure par ultrasons de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde mécanique permettant d'estimer un coefficient d'élasticité.**

**Les études, réalisées par plusieurs équipes indépendantes chez des patients atteints d'hépatite chronique C, ont montré des résultats comparables entre eux pour le diagnostic de cirrhose. La méthode est reproductible et accessible à condition de l'acquisition de l'appareillage. Son utilisation est validée au cours de l'hépatite chronique C jamais traitée en respectant les précautions d'utilisation et d'interprétation des résultats (grade B). Dans les études publiées, une valeur supérieure à 13-15 kPa chez l'adulte suggère fortement le diagnostic de cirrhose. Ce seuil nécessite d'être confirmé.**

**Ses principaux inconvénients résident dans l'accessibilité actuellement réduite de la méthode, l'appareil n'étant disponible que dans un petit nombre de centres en France, et dans l'impossibilité technique d'obtenir un résultat fiable en cas d'épaisseur pariétale excessive (obésité) ou d'espace intercostal étroit (comme chez l'enfant) avec l'appareillage actuel.**

## **5. Comment articuler les outils ?**

Le but d'un test utilisant des marqueurs de fibrose pourrait être idéalement de remplacer la biopsie hépatique. Mais comme aucun marqueur ne permet d'obtenir une valeur diagnostique de 100 %, ces marqueurs devraient, dans l'avenir, être utilisés de façon complémentaire à la biopsie, afin de la remplacer partiellement, en fonction des bénéfices et des risques relatifs à cette technique. Celle-ci restera nécessaire chez certains patients :

- soit lorsque le bilan étiologique restera incomplet après des explorations non invasives (cliniques, biologiques, immunologiques ou sérologiques) ;
- soit lorsque les moyens non invasifs d'évaluation de la fibrose ne seront pas satisfaisants (par exemple si les résultats ne concordent pas avec le contexte clinico-biologique et morphologique ou que les différents moyens non invasifs donnent des résultats discordants) ;
- et, dans tous les cas, seulement lorsque le résultat de la biopsie doit influencer la prise en charge thérapeutique ou la surveillance du patient.

Les étiologies dans lesquelles la biopsie hépatique est le plus susceptible de pouvoir être remplacée par les moyens non invasifs de diagnostic de fibrose sont celles qui ont fait l'objet d'études où ces moyens ont été validés : il s'agit principalement de l'hépatite C dans la population générale surtout, puis dans les populations consommant de l'alcool ou co-infectées par le VIH, et à un moindre degré, de l'hépatite chronique B. Plus les études identifiées sont récentes, plus elles prennent en compte un grand nombre d'étiologies différentes.

### **Recommandations**

#### **4<sup>e</sup> étape de la démarche diagnostique : la confirmation du diagnostic**

**Deux situations sont possibles.**

**Première situation : en cas d'hépatite chronique C isolée, jamais traitée et sans comorbidité**

Trois tests ont été considérés comme validés par le groupe de travail pour la confirmation du diagnostic de cirrhose : la PBH, le Fibrotest<sup>®</sup> et l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan<sup>®</sup>).

Le groupe de travail recommande d'utiliser :

- en 1<sup>re</sup> intention, un test non invasif : le Fibrotest<sup>®</sup> (cf. § 4.3) ou le Fibroscan<sup>®</sup> (cf. § 4.4) ;
- en 2<sup>e</sup> intention, le second test non invasif et/ou la PBH (cf. § 4.2).

La répétition de ces tests non invasifs pour évaluer l'évolution des lésions hépatiques n'est pas validée à ce jour, en raison de données insuffisantes.

**Deuxième situation : en dehors de l'hépatite chronique C isolée, jamais traitée et sans comorbidité**

Dans cette deuxième situation, les tests non invasifs ne sont pas encore validés et la PBH est actuellement la seule méthode pour le diagnostic de cirrhose (cf. § 4.2).

Néanmoins, du fait de l'évolution rapide des résultats concernant les méthodes non invasives, il faut souligner l'importance de réévaluer les données disponibles à court terme (1 an à compter de la présente publication).

**5<sup>e</sup> et dernière étape de la démarche diagnostique : confrontation des résultats aux autres éléments du diagnostic**

Quelle que soit l'étiologie, il est indispensable de confronter les résultats obtenus avec l'une des méthodes diagnostiques au contexte épidémiologique, clinique, biologique et morphologique (résultats éventuels d'imagerie ou d'endoscopie) du patient, afin de s'assurer de leur cohérence.

En cas d'incohérence, il est recommandé de réaliser au moins un deuxième test diagnostique.

Si au vu des résultats obtenus, le diagnostic de cirrhose est impossible à affirmer, un avis d'expert en centre de référence d'hépatologie est nécessaire.

## **6. Quel bilan initial de suivi ?**

Le but de ce bilan est de débiter l'évaluation de la sévérité de la cirrhose et de guider le bilan étiologique. La réalisation de ce bilan initial est à la charge du spécialiste.

Le bilan initial chez un patient cirrhotique doit comprendre : un dosage des ASAT, des ALAT, des GGT, des PAlc, de la bilirubinémie, de l'albuminémie, du taux de prothrombine, de l'AFP et la numération formule sanguine et numération plaquettaire.

Les recommandations internationales de Baveno IV (202) stipulent que le diagnostic de cirrhose doit faire l'objet de la recherche :

- 1 de complications d'hypertension portale endoscopique systématiquement réalisée par FOGD ;
- 2 d'un carcinome hépatocellulaire ;
- 3 de signes d'insuffisance hépatique.

Les démarches principales de ces recommandations sont reprises ci-après. Des recommandations HAS<sup>3</sup> sont en cours d'élaboration au moment de la rédaction de ce rapport sur ce thème.

Recherche de complications d'hypertension portale

---

<sup>3</sup> « Prise en charge des complications chez les patients atteints de cirrhose ».

D'après la revue de la littérature de Sgouros *et al.* (203), quelques études ont analysé les performances diagnostiques de l'écho-endoscopie haute pour le diagnostic de varices œsophagiennes avec des sensibilités variant entre 92,3 et 96,4 %, des spécificités entre 94,6 et 95,8 %, des VPP entre 84 et 96 % et des VPN entre 95,8 et 97,5 % ; les performances diagnostiques pour la FOGD étaient respectivement de 57, 100, 100 et 83,2 %.

Les performances diagnostiques d'outils non invasifs comme le Fibrotest® (204) et le Fibroscan® (205) ont été étudiées dans le diagnostic de varices œsophagiennes (cf. Tableaux 16 et 17). Ces résultats restent à confirmer.

#### Recherche d'un carcinome hépato-cellulaire

Elle doit être réalisée dans le 1er bilan de sévérité de la cirrhose : l'examen recommandé est l'échographie en 1<sup>re</sup> intention, au mieux remplacée par une tomodensitométrie ou une IRM mais la place de ces deux derniers examens dans cette indication reste à préciser. Cependant, si l'échographie est incomplète, il est nécessaire d'effectuer une cartographie par IRM (avis d'expert). L'examen morphologique permettra de vérifier l'absence ou la présence de lésions d'hypertension portale, d'ascite et de thrombose porte (206). Le dosage de l'AFP doit être couplé à l'examen morphologique.

#### Recherche de signes d'insuffisance hépatique

En dehors de l'examen clinique, elle est basée sur le dosage de l'albuminémie, du taux de prothrombine (inférieur à 70 %), du facteur V et de la bilirubinémie.

Tableau 16. Analyse des performances diagnostiques du Fibrotest® dans le diagnostic de varices œsophagiennes

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Thabut et al. 2006 (204)</b>	99 patients ayant une cirrhose virale C sans antécédents de ligature ou de sclérose de VO, dont 84 % avec des VO dont 72 % de grade II ou III	Prédire la présence de VO de grade II ou III par la numération des plaquettes, le Fibrotest® et le score de Child Pugh	99 patients dont 44 % Child A, 25 % Child B, 31 % Child C, 30 % ayant de l'ascite  Étiologies : 58 % éthyliques, 35 % virales B ou C, 6 % éthyliques et virales C et 1 % cryptogénétiques	92 avec le Fibrotest® et un seuil à 0,8  100 avec le Fibrotest® et un seuil à 0,75  41 avec le Fibrotest® et un seuil à 0,95	21 avec le Fibrotest® et un seuil à 0,8    89 avec le Fibrotest® et un seuil à 0,95	86 avec le Fibrotest® et un seuil à 0,8  100 avec le Fibrotest® et un seuil à 0,75  31 avec le Fibrotest® et un seuil à 0,95	79 avec le Fibrotest® et un seuil à 0,8    93 avec le Fibrotest® et un seuil à 0,95	-AUROC pour le diagnostic de VO II ou III : avec le Fibrotest® : 0,77, avec les plaquettes : 0,64 et avec le score de Child : 0,68 -AUROC chez les patients n'ayant pas d'antécédents d'hémorragie digestive : avec le Fibrotest® : 0,72, avec les plaquettes : 0,62 et avec le score de Child : 0,58 -LR+ à 1,17 avec le Fibrotest® et un seuil à 0,8 quand le Fibrotest® est < 0,75 et > 0,95, on évite 37 % des FOGD avec une VD à 90 %	-étude rétrospective -patients consécutifs -intervalle de moins de 6 mois entre la FOGD et le test -gold standard : FOGD (varices de grade I, II et III)

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; VO : varice œsophagienne ; LR : *likelihood ratio* ; FOGD : fibroscopie œsogastro-duodénale.

Tableau 17. Analyse des performances diagnostiques du Fibroscan® dans le diagnostic de varices œsophagiennes

Etude	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Kazemi et al., 2006, (205)</b>	175 patients ayant une cirrhose non décompensée, dont 10 exclus en raison d'un échec de l'élastométrie  91 patients sans VO, 27 avec des varices de grade I, 41 de grade II et 6 de grade III	Analyser la relation entre l'élastométrie et l'existence et la taille des VO	Étiologies : 98 hépatites chroniques C et 17 B, 37 MAF, 5 hémochromatoses, 5 NASH, 3 idiopathiques	quel que soit le stade des VO : 92 à 95  pour le diagnostic de VO de grade II ou III : 89 à 91	quel que soit le stade des VO : 39 à 43  pour le diagnostic de VO de grade II ou III : 59 à 60	quel que soit le stade des VO : 85 à 91  pour le diagnostic de VO de grade II ou III : 93 à 95	quel que soit le stade des VO : 55 à 57  pour le diagnostic de VO de grade II ou III : 47 à 48	-AUROC = 0,84 et pour le diagnostic de VO de grade II ou III = 0,83 -46 % des patients ont une élastométrie < 19 kPa -43 % des FOGD sont évitées -Erreurs dans 31 à 32 % des cas pour le diagnostic de VO et 34 à 38 % pour le diagnostic de VO de grade II ou III - <i>likelihood ratio+</i> : 1,49 à 1,66 pour le diagnostic de VO et 2,2 à 2,3 pour le diagnostic de VO de grade II ou III - <i>likelihood ratio-</i> : 0,13 à 0,21 pour le diagnostic de VO et 0,14 à 0,18 pour le diagnostic de VO de grade II ou III	-étude rétrospective -patients consécutifs -technique de référence : FOGD avec classification de la taille des VO du grade I à III -intervalle entre le test et la technique de référence non précisé de façon claire mais bref : quelques jours -seuil utilisé pour la présence de VO : 13,9 et pour la présence de VO de grade II ou III : 19

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; VO : varice œsophagienne ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; FOGD : fibroscopie œso-gastro-duodénale ; MAF : maladie alcoolique du foie ; NASH : *Non Alcoholic Steato-Hepatitis*.

## Recommandations

Il est recommandé de réaliser systématiquement chez les patients atteints de cirrhose, le bilan minimum détaillé dans l'encadré n°7 (en complément de ce qui a été réalisé pour la consultation spécialisée) dans le but d'évaluer la sévérité de la cirrhose et de mettre en place la surveillance ultérieure.

La planification de la surveillance ultérieure est à la charge du spécialiste.

Outre les examens sanguins, ce bilan comprend de façon systématique :

- une endoscopie œso-gastro-duodénale à la recherche de signes d'hypertension portale (varices œso-gastriques, gastropathie) dans le but de mettre en œuvre par exemple un traitement préventif des hémorragies digestives ;
- une échographie couplée au Doppler à la recherche d'anomalies hépatiques et portales et notamment d'un carcinome hépatocellulaire. Il convient d'insister tout particulièrement sur l'importance de la qualité de cet examen, élément fondamental de la surveillance ultérieure. Cet examen doit être réalisé par un opérateur expérimenté dans le domaine de l'imagerie hépatique et informé de l'objectif de l'examen. Celui-ci doit fournir l'ensemble des informations récapitulées dans l'annexe 4.

Encadré 7. Bilan initial de suivi	
Examens biologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilirubine totale et activité des ASAT, ALAT, <math>\gamma</math>GT et PA</li> <li>• TP, albumine</li> <li>• NFS-plaquettes</li> <li>• <math>\alpha</math>foeto-protéine</li> </ul>
Examens morphologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échographie abdominale couplée au Doppler effectuée par un opérateur expérimenté (cf. annexe 4)</li> <li>• Endoscopie œso-gastro-duodénale</li> </ul>

## 7. Comment évaluer la sévérité d'une cirrhose ?

### 7.1. Bilan étiologique complémentaire après le diagnostic d'une cirrhose non compliquée

La démarche étiologique chez l'adulte, recommandée par la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) en 2000 (207), l'*American Gastroenterological Association* (AGA) en 2002 (45) et l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) en 2002 (208), est la suivante.

Devant le diagnostic de cirrhose ou d'autre hépatopathie, le bilan de première intention doit comprendre :

- un interrogatoire afin de rechercher tous les facteurs étiologiques des différentes causes, en particulier la prise d'alcool et le calcul de l'IMC (recherche de comorbidités) ;
- des sérologies virales B et C (et une sérologie VIH quand une de celles-ci est positive ou lorsqu'il existe des facteurs de risque de contamination quel que soit le résultat des sérologies B et C) ;
- les facteurs de risque du syndrome métabolique.

En deuxième intention, des anomalies du bilan martial (ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine, à distance du sevrage en alcool) sont à rechercher ; puis en 3<sup>e</sup> intention, les auto-anticorps, et enfin, en 4<sup>e</sup> intention, les dosages biologiques à la recherche d'une maladie de Wilson, d'un déficit en alpha-1-antitrypsine, et les examens morphologiques à la recherche d'une maladie vasculaire.

Si le bilan étiologique est négatif, une biopsie est à envisager.

Le bilan étiologique a pour but d'apporter des éléments, listés ci-après de manière non limitative, pour ou contre les causes d'hépatopathies suivantes.

► **Hépatopathie éthylique**

D'après les expertises collectives de l'Inserm, 2001 et 2003 (209,210) :

- surconsommation d'alcool estimée à l'interrogatoire du patient et de son entourage ;
- complications extra-hépatiques (par exemple neuropathie périphérique, hypertrophie parotidienne) de la consommation d'alcool ;
- macrocytose ;
- rapport ASAT/ALAT > 1 ;
- augmentation importante des GGT ;
- augmentation des Ig A.

► **Hépatite virale C**

D'après les recommandations Anaes, 2001 (211) :

- facteurs de risque à l'interrogatoire (transfusions avant 1990, toxicomanie par voie intraveineuse ou nasale, interventions chirurgicales lourdes, polymédicalisation, originaire d'un pays d'endémie, acupuncture, tatouages, piercing, soins non sécurisés) ;
- ALAT > ASAT ;
- sérologie positive avec confirmation d'une virémie positive<sup>4</sup>.

► **Hépatite virale B**

D'après les recommandations Anaes, 2001 (211):

- facteurs de risque sanguins ou sexuels à l'interrogatoire (originaire d'une zone d'endémie, antécédents familiaux) ;
- ALAT > ASAT ;
- antigène HBs positif depuis plus de 6 mois.

► **Hépatite virale D**

D'après les recommandations Anaes, 2001 (211):

- facteurs de risque sanguins ou sexuels à l'interrogatoire (originaire d'une zone d'endémie, antécédents familiaux) ;
- ALAT > ASAT ;
- antigène HBs positif depuis plus de 6 mois ;
- sérologie et virémie delta positives.

► **Stéato-hépatite non alcoolique**

D'après les recommandations AGA, 2002 (212):

- syndrome dysmétabolique ;
- insulino-résistance ;
- augmentation de l'IMC (variation de poids récente) ;
- dyslipidémie ;
- diabète en particulier si mal équilibré ;
- rapport ASAT/ALAT > 1.

► **Hémochromatose**

D'après les recommandations HAS, 2005 (100):

- antécédents personnels ou familiaux d'hémochromatose primitive et des pathologies associées (diabète, arthropathies à type de chondrocalcinose, cardiomyopathie, teinte argentée de la peau, insuffisance endocrinienne) ;

---

<sup>4</sup> Selon les recommandations de la *National Academy of Clinical Biochemistry* (207), cette sérologie est à réaliser en 1<sup>re</sup> intention en présence de FDR et seulement en cas de cytolyse hépatique en l'absence de FDR

- cause d'hémochromatose secondaire (principalement, patient polytransfusé dans le cadre d'hémopathies malignes ou chroniques ou d'anémie chronique) ;
- coefficient de saturation de la transferrine  $\geq 45$  % ;
- élévation du fer intra-hépatique avec un rapport fer intra-hépatique/âge  $> 2$ , anomalies génétiques du gène HFE à type d'homozygotie C282Y, voire hétérozygotie composite C282Y/H63D.

#### ► Hépatite auto-immune

D'après les recommandations de l'AASLD, 2002 (208):

- antécédent personnel ou familial de pathologie auto-immune ;
- hypergammaglobulinémie ;
- positivité d'auto-anticorps spécifiques à un titre significatif : anti-muscle lisse dans l'hépatite auto-immune de type I, anti-LKM-1 dans l'hépatite auto-immune de type II, facteurs antinucléaires associés à une cytolyse chronique ;
- antimitochondries associés à une cholestase et à une augmentation des Ig M dans la cirrhose biliaire primitive ;
- recherche d'anticorps anti-nucléaire cytoplasmique (ANCA) dans la cholangite sclérosante primitive associée à une cholestase et des lésions évocatrices à la cholango-IRM, voire à la cholango-pancréatographie endoscopie rétrograde (CPRE).

#### ► Maladie de Wilson

D'après les recommandations de l'AASLD, 2003 (213) :

- antécédent familial (en particulier chez les collatéraux) de maladie de Wilson ;
- association à des troubles neuro-psychiatriques, voire néphrologiques, à un anneau de Kayser-Fleisher (examen ophtalmologique à la lampe à fente), à une hémolyse ;
- augmentation de la cuprurie des 24 heures plus ou moins associée à une diminution de la céruloplasmine, et de la cuprémie ;
- augmentation du cuivre intra-hépatique  $> 250 \mu\text{g/g}$  de foie sec.

#### ► Déficit en alpha-1-antitrypsine

D'après la revue de la littérature de Stoller et Aboussouan, 2005 (214):

- antécédent familial d'hépatopathie et de pneumopathie chronique ;
- antécédent personnel de pneumopathie chronique ;
- électrophorèse des protéines et en cas de doute, dosage de l'alpha-1-antitrypsine.

#### ► Budd-Chiari (à évolution chronique)

D'après la revue de la littérature de Xu et Dang, 2003 (215):

- échographie-Doppler hépatique ;
- antécédents de maladie thrombo-embolique.

**Conclusion** : un diagnostic de cirrhose est une indication pour effectuer le dépistage des lésions d'hypertension portale (principalement par fibroscopie œso-gastro-duodénale à la recherche de varices œso-gastriques), de carcinome hépatocellulaire (par l'échographie et le dosage de l'alpha-fœto-protéine) et d'insuffisance hépatique. Le diagnostic de cirrhose nécessite une prise en charge lourde et chronique. Ce diagnostic permet la prévention primaire de la rupture des varices œsophagiennes, le traitement du carcinome hépatocellulaire à un stade précoce (avec un objectif curatif), et de discuter à temps l'indication de la transplantation hépatique (cf. recommandations HAS<sup>5</sup> en cours d'élaboration au moment de la rédaction de ce rapport).

#### Recommandations

**Ce bilan a pour but de déterminer l'étiologie de la cirrhose afin d'en traiter la cause et d'identifier les comorbidités. Du fait de l'association fréquente de plusieurs causes de cirrhose et de comorbidités, le bilan doit reprendre les circonstances diagnostiques initiales et être complété afin de comprendre :**

---

<sup>5</sup> « Prise en charge des complications chez les patients atteints de cirrhose ».

- un interrogatoire et un examen clinique centrés en particulier sur :
  - la consommation d'alcool, de médicaments ou de substances potentiellement hépatotoxiques,
  - le calcul de l'indice de masse corporelle,
  - la mesure du tour de taille (syndrome métabolique) ;
- un bilan viral :
  - la sérologie virale B (antigène et anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc et si l'antigène HBs est positif recherche de l'ADN viral),
  - la sérologie virale C (anticorps anti-VHC avec recherche de l'ARN viral en cas de présence d'anticorps),
  - la sérologie VIH si la sérologie virale B ou C est positive, ou en cas de facteur de risque de contamination,
  - la sérologie VHD si le patient est porteur chronique de l'antigène HBs ;
- une recherche des facteurs de risque métabolique (recherche d'une anomalie lipidique et glycémique) ;
- une recherche de surcharge en fer (ferritine, coefficient de saturation de la transferrine à distance d'un sevrage éventuel d'alcool).

Si ce bilan étiologique est négatif, une consultation spécialisée (centre de référence pour les causes les plus rares) est recommandée afin de rechercher des causes plus rares (par exemple hépatopathies auto-immunes, maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine, syndrome de Budd-Chiari).

Dans ce cadre, la réalisation d'une PBH contribue également au bilan étiologique et son résultat peut influencer la conduite thérapeutique (identification et traitement de la cause principale de la cirrhose, lutte contre les comorbidités).

## 7.2. Critères de sévérité d'une cirrhose compensée

Différents scores permettent d'évaluer la sévérité de la cirrhose.

### ► Classification de Child Pugh

La sévérité de la cirrhose est basée sur la classification de Child et Turcotte modifiée par Pugh et ses collaborateurs (216,217), détaillée dans l'encadré suivant.

<b>Encadré 8.</b>			
<b>Score de Child Pugh d'après Erlinger et Benhamou, 2002 (217)</b>			
	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>
<b>Encéphalopathie (grade)</b>	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
<b>Ascite</b>	Absente	Minime	Modérée
<b>Bilirubine totale (µmol/l)</b>	< 35	35 à 50	> 50
<b>Albumine (g/l)</b>	> 35	28 à 35	< 28
<b>Taux de prothrombine (%)</b>	> 50	40 à 50	< 40

© 2002 Flammarion Médecine-Sciences

La gravité est croissante avec la valeur du score : entre 5 et 6 points (classe A,) entre 7 et 9 points (classe B) et entre 10 et 15 points (classe C).

En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont en classe A. La cirrhose décompensée correspond à une classe B ou C. Ce score ne prend pas en compte certaines complications de la cirrhose telles que l'hémorragie digestive ou le carcinome hépatocellulaire.

L'avantage de ce score est d'être facile à calculer et reproductible mais il a comme inconvénient de ne pas prendre en compte certaines complications comme le carcinome hépatocellulaire qui est aujourd'hui la première cause de décès au cours de la cirrhose et certaines complications

sévères de l'hypertension portale (hémorragie digestive, hypertension portale endoscopique, syndrome hépato-rénal, complications hépato-pulmonaires, infection d'ascite).

► **Classification MELD**

Le MELD est construit de la façon suivante (218) :  $9,6 \log(\text{créatininémie en mg/dl}) + 3,8 \log(\text{bilirubinémie totale en mg/dl}) + 11,2 \log(\text{INR}) + 6,4^*(0 \text{ si cholestase ou alcool ; } 1 \text{ sinon})$ .

Il présente 2 inconvénients majeurs : 1) il comprend l'INR, non validé en dehors des patients traités par anticoagulants ; 2) il est relativement difficile à calculer au lit du malade. À noter qu'il n'est pas validé pour certaines hépatopathies telles que la cholangite sclérosante primitive (CSP), les hépatopathies liées à la mucoviscidose, les maladies de Wilson et le carcinome hépatocellulaire.

Cette classification est utilisée aux États-Unis mais peu en Europe. Elle remplace le score de Child Pugh pour l'attribution des greffons dans ce pays depuis février 2002, en fonction des résultats, de façon à greffer les patients ayant le meilleur bénéfice de survie.

Ce score n'est pas utile au cours des cirrhoses ayant un score de Child Pugh A puisque toujours inférieur à 10 dans ce cas ; or, ce score commence à être discriminant à partir de 7 pour prédire le décès à 3 mois. En résumé, il y a un bénéfice de survie chez les patients ayant un score de MELD < 15 s'ils ne sont pas transplantés, une survie équivalente chez les patients ayant un score entre 15 et 17 qu'ils soient transplantés ou non, et un bénéfice de survie à partir de 17 si les patients sont transplantés.

**Recommandations**

**L'évaluation ponctuelle de la sévérité de la cirrhose est principalement réalisée à l'aide du score de Child Pugh (cf. Encadré n°8).**

**La gravité est croissante avec la valeur du score : entre 5 et 6 points (classe A) entre 7 et 9 points (classe B) et entre 10 et 15 points (classe C).**

**En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont en classe A. La cirrhose décompensée correspond à une classe B ou C. Ce score ne prend pas en compte certaines complications de la cirrhose telles l'hémorragie digestive ou le carcinome hépatocellulaire.**

**Dans le cadre d'une consultation spécialisée, il est recommandé :**

- d'aider à la finalisation et à l'interprétation du bilan étiologique ;
- de discuter du traitement spécifique (par exemple traitement anti-viral) et de la prise en charge des comorbidités éventuelles (alcool notamment) ;
- d'initier la surveillance (cf. recommandations HAS<sup>6</sup>).

**Il est également recommandé qu'à ce stade les mesures d'accompagnement du patient et de son entourage (soutien médical, psychologique et social, informations concernant les complications, contact avec les associations de malades) soient mises en place.**

---

<sup>6</sup> « Surveillance des patients atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications », HAS à paraître.

## Analyse comparée des coûts

Cette analyse a été réalisée conjointement dans le cadre de l'évaluation technologique « Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques » et de cette recommandation professionnelle « Critères diagnostiques des cirrhoses et bilan initial de la cirrhose non compliquée ».

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

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

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

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

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

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

Les études retenues, et analysées ci-après, décrivent et valorisent les méthodes de diagnostic de la cirrhose, sans les comparer. Les analyses économiques n'intègrent pas d'éléments d'analyse clinique.

D'après les auteurs de ces publications, l'arrivée de techniques non invasives pour diagnostiquer la cirrhose est susceptible d'avoir les conséquences financières suivantes :

- une partie des PBH étant réalisée pour diagnostiquer une cirrhose, le nombre total de PBH et le coût global des PBH pourraient diminuer ;
- l'efficacité attendue de ces techniques et leur simplicité relative de mise en œuvre pourraient entraîner, sous réserve de l'accès à l'acte lui-même et à son remboursement, la réalisation d'un grand nombre d'actes<sup>7</sup> et donc un coût important pour le système de santé ;
- l'accès à ces techniques pourrait éventuellement permettre un meilleur accès au diagnostic, et aux soins, de certaines populations pour lesquelles l'absence de recours à la PBH serait un frein à la prise en charge. Les complications de la cirrhose seraient donc en partie évitées, ce qui générerait des économies.

Dans ce rapport, pour chaque technique, les données de la littérature relatives aux coûts des techniques sont présentées et complétées par les autres données disponibles, principalement issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)<sup>8</sup> et des nomenclatures

---

<sup>7</sup> Pour une population de patients plus large que pour la PBH, par rapport à laquelle ces techniques se comparent, mais également du fait du cumul et de la répétition éventuels de ces tests chez un même patient.

<sup>8</sup> Cf. l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) : <http://www.atih.sante.fr/>

des actes professionnels<sup>9</sup>, mais aussi par certaines données économiques non publiées, fournies par les industriels. La littérature disponible sur l'analyse de leur impact est ensuite présentée et discutée.

## 1. Coût de la ponction-biopsie hépatique

### 1.1. Analyse de la littérature économique

Deux études présentant un coût de la PBH en France, sans le détailler, n'ont pas été retenues (94) (données non publiées)<sup>10</sup>.

Une étude du Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (Cedit) de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP) calcule le coût de la mesure de la fibrose hépatique par ponction-biopsie hépatique à partir d'un recueil de coûts (219) ; une documentation, fournie à la HAS par l'industriel commercialisant le Fibroscan®, a évalué un coût pour la PBH à partir du PMSI (données non publiées).

#### ► Estimation du coût de la PBH à partir d'un recueil de coûts réels

Selon l'étude du Cedit (219), l'acte est réalisé au cours d'une hospitalisation de moins de 24 heures ou à l'occasion d'un séjour plus long pour un autre motif. Il comprend un bilan préopératoire, composé d'un bilan biologique, d'une échographie hépatique et d'une consultation spécialisée. La ponction elle-même dure 20 minutes ; elle est effectuée, sous contrôle échographique et sous anesthésie locale, par un radiologue ou un hépatologue, avec l'aide d'une infirmière. Le fragment de foie recueilli est ensuite analysé par un anatomopathologiste.

#### Méthode

Les auteurs ont réalisé une estimation économique fondée, pour l'acte lui-même, sur un recueil de coûts médicaux à l'Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP) ; et, pour les bilans préopératoire et histologique<sup>11</sup>, sur une valorisation selon les nomenclatures des actes professionnels de l'Assurance maladie.

Le coût de l'échographe était valorisé par l'amortissement de l'appareil (amortissement sur 7 ans au taux en vigueur à l'AP-HP en juillet 2003, avec un coût d'achat de 80 K€) et le coût de sa maintenance, estimé à 6 400 € par an<sup>12</sup>. Le coût en personnel était valorisé à partir de la grille de salaire du personnel de l'AP-HP, évaluant le coût horaire d'un radiologue à 58 € et celui d'une infirmière à 26,70 €<sup>13</sup>. Le coût en consommables était valorisé selon les prix de marché de l'AP-HP, à partir des données fournies par une surveillante générale, à 16 € par procédure<sup>14</sup>. Le coût de l'hospitalisation était valorisé comme la moyenne du coût de l'hospitalisation traditionnelle

<sup>9</sup> Source : Assurance maladie ; CCAM (Classification commune des actes médicaux) : <http://www.ccam.sante.fr/> ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

<sup>10</sup> Étude DHECAAT : étude conjointement dirigée par les docteurs Aubert et Colin ; établissement de transfusion sanguine - hôpitaux civils de Colmar et département d'information médicale - hospices civils de Lyon.

<sup>11</sup> Le bilan préopératoire comprenait NFS-plaquettes (B40), hémostase (B20 + 3B40), groupe sanguin rhésus (B35), échographie abdominale hépatique (KE30) et consultation spécialisée (1CS). Le B était valorisé à 0,27 €, le KE à 1,89 € et le CS à 22,87 €. Le bilan histologique était coté P100, avec un P à 0,28 €.

<sup>12</sup> Le coût de maintenance était mesuré comme 8 % du prix d'acquisition.

<sup>13</sup> Sur la base d'un salaire annuel de radiologue PH de 92 800 €, et d'une infirmière de 42 720 €, incluant les primes, les charges sociales, les taxes et les charges pour l'établissement, correspondant à 1 600 heures annuelles de travail (en tenant compte de l'absentéisme).

<sup>14</sup> Kit d'aiguilles : 13,70 €, seringue/compresses/pansements : 0,52 €, anesthésie locale : 1,73 €.

(708 €) et du coût de l'hospitalisation de jour 2<sup>e</sup> catégorie (796,49 €)<sup>15</sup>. Le détail et la source des coûts hospitaliers n'étaient pas présentés.

Le calcul de coût ne tenait pas compte d'éventuelles complications.

### Résultats

Le Cedit (219) a évalué le coût de la ponction-biopsie hépatique pour l'AP-HP, à partir d'un recueil de coûts directs pour l'acte et d'une valorisation des bilans selon les nomenclatures des actes professionnels de l'Assurance maladie, à environ 1 000 € par acte<sup>16</sup>.

Le coût de l'acte, hors bilan préopératoire et hospitalisation, variait de 87 € à 109 €.

Le détail des données de coût est présenté dans le tableau 18.

Tableau 18. Coût de la ponction biopsie hépatique à l'AP-HP, d'après le Cedit, 2003 (219).

Technique	Coût en fonction de l'activité annuelle			
	500	800	1 000	1 200
Bilan préopératoire*	138 €			
Coût de l'intervention	81 €	67 €	62,5 €	59 €
Dont annuité de l'équipement et maintenance	37 €	23 €	18,5 €	15 €
Personnel	28 €			
Consommables	16 €			
Coût du bilan histologique	28 €			
Coût de l'hospitalisation	750 €			
Coût moyen d'une PBH	997 €	983 €	978,5 €	975 €

\* bilan biologique, échographie abdominale hépatique et consultation spécialisée.

© 2003 Tableau reproduit avec l'autorisation du CEDIT.

### Discussion

Cette analyse a tenté d'approcher le coût de production de l'acte au sein de l'AP-HP, en utilisant des données de coût réel et des données de tarification selon les nomenclatures des actes professionnels de l'Assurance maladie. Les coûts réels mesurés par l'AP-HP ne sont probablement pas représentatifs des coûts hospitaliers français. Notamment, l'AP-HP, par son volume d'activité et donc de consommation peut bénéficier de remises spécifiques dans l'achat de matériel et de consommables.

Pour des raisons similaires, la valorisation des bilans préopératoire et histologique selon les nomenclatures des actes professionnels est probablement différente des coûts réels de l'AP-HP.

Le coût de l'hospitalisation n'était pas suffisamment décrit, ce qui en limite l'interprétation. Premièrement, il pose la question de la généralisation : dès lors qu'il est spécifique à un établissement, il peut comprendre des coûts de structure propres à l'institution et les annuités d'équipement utilisées peuvent éventuellement ne pas être représentatives des coûts hors AP-HP. Deuxièmement, le manque de précision est particulièrement problématique ici dans la mesure où il est impossible de valider un chiffre qui représente les trois quarts des coûts. Il s'agit par ailleurs d'un chiffre élevé au regard des données issues de l'Échelle nationale des coûts<sup>17</sup>, qui a mesuré un coût inférieur comprenant à la fois l'hospitalisation et les actes qui y sont réalisés.

La réalisation d'une PBH peut nécessiter le transport du patient à l'hôpital. Ce coût n'a pas été valorisé.

<sup>15</sup> Ce coût recouvrait le temps personnel, les consommables, les annuités d'équipement et les examens complémentaires réalisés au cours du séjour, non spécifiques de l'acte opératoire.

<sup>16</sup> Les auteurs citaient également un coût de 1 500 € par PBH, mesuré à partir de la comptabilité analytique de l'hôpital Beaujon, mais ce coût n'était pas référencé.

<sup>17</sup> Cf. l'ATIH : <http://www.atih.sante.fr/?id=000370000AFF>

Les complications de la PBH n'ont pas été évaluées dans le coût de l'acte. D'après les données analysées dans la partie clinique, leur valorisation serait susceptible de modifier le coût global de l'acte.

L'acte peut être réalisé ou non sous contrôle échographique, ce qui est susceptible de faire varier les coûts réels. Cette variation n'a pas été mesurée.

Le coût indirect de la PBH, valorisant par exemple l'arrêt de travail éventuellement nécessaire, n'a pas été mesuré.

#### ► Estimation du coût de la PBH à partir du PMSI

Un rapport fourni par l'industriel commercialisant le Fibroscan® a également présenté une estimation du coût de la PBH en adoptant une méthode différente (données non publiées).

#### Méthode

Les auteurs ont estimé le coût de la PBH à partir des tarifs des groupes homogènes de malades (GHM)<sup>18</sup> susceptibles de donner lieu à une PBH réalisée en ambulatoire.

Sur dire d'expert, l'acte diagnostique retenu pour la recherche de PBH était « Z018 : examen spécial précis, non classé ailleurs », dont plus de 70 % étaient réalisés dans les GHM :

- 24M36Z : motifs de recours de la catégorie majeure de diagnostic (CMD) n°23 : ambulatoire, sans acte opératoire<sup>19</sup> ;
- 24M34Z : autres motifs de recours pour infection à VIH, en ambulatoire<sup>20</sup>.

Les autres GHM, correspondant à des durées de séjour supérieures à 1 jour, n'ont pas été retenus.

#### Résultats

La valeur des GHM a été estimée, selon une perspective établissement, comme la moyenne non pondérée du coût public hors structure des deux GHM retenus, soit 417 € et, selon une perspective Assurance maladie, comme la moyenne non pondérée des tarifs publics des deux GHM retenus, soit 461 €<sup>1</sup>.

#### Discussion

L'analyse de coût était fondée sur les tarifs publics des GHM. Cependant, les PBH peuvent être réalisées dans des établissements publics ou privés, à un coût éventuellement différent.

Concernant le coût de la PBH, l'analyse des actes non classants des GHM utilisés dans l'étude (24M34Z et 24M36Z) n'a fait apparaître aucune ponction biopsie hépatique sur les données PMSI 2004, ce qui semble signifier que les PBH ne sont pas cotées en tant que telles ou sont classées dans d'autres GHM. De plus, ces GHM n'étant pas spécifiques de la maladie hépatique, les coûts relevés dans l'Échelle nationale des coûts de 2004 peuvent ne correspondre que marginalement à l'acte de ponction-biopsie hépatique.

## 1.2. Données économiques complémentaires

Afin de compléter l'analyse de la littérature, le nombre de ponctions-biopsies hépatiques réalisées a été recherché dans le PMSI. La possibilité d'utiliser le coût d'un GHM ou la tarification à l'acte de l'Assurance maladie comme valorisation du coût de la ponction-biopsie hépatique a ensuite été évaluée.

---

<sup>18</sup> Cf. l'ATIH : <http://www.atih.sante.fr/>

<sup>19</sup> Ce GHM regroupait 49 % des actes Z018.

<sup>20</sup> Ce GHM regroupait 22 % des actes Z018.

<sup>21</sup> Le coût public était issu de l'Échelle nationale des coûts 2004 (cf. l'ATIH : <http://www.atih.sante.fr/?id=000370000AFF>), soit pour 24M36Z : 428 €, et pour 24M34Z : 406 €. Les tarifs ont été publiés dans l'arrêté du 30 juin 2005 (230), soit pour 24M36Z : 464,03 €, et pour 24M34Z : 458,13 €.

► **Données issues du PMSI**

Les données PMSI disponibles au moment de la rédaction du document portent sur l'année 2004, avant l'entrée en vigueur de la classification commune des actes médicaux (CCAM). La ponction-biopsie hépatique est un acte non classant du PMSI.

À partir du PMSI<sup>22</sup>, la recherche a donc été faite sur les GHM susceptibles de donner lieu à une ponction-biopsie hépatique.

Aucun acte de biopsie hépatique n'a été retrouvé dans les séjours suivants :

- GHM 07M03W : hépatites alcooliques et cirrhoses, âge supérieur à 69 ans, et/ou CMA ;
- GHM 07M04W : affections hépatiques à l'exception des tumeurs malignes, des cirrhoses, des hépatites alcooliques, avec CMA.

Les séjours comportant des actes de biopsie étaient les suivants :

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

Dans l'analyse statistique de ces GHM, les actes<sup>23</sup> suivants de ponction-biopsie hépatique susceptibles d'être réalisés pour mesurer la fibrose hépatique ont été retrouvés :

- HLHB0010 : biopsie du foie, par voie transcutanée sans guidage ;
- HLHH0050 : biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, avec prise de pression intraveineuse ;
- HLHJ0010 : biopsie d'une lésion du foie, par voie transcutanée avec guidage échographique ;
- HLHJ0030 : biopsie non ciblée du foie, par voie transcutanée avec guidage échographique ;
- L304 : biopsie hépatique chirurgicale au cours d'une autre intervention ;
- L785 : biopsie hépatique percutanée.

Le tableau 19 récapitule les données disponibles dans le PMSI.

---

<sup>22</sup> Cf. l'ATIH : <http://www.atih.sante.fr/>

<sup>23</sup> Source : Assurance maladie ; CCAM (Classification commune des actes médicaux) : <http://www.ccam.sante.fr/> ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

Tableau 19. Données du PMSI relatives à la ponction-biopsie hépatique en 2004.

GHM/acte	Nombre de séjours avec PBH	Part de l'acte parmi l'ensemble des séjours (%)	Nombre moyen de réalisations par séjour
<b>24M13Z base publique</b>	<b>7 109</b>		
HLHJ0030	2 482	4,01	1,03
HLHB0010	2 100	3,39	1,00
HLHJ0010	1 359	2,20	1,01
L785	1 168	1,89	1,00
<b>24M13Z base privée</b>	<b>1 862</b>		
HLHJ0030	579	4,88	1,01
L785	498	4,20	1,00
HLHJ0010	397	3,35	1,02
HLHB0010	388	3,27	1,00
<b>07M04V base publique</b>	<b>923</b>		
HLHB0010	355	2,47	1,02
HLHJ0030	242	1,69	1,01
HLHJ0010	165	1,15	1,04
L785	161	1,12	1,01
<b>07M04V base privée</b>	<b>209</b>		
HLHJ0030	70	2,51	1,00
L785	52	1,86	1,00
HLHJ0010	45	1,61	1,00
HLHB0010	42	1,50	1,00
<b>07M03V base publique</b>	<b>58</b>		
HLHJ0010	17	1,35	1,06
HLHJ0030	15	1,19	1,00
HLHB0010	13	1,04	1,00
L785	13	1,04	1,00
<b>07M03V base privée</b>	<b>119</b>		
HLHH0050	119	1,43	1,04
<b>24C14Z base publique</b>	<b>15</b>		
HLHB0010	11	2,86	1,00
L304	4	1,04	1,00
<b>24C14Z base privée</b>	<b>0</b>	-	-
Total des séjours avec PBH	10 295		

Source : PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) géré par l'ATIH (Agence technique de l'information sur l'hospitalisation) : <http://www.atih.sante.fr/>

Dans la base PMSI publique et privée, 87,13 % des ponctions-biopsies hépatiques cotées étaient effectuées au cours d'une hospitalisation de moins de 24 h pour une affection du système hépatobiliaire et du pancréas (GHM 24M13Z). Ces séjours étaient réalisés pour 80 % d'entre eux dans un établissement public. Le nombre de PBH décomptées par le PMSI en 2004 s'élevait à 10 295.

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

Un moyen d'estimer le coût d'un acte peut être de reprendre les données de l'Échelle nationale des coûts<sup>24</sup>, pour le séjour dans lequel cet acte est généralement réalisé. Les séjours de moins de 2 jours peuvent notamment être retenus, en faisant l'hypothèse que l'hospitalisation est rendue nécessaire par la réalisation de l'acte et que le coût de l'hospitalisation recouvre de fait le coût de l'acte.

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

Le coût mesuré dans l'Échelle nationale des coûts 2005 pour le GHM 24M13Z est de 577 €. Le coefficient de variation du coût de ce GHM est de 40 %, soit un coût variant de 346 € à 808 €.

<sup>24</sup> Cf. l'ATIH : <http://www.atih.sante.fr/?id=000370000AFF>

Le tarif, montant remboursé par l'Assurance maladie pour ce GHM, publié par arrêté du 25 août 2006 (220), est de 579,25 € pour les établissements publics. Il comprend les frais d'hospitalisation et des actes réalisés au cours de celle-ci. Le tarif pour les établissements privés au 27 septembre 2006 (221) est de 190,19 €. Il convient d'y ajouter les tarifs des actes réalisés au cours du séjour et présentés dans le paragraphe 1.1.

Cependant, les actes de ponction-biopsie hépatique n'ont été réalisés que dans 11,49 % des séjours du GHM pour l'activité en établissement public et dans 15,70 % des séjours du GHM pour les établissements privés (données PMSI<sup>25</sup>). Ce coût ne reflète donc pas le coût réel du séjour lié à la ponction-biopsie hépatique. De plus, d'après les experts du groupe de travail, la PBH est le plus souvent réalisée au cours d'une hospitalisation pour un autre motif et n'est pas toujours cotée dans le PMSI. Son coût ne peut donc pas être isolé à partir des données du PMSI.

#### ► Valorisation du coût de la ponction-biopsie hépatique selon les tarifications de l'assurance maladie

La classification commune des actes médicaux (CCAM) et la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM)<sup>26</sup> définissent des tarifs pour les actes réalisés lors d'une ponction biopsie hépatique.

Ces tarifs sont présentés dans le tableau 20.

Tableau 20. Données des classifications relatives à la ponction-biopsie hépatique.

Ponction-biopsie hépatique	Cotation CCAM / NABM*	Tarif (€)
Biopsie du foie, par voie transcutanée sans guidage	HLHB001	33,20
Biopsie non ciblée du foie, par voie transcutanée avec guidage échographique	HLHJ003	76,80
Biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, sans prise de pression intraveineuse	HLHH001	104,50
Biopsie du foie par voie jugulaire avec guidage échographique et/ou radiologique, avec prise de pression intraveineuse	HLHH005	104,50
Diagnostic histopathologique par inclusion et coupe de prélèvements biopsiques quel que soit le nombre de fragments (0004)	BP 100	27,00

- \* CCAM septembre 2006 et NABM juillet 2006 ; Source : Assurance maladie ; CCAM (Classification commune des actes médicaux) : <http://www.ccam.sante.fr/> ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

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

D'après un expert du groupe de travail, le diagnostic histopathologique est généralement complété par une coloration complémentaire, hors nomenclature, cotée PHN188, d'un coût de 50,80 €. Ce coût est pris en charge sur le budget hospitalier.

<sup>25</sup> Cf. l'ATIH: <http://www.atih.sante.fr/>

<sup>26</sup> Source : Assurance maladie ; CCAM (Classification commune des actes médicaux) : <http://www.ccam.sante.fr/> ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

Le tarif de l'acte comprend donc la biopsie, valorisée, hors actes complémentaires facultatifs, entre 33,20 € et 104,50 € (tableau 20), et l'analyse anatomopathologique, valorisée 77,80 €<sup>27</sup>.

Le coût de la PBH à partir de la tarification Assurance maladie, hors bilan préopératoire et hospitalisation, et hors actes complémentaires facultatifs, varie donc de 111,00 € à 182,30 €.

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

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

Une ponction-biopsie hépatique réalisée dans un établissement privé peut donc être facturée et remboursée par l'Assurance maladie sur la base des tarifs publiés suivants : le coût du séjour, soit 190,19 € ; l'acte, variant de 111,00 € à 182,30 € et le bilan préopératoire, soit 138 € en reprenant l'estimation faite par le Cedit (219). Le coût total varie donc, dans un établissement privé, de 439,19 € à 510,49 €, hors actes complémentaires facultatifs de la ponction-biopsie hépatique.

### **1.3. Conclusion sur le coût de la PBH**

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

Le coût de l'acte, prélèvement et analyse compris, hors bilan préopératoire et hospitalisation, variait de 87 € à 109 € selon la perspective AP-HP<sup>28</sup>. Il varie de 111 € à 182 € selon la nomenclature des actes professionnels de l'Assurance maladie en septembre 2006.

Le coût total de l'examen, bilan préopératoire, prélèvement, analyse et hospitalisation, était estimé à environ 1 000 € à l'AP-HP en 2003. Ce chiffre est le double des valorisations issues des nomenclatures hospitalières, sans que l'on puisse expliquer cette différence. En effet, sur la base du GHM le plus pertinent dans les données du PMSI en 2004, le coût de la PBH peut être évalué à 577 € à partir de l'Échelle nationale des coûts 2005, à 579 € selon la tarification PMSI des établissements publics en août 2006 et entre 439 € et 510 € selon la tarification applicable aux établissements privés en septembre 2006.

## **2. Coût des marqueurs biologiques de la fibrose**

### **2.1. Analyse de la littérature économique**

Différents marqueurs biologiques de la fibrose sont actuellement utilisés.

Une seule étude, publiée par le Cedit, calcule le coût de la mesure de la fibrose hépatique par le marqueur biologique Fibrotest® / Actitest®, commercialisé par la société Biopredictive (219).

L'examen consiste à prélever chez un patient un échantillon sanguin, sur lequel cinq ou six marqueurs biologiques sont dosés, par un laboratoire respectant un cahier des charges précis. D'après le demandeur de l'évaluation du Cedit, ces dosages nécessitent l'utilisation de réactifs spécifiques. Les résultats sont ensuite envoyés à la société commercialisant le test, qui les analyse à travers un algorithme et restitue un indicateur de la fibrose hépatique.

---

<sup>27</sup> Diagnostic histopathologique et coloration complémentaire.

<sup>28</sup> Le diagnostic histopathologique était valorisé à partir de la nomenclature et la coloration complémentaire n'est pas prise en compte.

### Méthode

Les auteurs ont valorisé le coût de l'examen à partir de la nomenclature des actes de biologie médicale de l'Assurance maladie<sup>29</sup>, le coût facturé par la société commercialisant l'utilisation de l'algorithme pour l'analyse des résultats<sup>30</sup> et par un recueil des coûts réels pour les réactifs nécessaires à l'analyse biologique.

Les analyses biologiques comportent les dosages suivants : alpha-2-macroglobuline (B35), haptoglobine (B35), apolipoprotéine A1 (B20), bilirubine totale (B20),  $\gamma$ -glutamyl transférase (GGT) (B20), alanine-aminotransférase (ALAT) (B20), valorisés avec un B à 0,27 €.

Les coûts des réactifs étaient présentés comme des surcoûts engendrés par les dosages biologiques, relevés auprès du service de biologie de l'hôpital demandeur de l'évaluation. Ces coûts n'étaient pas référencés.

### Résultats

Le coût global de l'acte était de 96 €, décomposé de la façon suivante :

- analyses biologiques : 40,50 € ;
- réactifs : 5,58 € ;
- coût facturé par la société commercialisant l'algorithme : 50,00 €.

### Discussion

Dans le calcul du coût de l'examen biologique, les réactifs utilisés pour doser les marqueurs biologiques sont normalement déjà inclus dans l'analyse cotée dans la nomenclature. Le coût des réactifs semble donc être compté deux fois dans le coût global.

D'après les experts du groupe de travail, le coût de l'algorithme varie selon le volume commandé. L'AP-HP est susceptible de bénéficier d'un tarif différent du tarif pour le public.

Le prélèvement sanguin n'était pas décompté dans le calcul du coût global.

D'autres moyens de mesure biologique de la fibrose hépatique sont également utilisés : tests biologiques isolés ou autres combinaisons de tests biologiques. Leur efficacité et leur place, notamment par rapport à l'examen de référence qu'est la PBH, ne sont pas définies à ce jour.

## **2.2. Données économiques complémentaires**

Afin de compléter l'analyse de la littérature, la valorisation du coût des marqueurs biologiques de la fibrose hépatique a été effectuée, à partir des tarifications disponibles.

Les tarifs présentés dans ce paragraphe sont issus des nomenclatures des actes professionnels de l'Assurance maladie. Le coût des algorithmes est le coût généralement facturé par les sociétés qui les commercialisent.

Seul le Fibrotest® est validé par le groupe de travail, au cours de l'hépatite C chronique. Les limites liées à son utilisation sont analysées dans la partie clinique du document.

À ce jour, l'algorithme du test Fibrotest®/Actitest® n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie et est donc à la charge du patient.

Le tableau 21 présente les tarifs en septembre 2006 correspondant à l'utilisation du Fibrotest® / Actitest®.

---

<sup>29</sup> Source : Assurance maladie ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) :

<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

<sup>30</sup> À la rédaction du rapport, le test n'était pas facturé à l'AP-HP et le Cedit ne connaissait pas le prix de marché AP-HP de cette analyse. Le prix public a donc été utilisé. À ce jour, lorsque le test est facturé, il est à la charge du patient.

Tableau 21. Tarifs des composants du Fibrotest®/Actitest®.

Technique	Cotation CCAM/ NABM	Tarif (€)
<b>Fibrotest® / Actitest®</b>		<b>91,58 / 96,98</b>
Prélèvement	PB ou TB 1,5	3,78
α-2-macroglobuline (1805)	B 35	9,45
haptoglobine (1813)	B 35	9,45
apolipoprotéine A1 (1603)*	B 30	8,10
γ-glutamyl transférase (GGT) (0519)	B 20	5,40
bilirubine totale (1601)	B 20	5,40
alanine aminotransférase (ALAT) (0516) <sup>†</sup>	B 20	5,40
algorithme <sup>‡</sup>	Non remboursable	50,00

Source : Assurance maladie ; CCAM (Classification commune des actes médicaux) : <http://www.ccam.sante.fr/> ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

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

<sup>†</sup>Ce dosage est spécifique de l'Actitest®.

<sup>‡</sup>La société Biopredictive propose un tarif inférieur à partir d'un certain volume de commande (20 € au-delà de 300 tests selon un expert du groupe de travail).

Trois tests sont jugés prometteurs par le groupe de travail et nécessitent d'être davantage évalués. Il s'agit du Fibromètre®, de l'Hépascore pour le diagnostic de cirrhose et du score ELF pour la mesure de la fibrose.

Les tarifs en septembre 2006 liés à leur utilisation sont présentés pour information dans le tableau 22.

Tableau 22. Tarifs des composants du Fibromètre®, de l'Hépascore et du score ELF.

Technique (cotation de l'acte)	Cotation CCAM/NABM	Tarif (€)
<b>Fibromètre® virus - F</b>		<b>111,83</b>
Prélèvement	PB ou TB 1,5	3,78
Plaquettes (1107)	B 20	5,40
Acide hyaluronique (7308)	B 110	29,70
α-2-macroglobuline (1805)	B 35	9,45
Urée (0591)	B 10	2,70
ASAT (0517)	B 20	5,40
Taux de prothrombine (0126)	B 20	5,40
Algorithme	Non remboursable	50,00
<b>Fibromètre® virus - Aire</b>		<b>111,83</b>
Prélèvement	PB ou TB 1,5	3,78
Plaquettes (1107)	B 20	5,40
Acide hyaluronique (7308)	B 110	29,70
α-2-macroglobuline (1805)	B 35	9,45
Urée (0591)	B 10	2,70
Bilirubine totale (1601)	B 20	5,40
GGT (0519)	B 20	5,40
Algorithme*	Non remboursable	50,00
<b>Fibromètre® alcool - F</b>		<b>98,33</b>
Prélèvement	PB ou TB 1,5	3,78
Acide hyaluronique (7308)	B 110	29,70
Taux de prothrombine (0126)	B 20	5,40
α-2-macroglobuline (1805)	B 35	9,45
Algorithme	Non remboursable	50,00
<b>Fibromètre® alcool - Aire</b>		<b>103,73</b>
Prélèvement	PB ou TB 1,5	3,78
Acide hyaluronique (7308)	B 110	29,70
Taux de prothrombine (0126)	B 20	5,40
α-2-macroglobuline (1805)	B 35	9,45
plaquettes (1107)	B 20	5,40
Algorithme*	Non remboursable	50,00
<b>Hépascore</b>		<b>53,73</b>
Age, sexe	-	-
Prélèvement	PB ou TB 1,5	3,78
α-2-macroglobuline (1805)	B 35	9,45
Acide hyaluronique (7308)	B 110	29,70
Bilirubine (1601)	B 20	5,40
GGT (0519)	B 20	5,40
<b>ELF</b>		
Âge	-	-
Prélèvement	PB ou TB 1,5	3,78
Acide hyaluronique (7308)	B 110	29,70
PIIIP <sup>†</sup>	HN	38,00 à 39,20
TIMP-1	Non référencé	

Source : Assurance maladie ; CCAM (Classification commune des actes médicaux) : <http://www.ccam.sante.fr/> ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

\*l'algorithme n'est payé qu'une fois pour le score Métavir et l'aire.

<sup>†</sup>en l'absence d'inscription à la nomenclature, ces coûts correspondent aux coûts facturés par les laboratoires CERBA et Mérieux. Le coût est à la charge du patient.

Le score ELF est calculé à partir du PIIIP, du TIMP-1, de l'âge et de l'acide hyaluronique. Le dosage du TIMP-1 n'étant pratiqué que dans un cadre de recherche, et les laboratoires Mérieux et CERBA ne référençant pas ce test, aucune donnée de coût n'est disponible pour cet outil. Il n'est donc pas possible de calculer un coût total pour le score ELF.

### 2.3. Conclusion sur le coût des marqueurs biologiques de la fibrose

Le coût du Fibrotest® est de 97 € dont 50 à 58 €, essentiellement liés à l'utilisation de l'algorithme, restant à la charge du patient.

### 3. Le coût de la mesure de la fibrose par élastométrie impulsionnelle ultrasonore

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

Pour la réalisation de l'examen, le patient doit être installé sur un lit d'examen en décubitus dorsal, le bras droit en abduction maximale. La personne réalisant l'examen doit ensuite choisir une zone présentant une portion de foie d'au moins 7 cm de profondeur, sans grosses structures vasculaires et suffisamment éloignée des bords du foie<sup>31</sup>. La sonde est ensuite maintenue perpendiculairement à la surface cutanée et la pression appliquée est augmentée progressivement jusqu'à validation par un indicateur de pression. Une fonction valide également que la mesure est cohérente avec une mesure d'élasticité du foie afin d'éviter la mesure par erreur d'un autre tissu. La mesure est ensuite déclenchée en appuyant sur un bouton de la sonde. Dix mesures sont nécessaires. Le logiciel calcule l'élasticité du foie à partir de la valeur médiane de ces dix mesures (d'après une documentation non publiée communiquée à la HAS par l'industriel commercialisant le Fibroscan®).

#### 3.1 Analyse de la littérature économique

Un rapport du Cedit a évalué le coût de l'appareil et de son utilisation (201).

##### Méthode

Le coût annuel<sup>32</sup> de l'appareil était calculé à partir du prix de vente, hors remise, de l'équipement. Le coût de l'acte en personnel a été évalué en valorisant une durée d'examen de 10 minutes au coût horaire du praticien hospitalier le réalisant<sup>33</sup>. Le coût par acte du consommable, le gel échographique, était considéré comme négligeable et n'a pas été valorisé.

##### Résultats

Le coût d'achat était de 71 760 € TTC, hors remise, engendrant un coût annuel pour l'AP-HP de 11 500 €. Ce coût n'était pas détaillé. Le coût du contrat de maintenance n'était pas connu lors de la rédaction de l'évaluation et ne semble pas avoir été considéré.

Le coût en personnel était de 5 à 8 € par examen. La variation du coût n'était pas expliquée. D'après le Cedit, ce coût pourrait être très inférieur en cas de réalisation par un technicien.

Le coût de l'acte n'était pas valorisé dans le rapport. Cependant, le coût du Fibroscan® étant majoritairement composé du coût d'équipement, les auteurs ont estimé, qu'à l'AP-HP, en réalisant 20 actes par an, le coût d'un examen par Fibroscan® équivaldrait au coût de la ponction biopsie hépatique, et qu'en réalisant 150 actes par an, ce coût serait équivalent à celui du Fibrotest®.

Le calcul de ce résultat n'était pas détaillé.

##### Discussion

Le CEDIT n'a pas calculé un coût complet de l'examen. Le coût de l'entretien et de l'assurance de l'appareil n'était pas valorisé.

Le coût d'achat de l'appareil ne tenait pas compte de la remise dont l'AP-HP pourrait bénéficier du fait de sa forte activité.

Lors de l'évaluation clinique de la technique, aucune réalisation de l'examen par un technicien ne semble avoir été effectuée.

D'après le Cedit, le coût de l'examen était très dépendant du nombre d'actes effectués, notamment du fait d'un coût fixe élevé. Cependant, d'après les caractéristiques de l'examen, il peut être réalisé

---

<sup>31</sup> La zone habituellement choisie pour réaliser une PBH peut convenir.

<sup>32</sup> Il comprenait l'annuité d'équipement, l'amortissement et les frais financiers. Ces coûts n'étaient ni détaillés, ni référencés.

<sup>33</sup> Le fabricant mentionnait une durée d'examen de 5 minutes. Le Cedit a utilisé une durée de 10 minutes dans son calcul pour tenir compte du temps d'installation du patient. Le salaire de référence utilisé n'était pas mentionné.

lors d'une consultation externe. Cette organisation génèrerait des coûts, en partie variables, non mentionnés par les auteurs, tels que les coûts de secrétariat pour l'organisation des rendez-vous et la gestion des résultats d'examens.

### **3.2 Données économiques complémentaires**

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore comme marqueur de la cirrhose a été validée par le groupe de travail au cours de l'hépatite C chronique. Les limites liées à son utilisation sont analysées dans la partie clinique du document.

D'après l'industriel commercialisant le Fibroscan®, à fin mars 2006, vingt-cinq centres étaient équipés de l'appareil. En octobre 2006, cinquante-neuf centres étaient équipés, dont six dans le cadre d'un essai clinique.

En 2006, le prix de vente facturé était de 60 000 € HT, soit 71 760 € TTC. Ce prix incluait une garantie constructeur de 1 an, qui pouvait être renouvelée chaque année pour un montant de 2 750 € HT (3 289 € TTC). Cette garantie couvrait les pannes de l'appareil et le calibrage de la sonde, qui doit être renouvelé tous les 6 mois.

Par ailleurs, une assurance multirisque était proposée, d'un montant de 4 500 € HT (5 382 € TTC), couvrant le renouvellement de chaque pièce de l'appareil une fois par an en cas d'accident. La sonde de l'appareil coûtait à elle seule 20 000 € HT (23 920 € TTC).

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

### **3.3 Conclusion sur le coût de la mesure de la fibrose hépatique par élastométrie impulsionnelle ultrasonore**

En l'absence de données sur le financement et l'utilisation de l'appareil, le coût de l'acte d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore ne peut pas être valorisé. En raison du coût fixe important de l'achat et de la maintenance de l'appareil, le coût de l'examen varie sans doute fortement en fonction du nombre d'actes réalisés.

## **4. Impact économique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique**

Les publications déjà mentionnées ont analysé l'impact économique de l'introduction d'outils non invasifs de mesure de la fibrose hépatique. Ces publications sont présentées et discutées.

### **4.1. Analyse de la littérature économique**

#### **► Impact économique de l'utilisation du Fibrotest®**

Un rapport du Cedit a évalué l'impact budgétaire de cette technique (164,219).

#### Méthode

Le Cedit a estimé l'impact budgétaire de la diffusion de cette technologie, au niveau national et au niveau de l'AP-HP, en mesurant d'une part le nombre de PBH réalisées, puis en estimant quelle pourrait être la réduction du nombre de PBH générée par l'utilisation du marqueur biologique Fibrotest®/Actitest® (164,219).

Le nombre de PBH réalisées à l'AP-HP était estimé entre 4 800 et 5 050 pour l'année 2000, à partir d'une enquête hospitalière<sup>34</sup>.

---

<sup>34</sup> Ce chiffre variait de 19 435 à 20 445 pour la France entière. Les données étaient tirées d'une étude DHOS, DREES et AP-HP sur le recours aux soins dans l'hépatite C chronique (231). Le recueil réalisé entre le 16 et le 22 octobre 2000

La réduction du nombre de PBH, engendrée par l'utilisation des marqueurs biologiques, a été estimée à partir d'une publication de 2001, selon laquelle, par rapport à une PBH systématique pour tous les patients, l'utilisation en première intention du test biologique permettrait d'éviter la PBH chez 50 % des patients ayant eu recours au test biologique. Parmi les 50 % n'ayant pas de PBH, la moitié devrait réaliser un second test biologique afin d'en confirmer le résultat.

En appliquant cet algorithme au nombre de ponctions-biopsies hépatiques réalisées en une année à l'AP-HP, et en valorisant les coûts selon les calculs effectués précédemment, les auteurs ont estimé l'économie potentielle générée par l'utilisation des tests.

### Résultats

Dans l'analyse d'impact budgétaire au niveau de l'AP-HP, les auteurs ont retenu le chiffre de 5 000 PBH réalisées par an au coût unitaire sans complication de 1 000 €. Le coût du test biologique retenu était de 100 €.

L'application de l'algorithme entraînait les actes suivants : 5 000 tests étaient réalisés en première intention, soit un coût de 500 K€, 2 500 PBH étaient réalisées ensuite, soit un coût de 2,5 M€, 1 250 tests étaient réalisés en seconde intention<sup>35</sup>, soit un coût de 125 K€. Le coût total s'élevait à 3,125 M€, ce qui représentait un coût par patient de 625 €. L'économie générée pour l'AP-HP était de 1,875 M€.

Les auteurs ont souligné cependant que, d'après les données dont ils disposaient, le nombre de PBH actuellement réalisées était inférieur au nombre qui devrait être fait. La mise à disposition de tests non invasifs pourrait entraîner leur utilisation au-delà du nombre de PBH réalisées actuellement et donc générer un coût supplémentaire correspondant à une meilleure prise en charge des patients. Ce coût n'était pas valorisé.

### Discussion

Le coût du test biologique utilisé dans l'analyse d'impact budgétaire était de 100 €, alors que l'analyse de coût le mesurait à 96 €. L'utilisation d'un coût du test à 96 € modifierait l'économie réalisée d'environ 20 K€, soit 0,7 % de l'économie mesurée.

Aucune étude de sensibilité n'a été réalisée dans l'analyse d'impact budgétaire.

Cette analyse portait sur les PBH réalisées dans l'hépatite C chronique, pour laquelle les données d'évaluation des tests sanguins sont disponibles. Néanmoins, le risque d'utilisation dans d'autres étiologies n'est pas évoqué. Or d'après les experts du groupe de travail, les tests biologiques sont également utilisés pour diagnostiquer une cirrhose chez des patients non infectés par le VHC ou infectés par le VHC et présentant une comorbidité par ailleurs génératrice de cirrhose. Cette utilisation pourrait avoir un impact budgétaire significatif.

#### ► **Impact économique de l'utilisation du Fibroscan®**

Une documentation fournie par l'industriel a évalué le nombre de ponctions biopsies hépatiques qui pourraient être évitées par le recours au Fibroscan®, les conséquences économiques des complications de la PBH que l'utilisation du Fibroscan® pourrait éviter et l'impact économique des complications de cirrhoses évitées par le recours au Fibroscan®, si l'appareil était utilisé dans les cas où la PBH n'est pas réalisée (données non publiées).

### **Mesure du coût des PBH évitées par le recours au Fibroscan®**

#### Méthode

Selon l'analyse présentée dans le paragraphe 1.1, la valeur des GHM a été estimée, dans une perspective « établissement », comme la moyenne non pondérée du coût public hors structure des

---

avait comptabilisé 413 PBH sur la France entière dont 102 au sein de l'AP-HP. La méthodologie d'extrapolation n'était pas présentée.

<sup>35</sup> Le test était réalisé chez 50 % des patients n'ayant pas eu de PBH, du fait d'un score douteux lors du premier test.

deux GHM retenus, soit 417 € et, dans une perspective « Assurance maladie », comme la moyenne non pondérée des tarifs publics des deux GHM retenus, soit 461 €<sup>36</sup>.

Le nombre de ponctions-biopsies hépatiques réalisées en France était issu d'une enquête de la Société française de gastro-entérologie (222), soit 16 000 PBH en 2000.

Les résultats de 2 études cliniques publiées ont été repris pour estimer le taux de PBH évitées par l'usage du Fibroscan®. Ce taux variait de 42 % à 77 %.

### Résultats

Selon une perspective « établissement », les auteurs ont mesuré un coût des ponctions-biopsies évitées variant de 2,8 millions € à 5,1 millions €<sup>37</sup> selon les publications cliniques citées en référence. Dans la perspective « Assurance maladie », l'utilisation du Fibroscan® générerait une économie de 3 millions € à 5,7 millions €<sup>38</sup> pour l'Assurance maladie.

### **Mesure des conséquences économiques des complications de la PBH que l'utilisation du Fibroscan® pourrait éviter**

Les auteurs ont repris les complications et leur prévalence mentionnées dans les recommandations de pratique clinique de la ponction-biopsie hépatique (113)<sup>39</sup>. Seule la complication donnant lieu à une prise en charge lourde, l'hémorragie intrapéritonéale, a été valorisée. Sa prévalence variait de 0,16 % à 0,32 % des cas de PBH.

### Méthode

Selon la même méthodologie que le paragraphe précédent, l'acte correspondant à la prise en charge de l'hémorragie intrapéritonéale a été recherché dans le PMSI<sup>40</sup> et valorisé sur la base de l'Échelle nationale des coûts<sup>41</sup> et des tarifs des GHM publiés en 2005. L'acte « K661 : angioplastie d'élargissement isolée de l'aorte abdominale ou des iliaques » a été retenu.

En 2003, 1 541 actes K661 avaient été réalisés, majoritairement regroupés dans les deux GHM :

- 05C10V : chirurgie majeure de la revascularisation, âge inférieur à 70 ans sans CMA<sup>42</sup> ;
- 05C10WW : chirurgie majeure de la revascularisation, âge supérieur à 69 ans sans CMA<sup>43</sup>.

La valeur des GHM était estimée, selon une perspective « établissement », comme la moyenne non pondérée du coût public hors structure<sup>44</sup> des deux GHM retenus, soit 9 639 € et, selon une perspective « Assurance maladie »<sup>45</sup>, comme la moyenne non pondérée des tarifs publics des deux GHM retenus, soit 9 564 €.

La mortalité et les coûts indirects n'étaient pas valorisés.

Les auteurs ont repris pour leur analyse le nombre de PBH annuelles de 16 000 défini précédemment.

### Résultats

Dans une perspective « établissement », les auteurs ont mesuré un coût des complications évitées variant de 246 K€ à 493 K€<sup>46</sup>.

Dans une perspective « Assurance maladie », ce coût variait de 245 K€ à 490 K€<sup>47</sup>.

---

<sup>36</sup> Le coût public était issu de l'Échelle nationale des coûts 2004 (cf. ATIH : <http://www.atih.sante.fr/?id=000370000AFF>), soit pour 24M36Z : 428 €, et pour 24M34Z : 406 €. Les tarifs ont été publiés dans l'arrêté du 30 juin 2005 (230), soit pour 24M36Z : 464,03 €, et pour 24M34Z : 458,13 €.

<sup>37</sup> Soit 42 % de 16 000 PBH x 417 € et 77 % de 16 000 PBH x 417 €.

<sup>38</sup> Soit 42 % de 16 000 PBH x 461 € et 77 % de 16 000 PBH x 461 €.

<sup>39</sup> Hématome intra-hépatique, hématome sous-capsulaire, hémorragie intra-péritonéale, fistule artério-veineuse.

<sup>40</sup> Cf. l'ATIH : <http://www.atih.sante.fr/>

<sup>41</sup> Cf. l'ATIH : <http://www.atih.sante.fr/?id=000370000AFF>

<sup>42</sup> Ce GHM regroupait 52 % des actes K661.

<sup>43</sup> Ce GHM regroupait 43 % des actes K661.

<sup>44</sup> Issu de l'échelle nationale des coûts 2004. 05C10V : 7 686 €, 05C10W : 11 592 €.

<sup>45</sup> Tarifs publiés dans l'arrêté du 30 juin 2005 (230). 05C10V : 7 705,63 €, 05C10W : 11 422,16 €.

<sup>46</sup> Soit respectivement 0,16 % de 16 000 x 9 639 € et 0,32 % de 16 000 x 9 639 €.

<sup>47</sup> Soit respectivement 0,16 % x 16 000 x 9 564 € et 0,32 % x 16 000 x 9 564 €.

### **Mesure de l'impact économique des complications de cirrhoses évitées par le recours au Fibroscan®, dans les cas où la PBH n'est pas réalisée**

Selon l'hypothèse des auteurs, le refus ou l'impossibilité de réaliser une PBH représenterait une perte de chance pour le patient. L'utilisation du Fibroscan® dans ces cas permettrait un meilleur accès au traitement et donc un moindre risque de développement d'une cirrhose et de ses complications.

Les auteurs ont valorisé le coût de cette moindre utilisation de la PBH. La méthodologie et les données utilisées n'étant pas suffisamment précises pour reconstituer le calcul des auteurs, ces résultats ne sont pas présentés. Par ailleurs, selon les membres du groupe de travail, les patients refusant de réaliser une ponction-biopsie hépatique sont également susceptibles de refuser un traitement, et ne bénéficieraient donc pas d'un outil de mesure non invasif de la fibrose hépatique.

#### Discussion

L'analyse en termes de PBH évitées a été réalisée à partir du nombre total de PBH, quelle que soit l'étiologie de la fibrose alors que le pourcentage de PBH évitées par le recours au Fibroscan® se fonde sur des études réalisées dans l'hépatite C. L'utilisation du Fibroscan® dans d'autres étiologies pourrait avoir un impact différent de son utilisation dans l'hépatite C et donc modifier le résultat calculé par les auteurs.

Dans la seconde évaluation, portant sur les complications évitées de la PBH par le recours au Fibroscan®, les auteurs ont valorisé le coût des complications de l'ensemble des PBH. Or, d'après la première analyse, le Fibroscan® ne permettrait d'éviter qu'une partie des PBH et donc qu'une partie du coût des complications.

Les auteurs n'ont pas évalué le coût de la nouvelle technique, qui pourrait être mis en regard des coûts évités par celle-ci.

## **4.2. Conclusion**

Les données de la littérature permettent de valoriser le coût des actes de ponction biopsie hépatique et du Fibrotest® isolément. Les données sont insuffisantes pour évaluer le coût du Fibroscan®. Néanmoins ces coûts ne peuvent être comparés directement puisque, d'après les données cliniques disponibles, ces actes n'ont pas la même place dans la stratégie diagnostique, notamment en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie.

Par exemple, dans une étude du Cedit à l'AP-HP, le coût de la PBH était évalué à 1 000 € et celui du Fibrotest® à 96 €. Mais lorsque l'on tenait compte des PBH qui devaient être réalisées à l'issue du Fibrotest®, le coût moyen par patient pour obtenir une mesure confirmée de la fibrose hépatique était de 625 € (164,219).

L'analyse de la littérature permet de souligner un certain nombre de questions importantes sur les conséquences de l'arrivée des techniques non invasives de la mesure de la fibrose hépatique en termes de niveau d'activité, d'organisation de la prise en charge et de coût.

Néanmoins, les données disponibles ne permettent pas d'apporter des réponses satisfaisantes à ces questions.

La divergence des données sur le nombre de PBH réalisées en France, entre 16 000 toutes étiologies confondues en 2000 (données non publiées communiquées à la HAS par le fabricant du Fibroscan®) et 20 000 environ dans l'hépatite C chronique en 2000 (219), n'est pas expliquée.

Les limites des analyses d'impact budgétaire réalisées empêchent la généralisation de leurs résultats.

## 5. Valorisation de la démarche diagnostique de cirrhose non compliquée

Cette valorisation est réalisée sur la base des nomenclatures des actes professionnels de l'Assurance maladie<sup>48</sup>. Elle ne tient pas compte des montants effectivement remboursés par les différents organismes d'assurance maladie.

### 5.1. 1<sup>re</sup> étape : examens biologiques nécessaires au diagnostic de cirrhose et consultation spécialisée

La valorisation de la première étape est présentée dans le tableau 23.

Tableau 23. Valorisation de la première étape diagnostique.

Acte	Cotation CCAM /NABM	Tarif (€)
<b>- Bilan biologique*</b>		<b>163,62</b>
Prélèvement	PB1,5	3,78
NFS plaquettes (examen cytologique du sang 1104)	B35	9,45
Transaminases (0522)	B22	5,94
GGT (0519)	B20	5,40
Phosphatases alcalines (0514)	B20	5,40
Bilirubine totale (1601)	B20	5,40
Électrophorèse des protéines (protéinogramme – électrophorèse 0570)	B60	16,20
Taux de prothrombine (temps de Quick 0126)	B20	5,40
Albumine (1806)	B35	9,45
Glucose (0552)	B10	2,70
Triglycérides (0590)	B10	2,70
Cholestérol total (0580)	B5	1,35
Coefficient de saturation de la transferrine (fer sérique 0548 + capacité totale de saturation en fer de la transferrine 2000)	B55	14,85
Antigène HBs par EIA (0322)	B70	18,90
Anticorps anti-HBs (IgG ou Ig totales par EIA 0323)	B70	18,90
Anticorps anti-HBc totaux par EIA (0351)	B70	18,90
Sérologie de dépistage des anticorps anti-VHC (3784)	B70	18,90
<i>Si positif, confirmation (3785)</i>	<i>B100</i>	<i>27,00</i>
<b>- Consultation spécialisée</b>	<b>1CS</b>	<b>23,00</b>

Source : Assurance maladie ; CCAM (Classification commune des actes médicaux) : <http://www.ccam.sante.fr/> ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

\*Hors confirmation de la sérologie de dépistage des anticorps anti-VHC.

Sur la base des tarifs des nomenclatures de l'Assurance maladie, les examens biologiques nécessaires au diagnostic de cirrhose et la consultation spécialisée recommandés par le groupe de travail représentent un coût total de 186,62 €, hors test de confirmation de la sérologie VHC. En cas de test de sérologie VHC initial positif, la réalisation d'une confirmation porte le coût total de cette première étape diagnostique à 213,62 €.

### 5.2. 2<sup>e</sup> étape : confirmation du diagnostic chez l'adulte

La valorisation de la deuxième étape est présentée dans le tableau 24.

<sup>48</sup> Source : Assurance maladie ; CCAM (Classification commune des actes médicaux) : <http://www.ccam.sante.fr/> ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

Tableau 24. Valorisation de la deuxième étape diagnostique.

Acte	Cotation CCAM / NABM	Tarif (€)
- PBH*	24M13Z	<b>579,25</b>
- Fibrotest®		<b>41,58</b>
Prélèvement	PB1,5	3,78
Analyses <sup>†</sup>	B140	37,80
Algorithme	HN	NR
- Fibroscan®	HN	<b>NR</b>

Source : Assurance maladie ; CCAM (Classification commune des actes médicaux) : <http://www.ccam.sante.fr/> ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

\*GHM le plus pertinent, tarif applicable aux établissements publics en août 2006.

<sup>†</sup>Pour le Fibrotest®, en considérant que le dosage de l'apolipoprotéine A1 est pris en charge par l'Assurance maladie.

Les conclusions relatives au coût des actes confirmant le diagnostic de cirrhose ont été présentées dans les chapitres précédents de ce document.

### ► Valorisation du bilan étiologique de première intention

La valorisation du bilan étiologique de première intention est présentée dans le tableau 25.

Tableau 25. Valorisation du bilan étiologique de première intention.

Acte	Cotation CCAM/ NABM	Tarif (€)
- Consultation spécialisée	1CS	<b>23,00</b>
- Bilan biologique*		<b>130,68</b>
Prélèvement	PB1,5	3,78
Sérologies virales B (0322, 0323, 0351)	B210	56,70
Sérologie de dépistage des anticorps anti-VHC (3784)	B70	18,90
<i>Si positif, confirmation (3785)</i>	B100	27,00
<i>Si positif, ARN (4123)</i>	B180	48,60
<i>Si positif, ARN (4123)</i>	B70	18,90
Sérologie VIH (0388) si sérologie B ou C positive	B180/B270	48,60/72,90
<i>Si positif, confirmation (0389/0390)</i>	B70	18,90
Sérologie VHD si porteur chronique Ag HBs (Ac delta par EIA 1742)	B55	14,85
<i>Si positif, confirmation (0552)</i>	B10	2,70
Bilan d'exploration d'une anomalie lipidique (0996)	B10	2,70
Bilan d'exploration d'une anomalie glycémique (glucose 0552)	B55	14,85
<i>Si nécessaire, confirmation (0552)</i>		
Coefficient de saturation de la transferrine (0548 + 2000)		

Source : Assurance maladie ; CCAM (Classification commune des actes médicaux) : <http://www.ccam.sante.fr/> ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

\*hors analyses complémentaires de confirmation.

Selon les tarifs des nomenclatures de l'Assurance maladie, le bilan étiologique de première intention varie de 153,68 € à 323,78 €, selon la nécessité de confirmer ou non les résultats des tests sérologiques initiaux. Il s'agit d'un montant maximal, un certain nombre de tests ayant pu être réalisés à l'occasion de la première consultation.

### ► Valorisation du bilan initial de suivi de la sévérité de la cirrhose

La valorisation du bilan initial de suivi de la sévérité de la cirrhose est présentée dans le tableau 26.

Tableau 26. Valorisation du bilan initial de suivi de la sévérité de la cirrhose

Acte	Cotation CCAM / NABM	Tarif (€)
<b>- Bilan biologique*</b>		<b>80,73</b>
Prélèvement	PB1,5	3,78
Transaminases (0522)	B22	5,94
GGT (0519)	B20	5,40
Phosphatases alcalines (0514)	B20	5,40
Bilirubine totale(1601)	B20	5,40
Électrophorèse des protéines (protéinogramme – électrophorèse 0570)	B60	16,20
Taux de prothrombine (temps de Quick 0126)	B20	5,40
<i>Si TP abaissé, facteur V (0130)</i>	B25	6,75
	B35	9,45
NFS plaquettes (examen cytologique du sang 1104)	B70	18,90
AFP (0320)	ZCQM001	<b>75,60</b>
	HEQE002	<b>96,00</b>
<b>- Échographie transcutanée de l'abdomen couplée au Doppler<sup>†</sup></b>		
<b>- Endoscopie oeso-gastro-duodénale<sup>†</sup></b>		

Source : Assurance maladie ; CCAM (Classification commune des actes médicaux) : <http://www.ccam.sante.fr/> ; NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) : <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/>

\*hors dosage du facteur V, qui n'est réalisé qu'en cas de taux de prothrombine abaissé.

<sup>†</sup>hors actes complémentaires facultatifs.

Selon les tarifs des nomenclatures de l'Assurance maladie applicables en septembre 2006, le bilan initial de suivi varie de 247,47 € à 254,22 €, selon le résultat du dosage du taux de prothrombine.

## 6. Perspectives

Plusieurs publications ont mesuré l'impact des techniques non invasives de mesure de la fibrose hépatique en termes de nombre de PBH évitées. Pour poser le diagnostic de cirrhose chez les patients atteints d'hépatite chronique C non traitée, le groupe de travail considère que ces techniques ne se substituent pas complètement à la PBH mais doivent être envisagées comme une alternative à la PBH dans certains cas.

L'impact économique global de l'utilisation des méthodes non invasives ne peut pas se limiter au nombre de PBH évitées et devrait mesurer à la fois les coûts générés par ces techniques et les coûts évités par celles-ci.

À ce jour, les données sont insuffisantes pour réaliser ce type d'évaluation. Il serait nécessaire de connaître :

- la prévalence des pathologies génératrices de fibrose hépatique et pour lesquelles les techniques non invasives de mesure de la fibrose hépatique peuvent être utilisées, selon le stade d'évolution de la maladie et le taux de recours aux soins des patients touchés ;
- la pratique actuelle de la PBH, technique de référence de la mesure de la fibrose hépatique, et des outils non invasifs, notamment pour connaître leur place respective dans la prise en charge<sup>49</sup> ;
- le coût des techniques, notamment de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore.

Le groupe de travail recommande la réalisation d'études pour mesurer le coût des différentes méthodes de diagnostic de la cirrhose.

<sup>49</sup> Il importe notamment d'évaluer la part des situations dans lesquelles la PBH était recommandée mais n'était pas réalisée, pour différentes raisons, et dans lesquelles les méthodes non invasives pourraient être utilisées.

Une analyse plus fine du nombre de PBH réalisées, y compris de manière rétrospective, pourrait être effectuée auprès des laboratoires d'anatomopathologie.

L'évaluation économique devrait tenir compte de l'impact des techniques non invasives dans l'hépatite chronique C et du risque d'utilisation dans les étiologies pour lesquelles elles ne sont pas validées.

Il serait également intéressant de mesurer l'apport de ces nouveaux outils dans le diagnostic de cirrhose au niveau de la stratégie thérapeutique individuelle. Il s'agirait de comparer des stratégies diagnostiques de patients à risque de cirrhose avant l'arrivée de ces techniques non invasives par rapport à des stratégies diagnostiques incluant ces techniques<sup>50</sup>.

La comparaison de différents algorithmes de démarche diagnostique en fonction de la place des méthodes dans la stratégie nécessite de disposer de données d'efficacité relatives des techniques les unes par rapport aux autres, et notamment d'efficacité d'une technique en cas d'échec d'une autre. Ces données ne sont pas disponibles aujourd'hui. Le coût des techniques et les données épidémiologiques relatives aux pathologies hépatiques sont également nécessaires pour effectuer ce type d'analyse.

Le seul score aujourd'hui validé comprend des analyses biologiques remboursables par l'Assurance maladie et un algorithme dont l'accès est payant, et aujourd'hui à la charge du patient. D'autres scores, accessibles gratuitement, pourraient être validés. Les différentiels de coût et d'efficacité entre les différents scores devraient alors être évalués.

Le programme de soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses (STIC) du ministère de la Santé et des Solidarités a permis le financement en 2005, pour des résultats attendus sous 2 ans, d'une étude sur la « place de la quantification de la fibrose hépatique par élastographie impulsionnelle ultrasonore dans la prise en charge des hépatites (Fibroscan®) ». Cette étude pourrait répondre en partie aux questions posées.

## 6.1. Recommandations

**Les données étaient insuffisantes pour réaliser une évaluation économique comparant dans un même temps l'efficacité et le coût des méthodes de diagnostic de la cirrhose.**

**L'analyse a eu pour objectif d'évaluer le coût des différentes méthodes de mesure de la fibrose hépatique et l'impact économique de leur utilisation. Cette analyse se fonde sur les données de la littérature et les tarifications applicables aux actes évalués.**

**Le coût de la PBH varie selon la méthode de valorisation et la perspective retenues. Selon les tarifications de l'Assurance maladie, le coût de l'acte (prélèvement et analyse) varie de 111 à 182 euros et le coût total de l'examen (bilan préopératoire, acte et hospitalisation) varie de 439 à 579 euros.**

**Le coût du Fibrotest<sup>®</sup> est de 97 euros, dont 50 à 58 euros, essentiellement liés à l'utilisation de l'algorithme, restent à la charge du patient.**

**En l'absence de données sur le financement et l'utilisation de l'appareil, le coût de l'acte d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore ne peut pas être valorisé. En raison du coût fixe important de l'achat et de la maintenance de l'appareil, le coût de l'examen varie sans doute fortement en fonction du nombre d'actes réalisés.**

**Les coûts des actes ne peuvent pas être comparés directement puisque ces actes n'ont pas la même place dans la stratégie diagnostique, notamment en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie.**

---

<sup>50</sup> Des stratégies combinant différemment les outils de mesure non invasifs entre eux pourraient également être évaluées.

**Les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer l'impact économique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique. Cette évaluation devrait notamment prendre en compte à la fois les coûts générés par ces techniques et les coûts évités par elles.**

**Il est recommandé de : 1) mesurer le coût réel des différentes méthodes de diagnostic de cirrhose, notamment pour l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore, et 2) réaliser une évaluation économique comparant l'efficacité et les coûts des outils non invasifs de mesure de la fibrose hépatique en fonction de leur place dans la démarche diagnostique de la cirrhose. L'évaluation économique comparative des méthodes non invasives nécessite la réalisation d'études complémentaires.**

# Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée : particularités chez l'enfant

## 1. Généralités

Chez l'enfant, les circonstances de découverte d'une cirrhose non compliquée sont limitées (223). Une cirrhose non compliquée peut être diagnostiquée au cours du bilan initial ou dans le suivi évolutif d'une maladie cirrhogène (atrésie des voies biliaires, mucoviscidose, hépatite auto-immune, maladie de Wilson, cholangite sclérosante) ou lors d'un examen systématique (découverte d'une hépatomégalie par exemple).

Il est exceptionnel de découvrir une cirrhose devant des varices œsophagiennes isolées car, à l'inverse des adultes, plus de la moitié des causes d'hypertension portale sont en rapport avec une obstruction de la veine porte chez l'enfant.

Les facteurs de risque de cirrhose dépendent de l'étiologie.

Au cours d'une atrésie des voies biliaires, une cirrhose est diagnostiquée de manière constante lorsque l'intervention de Kasai est réalisée après le deuxième mois de vie, ce qui souligne l'importance d'un diagnostic précoce devant un nourrisson avec des selles blanches (224).

- Une cirrhose non compliquée peut être diagnostiquée au cours des hépatites auto-immunes qui se révèlent souvent après une longue phase silencieuse (225).
- Au cours de la mucoviscidose, l'atteinte hépatique se révèle souvent tardivement dans la seconde enfance (226).
- La survenue d'une cirrhose compliquant l'évolution d'une hépatite virale chronique B ou C est rare. Cet événement ne dépasserait pas 4 % pour les enfants infectés par le VHB et représenterait moins de 1 % pour les enfants infectés par le VHC (227).

## 2.Épidémiologie

Les données épidémiologiques concernant la prévalence de la cirrhose ne sont pas connues chez l'enfant car c'est un événement rare.

L'atrésie des voies biliaires représente la principale indication de transplantation hépatique chez l'enfant. Sa prévalence est estimée entre 1/10 000 et 20 000 naissances ce qui représente 60 à 80 nouveaux cas par an en France (224).

L'auto-immunité (hépatite auto-immune, cholangite sclérosante) est une autre cause fréquente de cirrhose de l'enfant. De très nombreuses maladies rares sont responsables de cirrhose de l'enfant (notamment la mucoviscidose, le déficit en alpha-1-antitrypsine, la maladie de Wilson, le syndrome d'Alagille, le déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale, les cholestases fibrogènes familiales) (223,226,228).

## 3. Quels sont les outils du diagnostic de la cirrhose non compliquée ?

Pour ce chapitre, aucune donnée n'a été identifiée dans la littérature concernant l'enfant sur la performance des tests et scores composites évalués chez l'adulte pour le diagnostic de cirrhose. On peut globalement considérer que les données indiquées sont superposables pour l'enfant et l'adulte.

Des éléments cliniques comme un foie dur ou ferme à bord antérieur irrégulier, une érythrose palmo-plantaire, des angiomes stellaires, des signes cliniques d'hypertension portale, sont souvent plus faciles à retrouver (229).

### **3.1. La biopsie hépatique**

Chez l'enfant, la biopsie hépatique est avant tout réalisée pour préciser le diagnostic étiologique d'une hépatopathie. Le bilan de coagulation pré-biopsie est plus étendu que chez l'adulte et comprend un temps de saignement. La biopsie transpariétale est réalisée par un médecin expérimenté à partir d'un poids de 3 kg, sous sédation générale et locale voire sous anesthésie générale. Elle nécessite une surveillance de 24 heures en milieu hospitalier. En cas de contre-indication à la biopsie transpariétale, on peut envisager une biopsie par voie transjugulaire chez l'enfant de plus de 10 ans. Pour les enfants plus petits, il faut avoir recours à une biopsie chirurgicale par minilaparotomie. Les complications sont les mêmes que celles observées chez l'adulte (113).

### **3.2. Quel bilan initial ?**

Chez l'enfant, la recherche d'une hypertension portale peut être réalisée par la mesure du rapport épaisseur du petit épiploon/diamètre aortique lors d'une échographie abdominale. Le bilan initial est le même que celui effectué chez l'adulte.

### **3.3. Quels autres outils ?**

Le Fibrotest® et les techniques associées ne sont pas validés chez l'enfant.

L'évaluation du Fibroscan® ne concerne qu'une étude (197) (cf. Tableau 27). Cet examen nécessite probablement le développement d'une sonde pédiatrique non encore disponible pour être appréciée.

Tableau 27. Évaluation du Fibroscan® chez l'enfant.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Lamireau et al., 2005 (197)</b>	37 enfants consécutifs dont 19 biopsiés dont 9 cirrhoses	Performances diagnostiques du Fibroscan® chez les enfants par rapport à la biopsie et au Fibrotest®	-Âge moyen de 11 ans (4 mois à 20 ans) - 5 HAI, 6 atrésies des voies biliaires, 6 mucoviscidoses, 8 maladies de Wilson, 12 autres	NP	NP	NP	NP	Coefficient de corrélation entre le score de fibrose en Métavir et le Fibroscan® à 0,676 vs 0,478 (NS) entre le score de fibrose en Métavir et le Fibrotest®	-patients consécutifs -étude prospective -biopsies interprétées avec le score Métavir et un score semi-quantitatif adapté de Chevallier -100 % de succès du Fibroscan®

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HAI : hépatite auto-immune ; NS : non significatif.

#### **4. Bilan complémentaire après le diagnostic d'une cirrhose non compliquée**

Les examens complémentaires sont spécifiques à chaque cause et relèvent de la spécialité. Il faut surtout s'attacher à identifier rapidement des causes traitables pour stopper l'évolutivité de la cirrhose, notamment :

- pour l'hépatite auto-immune, par la recherche d'auto-anticorps, d'une hypergammaglobulinémie et par le test de Coombs ;
- pour la maladie de Wilson, par la recherche d'une céruléoplasmine plasmatique effondrée, d'une cupurie élevée et par un test à la D pénicillamine.

#### **5. Critères de gravité d'une cirrhose non compliquée**

Le score de Child Pugh n'est pas validé chez l'enfant. La gravité est évaluée au cas par cas en fonction du retentissement nutritionnel, de l'existence d'une insuffisance hépatocellulaire, d'une décompensation ascitique, de complications de l'hypertension portale et de l'étiologie.

#### **6. Recommandations sur les particularités pédiatriques des critères diagnostiques et du bilan initial de la cirrhose non compliquée**

En raison de la rareté de la cirrhose de l'enfant, la plupart des méthodes non invasives n'ont pas été étudiées ou validées dans cette population. La particularité des étiologies et la spécificité de l'évolution justifient que l'évaluation de la cirrhose non compliquée chez l'enfant soit réalisée par un médecin spécialisé en hépatologie pédiatrique qui adaptera la démarche diagnostique, le bilan étiologique et le bilan de sévérité.

## Annexes

### Annexe 1. Scores semi-quantitatifs histologiques les plus utilisés

#### **Score Métavir (109,110)**

Activité :

- 0 : pas d'activité
- 1 : activité minimale
- 2 : activité modérée
- 3 : activité sévère

Fibrose :

- 0 : pas de fibrose
- 1 : fibrose portale sans septa
- 2 : fibrose portale avec quelques septa
- 3 : fibrose septale sans cirrhose
- 4 : cirrhose

#### **Score de Knodell (111)**

- Nécrose périportale et nécrose en pont cotées de 0 à 10
- Lésions dégénératives intralobulaires et nécrose focale cotées de 0 à 4
- Inflammation portale de 0 à 4
- Fibrose de 0 à 4

#### **Score d'Ishak (112)**

- 0 : pas de fibrose
- 1 à 4 : fibrose
- 1 : expansions fibreuses portes avec parfois de petits septa fibreux
- 2 : expansions fibreuses portes dans la majorité des espaces portes avec parfois quelques septa
- 3 : expansions fibreuses portes dans la majorité des espaces portes avec quelques ponts porto-portes
- 4 : expansions fibreuses portes dans la majorité des espaces portes avec de nombreux ponts porto-portes
- 5 : cirrhose incomplète, nombreux ponts porto-portes et centro-lobulaires avec nodules
- 6 : cirrhose complète

## Annexe 2. Dosages de paramètres biologiques simples

Tableau 2.a. Évaluation du dosage de l'activité de l'ASAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Islam et al., 2005 (48)</b>	179 patients dont 12 % cirrhotiques	Tester un taux d'ASAT > 2 N dans le diagnostic de cirrhose et pré-cirrhose et comparer ce test à d'autres scores (APRI, GUCI)	HCC	67	80	95	30	NP	-biopsies lues en Ishak par 2 opérateurs différents, en aveugle, -toutes de plus d'1 cm et 4 espaces portes -remarque : diagnostic de cirrhose et pré-cirrhose -seuil > 2 N - non consécutifs -étude rétrospective test et PBH le même jour
<b>Ramadori et al., 1991 (46)</b>	133 patients dont 22 hépatites aiguës, 22 HCP, 68 HCA, 43 cirrhoses et 50 sujets contrôles	Performance diagnostique de l'AH et du PIIP à comparer à celles des ASAT et du TP	-22 HCP : 13 HCB, 8 NANB (post-transfusionnelle non-A, non-B), 1 HAI -68 HCA : 38 HCB, 15 HAI, 15 NANB -43 cirrhoses : 19 HCB, 11 HAI, 13 NANB -au total 27 HAI sous traitement immunosuppresseur	96	24	16	56	NP	- type d'étude NP - recrutement des patients NP -taille de la PBH et intervalle entre test et PBH NP -gold standard : PBH : HCP, HCA et cirrhose -PIIP dosé par dosage radio-immunologique

Tableau 2.a.(suite) Évaluation du dosage de l'activité de l'ASAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Wai et al., 2006 (47)</b>	228 patients naïfs dont 47 % avec une fibrose significative et 19 % avec une cirrhose, dont 65 % dans le groupe test et 35 % dans le groupe validation -80 % Ag HBe+ et 20 % Ag HBe-	Performances diagnostiques de la numération plaquettaire, des ASAT, du rapport ASAT/ALAT et de l'APRI pour le diagnostic de fibrose significative (F4-6) et de cirrhose (F5-6) au cours de l'hépatite B chronique	Hépatite B chronique avec une virémie > 5 log copies/ml	NP	NP	NP	NP	- pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose, respectivement, AUROC = 0,6 et 0,56 avec les ASAT	-étude rétrospective -patients consécutifs -technique de référence : biopsie hépatique interprétée avec le score d'Ishak -intervalle entre le test et la biopsie < 4 mois -taille de la PBH dans le groupe test 1,62 ± 0,07 cm et 10,3 ± 0,5 espaces portes en moyenne et 1,5 (0,03-4,5) cm et 9 (2-34) espaces portes en médiane -taille de la PBH dans le groupe validation 1,56 ± 0,09 cm et 9,8 ± 0,8 espaces portes en moyenne et 1,5 (0,4-3,7) cm et 8 (2-31) espaces portes en médiane

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; ALAT : alanine-aminotransférase ; GUCI : Göteborg University Cirrhosis Index ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; HCP : hépatite chronique persistante ; HCA : hépatite chronique active ; AH : acide hyaluronique ; PIIP : partie N terminale du procollagène III ; TP : taux de prothrombine ; HAI : hépatite auto-immune ; NANB : hépatite non-A, non-B ; NP : non précisé.

Tableau 2.b. Évaluation du dosage du taux de prothrombine pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Croquet et al., 2002 (51)</b>	436 dont 48 % cirrhotiques (243 dans le groupe initial et 193 dans le groupe validation)	Analyser la performance diagnostique du TP pour le diagnostic de F3/F4 et F4	55% de MAF, 45 % d'HCC et HCB	81	92	84	90	87,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>-TP corrélé à l'AH, au PIIP et à l'aire de fibrose</li> <li>-variabilité interlaboratoire (étudiée chez 82 patients) faible : <math>r = 0,91</math></li> <li>-remarque : prévalence élevée de cirrhose (48 %)</li> <li>-seuil de 80 %</li> <li>-patients consécutifs dans le 2<sup>e</sup> groupe mais pas dans le 1<sup>er</sup></li> <li>- étude rétrospective pour le 1<sup>er</sup> groupe et prospective pour le 2<sup>e</sup></li> <li>- biopsie (score de Knodell)</li> </ul>
<b>Myers et al., 2003, (52)</b>	323 dont 21 % de F3/4	Comparaison des performances diagnostiques du Fibrotest®, des plaquettes, du TP et du score âge-plaquettes	HCC	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,757 ± 0,04	<ul style="list-style-type: none"> <li>-étude rétrospective</li> <li>-patients non consécutifs</li> <li>-<i>goldstandard</i> : biopsie lue en Métavir</li> <li>-remarques : <u>diagnostic de F3/4</u></li> <li>-conclusion des auteurs : Fibrotest® supérieur aux autres tests</li> <li>-taille de la PBH non précisée</li> <li>-PBH et test le même jour</li> </ul>

Tableau 2.b (suite). Évaluation du dosage du taux de prothrombine pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Oberti et al., 1997 (40)</b>	243 patients dont 116 cirrhoses dont 45 % compliquées (pas d'antécédent d'hémorragie digestive) -28 % de cirrhoses dans les hépatopathies virales et 59 % des MAF	Performances diagnostiques de paramètres cliniques, échographiques, endoscopiques et biologiques pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose	191 hépatopathies compensées, dont 109 éthyliques et 82 virales	100	60	NP	NP	-en analyse multivariée, 3 variables ont une VD de 91 % : AH, foie ferme et présence de VO -corrélation entre ces 2 variables et la fibrose : $r = -0,83$ -corrélation entre l'aire de fibrose et l'AH ( $r = 0,62$ ), le TP ( $r = 0,66$ ), l'âge ( $r = 0,68$ ) et globalement pour ces 3 variables ( $r = 0,71$ )	-étude prospective -patients consécutifs - <i>gold standard</i> : biopsies lues avec le score Métavir -choix de 2 variables biologiques car non subjectives et identifiées en multivariée : AH et TP - <i>cut-off</i> de l'AH quelle que soit l'étiologie : 100 $\mu\text{g/l}$ , quand étiologie virale : 30 $\mu\text{g/l}$ , et quand MAF : 60 $\mu\text{g/l}$ . - <i>cut-off</i> du TP = 85 % en général et 83 % pour les étiologies virales

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; TP : taux de prothrombine ; AH : acide hyaluronique ; MAF : maladie alcoolique du foie ; VO : varices œsophagiennes

Tableau 2.c. Évaluation du dosage de l'INR pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Ramadori et al., 1991 (46)</b>	133 patients dont 22 hépatites aiguës, 22 HCP, 68 (HCA), 43 cirrhoses et 50 sujets contrôles	Performance diagnostique de l'AH et du PIIIP à comparer à celles des ASAT et du TP	-22 HCP : 13 HCB, 8 NANB (post-transfusionnelle non-A, non-B), 1 HAI -68 HCA : 38 HCB, 15 HAI, 15 NANB -43 cirrhoses : 19 HCB, 11 HAI, 13 NANB -au total 27 HAI sous traitement immunosuppresseur	47 avec le TP	89 avec le TP	38 avec le TP	81 avec le TP		- type d'étude NP - recrutement des patients NP -taille de la PBH et intervalle entre test et PBH NP -gold standard : PBH : HCP, HCA et cirrhose
<b>Nunes et al., 2005 (54)</b>	97 sujets dont 40 co-infectés VIH-VHC (33 % F5-6 et 48 % F3-6) et 57 VHC seul (32 % F5-6 et 55 % F3-6)	Performances diagnostiques du taux de plaquettes, de l'INR, de l'APRI, du score de Forns, de l'AH, de l'YKL-40, du PIIIP chez des patients mono et co-infectés	mono/co-infectés : 72/92 %	-pour le diagnostic de cirrhose, chez mono/co-infectés : 77/83 %				-AUROC pour le diagnostic de cirrhose chez les mono/co-infectés : 0,81/0,87	-étude prospective - recrutement des patients -taille de la PBH NP -gold standard : PBH lue avec le score d'Ishak -délai entre la PBH et le test > 6 mois -cut-off utilisé pour le diagnostic de cirrhose chez les mono/co-infectés : 1,03/1,07 pour l'INR

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCP : hépatite chronique persistante ; HCA : hépatite chronique active ; AH : acide hyaluronique ; PIIIP : partie N terminale du procollagène III ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; TP : taux de prothrombine ; HAI : hépatite auto-immune ; NANB : hépatite non-A, non-B ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; AH : acide hyaluronique ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; INR : *International Normalized Ratio* ;

Tableau 2.d. Évaluation de la numération des plaquettes pour le diagnostic de cirrhose .

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Pohl et al., 2001 (53)</b>	211 dont 58 éthyliques : 25,8 % de F3/F4 globalement et 23,5 % chez les patients abstinents	Performance diagnostique de la numération des <u>plaquettes</u> (et du rapport ASAT/ALAT) dans le diagnostic des HCC F3 ou 4	HCC ± alcool	NP	NP	NP	NP	r entre plaquettes et score de fibrose = - 0,560 (S) chez les patients sans surconsommation d'alcool	-patients abstinents au moment des prélèvements depuis plus de 12 semaines -58 patients ont consommé plus de 50 g/j auparavant -seuil à 150 000/mm <sup>3</sup> -étude prospective -patients consécutifs -biopsie interprétée en Métavir -taille de la PBH NP -délai entre PBH et le test de 34 jours en médiane <u>-remarque : diagnostic des fibroses à 4 et aussi à 3</u>
<b>Luo et al., 2002 (55)</b>	111 dont 20,7 % cirrhotiques	Performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT, numération <u>des plaquettes</u> , du rapport globulines/albume et des tests combinés dans le diagnostic de cirrhose	HCC	83	85	95	59	-OR = 23,44 avec plaquettes ≤ 140 000/mm <sup>3</sup> -r = - 0,537	-OR = 23,44 (S) - seuil à 140 000/mm <sup>3</sup> -rétrospective, cas-contrôle -patients consécutifs -biopsie de plus de 5 espaces portes interprétée en Scheuer et Métavir -intervalle entre le test et la PBH NP
<b>Luo et al., 2002 (55)</b>	111 Ag HBs+ appariés sur le sexe et l'âge dont 28 cirrhotiques, tous Child A	Performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT, numération <u>des plaquettes</u> , du rapport globulines/albume et des tests combinés	HCB	79	88	92	69	NP	- seuil à 140 000/mm <sup>3</sup> (≥) -rétrospective, cas-contrôle -patients consécutifs -biopsie de plus de 5 espaces portes interprétée en Scheuer et Métavir -intervalle entre le test et la PBH non précisé

<p><b>Wai et al., 2006 (47)</b></p>	<p>228 patients naïfs dont 47 % avec une fibrose significative et 19 % avec une cirrhose, dont 65 % dans le groupe test et 35 % dans le groupe validation -80 % Ag HBe+ et 20 % Ag HBe-</p>	<p>Performances diagnostiques de la numération plaquettaire, des ASAT, du rapport ASAT/ALAT et de l'APRI pour le diagnostic de fibrose significative (F4-6) et de cirrhose (F5-6)</p>	<p>HCB avec une virémie &gt; 5 log copies/ml</p>	<p>NP</p>	<p>NP</p>	<p>NP</p>	<p>NP</p>	<p>AUROC = 0,76 avec la numération plaquettaire</p>	<p>-étude rétrospective -patients consécutifs -technique de référence : biopsie hépatique interprétée avec le score d'Ishak -intervalle entre le test et la biopsie &lt; 4 mois -taille de la PBH dans le groupe test (versus groupe validation) : 1,62 ± 0,07 cm (vs 1,56 ± 0,09) cm et 10,3 ± 0,5 espaces portes en moyenne (vs 9,8 ± 0,8) et 1,5 (0,03-4,5) cm et 9 (2-34) (vs 1,5 (0,4-3,7) cm et 8 (2-31)) espaces portes en médiane</p>
<p><b>Islam et al., 2005 (48)</b></p>	<p>179 patients dont 12 % cirrhotiques</p>	<p>Performance diagnostique des ASAT, de la numération des plaquettes, de l'APRI et du GUCI dans le diagnostic de cirrhose</p>	<p>HCC</p>	<p>80</p>	<p>77</p>	<p>97</p>	<p>30</p>	<p>NP</p>	<p>-biopsies lues en Ishak par 2 opérateurs différents en aveugle, toutes de plus d'1 cm et de 4 espaces portes -seuil à 190 000/mm<sup>3</sup> -étude rétrospective -patients non consécutifs -PBH et test le même jour -PBH &gt; 1 cm et 4 espaces portes</p>
<p><b>Lok et al., 2005 (56)</b></p>	<p>1 141 dont 38 % cirrhotiques : 783 dans le groupe initial et 358 dans le groupe de validation dont certains avec des varices œsophagiennes et une splénomégalie asymptomatique</p>	<p>Développer un modèle prédictif de cirrhose basé sur des dosages biologiques simples</p>	<p>HCC</p>	<p>NP</p>	<p>NP</p>	<p>NP</p>	<p>NP</p>	<p>AUROC = 0,73 et 0,779</p>	<p>-prévalence élevée de cirrhose -patients non répondeurs à l'interféron (cohorte HALT-C) -biopsies des cirrhoses plus souvent fragmentées mais de même longueur que les autres -taille de la PBH : 277 fragmentées, 165 de plus de 25 mm, 406 de moins de 15 mm et 570 entre 15 et 25 mm -interprétées avec le score d'Ishak -seuil NP -patients non consécutifs -étude rétrospective</p>

<p><b>Lackner et al., 2005 (57)</b></p>	<p>194 dont 16 % cirrhotiques</p>	<p>Comparer les performances diagnostiques des scores AAR, CDS (plaquettes, AAR, INR), AP (âge, plaquettes), Pohl (AAR et plaquettes), APRI, plaquettes</p>	<p>HCC naïfs</p>	<p>91 et 100</p>	<p>88 et 100</p>	<p>95 et 100</p>	<p>81 et 100</p>	<p>AUROC = 0,89 à 0,9</p>	<p>-biopsies de plus de 6 espaces portes, interprétées avec le score d'Ishak par 2 observateurs en aveugle avec une corrélation K = 0,93                  -seuils de 130 000 et 150 000/mm<sup>3</sup>                  -étude rétrospective (depuis 1994 ?)                  -patients consécutifs                  -intervalle entre la PBH et le test non précisé                  -taille de la PBH = 19 ± 8 mm et 11 espaces portes (9 à 16)</p>
<p><b>Renou et al., 2001 (58)</b></p>	<p>110 dont 14 F4</p>	<p>Performances diagnostiques de la thrombopénie modérée (définie par une diminution du dosage de moins de 20 % par rapport à la normale supérieure) pour le diagnostic de cirrhose dans l'HCC</p>	<p>HCC sans signe d'IHC ou d'HTP biologique, échographique ou endoscopique en dehors de la thrombopénie chez 14 patients</p>	<p>NP</p>	<p>NP</p>	<p>99</p>	<p>93</p>	<p>chez les 14 patients ayant une thrombopénie modérée, 13 avaient une F à 4 et 1 à 3 à la PBH</p>	<p>- type d'étude NP                  - recrutement NP                  -gold standard = PBH lue avec le score Métavir                  -taille de la biopsie et intervalle entre la biopsie et le test non précisés (publication sous forme de lettre)</p>
<p><b>Myers et al., 2003, (52)</b></p>	<p>323 dont 21 % de F3/4</p>	<p>Comparaison des performances diagnostiques du Fibrotest®, des plaquettes, du TP et du score âge-plaquettes</p>	<p>HCC</p>	<p>NP</p>	<p>NP</p>	<p>NP</p>	<p>NP</p>	<p>AUROC = 0,737 ± 0,04</p>	<p>-étude rétrospective                  -patients non consécutifs                  -goldstandard : biopsie lue en Métavir                  -remarques : diagnostic de F3/4                  -conclusion des auteurs : Fibrotest® supérieur aux autres tests                  -PBH et test le même jour                  -taille de la PBH NP</p>

<b>Nunes et al., 2005, (54)</b>	97 sujets dont 40 co-infectés VIH-VHC (33 % F5-6 et 48 % F3-6) et 57 VHC seul (32 % F5-6 et 55 % F3-6)	Performances diagnostiques du taux de plaquettes, de l'INR, de l'APRI, du score de Forns, de l'AH, de l'YKL-40, du PIIIP chez des patients mono et co-infectés	chez mono/co-infectés : 63/92 %	chez mono/co-infectés : 66/80 %	NP	NP	NP	AUROC chez les mono/co-infectés : 0,68/0,82	-étude prospective -recrutement NP -taille de la PBH non précisée -gold standard : PBH lue avec le score d'Ishak -délai entre la PBH et le test > 6 mois -cut-off utilisés pour le diagnostic de cirrhose chez les mono/co-infectés : 196 000/180 000 pour les plaquettes
<b>Giannini et al., 2003 (59)</b>	252 dont 36 % cirrhotiques (Child A, B ou C)	Performances diagnostiques du rapport ASAT/ALAT, plaquettes pour le diagnostic de cirrhose	HCC	91,1	88,3	94,7	81,2	NP	-type d'étude NP -recrutement NP -gold standard : PBH lue avec le score de Scheuer -taille de la PBH et intervalle entre le test et la PBH non précisés -seuil à 130 000/mm <sup>3</sup>
<b>Macías et al., 2006 (60)</b>	-357 patients dont 55 % F2-4 et 13 % F4 -263 patients avec des PBH de plus de 15 mm dont 110 F0-1 et 153 F2-4 dont 80 F4	Performances diagnostiques de l'APRI, du Forns, du Bonacini, du taux de plaquettes et du rapport ASAT/ALAT dans le diagnostic de fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC	-patients co-infectés par le VIH avec un taux médian de CD4 de 255/mm <sup>3</sup> et une charge virale VIH indétectable dans 53 % des cas	chez les patients ayant une PBH de plus de 10 mm : 63	chez les patients ayant une PBH de plus de 10 mm : 37	chez les patients ayant une PBH de plus de 10 mm : 92	chez les patients ayant une PBH de plus de 10 mm : 33	0,79 avec le taux de plaquettes (et 0,8 si la PBH est de plus de 20 mm)	-étude rétrospective -patients consécutifs -gold standard : PBH lue en score de Scheuer -taille de la PBH de plus de 10 mm chez tous, de plus de 15 mm chez 263 et de 20 mm chez 146 -délai entre le test et la PBH non précisé -augmentation significative de l'AUROC si PBH de plus de 15 mm par rapport à celles entre 10 et 15 mm mais pas de différence significative pour des biopsies de plus grande taille -l'association du Forns et de l'APRI évite 41 % des PBH - seuil à 150 000/mm <sup>3</sup>

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; AH : acide hyaluronique ; PIIIP : partie N terminale du procollagène III ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; TP : taux de prothrombine ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; AH : acide hyaluronique ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; INR : International Normalized Ratio ; HCB : hépatite chronique B ; HCC : hépatite chronique C ; GUCI : Göteborg University Cirrhosis Index ; S : significatif ; AAR : ASAT/ALAT ratio ; CDS : Cirrhosis Discriminant Score ; IHC : insuffisance hépatocellulaire ; HTP : hypertension portale.

## Annexe 3. Signes échographiques et diagnostic des cirrhoses

Tableau 3.a. Évaluation de la performance de l'échographie Doppler pour le diagnostic de cirrhose sur signes de dysmorphie.

Références	Effectif	Objectif	Population	Se %	Sp %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Aubé et al., 2004 (72)</b>	106 patients avec une hépatopathie chronique	Évaluer les performances diagnostiques de l'écho-Doppler, 7 paramètres échographiques 9 paramètres en Doppler	Hépatite alcoolique (n = 37) Virus B et C (n = 69) Child A/B (décompensés et hémorragies dig < 6mois exclus) F0 : 4,0 %, F1 : 36,8 %, F2 : 19,8 %, F3 : 12,3 %, F4 : 27,4 %	NP	NP	NP	NP	PD = 92 % en multivarié en prenant tous les paramètres écho-Doppler PD = 89 % en prenant 3 paramètres (longueur de la rate, spectre VSH et vitesse max veine porte) En considérant comme mal classés les patients pour qui il existait des données manquantes (PD en intention de diagnostic) PD = 89 %	-étude prospective -paramètres cliniques et biologiques aussi testés
<b>Cioni et al., 1993 (71)</b>	114 patients avec une hépatopathie chronique	Identifier une combinaison de paramètres capable de faire le diagnostic de cirrhose compensée. Paramètres écho-Doppler + biologique	55 hépatites chroniques 3 stéatoses. 56 cirrhoses	Rate : 62 % Vmax porte : 67 %	Rate : 93 % Vmax porte : 100 %	N P	NP	Vmax portale (< 20 cm/sec) + rate (< 12 cm) + plaquettes (< 150 000/mm <sup>3</sup> ) = PD = 94,7 %	

Tableau 3.a. Évaluation de la performance de l'échographie Doppler pour le diagnostic de cirrhose sur signes de dysmorphie.

Références	Effectif	Objectif	Population	Se %	Sp %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Hung et al., 2003 (75)</b>	210 dont 51 cirrhoses au total toutes Child A	Évaluer les performances diagnostiques d'un score radiologique (de 4 à 9) pour le diagnostic de cirrhose B ou C -étude de reproductibilité intra- et inter-observateur en rétrospectif	67 HCB dont 40 % de cirrhoses  143 HCC dont 36 % de cirrhoses	77,8  82,4	92,5  70,7	86  74,8	87,5  60,9	-corrélation entre les scores échographiques mesurés avant et après la PBH : $r = 0,945$ et $r = 0,974$ -corrélation intra-observateur = 0,869 et interobservateur = 0,875 - AUROC = 0,906 pour le VHB et 0,808 pour le VHC -concordance globale entre score histologique et échographique : Tau-C = 0,467 ( $p < 0,05$ ) -valeurs diagnostiques respectives pour ces mêmes <i>cut-off</i> = 86,6 et 74,8 %	-étude rétrospective -patients consécutifs - reproductibilité inter-observateur (2 <sup>e</sup> examen réalisé moins de 6 mois après le 1 <sup>er</sup> ), -biopsies analysées en Knodell, <u>toutes plus de 2 espaces portes</u> , -seuils optimaux à 7 pour l'HCB et 6 pour l'HCC - le score de Hung comprend : surface : 1 si régulière, 2 si un peu irrégulière, 3 si irrégulière ; parenchyme : 1 si homogène, 2 si hétérogène avec des zones d'hypo- et d'hyper-échogénéité, 3 si grossièrement irrégulier ; vaisseaux hépatiques : 1 si normaux, 2 si difficilement visibles avec un diamètre normal ; rate : 1 si l'index = diamètre oblique x diamètre diagonal < 20 cm <sup>2</sup> et 2 en cas de splénomégalie
<b>Lafortune et al., 1998 (79)</b>	167 cirrhotiques et 125 sujets contrôles sans hépatopathie	Performance diagnostique du diamètre transverse du segment IV entre le mur gauche de la vésicule biliaire et la portion ascendante de la partie ombilicale de la veine porte gauche au point de départ de la branche destinée au segment IV	Etiologies : -113 virales (27 B, 75 C, 7 B et D, 4 B et C), 30 MAF, 6 CBP, 2 hémochromatoses, 9 idiopathiques et 7 autres - Score de Child : 63 A, 14 B et 4 C	74,2	95 à 100	74,4	NP	NP	-étude cas-contrôle -étude interobservateur chez 14 patients (pas de résultats chiffrés) -pas de différence des scores en fonction de l'étiologie -définition de la cirrhose histologique chez 156 et clinico-biologique chez 11 -seuil de la taille du segment IV : 30 mm

Tableau 3.a. Évaluation de la performance de l'échographie Doppler pour le diagnostic de cirrhose sur signes de dysmorphie.

Références	Effectif	Objectif	Population	Se %	Sp %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Šimonovský 1999 (76)</b>	91 dont 49 cirrhoses	Performance diagnostique de la surface nodulaire	Suspicion d'hépatopathie	91,1	93,5	91,5	93,2	VD = 92,3	-étude prospective - recrutement des patients NP -âge variable de 2 mois à 77 ans, -diagnostic de cirrhose sur biopsie et/ou laparoscopie
<b>Zheng et al., 2003 (77)</b>	225 patients dont 48 cirrhoses (46 virales et 2 cholestasiantes) toutes compensées (7 inactives et 41 actives) et 51 volontaires sains	Comparer les performances diagnostiques des marqueurs échographiques (surface hépatique, échogénicité du parenchyme, épaisseur de la paroi de la VB) et sériques (AH, PIIP, collagène IV)	-208 HCB, 10 HCC, 3 co-infections B-C, 1co-infection B-D et 3 autres	62,5 % pour les marqueurs morphologiques et 72,9 % pour les marqueurs sériques (p < 0,05)	86,6 et 81,9 %, respectivement	NP	NP	-corrélation entre les marqueurs morphologiques et la fibrose : r = 0,76 (p < 0,001), 0,63, 0,58 et 0,5, respectivement par rapport à 0,6/0,46/0,5 pour les marqueurs sériques (p < 0,001) -VD des examens morphologiques =80,7 % et sériques 79,7 % (NS) - VD des examens morphologiques meilleure quand cirrhose inactive (100 vs 42,9 %) et des examens sériques meilleure quand cirrhose active (56,1 % vs 78 %), p < 0,05	- recrutement des patients NP -étude rétrospective -biopsies analysées avec un score histologique de fibrose de 0 à 4 et analyse morphométrique, (18 faux négatifs de cirrhose à l'échographie/PBH bien classés par les examens sérologiques et 20 faux positifs à l'échographie/PBH dont 4 cirrhoses cliniques et 1 pré-cirrhose aux examens sériques -seuils non précisés <u>-NB : classification imprécise des patients en fonction de la fibrose</u>

Tableau 3.a. Évaluation de la performance de l'échographie Doppler pour le diagnostic de cirrhose sur signes de dysmorphie.

Références	Effectif	Objectif	Population	Se %	Sp %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Aubé et al., 1999 (73)</b>	243 patients dont 116 cirrhotiques dont 45 % compliquées (ascite et encéphalopathie), 50 % Child A, 24 % Child B, 26 % Child C	Performances diagnostiques de l'échographie pour le diagnostic de cirrhose	83 hépatopathies virales et 160 MAF (> 50 g/j depuis plus de 5 ans)	NP	NP	-86 % pour la population globale -92 % pour les hépatopathies compensées -85 % pour les MAF -92 % pour les hépatopathies virales	-79 % pour la population globale -65 % pour les hépatopathies compensées -89 % pour les MAF -61,5 % pour les hépatopathies virales	-VD = 84 % globalement et pour la présence de 2 variables (taille de la rate et vitesse du flux porte) -pour les hépatopathies compensées : 85 % globalement et 82 % pour la surface du foie en regard du rein droit et la taille de la rate -pour les 109 MAF, VD = 86 % globalement et 88 % pour la taille de la rate et la taille du foie sur la ligne médio-claviculaire -pour les hépatopathies virales compensées, VD = 86 % globalement et pour la surface du foie -corrélation entre la fibrose histologique et 6 variables échographiques (r = 0,28), avec la taille de la rate (0,22) et la vitesse du flux porte (0,25)	- type d'étude NP -patients consécutifs - <i>gold standard</i> : biopsie interprétée avec un score Métavir modifié de 0 à 5 (4 = cirrhose potentielle, et 5 = cirrhose certaine) et en analyse morphométrique -taille de la PBH non précisée -délai entre le test et la PBH < 7 jours -13 faux négatifs de la PBH <u>diagnostiqués sur des arguments clinico-morphologiques, ce qui augmenterait la VD de l'échographie de 85 à 88 %</u> -obstacle de la subjectivité des variables échographi-ques

Tableau 3.a (suite). Évaluation de la performance de l'échographie Doppler pour le diagnostic de cirrhose sur signes de dysmorphie.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Colli et al., 2003 (74)</b>	300 patients dont 35 % de F3/4 (11 % de F3 et 24 % de F4)	Performances diagnostiques des anomalies échographiques (surface nodulaire, hypertrophie du lobe caudé, aspect du flux porte) pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose	Étiologies diverses (MAF, HCC, hémochromatose, NASH, CBP) avec transaminases élevées	-45,6/32,5/48,7 pour la surface nodulaire, hypertrophie du lobe caudé et flux VSH  -65,8 et 14,3 % pour la présence d'un seul signe et pour la présence des 3	-95/91/76 %, respectivement  -58,7 et 96,1 %, respectivement		-86/72/57 %, respectivement  -45,6 et 76,1 %, respectivement	-meilleure VD pour la surface nodulaire -coefficient de concordance entre la biopsie et les signes échographiques : 0,52 pour la surface nodulaire, 0,35 pour l'hypertrophie du lobe caudé 0,32 pour le flux dans les VSH, 0,48 pour l'existence d'au moins 1 signe, 0,51 pour la présence des 3 signes -concordance des résultats inter-observateurs à 0,8 pour la surface nodulaire, 0,7 pour l'hypertrophie du lobe caudé et 0,81 pour le flux dans les VSH -concordance intra-observateur à 0,75, 0,83 et 0,79, respectivement -likelihood ratio positive : 11,6/4,6/2,4, respectivement pour chacun des 3 signes, 2 et 13,8 si 1 des 3 signes et si 3 signes, respectivement -likelihood ratio negative : 0,5/0,6/0,6 pour chacun des 3 signes et 0,4 et 0,8 si 1 seul signe et si 3 signes, respectivement	- type d'étude NP -patients consécutifs -gold standard : biopsie lue en Métavir -50 patients évalués par 2 examinateurs -26 % de faux négatifs de cirrhose à l'échographie et 2 % de faux positifs par rapport à la PBH -diagnostic de F3/F4 et non de F4 seul

Tableau 3.a (suite). Évaluation de la performance de l'échographie Doppler pour le diagnostic de cirrhose sur signes de dysmorphie.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Nishiura et al., 2005 (78)</b>	103 patients dont 22 cirrhotiques	Performances diagnostiques de l'échographie avec sondes à basse et haute fréquence pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose	Hépatopathies chroniques non compliquées (transaminases élevées) : 22 HCB, 64 HCC, 5 co-infections B-C et 12 autres	-100 % si les patients avaient un score cumulé $\geq 6,5$	NP	NP	NP	-corrélation entre la fibrose et l'aspect du bord hépatique : $rs = 0,6668$ -la régularité de la surface hépatique : $rs = 0,9007$ -l'homogénéité du parenchyme : $rs = 0,8853$ -les 3 signes cumulés : $rs = 0,9524$	-étude prospective -patients consécutifs - <i>gold standard</i> : biopsie avec score histologique de fibrose d'Inuyama (de 0 à 4) -2 semaines entre la biopsie et l'échographie -paramètres étudiés dans le lobe D et le lobe G -taille de la PBH NP

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; MAF : maladie alcoolique du foie ; NASH : *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* ; HCB : hépatite chronique B ; HCC : hépatite chronique C ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; VSH : veine sus-hépatique.

Tableau 3.b. Évaluation de la performance de l'échographie Doppler pour le diagnostic de cirrhose sur anomalies fonctionnelles vasculaires.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Arda et al., 1997 (82)</b>	60 patients : 30 patients sans hépatopathie ; 30 avec une hépatopathie virale	Évaluer les performances de la démodulation du spectre Doppler des VSH dans les hépatopathies à un stade peu avancé	30 patients avec des pathologies diverses ayant eu une échographie 30 patients avec hépatopathie virale 17 avec PBH Classe de fibrose NP	NP	NP	NP	NP	Performance diagnostique pour diagnostic de fibrose (quelle que soit la classe) = 76,5 % pour les patients avec PBH et 69,2 % pour les patients sans PBH	-étude prospective -limites : - contrôle = patients sans hépatopathie. - seulement 17 PBH
<b>Iwao et al., 1997 (83)</b>	149 patients 76 cirrhotiques et 73 contrôles	Évaluer les performances des paramètres Doppler dans le diagnostic de la cirrhose Calcul d'un index : vitesse portale/ index de pulsatilité artérielle hépatique	Mode d'entrée = endoscopie pour VO Exclu patients avec traitement par bêta-bloquant	Vitesse portale ( <i>cut off</i> = 13 cm/sec) : 83 % IPAH ( <i>cut off</i> = 1,1) : 84 %  Index vasculaire ( <i>cut off</i> = 12 cm/sec) : 97 %	Vitesse portale ( <i>cut off</i> = 13cm/sec) : 85 % IPAH ( <i>cut off</i> = 1,1) : 81 %  Index vasculaire ( <i>cut off</i> = 12 cm/sec) : 93 %	NP	NP	NP	-étude prospective -mesure de Vitesse portale et index de pulsatilité dans artère hépatique. -vitesse portale = $V_{max} \times 0,57$ -calcul d'un rapport Vitesse portale / IPAH -faisabilité de l'étude Doppler = 88 % -dans les résultats on ne prend pas en compte les patients pour lesquels l'écho-Doppler est impossible
<b>Colli et al., 1998 (81)</b>	116 patients	Évaluer les performances des paramètres Doppler dans le diagnostic de la cirrhose. Calculs index de pulsatilité artérielle hépatique (IP) et <i>resistive index</i> (RI)	23 patients avec cirrhose alcoolique (1 <sup>re</sup> CP A), 22 cirrhoses virales (CP A) et 21 contrôles	NP	NP	NP	NP	Corrélation entre RI et PI $r = 0,83$ ( $p < 0,05$ ) RI significativement augmenté chez patients avec cirrhose alcoolique ( $0,72 \pm 0,04$ ) et virales ( $0,74 \pm 0,04$ )	-étude prospective

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; VO : varice œsophagienne ; VSH : veine sus-hépatique ; IPAH ou IP : index de pulsatilité artérielle hépatique ; RI : *resistive index* ; CP : Child Pugh.



## Annexe 4.

Eléments à rechercher systématiquement lors du bilan échographique initial de cirrhose chez l'adulte		
<b>Foie</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contours bosselés</li> <li>▪ Échostructure</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Hétérogène <input type="checkbox"/> Macro-nodulaire
<b>Existence d'une lésion focale</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  Description : _____ _____ _____	
<b>Flux</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tronc porte</li> <li>▪ Branches portales droites</li> <li>▪ Branches portales gauches</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Hépatopète  <input type="checkbox"/> Hépatopète  <input type="checkbox"/> Hépatopète	<input type="checkbox"/> Hépatofuge  <input type="checkbox"/> Hépatofuge  <input type="checkbox"/> Hépatofuge
<b>Vitesse maximale dans le tronc porte</b> (incidence du tir Doppler < 55-60°)	_____ cm/sec	<input type="checkbox"/> Flux stagnant ou inversé
<b>Rate</b> : mesure du grand axe	_____ cm	
<b>Existence de voies de dérivation porto-systémiques</b>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Veine para-ombilicale
<b>Ascite</b>	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

## Annexe 5. Scores composites de tests simples

Tableau 5.a. Évaluation du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Imperiale et al., 2000 (124)</b>	177 dont 23 % cirrhotiques	Analyse de la performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose (seuil > 1)	HCC	-56 pour la population globale  -52 chez les patients sans consommation d'alcool  -56 chez les patients à transaminases élevées	-90 pour la population globale  -91 chez les patients sans consommation d'alcool  - 94 chez patients à transaminases élevées	-87 pour la population globale  -89 chez des patients sans consommation d'alcool,  -87 chez des patients à transaminases élevées	-64 % et 75 % après ajustement à la prévalence dans la population globale,  -56 % et 72 % chez les patients sans consommation d'alcool,  -74 % et 82 % chez les patients à transaminases élevées	NP	- étude rétrospective - patients consécutifs -11 % consommateurs d'alcool - 49 PBH relues en aveugle par 2 <sup>e</sup> anatomopathologiste (score d'Hytioglou) - seuil ≥ 1 -étude rétrospective -intervalle entre test et PBH < 4 mois -taille de la PBH non précisée
<b>Park et al., 2000 (125)</b>	153 dont 20 % cirrhotiques	Analyse de la performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose	HCC	47	96	88	74	AUROC = 0,85 ± 0,04	-mauvaise corrélation avec l'activité cotée en score de Scheuer -alcool < 20 g/j -seuil ≥ 1 -recrutement NP -type d'étude NP -biopsies lues avec le score de Scheuer -test et PBH le même jour -taille de la PBH NP

Tableau 5.a (suite). Évaluation du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Sheth et al., 1998 (126)</b>	139 dont 34 % cirrhotiques (Child A, B ou C)	Analyse de la performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose	HCC	53,2	100	80,7	100	NP	-étude rétrospective -patients consécutifs -biopsies lues selon le score Métavir - seuil $\geq 1$ -taille de la PBH non précisée -intervalle entre PBH et test < 4 mois
<b>Reedy et al., 1998 (127)</b>	77 dont 30 % de F4	Performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose	HCC	44	94	NP	77	-LR+ = 7,3	-type d'étude NP -patients non consécutifs -gold standard = PBH (score de Knodell) -dosage et PBH à moins de 2 mois d'intervalle -taille de la PBH non précisée
<b>Pohl et al., 2001 (53)</b>	211 patients dont 25,8 % F3/F4 dans la population globale et 23,5 % chez les patients ne consommant pas d'alcool	Analyse de la performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose, $\pm$ plaquettes	HCC	47,1	81,6	83,8	43,2	-r = 0,297 (S) globalement -pas de corrélation entre ASAT/ALAT et F chez les patients éthyliques	-seuil $\geq 1$ -patients consécutifs -étude prospective -biopsies interprétées en Métavir -diminue le nombre des PBH de 7 % -taille de la PBH non précisée -intervalle entre la PBH et test : 34 jours en médiane -58 patients éthyliques -remarque : <u>l'objectif est de dépister les F3/4, et pas seulement les cirrhoses</u>

Tableau 5.a (suite). Évaluation du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Luo et al., 2002 (55)</b>	111 patients dont 20,7 % cirrhotiques	Analyser la performance diagnostique du rapport <b>ASAT/ALAT</b> ( <b>seuil <math>\geq 1</math></b> ), des plaquettes, du rapport globulines/albumine et de la combinaison des tests	HCC	39	92	85	56	- r = - 0,537 entre ASAT/ALAT et fibrose -OR = 6,58 avec ASAT/ALAT $\geq 1$	-OR = 6,58 (S) -seuil $\geq 1$ -patients consécutifs en prospectif -biopsie interprétée en Knodell, de plus de 5 espaces portes -intervalle entre la PBH et le test NP
<b>Luo et al., 2002 (55)</b>	111 dont 28 cirrhotiques, appariés sur le sexe et l'âge	Analyser la performance diagnostique du rapport <b>ASAT/ALAT</b> , des plaquettes, du rapport globulines/albumine et de la combinaison des tests	VHB	43	83	81	46	NP	-seuil $\geq 1$ -patients comparables aux patients VHC (sexe, âge) -non consécutifs -par rapport à la biopsie interprétée en Knodell (plus de 5 espaces portes) -intervalle entre la PBH et le test NP

Tableau 5.a (suite). Évaluation du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Wai et al., 2006 (47)</b>	228 patients naïfs dont 47 % avec une fibrose significative et 19 % avec une cirrhose, dont 65 % dans le groupe test et 35 % dans le groupe validation -80 % Ag HBe+ et 20 % Ag HBe-	Performances diagnostiques de la numération plaquettaire, des ASAT, du rapport ASAT/ALAT et de l'APRI pour le diagnostic de fibrose significative (F4-6) et de cirrhose (F5-6)	HCb avec une virémie > 5 log copies/ml	NP	NP	NP	NP	pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose, respectivement, AUROC = 0,58 et 0,63 avec le rapport ASAT/ALAT	-étude rétrospective -patients consécutifs -technique de référence : biopsie hépatique interprétée avec le score d'Ishak -intervalle entre le test et la biopsie < 4 mois -taille de la PBH dans le groupe test 1,62 ± 0,07 cm et 10,3 ± 0,5 espaces portes en moyenne et 1,5 (0,03-4,5) cm et 9 (2-34) espaces portes en médiane -taille de la PBH dans le groupe validation 1,56 ± 0,09 cm et 9,8 ± 0,8 espaces portes en moyenne et 1,5 (0,4-3,7) cm et 8 (2-31) espaces portes en médiane

Tableau 5.a (suite). Évaluation du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Lok et al., 2005 (56)</b>	1 141 (dont 38 % cirrhotiques) : 783 dans le groupe initial et 358 dans le groupe de validation dont certains avec des VO ou une splénomégalie asymptomatique	Développer un modèle prédictif de cirrhose à partir de dosages biologiques simples	HCC	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,658 et 0,644	<ul style="list-style-type: none"> <li>-prévalence élevée de cirrhose</li> <li>-patients non répondeurs à l'interféron (cohorte HALT-C)</li> <li>- biopsies des cirrhotiques plus souvent fragmentées mais de même longueur que les autres, lues en score d'Ishak</li> <li>-seuil à 1</li> <li>-patients non consécutifs</li> <li>- étude rétrospective</li> <li>-taille de la PBH : 277 fragmentées, 165 de plus de 25 mm, 406 de moins de 15 mm et 570 entre 15 et 25 mm</li> </ul>
<b>Lackner et al., 2005 (57)</b>	194 patients naïfs dont 16 % cirrhotiques	Comparer la performance diagnostique des scores AAR, CDS (plaquettes, AAR, INR), AP (âge, plaquettes), Pohl (AAR et plaquettes), APRI, et des plaquettes	HCC	78	97	89	93	AUROC = 0,73 à 0,75	<ul style="list-style-type: none"> <li>- taille de la PBH = 19 ± 8 mm et 11 espaces portes en médiane (9 à 16), lues en aveugle en Ishak par 2 anatomopathologistes avec une corrélation satisfaisante : K = 0,93</li> <li>-seuil ≥ 1</li> <li>-patients consécutifs</li> <li>-type d'étude NP</li> <li>-intervalle entre le test et la PBH NP</li> </ul>

Tableau 5.a (suite). Évaluation du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Nyblom et al., 2006 (129)</b>	160 patients dont 126 avec des données biocliniques et 121 avec des données histologiques et biologiques (dont 41 cirrhoses) et <u>34 patients transplantés hépatiques</u>	Analyser les performances diagnostiques du rapport <b>ASAT/ALAT</b> pour le diagnostic de cirrhose au cours de la CBP		82 pour des seuils à 1 et 1,1	66 et 79 pour des seuils à 1 et 1,1	48 et 61 pour des seuils à 1 et 1,1	90 et 92 pour des seuils à 1 et 1,1	NP	-étude rétrospective -patients non consécutifs -biopsie hépatique comme méthode de référence : stade de I à IV - <u>taille de la PBH et délai entre la PBH et le test non précisés</u>
<b>Bonacini et al., 1997 (128)</b>	79 patients dont 51 F0-2 et 28 F3-4, tous compensés	Performance diagnostique du score CDS pour le diagnostic de fibrose avancée ou cirrhose	HCC à transaminases élevées, 22 % co-infectés par le VIH	83	75	NP	NP	NP	-type d'étude NP -patients consécutifs - <i>gold standard</i> : score de fibrose évalué par le score de Knodell - <i>cut-off</i> à 1 pour le diagnostic de cirrhose (nombre exact de F4 non précisé dans l'article) - <u>but initial</u> : diagnostic de <u>F3/4</u> -résultats comparables après exclusion des patients co-infectés -intervalle entre test et PBH NP
<b>Giannini et al., 2003 (59)</b>	252 dont 36 % cirrhotiques (Child A, B ou C)	Performances diagnostiques du rapport ASAT/ALAT et de la numération des plaquettes	HCC - ASAT/ALAT > 1 ou plaquettes < 130 000 - ASAT/ALAT > 1  - ASAT/ALAT > 1 et plaquettes > 130 000	77,8  96,7  72,2	86,4  96,9  98,8	97,9  88,7  86,5	79,8  93,3  97	NP	-type d'étude NP -recrutement NP - <i>gold standard</i> : PBH lue avec le score de Scheuer -taille de la PBH et intervalle entre le test et la PBH NP

Tableau 5.a (suite). Évaluation du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Reedy et al., 1998 (127)</b>	77 dont 30 % de F4	Performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose	HCC	44	94	NP	77	-LR+ = 7,3	- type d'étude NP -patients non consécutifs - <i>gold standard</i> = PBH (score de Knodell) -dosage et PBH à moins de 2 mois d'intervalle -taille de la PBH non précisée
<b>Macías et al., 2006, (60)</b>	-357 patients dont 55 % F2-4 et 13 % F4 -263 patients avec des PBH de plus de 15 mm dont 110 F0-1 et 153 F2-4 dont 80 F4	Performances diagnostiques de l'APRI, du Forns, du Bonacini, du taux de plaquettes et du rapport ASAT/ALAT dans le diagnostic de fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC	-patients co-infectés par le VIH avec un taux médian de CD4 de 255/mm <sup>3</sup> et une charge virale VIH indétectable dans 53 % des cas	chez les patients ayant une PBH de plus de 10 mm, 38	chez les patients ayant une PBH de plus de 10 mm, 77	chez les patients ayant une PBH de plus de 10 mm, 87	chez les patients ayant une PBH de plus de 10 mm, 23	0,6 (et 0,62 si la PBH est de plus de 20 mm)	-étude rétrospective -patients consécutifs - <i>gold standard</i> : PBH lue en score de Scheuer -taille de la PBH de plus de 10 mm chez tous, de plus de 15 mm chez 263 et de 20 mm chez 146 -délai entre le test et la PBH non précisé -augmentation significative de l'AUROC si PBH de plus de 15 mm par rapport à celles entre 10 et 15 mm mais pas de différence significative pour des biopsies de plus grande taille -l'association du Forns et de l'APRI évite 41 % des PBH

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; AAR : ASAT/ALAT ratio ; CDS : *Cirrhosis Discriminant Score* ; AP : score âge-plaquettes ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; LR : *likelihood ratio* ; CBP : cirrhose biliaire primitive.

Tableau 5.b. Évaluation de l'association âge et numération des plaquettes pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Lackner et al., 2005 (57)</b>	194 dont 16 % cirrhotiques	Comparer les performances diagnostiques des scores AAR, CDS (plaquettes, AAR, INR), AP (âge, plaquettes), Pohl (AAR et plaquettes), APRI, plaquettes	HCC naïfs	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,91	-biopsies de plus de 6 espaces portes, interprétées avec le score d'Ishak par 2 observateurs en aveugle avec une corrélation K = 0,93 -étude rétrospective (depuis 1994 ?) -patients consécutifs -intervalle entre la PBH et le test non précisé -taille de la PBH = 19 ± 8 mm et 11 espaces portes (9 à 16)
<b>Myers et al., 2003 (52)</b>	323 dont 21 % de F3/4	Comparaison des performances diagnostiques du Fibrotest®, des plaquettes, du TP et du score âge-plaquettes	HCC	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,808 ± 0,03	-étude rétrospective -patients non consécutifs -goldstandard : biopsie lue en Métavir -remarques : diagnostic de F3/4 -conclusion des auteurs : Fibrotest® supérieur aux autres tests -taille de la PBH NP -PBH et test le même jour

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; CDS : *Cirrhosis Discriminant Score* ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; AAR : ASAT/ALAT ratio ; AP : score âge-plaquettes ; INR : *International Normalized Ratio* ; TP : taux de prothrombine.

Tableau 5.c. Évaluation de l'association de la numération des plaquettes et du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Pohl et al., 2001 (53)</b>	211 dont 58 patients éthyliques et 25,8 % de F3/F4 dans la population globale et 23,5 % chez les abstinents	Performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT et de la numération des plaquettes	HCC ± surconsommation d'alcool	41,2	99,1	93,1	85	NP	<ul style="list-style-type: none"> <li>-patients abstinents depuis plus de 12 semaines au moment des prélèvements</li> <li>-58 consommant plus de 50 g/j auparavant</li> <li>-étude prospective</li> <li>-patients consécutifs</li> <li>-biopsie interprétée en Métavir</li> <li><u>-remarque : diagnostic des fibroses à 4 et aussi à 3</u></li> <li>-seuils à 150 000/mm<sup>3</sup> pour les plaquettes et à 1 pour ASAT/ALAT</li> <li>-taille de la PBH NP</li> <li>-délai entre le test et la PBH de 34 jours en médiane</li> </ul>
<b>Luo et al., 2002 (55)</b>	111 dont 20,7 % cirrhotiques, tous Child A	Performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT, de la numération des plaquettes, du rapport globulines/albumine et <u>des tests combinés</u>	HCC	26	98	83	75	NP	<ul style="list-style-type: none"> <li>- seuil à 140 000/mm<sup>3</sup> pour les plaquettes et à 1 pour le rapport ASAT/ALAT</li> <li>-étude rétrospective, cas-contrôle</li> <li>-patients consécutifs</li> <li>-biopsie de plus de 5 espaces portes interprétée en Scheuer et Métavir</li> <li>-intervalle entre la PBH et le test NP</li> </ul>

Tableau 5.c. Évaluation de l'association de la numération des plaquettes et du rapport ASAT/ALAT pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Lok et al., 2005 (56)</b>	1 141 dont 38 % de cirrhotiques : 783 dans groupe initial et 358 dans le groupe validation dont certains avec des varices oesophagiennes ou une splénomégalie asymptomatique	Développer un modèle prédictif de cirrhose à partir de dosages biologiques simples	HCC	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,745 et 0,798	<ul style="list-style-type: none"> <li>-prévalence élevée de cirrhose</li> <li>-patients non répondeurs à l'interféron (cohorte HALT-C)</li> <li>-biopsies des cirrhoses plus souvent fragmentées mais de même longueur que les autres</li> <li>-seuil à 1 pour ASAT/ALAT, non précisé pour les plaquettes</li> <li>-patients non consécutifs</li> <li>-rétrospective</li> <li>-par rapport au score d'Ishak (PBH)</li> <li>-taille de la PBH : 277 fragmentées, 165 de plus de 25 mm, 406 de moins de 15 mm et 570 entre 15 et 25 mm</li> </ul>

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase.

Tableau 5.d. Évaluation du score APRI pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Wai et al., 2003 (132)</b>	192 dans le groupe initial puis 78 dans le groupe de validation dont 15 % de cirrhotiques	Établir un modèle simple de prévision de fibrose et de cirrhose dans le VHC	HCC	89 si $\leq 1$ 57 si $\leq 2$	75 si $\leq 1$ 93 si $\leq 2$	38 si $\leq 1$ 57 si $\leq 2$	98 si $\leq 1$ 93 si $\leq 2$	corrélation avec la fibrose histologique = 0,6  AUROC = 0,89 à 0,94	-étude rétrospective -biopsies interprétées avec le score d'Ishak -19 % de sujets à transaminases normales -26 % de non-Caucasiens -patients naïfs -cut-off à 1 et 2 -taille de la PBH NP -intervalle entre la PBH et le test <4 mois
<b>Islam et al., 2005 (48)</b>	179 patients dont 12 % cirrhotiques	Performance diagnostique des ASAT, de la numération des plaquettes, de l'APRI et du GUCI	HCC	78	75	96	30	AUROC = 0,83	-seuil à 1 -biopsies lues en Ishak par 2 opérateurs différents en aveugle, toutes de plus d'1 cm et de 4 espaces portes -étude rétrospective -patients non consécutifs -test et PBH le même jour
<b>Lok et al., 2005 (56)</b>	1 141 dont 38 % de cirrhotiques : 783 dans le groupe initial et 358 dans le groupe de validation dont certains avec des VO ou une splénomégalie asymptomatique	Développer un modèle prédictif de cirrhose à partir de dosages biologiques simples	HCC	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,705 et 0,792	-prévalence élevée de cirrhose -patients non répondeurs à l'interféron (cohorte HALT-C) -biopsies des cirrhoses plus souvent fragmentées mais de même longueur que les autres -seuil NP -patients non consécutifs - étude rétrospective - PBH lues en score d'Ishak -taille de la PBH : 277 fragmentées, 165 de plus de 25 mm, 406 de moins de 15 mm et 570 entre 15 et 25 mm

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; GUCI : Göteborg University Cirrhosis Index ; VO : varices oesopha-giennes.

Tableau 5.d (suite). Évaluation du score APRI pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Le Calvez et al., 2004 (135)</b>	323 dont 13 % de cirrhotiques	Comparer les performances du Fibrotest® et de l'APRI pour le diagnostic de cirrhose	HCC	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,80 (0,92 pour le Fibrotest®, p = 0,02)	-27 % de faux négatifs de cirrhose en utilisant le seuil conseillé de 1, -étude rétrospective -patients consécutifs -biopsies interprétées avec le score Métavir -PBH et test le même jour -biopsies de plus de 10 mm
<b>Lackner et al., 2005 (57)</b>	194 dont 16 % de cirrhotiques	Comparer les performances diagnostiques des scores AAR, CDS (plaquettes, AAR, INR), AP (âge, plaquettes), Pohl (AAR et plaquettes), APRI, plaquettes	HCC naïfs	89 et 57 selon le seuil	75 et 93 selon le seuil	98 et 93 selon le seuil	38 et 57 selon le seuil	AUROC = 0,89 à 90 selon le seuil	-biopsies de plus de 6 espaces portes, interprétées avec le score d'Ishak par 2 observateurs en aveugle avec une corrélation K = 0,93 -seuils de 1 et 2 -étude rétrospective (depuis 1994 ?) -patients consécutifs -intervalle entre PBH et test non précisé -biopsie de 19 ± 8 mm et 11 espaces portes (9 à 16)
<b>Nunes et al., 2005, (54)</b>	97 sujets dont 40 co-infectés VIH-VHC (33 % F5-6 et 48 % F3-6) et 57 VHC seul (32 % F5-6 et 55 % F3-6)	Performances diagnostiques du taux de plaquettes, de l'INR, de l'APRI, du score de Forns, de l'AH, de l'YKL-40, du PIIP chez des patients mono- et co-infectés	chez mono/co-infectés : 74 / 85	chez mono/co-infectés : 68 / 84	NP	NP	NP	AUROC pour le diagnostic de cirrhose chez les mono/co-infectés : 0,74 / 0,86	-étude prospective -recrutement NP -taille de la PBH non précisée -gold standard : PBH lue avec le score d'Ishak -délai entre la PBH et le test < 6 mois -cut-off utilisés pour le diagnostic de cirrhose chez les mono/co-infectés : 0,75/1,23 pour l'APRI

Tableau 5.d (suite). Évaluation du score APRI pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Macías et al., 2006 (60)</b>	-357 patients dont 55 % F2-4 et 13 % F4 -263 patients avec des PBH de plus de 15 mm dont 110 F0-1 et 153 F2-4 dont 80 F4 (résultats chez les patients ayant une PBH de plus de 10 mm)	Performances diagnostiques de l'APRI, du Forns, du Bonacini, du taux de plaquettes et du rapport ASAT/ALAT dans le diagnostic de fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC	-patients co-infectés par le VIH avec un taux médian de CD4 de 255/mm <sup>3</sup> et une charge virale VIH indétectable dans 53 % des cas	78 si seuil à 1  53 si seuil à 2	57 si seuil à 1  89 si seuil à 2	93 si seuil à 1  91 si seuil à 2	24 si seuil à 1  46 si seuil à 2	NP	-étude rétrospective -patients consécutifs - <i>gold standard</i> : PBH lue en score de Scheuer -taille de la PBH minimum 10 mm, de plus de 15 mm chez 263 et de 20 mm chez 146 -délai entre le test et la PBH NP -augmentation significative de l'AUROC si PBH de plus de 15 mm par rapport à celles entre 10 et 15 mm mais pas de différence significative pour des biopsies de plus grande taille -l'association du Forns et de l'APRI évite 41 % des PBH

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; CDS : *Cirrhosis Discriminant Score* ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; AAR : ASAT/ALAT ratio ; AP : score âge-plaquettes ; INR : *International Normalized Ratio* ; TP : taux de prothrombine ; AH : acide hyaluronique ; PIIP : partie N-terminale du procollagène III ; \* : patients de l'étude d'Imbert-Bismut *et al.* (154).

Tableau 5.d (suite). Évaluation du score APRI pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Wai et al., 2006 (47)</b>	228 patients naïfs dont 47 % avec une fibrose significative et 19 % avec une cirrhose, dont 65 % dans le groupe test et 35 % dans le groupe validation -80 % Ag HBe+ et 20 % Ag HBe-	Performances diagnostiques de la numération plaquettaire, des ASAT, du rapport ASAT/ALAT et de l'APRI pour le diagnostic de fibrose significative (F4-6) et de cirrhose (F5-6)	HCB avec une virémie > 5 log copies/ml	NP	NP	NP	NP	-pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose, respectivement, AUROC = 0,63 et 0,64 avec l'APRI	-étude rétrospective -patients consécutifs -technique de référence : biopsie hépatique interprétée avec le score d'Ishak -intervalle entre le test et la biopsie < 4 mois -taille de la PBH dans le groupe test 1,62 ± 0,07 cm et 10,3 ± 0,5 espaces portes en moyenne et 1,5 (0,03-4,5) cm et 9 (2-34) espaces portes en médiane -taille de la PBH dans le groupe validation 1,56 ± 0,09 cm et 9,8 ± 0,8 espaces portes en moyenne et 1,5 (0,4-3,7) cm et 8 (2-31) espaces portes en médiane

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCB : hépatite chronique B ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; NP : non précisé.

Tableau 5.e. Évaluation du score de Forns pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Nunes et al., 2005 (54)</b>	97 sujets dont 40 co-infectés VIH-VHC (33 % F5-6 et 48 % F3-6) et 57 VHC seul (32 % F5-6 et 55 % F3-6)	Performances diagnostiques du nombre de plaquettes, de l'INR, de l'APRI, du score de Forns, de l'AH, de l'YKL-40, du PIIIP	chez mono/co-infectés : 61 / 82	chez mono/co-infectés : 62 / 70	NP	NP	NP	AUROC chez les mono/co-infectés : 0,71 / 0,81	-étude prospective -patients consécutifs : NP -taille de la PBH non précisée - <i>gold standard</i> : PBH lue avec le score d'Ishak -délai entre la PBH et le test > 6 mois - <i>cut-off</i> utilisés pour le diagnostic de cirrhose chez les mono/co-infectés : 3,9/4,64 pour le score de Forns
<b>Macías et al., 2006 (60)</b>	-357 patients dont 55 % F2-4 et 13 % F4 -263 patients avec des PBH de plus de 15 mm dont 110 F0-1 et 153 F2-4 dont 80 F4	Performances diagnostiques de l'APRI, du Forns, du Bonacini, du nombre de plaquettes et du rapport ASAT/ALAT dans le diagnostic de fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC	-patients co-infectés par le VIH avec un taux médian de CD4 de 255/mm <sup>3</sup> et une charge virale VIH indétectable dans 53 % des cas	NP	NP	NP	NP	0,77	-étude rétrospective -patients consécutifs -PBH lue en score de Scheuer -taille de la PBH de plus de 10 mm chez tous, de plus de 15 mm chez 263 et de 20 mm chez 146 -délai entre le test et la PBH non précisé -augmentation significative de l'AUROC si PBH de plus de 15 mm par rapport à celles entre 10 et 15 mm mais pas de différence significative pour des biopsies de plus grande taille -l'association du Forns et de l'APRI évite 41 % des PBH

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; AH : acide hyaluronique ; PIIIP : partie N-terminale du procollagène III ; INR : *International Normalized Ratio* ; NP : non précisé.

Tableau 5.f. Évaluation du score GUCI pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Islam et al., 2005 (48)</b>	179 patients dont 12 % cirrhotiques	Performances diagnostiques des ASAT, de la numération des plaquettes, de l'APRI et du GUCI	HCC	80	78	97 (100 si <i>cut-off</i> à 0,2)	31 (100 si <i>cut-off</i> à 4)	AUROC = 0,85	- <i>cut-off</i> à 1 -biopsies lues en lshak par 2 opérateurs différents en aveugle, toutes de plus d'1 cm et de 4 espaces portes -étude rétrospective -patients non consécutifs -test et PBH le même jour

- VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; GUCI : *Göteborg University Cirrhosis Index*.

Tableau 5.g. Évaluation de l'index de Bonacini pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Lok et al., 2005 (56)</b>	1 141 dont 38 % cirrhotiques : 783 dans le groupe initial et 358 dans le groupe validation dont certains avec des varices œsophagiennes ou une splénomégalie asymptomatique	Développer un modèle prédictif de cirrhose à partir de dosages biologiques simples	HCC	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,776 et 0,808	-prévalence élevée de cirrhose -patients non répondeurs à l'interféron (cohorte HALT-C) -biopsies des cirrhoses plus souvent fragmentées mais de même longueur que les autres -seuil à 1 -patients non consécutifs -étude rétrospective -biopsies interprétées avec le score d'Ishak -taille de la PBH : 277 fragmentées, 165 de plus de 25 mm, 406 de moins de 15 mm et 570 entre 15 et 25 mm
<b>Bonacini et al., 1997 (128)</b>	79 patients dont 51 F0-2 et 28 F3-4, tous compensés	Performance diagnostique du score CDS pour le diagnostic de fibrose avancée ou cirrhose	HCC à transaminases élevées, 22 % co-infectés par le VIH	86 pour F3/4 si seuil à 7 46 pour F3/4 si seuil à 8	84 pour F3/4 si seuil à 7 98 pour F3/4 si seuil à 8	NP	NP	-corrélation entre fibrose et CDS : r = 0,64	-type d'étude NP -patients consécutifs - <i>gold standard</i> : score de fibrose évalué par le score de Knodell - <u>but : diagnostic de F3/4</u> - <i>cut-off</i> à 7 et 8 -75 % ont 1 score entre 3 et 7 -conclusion : faire PBH si score ≤ 7 -résultats comparables après exclusion des patients co-infectés

Tableau 5.g. Évaluation de l'index de Bonacini pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Macías et al., 2006 (60)</b>	-357 patients dont 55 % F2-4 et 13 % F4 -263 patients avec des PBH de plus de 15 mm dont 110 F0-1 et 153 F2-4 dont 80 F4	Performances diagnostiques de l'APRI, du Forns, du Bonacini, du taux de plaquettes et du rapport ASAT/ALAT dans le diagnostic de fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC	-patients co-infectés par le VIH avec un taux médian de CD4 de 255/mm <sup>3</sup> et une charge virale VIH indétectable dans 53 % des cas	100 si seuil à 3 43 si seuil à 7	9 si seuil à 3 83 si seuil à 7	100 si seuil à 3 89 si seuil à 7	17 si seuil à 3 31 si seuil à 7	0,69 si la PBH est de plus de 10 mm  0,73, si la PBH est de plus de 20 mm	-étude rétrospective -patients consécutifs - <i>gold standard</i> : PBH lue en score de Scheuer -taille de la PBH minimum 10 mm, de plus de 15 mm chez 263 patients et de 20 mm chez 146 patients -délai entre le test et la PBH NP-augmentation significative de l'AUROC si PBH de plus de 15 mm par rapport à celles entre 10 et 15 mm mais pas de différence significative pour des biopsies de plus grande taille -l'association du Forns et de l'APRI évite 41 % des PBH

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; CDS : *Cirrhosis Discriminant Score* ; ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase.

Tableau 5.h. Évaluation du modèle prédictif de cirrhose à partir de la numération des plaquettes, de l'INR et du rapport ASAT/ALT.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Lok et al., 2005 (56)</b>	1 141 dont 38 % de cirrhotiques : 783 dans le groupe initial et 358 dans le groupe de validation dont certains avec des varices œsophagiennes ou une splénomégalie asymptomatique	Développer un modèle prédictif de cirrhose à partir de dosages biologiques simples	HCC	92 si seuil à 0,2 37 si seuil à 0,5	30 si seuil à 0,2 92 si seuil à 0,5	86 si score < 0,2	75 si score > 0,5	AUROC = 0,906 48,5 % patients mal classés quand les seuils sont > 0,2 et < 0,5	-prévalence élevée de cirrhose -patients non répondeurs à l'interféron (cohorte HALT-C) -biopsies des cirrroses plus souvent fragmentées mais de même longueur que les autres -seuils à 0,2 et 0,5 -patients non consécutifs -étude rétrospective -biopsies interprétées avec le score d'Ishak -taille de la PBH : 277 fragmentées, 165 de plus de 25 mm, 406 de moins de 15 mm et 570 entre 15 et 25 mm
<b>Lackner et al., 2005 (57)</b>	194 dont 16 % cirrhotiques	Comparer les performances diagnostiques des scores AAR, CDS (plaquettes, AAR, INR), AP (âge, plaquettes), Pohl (AAR et plaquettes), APRI, plaquettes	HCC naïfs	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,90 à 0,91	-biopsies de plus de 6 espaces portes, interprétées avec le score d'Ishak par 2 observateurs en aveugle avec une corrélation K = 0,93 -seuils de 130 000 et 150 000/mm <sup>3</sup> -étude rétrospective (depuis 1994 ?) -patients consécutifs -cut-off à 8 -intervalle entre PBH et test non précisé -taille de la PBH = 19 ± 8 mm et 11 espaces portes (9 à 16)

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; APRI : ASAT to platelets ratio index ; CDS : Cirrhosis Discriminant Score ; ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; AP : score âge-plaquettes ; INR : International Normalized Ratio ; AAR : ASAT/ALAT ratio.

Tableau 5.i. Évaluation du rapport globulinémie/albuminémie (a) et des combinaisons de ce rapport avec une numération des plaquettes (b), ou avec le rapport ASAT/ALAT (c), ou de ces 3 paramètres (d) pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Luo et al., 2002 (55)</b>	111 patients dont 20,7 % cirrhotiques, tous Child A	Performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT, de la numération des plaquettes, et (a) = rapport globulinémie/albuminémie  (b) = combinaison (a) et numération plaquettaire  (c) = combinaison rapport ASAT/ALAT et (a)  (d) = combinaison rapport ASAT/ALAT et (b)	HCB	(a) 43  (b) 39  (c) 22  (d) 22	(a) 98  (b) 100  (c) 100  (d) 100	(a) 87  (b) 86  (c) 83  (d) 86	(a) 83  (b) 100  (c) 100  (d) 100	r = 0,427 entre globulines/albumine et fibrose  OR = 31,47	-étude rétrospective, cas-contrôle -patients consécutifs -OR = 31,47 (S) - seuil $\geq 1$ pour (a) - seuil $\leq 140\ 000/\text{mm}^3$ pour les plaquettes - seuil $\geq 1$ pour le rapport ASAT/ALAT -biopsie de plus de 5 espaces portes interprétée en Scheuer et Métavir -intervalle entre test et PBH non précisé
<b>Luo et al., 2002 (55)</b>	111 patients Ag HBs+ appariés sur le sexe et l'âge dont 28 cirrhotiques	Performance diagnostique du rapport ASAT/ALAT, de la numération des plaquettes, du <u>rapport globulines/albumine</u> et des tests combinés dans le diagnostic de cirrhose	HCB	14	83	81	46	NP	

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCB : hépatite chronique B ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; ALAT : alanine-aminotransférase ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; OR : odds ratio.

Tableau 5.j. Évaluation du score associant la numération des plaquettes, la présence d'angiomes, le dosage d'ASAT et le sexe pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Kaul et al., 2002 (139)</b>	264 patients dont 33 % cirrhoses et validation chez 102 patients d'un autre centre	Développer un score prédictif de cirrhose à partir de données cliniques et biologiques couramment effectuées	HCC	NP	NP	NP	NP	0,938 et 0,933	-étude rétrospective -patients consécutifs -biopsies lues avec le score de Scheuer -FDR indépendants de cirrhose : plaquettes $\leq 140\ 000/\text{mm}^3$ , angiomes (nombre non précisé), ASAT > 40 U/l et sexe masculin -inclusion de formes compliquées de cirrhose (16 % d'ascites, 19 % d'ictères) -taille de la PBH et intervalle entre la PBH et le test : NP

- VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; FDR : facteur de risque ; NP : non précisé.

Les autres résultats de cette étude sont les suivants :

- probabilité de 1,8 % d'avoir une cirrhose chez les patients de sexe masculin n'ayant aucun des 3 autres paramètres ;
- probabilité de 0,03 % d'avoir une cirrhose chez les patients de sexe féminin n'ayant aucun des 3 autres paramètres ;
- probabilité de 99,8 % d'avoir une cirrhose chez les patients de sexe masculin ayant les 3 autres paramètres ;
- 48 % des patients de l'étude ont moins de 1,8 % ou plus de 99,8 % de risque d'avoir une cirrhose.

Tableau 5.k. Évaluation du score MDA pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Attallah et al., 2006 (141)</b>	455 patients ayant une hépatite C chronique d'origine égyptienne dont 364 F3-4 et un groupe de validation de 219 patients	Mise au point d'un score non invasif pour le diagnostic de cirrhose	Patients naïfs, 80 % de patients infectés par un génotype IV	98	97	92 et 89 dans le groupe validation	99 et 75 dans le groupe validation	-VD à 98 % avec le MDA et un seuil à 0 et 82 % dans le groupe validation -AUROC = 0,9 avec le score MDA et le seuil à 0 ; 0,6 avec les PAlc et un seuil à 92 ; 0,66 avec l'albuminémie et un seuil à 38 g/l ; 0,72 avec les plaquettes et un seuil à 150 000/mm <sup>3</sup> ; 0,82 avec ASAT/ALAT avec un seuil à 1 -corrélation entre le MDA et le score Métavir = 0,566	-étude prospective : NP -patients consécutifs -biopsies hépatiques interprétées avec le score Métavir -intervalle entre le test et la PBH < 2 semaines -taille des biopsies : NP

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; NP : non précisé ; ALAT : alanine-aminotransférase ; PAlc : phosphatase alcaline.

Tableau 5.I. Évaluation de l'association âge, numération plaquettaire, rapport ASAT/ALAT, INR et critères cliniques pour le diagnostic de cirrhose au cours de l'hépatite C chronique.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Type d'étude et remarques
<b>Obrador et al., 2006 (131)</b>	332 patients dont 20 % de cirrhoses histologiquement prouvées, toutes compensées : 170 dans la phase test et 162 dans le groupe validation	Mise au point d'un score clinico-biologique simple pour le diagnostic de cirrhose virale C	HCC	80	96	96,4	90	VD = 94 % AUROC : NP	-patients consécutifs -étude prospective : NP -PBH : interprétée par le score de Knodell ; taille en moyenne de 11,6 mm et 12,2 espaces portes -intervalle entre le test et la biopsie inférieur à 1 mois -seuil utilisé à 22

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction- biopsie hépatique ; NP : non précisé ; HCC : hépatite chronique C.

## Annexe 6. Marqueurs non usuels à dosage accessibles en routine et scores composites réalisés à partir de ces dosages non usuels

Tableau 6.a. Évaluation du dosage de l'acide hyaluronique pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Stickel et al., 2003 (142)</b>	127 dont 97 biopsiés dont 12 cirrhoses et 12 patients contrôles	Analyser les performances diagnostiques de l'AH pour diagnostiquer les différents stades histologiques de MAF	Consommation > 100 g/j, dont 87 avec transaminases > 2 N et 40 avec transaminases < 2N	100 % si > 250 µg/l	NP	NP	NP	coefficient de corrélation entre l'AH et le stade histologique de fibrose = 0,54 (p < 0,0001)	-type d'étude NP -recrutement NP -biopsies interprétées par un score de Ludwig de 0 à 5 (5 = cirrhose) -seuil = 250 µg/l -biais : tous les patients n'ont pas été biopsiés, en particulier en cas de refus ou de transaminases normales
<b>Patel et al., 2003 (143)</b>	76 patients avant le traitement (évalués par Métavir et Knodell) : 21 F2-4 et 17 F3-4 -après le traitement, 1 et 4 F0, 52 et 50 F1, 38 F2-4 et 18 F3-4, en Métavir et Knodell, respectivement	Corrélation entre l'AH et la fibrose histologique avant et après traitement	HCC naïfs, traités par interféron ± ribavirine pendant 24 à 48 semaines	NP	NP	NP	NP	-corrélation avec le score de fibrose pré-thérapeutique : r = 0,45 (p < 0,001) en Knodell et 0,4 (p = 0,001) en Métavir -en post-thérapeutique : 0,61 en Métavir (p < 0,001) et 0,45 en Knodell (p < 0,001)	-type d'étude NP -recrutement NP -biopsies interprétées par le score de Knodell [76] ou en Métavir [72] -intervalle entre le test et la PBH et taille de la PBH non précisés

Tableau 6.a. Évaluation du dosage de l'acide hyaluronique pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Parés et al., 1996 (144)</b>	32 dont 12 F3/4	Analyser les performances diagnostiques de l'AH et du PIIIP dans le diagnostic de fibrose (et de cirrhose) dans la MAF	consommation > 80 g/j depuis plus de 4 ans, sans autre hépatopathie, ayant au moins une anomalie clinico-biologique ou morphologique, sans cirrhose évidente	87 <u>pour F3/4</u>	93 <u>pour F3/4</u>	NP	NP	-test de corrélation ANOVA entre l'AH et le score de fibrose = 11,47 (p < 0,001) -entre l'AH et le PIIIP = 0,72, (p < 0,001)	-Biopsie interprétée par le score suivant : 0 (pas de F), 1+ (minime), 2+ (modérée), 3+ (cirrhose ou ponts fibrose porto-porte avec ou sans nodules de régénération) -type d'étude NP -recrutement NP <u>-remarque : pas de division entre F3 et F4</u> <u>-seuil = valeur supérieure chez les patients avec foie histologiquement normal sans valeur chiffrée dans l'article</u> <u>-taille de la PBH et intervalle entre test et PBH non précisés</u>
<b>Plevris et al., 2000 (145)</b>	221 dont 127 cirrhotiques	Analyse des performances diagnostiques de l'AH dans différentes étiologies pour déterminer le stade de fibrose et la cirrhose	70 MAF, 23 HAI, 17 CBP, 69 VHC, 15 cryptogénétiques, 27 autres	83 si > 100 µg/l  (87 % si MAF, 72 % si VHC)	78 si > 100 µg/l,  96 si seuil à 300 µg/l	NP	NP	NP	-étude prospective -recrutement NP -seuils utilisés : 100 et 300 µg/l -biopsie interprétée avec les scores spécifiques dont Métavir et Knodell ou des scores avec fibrose de 0 à 4 -taille de la PBH et intervalle entre la PBH et le test non précisés

Tableau 6.a. Évaluation du dosage de l'acide hyaluronique pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Naveau et al., 2005 (146)</b>	221 dont 7 % F0, 29 % F1, 22 % F2, 11 % F3 et 31 % cirrhotiques, 70 % A0 et 30 % A1 (dont 24 % avec une complication : ictère, ascite, HD) (et dont 53 % avec des VO)	Analyser les performances diagnostiques du Fibrotest® dans la MAF pour le diagnostic de cirrhose et comparaison à l'AH	MAF : plus de 50 g/j (146 +/- 80) depuis 17 +/- 10 ans	100 si seuil à 0,3 91 si seuil à 0,7	50 si seuil à 0,3 87 si seuil à 0,7	100 si seuil à 0,3 96 si seuil à 0,7	47 si seuil à 0,3 76 si seuil à 0,7	AUROC = 0,95 ± 0,1 (0,93 ± 0,02 avec l'AH) NS  18 discordances (cirrhose/non-cirrhose) : 6 cirrhotiques à la PBH et pas au Fibrotest® (3 erreurs de PBH et 3 erreurs du Fibrotest®), 12 cirrhotiques au Fibrotest® et pas à la PBH (3 faux positifs du Fibrotest®, 8 faux négatifs possibles de la PBH car de mauvaise qualité, 1 non attribuable) -les auteurs conseillent si Fibrotest® entre 0,3 et 0,7 de refaire un 2 <sup>e</sup> Fibrotest® et si > 0,7 de surveiller comme une cirrhose	-biopsies interprétées avec le score Métavir de 0 à 4 -11 % des PBH réalisées par voie TJ -patients consécutifs -délai entre la PBH et le prélèvement du sérum < 31 jours -seuils à 0,3 et 0,7 - taille de la PBH = 15 ± 0,5 mm et 14,4 ± 0,7 en 2,2 ± 0,1 fragment -activité cotée à 0 si pas d'HAA et 1 si HAA

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; HCC : hépatite chronique C ; MAF : maladie alcoolique du foie ; AH : acide hyaluronique ; PIIIP : partie N-terminale du procollagène III ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; HAI : hépatite auto-immune ; HD : hémorragie digestive ; VO : varice œsophagienne ; TJ : transjugulaire ; HAA : hépatite alcoolique ; ND : non déterminé ; NS : non significatif.

Tableau 6.a (suite). Évaluation du dosage de l'acide hyaluronique pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Oberti et al., 1997 (40)</b>	243 patients dont 116 cirrhoses dont 45 % compliquées (pas d'antécédent d'hémorragie digestive), 28 % de cirrhoses dans les hépatopathies virales et 59 % des MAF	Performances diagnostiques de 63 paramètres cliniques, échographiques, endoscopiques et biologiques pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose	83 hépatopathies virales, 160 MAF (> 50 g/j depuis plus de 5 ans)	97 pour un seuil d'AH de 60 µg/l	73 pour un seuil d'AH de 60 µg/l	91 pour un seuil de TP à 85 % et une prévalence de cirrhose à 30 %	74 avec un seuil de TP à 85 %	-corrélation inter-observateur = 84 % et intra-observateur à 0,97 - VD = 86 % pour l'AH, -aire de fibrose corrélée à l'AH (0,62)	-étude prospective -patients consécutifs -gold standard : biopsies lues avec le score Métavir et en score quantitatif de fibrose -choix de 2 variables biologiques car non subjectives et identifiées en multivariée : AH et TP -cut-off de l'AH dans la population entière = 60 µg/l, quand étiologie virale = 30 µg/l, et quand MAF = 60 µg/l -cut-off du TP = 85 % en général et 83 % pour les étiologies virales -délai entre la PBH et le prélèvement < 7 jours
<b>Guéchet et al., 1996 (147)</b>	326 patients dont 53 cirrhotiques	Performances diagnostiques de l'AH et du PIIIP pour le diagnostic de fibrose extensive ou de cirrhose	HCC, naïfs	79,2	89,4	NP	NP	-corrélation de l'AH et du score de fibrose = 0,583 -AUROC = 0,924	-étude prospective -recrutement NP -gold standard : biopsie lue en Knodell -cut-off = 110 µg/l -taille de la PBH et intervalle entre la PBH et le test NP
<b>Mc Hutchison et al., 2000 (148)</b>	486 patients dont 16 % cirrhotiques	Analyser les performances diagnostiques de l'AH dans le diagnostic de fibrose et de cirrhose dans l'hépatite C chronique	HCC à transaminases élevées	98	54	99	30	-corrélation entre le score de fibrose et l'AH : R = 0,5421 -VD pour le diagnostic de cirrhose = 61 %	-type d'étude NP -recrutement NP -gold standard = biopsies (de plus d'1 cm et 3 espaces portes) lues avec le score de Knodell -seuil = 110 µg/l -délai entre le test et la PBH < 1 an
<b>Ramadori et al., 1991 (46)</b>	133 patients dont 22 hépatites aiguës, 22 HCP, 68 HCA, 43 cirrhoses et 50 sujets contrôles	Performance diagnostique de l'AH et du PIIIP à comparer à celles des ASAT et du TP	-22 HCP : 13 HCB, 8 NANB (post transfusionnelle non-A, non-B), 1 HAI -68 HCA : 38	91 % avec l'AH	73 % avec l'AH	82 % avec l'AH	77 % avec l'AH		-type d'étude NP -recrutement NP -taille de la PBH et intervalle entre test et PBH non précisés -gold standard : PBH : HCP, HCA et cirrhose

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; MAF : maladie alcoolique du foie ; AH : acide hyaluronique ; TP : taux de prothrombine ; A2MG : alpha-2-macroglobuline ; VO : varice oesophagienne ; PGAA index : PGA et macroglobuline ; PGA index : prothrombine et gamma glutamyl transférase et apolipoprotéine A1 ; PIIP : partie N-terminale du pro-collagène III ; HCC : hépatite chronique C ; HCB : hépatite chronique B ; HCP : hépatite chronique persistante ; HCA : hépatite chronique active ; HAI : hépatite auto-immune ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; TP : taux de prothrombine ; NANB : hépatite non-A, non-B ; NASH : *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* ; NAFLD : *Non Alcoholic Fatty Liver Diseases* ; RIA : dosage radio-immunologique ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; INR : *International Normalized Ratio* ; NP : non précisé.

Tableau 6.b. Évaluation du Fibrotest® pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Imbert-Bismut et al., 2001 (154)</b>	339 dont 205 dans le groupe initial et 134 dans le groupe validation dont 12 % cirrhotiques (sans forme compliquée)	Analyser les performances diagnostiques du Fibrotest® dans l'hépatite C chronique ; objectif initial : diagnostic F2-4	HCC	NP	NP	> 90 d'absence de F3/4 si score < 0,8	85 de F3/4 si score > 0,8	AUROC = 0,923 pour <b>F3/4</b>	-étude prospective -patients consécutifs -biopsie interprétée avec le score Métavir -13 % de patients à transaminases normales -test et PBH réalisés le même jour -PBH de plus de 10 mm <u>-biais : pas faite pour le diagnostic de F4 et résultats donnés pour F3/4</u> <u>-seuil à 0,8 pour cet objectif</u>
<b>Poynard et al., 2002 (155)</b>	165 patients et 466 prélèvements sériques (à J0, à la fin du traitement et 24 semaines après)	Confirmer les performances diagnostiques du Fibrotest® en longitudinal et les comparer à celles de l'AH	HCC à transaminases élevées, traitées par mono- ou bi-thérapie standard et biopsiées moins d'1 an avant et 24 semaines après le traitement	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,744 +/- 0,031 pour <b>F3/4</b> vs 0,65 +/- 0,034 pour l'AH	-étude rétrospective -patients non consécutifs <u>-le but de l'étude n'était pas de diagnostiquer les cirrhoses</u> <u>-population hétérogène pour le type de traitement et de réponse</u> <u>-tous les patients n'ont pas eu les 3 prélèvements</u> <u>-résultats donnés pour le diagnostic de F3/4 et pas de F4</u> -biopsies interprétées avec le score de Knodell -PBH et test le même jour -taille de la PBH NP

Tableau 6.b. Évaluation du Fibrotest® pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Callewaert et al., 2004 (160)</b>	82 patients dont 29 % cirrhotiques comparés à 60 donneurs de sang et 188 hépatopathies non cirrhotiques	Comparaison des performances diagnostiques du Glycocirrhobest avec le Fibrotest® et leur association, dans l'hépatite C chronique	HCC	79	86	NP	NP	-AUROC = 0,89 +/- 0,04 avec le Fibrotest®	-étude rétrospective -patients non consécutifs -technique de référence : biopsie (score NP) -taille de la PBH et intervalle entre la PBH et le test NP
<b>Poynard et al., 2003 (157)</b>	352 dont 32 cirrhotiques initialement et 26 à la PBH post-thérapeutique	Analyse des performances diagnostiques du Fibrotest® avant et après traitement par bithérapie en fonction de la réponse virologique, pour le diagnostic de fibrose 3 ou 4	HCC traitées et biopsiées avant et 24 semaines après une bithérapie (standard chez 144 et pégylée chez 208) dont 90 à transaminases normales	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,77	-étude rétrospective -patients non consécutifs -biopsies interprétées par les scores Métavir et Knodell <u>-résultats donnés pour des fibroses F3/4</u> <u>-biais de sélection : sélection des patients ayant une PBH et des sérothèques interprétables sur une cohorte de 1 530 patients</u> -conclusions des auteurs : le Fibrotest® peut remplacer la biopsie post-thérapeutique -PBH et test le même jour -PBH de plus de 15 mm

Tableau 6.b. Évaluation du Fibrotest® pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Naveau et al., 2005 (146)</b>	221 dont 31 % cirrhotiques, (dont 24 % avec une complication : ictère, ascite, hémorragie digestive) (et dont 53 % avec des VO)	Analyser les performances diagnostiques du Fibrotest® dans la MAF pour le diagnostic de cirrhose	MAF : plus de 50 g/j (146 +/- 80) depuis 17 +/- 10 ans	100 si < 0,3 91 si > 0,7	50 si < 0,3 87 si > 0,7	100 si < 0,3 96 si > 0,7	47 si < 0,3 76 si > 0,7	AUROC = 0,95 +/- 0,1 18 discordances : 6 cirrhoses à la PBH et pas au Fibrotest® (3 erreurs de PBH et 3 erreurs du Fibrotest®), 12 cirrhoses au Fibrotest® et pas à la PBH (3 faux positifs du Fibrotest®, 8 faux négatifs possibles de la PBH car de mauvaise qualité, 1 non attribuable)	-biopsies interprétées avec le score Métavir de 0 à 4 -11 % des PBH réalisées par voie transjugulaire -patients consécutifs -délai entre la PBH et le prélèvement du sérum < 31 jours -seuils à 0,3 et 0,7 -taille de la PBH = 15 ± 0,5 mm et 2,2 ± 0,1 fragments

Tableau 6.b. Évaluation du Fibrotest® pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Myers et al., 2003 (158)</b>	209 dont 9 % cirrhotiques	Analyser les performances diagnostiques du Fibrotest® dans l'hépatite B chronique	HCB seule (sauf VHD chez 9 %)	21	NP	NP	80	NP	-biopsies interprétées avec le score Métavir -étude rétrospective et prospective (181 et 42 patients) -patients non consécutifs -biais possibles : <u>beaucoup d'Ag HBe- et de patients africains (62 %), peu de F4 (19 %) d'après les auteurs</u> -ADN positif chez 69 % (seuil de détection de $10^3$ à $10^5$ cp/ml), Ag HBe+ chez 17 % -seuil à 0,9 -intervalle médian entre le test et la PBH = 1 jour (de -110 à 181) -taille de la PBH NP
<b>Myers et al., 2003 (52)</b>	323 dont 21 % de F3/4	Comparaison des performances diagnostiques du Fibrotest®, des plaquettes, du TP et du score âge-plaquettes	HCC	NP	NP	93 % si score < 0,7	73 % si score > 0,8	AUROC = 0,923 ± 0,02	-étude rétrospective -patients non consécutifs - <i>gold-standard</i> : biopsie lue en Métavir - <i>cut-off</i> à 0,3 et 0,7 -remarques : <u>diagnostic de F3/4</u> -conclusion des auteurs : Fibrotest® supérieur aux autres tests -taille de la PBH non précisée -PBH et test le même jour

Tableau 6.b. Évaluation du Fibrotest® pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Myers et al., 2002 (156)</b>	211 patients dont 16 % F0, 44 % F1, 23 % F2, 7 % F3 et 9 % F4	Performances diagnostiques du Fibrotest® pour le diagnostic de F2-4 (comparé à un « index historique »)	HCC dont 19 % ayant une consommation d'alcool de plus de 50 g/j	88 % si seuil à 0,2, 50 % si seuil à 0,6 et 25 % si seuil à 0,8	53 % si seuil à 0,2, 91 % si seuil à 0,6 et 93 % si seuil à 0,8	87 % si seuil à 0,2, 73 % si seuil à 0,6, 70 % si seuil à 0,8	55 % si seuil à 0,2, 79 % si seuil à 0,6, 79 % si seuil à 0,8	AUROC = 0,796 et 0,709 avec l'index historique pour le diagnostic de F2-4, 0,92 et 0,762 pour le diagnostic de F3-4 et 0,792	-étude rétrospective -patients non consécutifs -gold standard : PBH lue avec le score Métavir, de plus de 10 mm -délai entre la PBH et le test NP -47 % des patients ont un Fibrotest® entre 0,2 et 0,8
<b>Varaut et al., 2005 (162)</b>	110 patients dont 60 transplantés rénaux (48 % F2-4 et 20 % F3-4) et 50 dialysés (42 % F2-4 et 22 % F3-4) et 46 % F2-4 globalement	Performances diagnostiques du Fibrotest® dans ce type de population		NP	NP	-VPN pour F3-4 avec un seuil à 0,2 : 90 et 100 % chez HD et TR -VPN pour F3-4 avec un seuil à 0,2 : 83 et 85 % chez HD et TR	-VPP pour F3-4 avec un seuil à 0,2 : 31 et 30 % chez HD et TR -VPN pour F3-4 avec un seuil à 0,2 : 75 et 54 % chez HD et TR	-AUROC pour le diagnostic de F3-4 : 0,66 chez les HD et 0,72 chez les TR -VD globale = 60 % pour F3-4 avec 94 % pour l'absence de F3-4 si score > 0,2 et 60 % pour F3-4	-étude rétrospective -patients non consécutifs -gold standard : PBH lue avec le score Métavir -délai entre le prélèvement et la PBH < 6 mois -taille de la PBH : 15 mm et plus de 6 EP chez 66 % des patients, et en moyenne 19 ± 7 mm et 17 ± 7 EP -conclusion : évite 32 % des PBH

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; HCB : hépatite chronique B ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; AH : acide hyaluronique ; MAF : maladie alcoolique du foie ; VO : varice œsophagienne ; TJ : transjugulaire ; TP : taux de prothrombine ; HD : hémodialysé ; TR : transplanté rénal.

Tableau 6.c. Évaluation de l'association GlycoCirrhotest et Fibrotest® pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Callewaert et al., 2004 (160)</b>	82 patients dont 29 % cirrhotiques comparés à 60 donneurs de sang et 188 hépatopathies non cirrhotiques	Comparaison des performances diagnostiques du Glycocirrhotest avec le Fibrotest® et leur association, dans l'HCC	HCC	75 (100 % pour la cirrhose compliquée)	100 pour l'association (idem pour la cirrhose compensée et compliquée)	NP	NP	VD = 93 % pour le diagnostic de cirrhose compensée, et 100 % pour la cirrhose compliquée	-étude rétrospective -patients non consécutifs -technique de référence : biopsie (score NP) -taille de la PBH et intervalle entre test et PBH non précisés

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

Tableau 6.d. Évaluation de l'association Fibrotest®, plaquettes et TP pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Myers et al., 2003 (52)</b>	323 dont 21 % de F3/4	Comparaison des performances diagnostiques du Fibrotest®, des plaquettes, du TP et du score âge-plaquettes	HCC	NP	NP	NP	NP	AUROC = 0,935 ± 0,02	-étude rétrospective -patients non consécutifs - <i>gold standard</i> : biopsie lue en Métavir -remarques : <u>diagnostic de F3/4</u> -conclusion des auteurs : Fibrotest® supérieur aux autres tests -PBH et test le même jour -taille de la PBH non précisée

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; TP : taux de prothrombine.

Tableau 6.e. Évaluation du score PGA pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Poynard et al., 1991, (171)</b>	333 patients dans le groupe initial, 291 dans le groupe validation (dont 21 et 27 % de cirrhoses, respectivement : 24 % de la population globale), et 100 contrôles sains -parmi les patients ayant une cirrhose : 10 % ascite, 9 % hémorragie digestive, 3 % encéphalopathie hépatique, 17 % ictère	Performan-ce diagnostique du PGA pour le diagnostic de cirrhose éthylique	Consommation d'alcool > 50 g/j depuis plus de 5 ans	85	85	NP	NP	-VD = 66 % -aucun patient avec un score < 2 n'avait de cirrhose -aucun patient avec un score > 9 n'avait de fibrose nulle ou minime -83 % de fibroses nulles à faibles si score >2	-étude prospective -patients non consécutifs -gold standard : biopsie hépatique à moins de 2 jours d'intervalle du prélèvement sanguin, lues par 2 anatomopathologistes -cut-off à 6 -pas de différence entre le PGA à l'admission et à J8 -taille de la PBH non précisée
<b>Teare et al., 1993 (172)</b>	169 patients et 30 sujets contrôles comparables par l'âge	Comparaison des performances diagnostiques du PIIIIP et du PGA dans diverses étiologies	104 MAF, 38 CBP, 27 HCB	91 globale-ment et 96 pour la CBP	81 globalement et 74 pour la CBP	89 globale-ment et 96 pour la CBP	84,5 globale-ment et 75 pour la CBP	-r = 0,72 entre fibrose histologique (4 stades) et PGA dans la CBP -association meilleure que chacun des 2 tests	-type d'étude NP -recrutement NP -% de cirrhoses non précisé -gold standard : biopsie -cut-off de 3 -ne permet pas de différencier cirrhose et non cirrhose dans l'HCB -taille de la PBH non précisée -intervalle entre test et PBH < 1 mois

Tableau 6.e. Évaluation du score PGA pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Naveau et al., 1994 (173)</b>	525 patients (222 dans le groupe initial et 303 dans le groupe validation) dont 177 cirrheses (70 et 107) et 316 patients asymptomatiques	Déterminer l'utilité de l'association de l'A2MG au PGA pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose au cours de la MAF	Consommation d'alcool > 50 g/j depuis + de 5 ans	89 avec un seuil à 7	79 avec un seuil à 7	NP	NP	-VD = 71 % dans le 1 <sup>er</sup> groupe pour le PGAA (significativement supérieure à 65 % pour le PGA), 67 % (significativement supérieure à 61 %) pour le PGA dans le 2 <sup>e</sup> groupe, et 70 % chez les 316 patients asymptomatiques (vs 65 % pour le PGA) -association significative entre l'A2MG et la fibrose dans la MAF (r = 0,39) chez les patients asymptomatiques -corrélacion entre l'A2MG et la fibrose quelle que soit la présence d'HA, de la stéatose, après ajustement sur les GGT, le TP et l'apoLPA1	-étude prospective -patients non consécutifs -gold standard = PBH (score de fibrose de 0 à 8) -seuils à 6 et 7 -intervalle de moins de 2 semaines entre la PBH et le prélèvement -pas de précision sur la taille de la PBH

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; A2MG : alpha-2-macroglobuline ; apoLPA1 : apolipoprotéine A1 ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; GGT : gamma glutamyl transférase ; HA : hépatite alcoolique ; HCB : hépatite chronique B ; MAF : maladie alcoolique du foie ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; PGAA index : PGA et macroglobuline ; PGA index : prothrombine et gamma glutamyl transférase et apolipoprotéine A1 ; PIIP : partie N-terminale du procollagène III ; TP : taux de prothrombine.

Tableau 6.f. Évaluation du score PGAA pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Naveau et al., 1994 (173)</b>	525 patients (222 dans le groupe initial et 303 dans le groupe validation) dont 177 cirrhoses (70 et 107) et 316 patients asymptomatiques	Déterminer l'utilité de l'association de l'A2MG au PGA pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose au cours de la MAF	Consommation d'alcool > 50 g/j depuis + de 5 ans	89	79	NP	NP	VD = 71 % dans le 1 <sup>er</sup> groupe et 67 % dans le 2 <sup>e</sup> groupe, et 70 % chez les patients asymptomatiques	-étude prospective -patients non consécutifs -gold standard = PBH (score de fibrose de 0 à 8) -seuils à 7 -taille de la PBH non précisée -intervalle entre le test et la PBH < 2 semaines

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; A2MG : alpha-2-macroglobuline ; MAF : maladie alcoolique du foie ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; PGA index : prothrombine et gamma-glutamyl transférase et apolipoprotéine A1.

## Annexe 7. Marqueurs spécialisés de la matrice extra-cellulaire et scores composites utilisant ces marqueurs spécialisés

Tableau 7.a. Evaluation du dosage de collagène I pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Trinchet et al., 1991 (174)</b>	60 patients (% de cirrhoses pas précisé) ; cirrhoses compliquées exclues	Analyse de la valeur diagnostique du collagène I pour le diagnostic de cirrhose (seuil > 230 ng/ml pour présence de cirrhose et < 200 pour l'absence de cirrhose)	29 HCB, 5 HAI, 5 hépatopathies médicamenteuses et 21 non identifiées	-pour l'absence de cirrhose : 93 % si < 170 ng/ml, 80 % si < 200 -pour la présence de cirrhose : 30 % si > 230	-pour l'absence de cirrhose : 47 % si < 170 ng/ml, 60 % si < 200 -pour la présence de cirrhose : 100 % si > 230	-pour l'absence de cirrhose : 88 % si < 170 ng/ml, 75 % si < 200 -pour la présence de cirrhose : 59 % si > 230	-pour l'absence de cirrhose : 64 % si < 170 ng/ml, 67 % si < 200 -pour la présence de cirrhose : 100 % si > 230	corrélation entre collagène I et fibrose = 0,58	-type d'étude NP -recrutement NP -gold standard : PBH -délai entre la PBH et le test et taille de la PBH non précisés

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCB : hépatite chronique B ; HAI : hépatite auto-immune ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

Tableau 7.b. Évaluation du dosage de TGF-β pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Oberti et al., 1997 (40)</b>	243 patients dont 116 cirrhoses dont 45 % compliquées (pas d'antécédent d'hémorragie digestive) - 28 % de cirrhose dans les hépatopathies virales et 59 % des MAF	Performances diagnostiques de 63 paramètres cliniques, échographiques, endoscopiques et biologiques pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose	83 hépatopathies virales, 160 MAF (> 50 g/j depuis plus de 5 ans)	97 pour un seuil d'AH de 60 µg/l	73 pour un seuil d'AH de 60 µg/l	91 pour un seuil de TP à 85 % et une prévalence de cirrhose à 30 %	74 avec un seuil de TP à 85 %	-corrélation inter-observateur = 84 % et intra observateur à 0,97	-étude prospective -patients consécutifs -gold standard : biopsies lues avec le score Métavir et en score quantitatif de fibrose -choix de 2 variables biologiques car non subjectives et identifiées en multivariée : AH et TP -cut-off de l'AH dans la population entière = 60 µg/l, quand étiologie virale = 30 µg/l, et quand MAF = 60 µg/l -cut-off du TP = 85 % en général et 83 % pour les étiologies virales -délai entre la PBH et le prélèvement < 7 jours

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; A2MG : alpha-2-macroglobuline ; AH : acide hyaluronique ; MAF : maladie alcoolique du foie ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; PGAA index : PGA et macroglobuline ; PGA index : prothrombine et gamma glutamyl transférase et apolipoprotéine A1 ; TP : taux de prothrombine ; VO : varice œsophagienne.

Tableau 7.c. Évaluation du dosage de PIIIP pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Parés et al., 1996 (144)</b>	32 dont 12 F3/4	Analyser les performances diagnostiques de l'AH et du PIIIP dans le diagnostic de fibrose (et de cirrhose) dans la MAF	consommation > 80 g/j depuis plus de 4 ans, sans autre hépatopathie, ayant au moins une anomalie clinico-biologique ou morphologique, sans cirrhose évidente	80 % <u>pour F3/4</u>	87 % <u>pour F3/4</u>	NP	NP	-test de corrélation ANOVA entre -PIIIP et fibrose : 5,97 (p = 0,002), -AH et PIIIP : 0,72 (p < 0,001)	-Biopsie interprétée par le score suivant : 0 (pas de fibrose), 1+ (minime), 2+ (modérée), 3+ (cirrhose ou ponts fibrose porto-porte avec ou sans nodules de régénération) -type d'étude NP -recrutement NP -taille de la PBH et intervalle entre le test et la PBH non précisés <u>- pas de division entre F3 et F4</u> <u>-seuil = valeur supérieure chez les patients avec foie histologiquement normal sans valeur chiffrée dans l'article</u>

Tableau 7.c. Évaluation du dosage de PIIIP pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Oberti et al., 1997 (40)</b>	243 patients dont 116 cirrhoses dont 45 % compliquées (pas d'antécédent d'hémorragie digestive) - 28 % de cirrhose dans les hépatopathies virales et 59 % des MAF	Performances diagnostiques de 63 paramètres cliniques, échographiques, endoscopiques et biologiques pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose	83 hépatopathies virales, 160 MAF (> 50 g/j depuis plus de 5 ans)	97 pour un seuil d'AH de 60 µg/l	73 pour un seuil d'AH de 60 µg/l	91 pour un seuil de TP à 85 % et une prévalence de cirrhose à 30 %	74 avec un seuil de TP à 85 %	-corrélation interobservateur = 84 % et intra-observateur à 0,97 -aire de fibrose corrélée à l'AH (0,62), au TP (0,66) et à l'âge (0,6) -VD du PGA = 72,5 %	-étude prospective -patients consécutifs - <i>gold standard</i> : biopsies lues avec le score Métavir et en score quantitatif de fibrose -choix de 2 variables biologiques car non subjectives et identifiées en multivariée : AH et TP - <i>cut-off</i> de l'AH dans la population entière = 60 µg/l, quand étiologie virale = 30 µg/l, et quand MAF = 60 µg/l - <i>cut-off</i> du TP = 85 % en général et 83 % pour les étiologies virales -délai entre la PBH et le prélèvement < 7 jours

Tableau 7.c. Évaluation du dosage de PIIP pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Teare et al., 1993 (172)</b>	169 patients et 30 sujets contrôles comparables par l'âge	Comparaison des performances diagnostiques du PIIP, du PGA et de leur association dans diverses étiologies	104 MAF, 38 CBP, 27 HCB	94 % globalement et 100 % pour la CBP	81 % globalement et 69 % pour la CBP	92 % globalement et 100 % pour la CBP	85 % globalement et 72 % pour la CBP	-association meilleure que chacun des 2 test évalués séparément -corrélation avec la fibrose : $r = 0,66$	-type d'étude NP -recrutement NP -% de cirrhoses non précisé - <i>gold standard</i> : biopsie - <i>cut-off</i> de 3 pour le PGA et de 0,7 U/ml pour le PIIP -ne permet pas de différencier cirrhose et non-cirrhose dans l'HCB -PIIP dosé par AC monoclonaux marqués à l'iode 125 (Behring) -intervalle entre la PBH et le test < 1 mois -taille de la PBH NP
<b>Guéchet et al., 1996 (147)</b>	326 patients dont 53 cirrhotiques	Performances diagnostiques de l'AH et du PIIP pour le diagnostic de fibrose extensive ou de cirrhose	HCC, naïfs	60	74	NP	NP	-corrélation entre le PIIP et le score de fibrose = 0,342 -AUROC = 0,734	-étude prospective -recrutement NP - <i>gold standard</i> : biopsie lue en Knodell - <i>cut-off</i> = 1 KU/l -technique de dosage du PIIP : RIA (Behring)

Tableau 7.c. Évaluation du dosage de PIIP pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Ramadori et al., 1991 (46)</b>	133 patients dont 22 hépatites aiguës, 22 HCP, 68 HCA, 43 cirrhoses et 50 sujets contrôles	Performance diagnostique de l'AH et du PIIP à comparer à celles des ASAT et du TP	-22 HCP : 13 HCB, 8 NANB (post-transfusionnelle non-A, non-B), 1 HAI -68 HCA : 38 HCB, 15 HAI, 15 NANB -43 cirrhoses : 19 HCB, 11 HAI, 13 NANB -au total 27 HAI sous traitement immunosuppresseur	79	43	67	58	NP	-type d'étude NP -recrutement NP -taille de la PBH et intervalle entre test et PBH non précisés -gold standard : PBH : HCP, HCA et cirrhose -PIIP dosé par RIA
<b>Nunes et al., 2005, (54)</b>	97 sujets dont 40 co-infectés VIH-VHC (33 % F5-6 et 48 % F3-6) et 57 VHC seul (32 % F5-6 et 55 % F3-6)	Performances diagnostiques du taux de plaquettes, de l'INR, de l'APRI, du score de Forns, de l'AH, de l'YKL-40, du PIIP chez des patients mono- et co-infectés	chez mono/co-infectés : 79/83 %	chez mono/co-infectés : 69/87 %	NP	NP	NP	AUROC chez les mono/co-infectés : 0,78/0,88	-étude prospective -recrutement NP -taille de la PBH non précisée -gold standard : PBH lue avec le score d'Ishak -délai entre la PBH et le test > 6 mois -cut-off utilisés pour le diagnostic de cirrhose chez les mono/co-infectés : 0,8/1 pour le PIIP

Tableau 7.c. Évaluation du dosage de PIIIP pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Saitou et al., 2005 (150)</b>	109 patients dont 88 biopsiés (les autres ayant une cirrhose évidente sur des arguments cliniques, biologiques ou échographiques) : 5 F0, 27 F1, 13 F2, 34 F3, 30 F4	Performances diagnostiques de l'YKL-40, de l'AH, du PIIIP et du collagène IV pour le diagnostic de F2-4 et de cirrhose	HCC	79	66	67	69	-corrélation par test ANOVA entre la fibrose et le collagène IV (9,076) et le PIIIP (9,636) -AUROC pour le diagnostic de cirrhose à 0,79 avec le PIIIP	-type d'étude NP -recrutement NP -gold standard = PBH lue avec le score Métavir -taille de la PBH et intervalle entre la PBH et les dosages NP -seuils pour le diagnostic de F4 : 0,995 UI/ml pour le PIIIP -PIIIP dosé en RIA

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; A2MG : alpha-2-macroglobuline ; AC : anti corps ; AH : acide hyaluronique ; ASAT : aspartate-aminotransférase ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; HCC : hépatite chronique C ; HCB : hépatite chronique B ; HAI : hépatite auto-immune ; HCP : hépatite chronique persistante ; HCA : hépatite chronique active ; INR : *International Normalized Ratio* ; MAF : maladie alcoolique du foie ; NANB : hépatite non-A, non-B ; ND : non déterminé ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; PGAA index : PGA et macroglobuline ; PGA index : prothrombine et gamma glutamyl transférase et apolipoprotéine A1 ; PIIIP : partie N-terminale du procollagène III ; RIA : dosage radio-immunologique ; TP : taux de prothrombine ; VO : varice œsophagienne.

Tableau 7.d. Évaluation du dosage de la Laminine pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Se %	Sp %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>George et al., 1999 (175)</b>	42 dont 5 cirrhotiques et 19 sujets contrôles	Analyser les performances diagnostiques de la laminine et du collagène IV pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose	Hémochromatose homozygote	11 de F3/4	93 de F3/4	NP	NP	R = 0,05 (NS) entre la laminine et la fibrose histologique	- PBH avec score de Scheuer -étude cas-contrôle -patients non consécutifs -seuil : 251 ng/ml -taille de la PBH et intervalle entre la PBH et le test : NP -résultats donnés pour <u>diagnostic de F3/4 et pas de cirrhose</u>
<b>Oberti et al., 1997 (40)</b>	243 dont 116 cirrhotiques dont 45 % décompensées (pas d'antécédent d'hémorragie digestive) - 28 % de cirrhose dans les hépatopathies virales et 59 % des MAF	Performances diagnostiques de 63 paramètres cliniques, échographiques, endoscopiques et biologiques pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose	83 hépatopathies virales, 160 MAF (> 50 g/j depuis plus de 5 ans)	97 pour un seuil d'AH de 60 µg/l	73 pour un seuil d'AH de 60 µg/l	91 pour un seuil de TP à 85 % et une prévalence de cirrhose à 30 %	74 avec un seuil de TP à 85 %	-corrélation interobservateur = 84 % et intra-observateur = 0,97 -aire de fibrose corrélée à l'AH (0,62), au TP (0,66) et à l'âge (0,6)	-étude prospective -patients consécutifs -gold standard : PBH lues avec Métavir et score quantitatif de fibrose -choix de 2 variables biologiques car non subjectives et identifiées en multivariée : AH, TP -cut-off AH dans la population entière = 60 µg/l, quand étiologie virale = 30 µg/l, et quand MAF = 60 µg/l. -cut-off du TP = 85 % en général et 83 % pour les étiologies virales -délai entre la PBH et le prélèvement < 7 jours

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; NS : non significatif ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; NP : non précisé ; A2MG : alpha-2-macroglobuline ; AH : acide hyaluronique ; MAF : maladie alcoolique du foie ; ND : non déterminé ; PGAA index : PGA et macroglobuline ; PGA index : prothrombine et gamma glutamyl transférase et apolipoprotéine A1 ; TP : taux de prothrombine ; VO : varice œsophagienne.

Tableau 7.e. Évaluation du dosage du Collagène IV pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>George et al., 1999 (175)</b>	42 dont 5 cirrhotiques et 19 sujets contrôles	Analyser les performances diagnostiques de la laminine et du collagène IV pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose	Hémo-chromatose homozygote	100 % de F3/4	69 % de F3/4	NP	NP	- r = 0,67 (p < 0,0001) avec la fibrose histologique - r = 0,42 entre le collagène IV et MMP2 (p<0,05)	-biopsie hépatique interprétée avec le score de Scheuer -étude cas-contrôle -patients non consécutifs -seuil utilisé : 115 ng/ml -taille de la PBH non précisée -intervalle entre la PBH et le test < 2 semaines -résultats donnés pour le diagnostic de F3/4 ; pas pour celui de cirrhose
<b>Sakugawa et al., 2005 (149)</b>	112 patients dont 31,3 % F0, 10,7 % F1, 15,2 % F2, 34,8 % F3 et 8 % F4, dont 70 NASH et 42 stéatoses isolées	Performances diagnostiques de l'AH et du collagène IV (domaine 7S) dans le diagnostic de NAFLD, F2-4 (fibrose significative), cirrhose au cours des NAFLD	Patients biopsiés pour évaluation d'une NAFLD (histologiquement confirmée)	81	71	84	68	AUROC à 0,817	-type d'étude NP - recrutement NP -gold standard : PBH lue avec le score de Brunt (fibrose de 0 à 4) -taille de la PBH et intervalle entre la PBH et les dosages non précisés -pour diagnostic de cirrhose : seuils à 5 ng/ml pour le Collagène IV

Tableau 7.e. Évaluation du dosage du Collagène IV pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Saitou et al., 2005 (150)</b>	109 patients dont 88 biopsiés (les autres ayant une cirrhose évidente sur des arguments cliniques, biologiques ou échographiques ) : 34 F3 et 30 F4	Performances diagnostiques d'YKL-40, AH, PIIIP et collagène IV pour le diagnostic de F2-4 et de cirrhose	HCC	60	61	60	61	-corrélation par test ANOVA entre la fibrose et le collagène IV (9,076) -corrélation des plaquettes avec le collagène IV (-0,453) -AUROC à 0,596	-type d'étude NP - recrutement NP - <i>gold standard</i> = PBH lue avec le score Métavir -taille de la PBH et intervalle entre la PBH et les dosages non précisés -seuils pour le diagnostic de F4 : 6,55 ng/ml pour le C IV

- PN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; AH : acide hyaluronique ; CIV : collagène IV ; HCC : hépatite chronique C ; MMP : métalloprotéinase ; NASH : *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* ; NAFLD : *Non Alcoholic Fatty Liver Diseases* ; PIIIP : partie N-terminale du procollagène III ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

Tableau 7.f. Évaluation du dosage du TIMP-1 pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>George et al., 1999 (175)</b>	42 dont 5 cirrhotiques et 19 sujets contrôles	Analyser les performances diagnostiques de la laminine et du collagène IV pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose	Hémo-chromatose homozygote	100 si > 176 ng/ml 80 si > 123 ng/ml	74 si > 123 ng/ml	NP	NP	-r = 0,31 (NS) avec la fibrose -r = 0,29 entre le TIMP-1 et collagène IV (NS)	-PBH interprétée avec le score de Scheuer -étude cas-contrôle -patients non consécutifs -seuils utilisés : 123 et 176 ng/ml -taille de la PBH non précisée -intervalle entre la PBH et le test < 2 semaines -résultats donnés pour le diagnostic de F3/4 et pas de cirrhose

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; NS : non significatif ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; TIMP-1 : inhibiteur de la métalloprotéinase 1.

Tableau 7.g. Évaluation du dosage du YKL-40 pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Nunes et al., 2005 (54)</b>	97 sujets dont 40 co-infectés VIH-VHC (33 % F5-6 et 48 % F3-6) et 57 VHC seul (32 % F5-6 et 55 % F3-6)	Performances diagnostiques du taux de plaquettes, de l'INR, de l'APRI, du score de Forns, de l'AH, de l'YKL-40, du PIIIP chez des patients mono- et co-infectés	pour le diagnostic de cirrhose, chez mono/co-infectés, dans l'ordre des variables : 63/92 %, 72/92 %, 74/85 %, 61/82 %, 61/92 %, 74/83 %, 79/83 %	chez mono/co-infectés, dans l'ordre des variables : 63/77 %	NP	NP	NP	AUROC respectivement chez les mono/co-infectés : 0,72 / 0,81	-étude prospective -recrutement NP -taille de la PBH non précisée -gold standard : PBH lue avec le score d'Ishak -délai entre la PBH et le test > 6 mois -cut-off utilisés pour le diagnostic de cirrhose chez les mono/co-infectés : 130/213 pour l'YKL-40
<b>Saitou et al., 2005 (150)</b>	109 patients dont 88 biopsiés (les autres ayant une cirrhose évidente sur des arguments cliniques, biologiques ou échographiques) : 5 F0, 27 F1, 13 F2, 34 F3, 30 F4	Performances diagnostiques de l'YKL-40, de l'AH, du PIIIP et du collagène IV pour le diagnostic de F2-4 et de cirrhose	HCC	80	77	78	73	-corrélation par test ANOVA entre la fibrose et l'YKL-40 (8,016) -corrélation entre l'AH et l'YKL-40 (0,536) -corrélation des plaquettes avec l'YKL-40 (-0,478) -AUROC pour le diagnostic de cirrhose 0,795 avec YKL-40	-type d'étude NP -recrutement NP -gold standard = PBH lue avec le score Métavir -taille de la PBH et intervalle entre la PBH et les dosages non précisés -seuils pour le diagnostic de F4 : 284,8 ng/ml pour l'YKL-40 -meilleur marqueur pour le diagnostic de F4 = AH et pour le diagnostic de F2-4 = YKL-40

Tableau 7.g. Évaluation du dosage du YKL-40 pour le diagnostic de cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Johansen et al., 2000 (176)</b>	129 patients dont 4 avec un foie sain, 16 avec une stéatose isolée, 51 cirrhoses alcooliques, 17 hépatopathies virales (2 hépatites virales A aiguës, 2 HCA ou HCP, 7 HCC et HCB) et 10 cirrhoses virales (2 VHB, 2 VHC et 6 VHB-VHC)	Performances diagnostiques d'YKL-40 au cours d'hépatopathies virales et alcooliques		NP	NP	NP	NP	-corrélation entre l'YKL-40 et fibrose histologique -en immunohistochimie, YKL-40 plus élevé dans les zones de fibrose	-type d'étude NP -patients consécutifs - <i>gold standard</i> : PBH (scores NP) -délai entre la PBH et le test < 1 jour -pas de données chiffrées de sensibilité, spécificité, VPP et VPN

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; AH : acide hyaluronique ; APRI : *ASAT to platelets ratio index* ; HCC : hépatite chronique C ; HCB : hépatite chronique B ; HCP : hépatite chronique persistante ; HCA : hépatite chronique active ; INR : *International Normalized Ratio* ; PBH : ponction-biopsie hépatique ; PIIP : partie N-terminale du procollagène.

Tableau 7.h. Évaluation du score de Fortunato pour le diagnostic de la cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Fortunato et al., 2001 (177)</b>	54 hépatites et 49 cirrhoses en 2 cohortes : la 1 <sup>re</sup> avec 35 hépatites chroniques et 28 cirrhoses (10 Child A, 8 B, 10 C) ; la 2 <sup>e</sup> avec 19 hépatites chroniques et 21 cirrhoses (10 Child A, 7 B et 4 C)	Développer un score pour le diagnostic non invasif de cirrhose	HCC	NP	NP	NP	NP	<i>Cut-off</i> = - 0,22 permet de classer correctement 93,7 % des patients, c'est-à-dire 94,3 % des hépatites chroniques et 92,9 % des cirrhoses de la 1 <sup>re</sup> cohorte ; et 85 % dans la 2 <sup>e</sup> cohorte (89,5 % des hépatites chroniques et 81 % des cirrhoses)	-étude prospective ? (1 <sup>ère</sup> cohorte NP) - recrutement NP - <i>gold standard</i> : biopsies de plus de 2 cm analysées par 2 anatomopathologistes en double aveugle par le score de Desmet -intervalle entre la PBH et le prélèvement NP -seuil = - 0,22

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

Tableau 7.i. Évaluation de l'association PGA et PIIP pour le diagnostic de la cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Teare et al., 1993 (172)</b>	169 patients et 30 sujets contrôles comparables par l'âge	Comparaison des performances diagnostiques du PIIP, du PGA et de leur association dans diverses étiologies	104 MAF, 38 CBP, 27 HCB	85 % si 2 tests sont positifs  98,5 % si l'un des 2 est positif  globalement 96  100 dans la CBP	93 % si 2 tests sont positifs  70 % si l'un des 2 est positif  globalement 71  66 dans la CBP	85 % si 2 tests sont positifs  98 % si l'un des 2 est positif  globalement 96  100 dans la CBP	93 % si 2 tests sont positifs  78 % si l'un des 2 est positif  globalement 73  72 dans la CBP	-r = 0,72 entre fibrose histologique (4 stades) et PGA dans la CBP -association meilleure que chacun des 2 test évalués séparément	-type d'étude NP -recrutement NP -% de cirrhoses non précisé -gold standard : biopsie -cut-off de 3 pour le PGA et de 0,7 U/ml pour le PIIP -ne permet pas de différencier cirrhose et non cirrhose dans l'HCB -taille de la PBH non précisée -intervalle entre la PBH et le test < 1 mois

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; HCB : hépatite chronique B ; MAF : maladie alcoolique du foie ; PGA index : prothrombine et gamma glutamyl transférase et apolipoprotéine A1 ; PIIP : partie N-terminale du procollagène III ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

Tableau 7.j. Évaluation de l'association TIMP-1 et collagène IV pour le diagnostic de la cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>George et al., 1999 (175)</b>	42 dont 5 cirrhotiques et 19 sujets contrôles	Analyser les performances diagnostiques de la laminine et du collagène IV pour le diagnostic de fibrose et de cirrhose	Hémochromatose homozygote	80	100	NP	NP	NP	-biopsie hépatique interprétée avec le score de Scheuer -étude cas-contrôle -patients non consécutifs -résultats donnés pour le diagnostic de F3/4 et pas de cirrhose -fibrose évaluée en Scheuer -taille de la PBH non précisée -intervalle entre la PBH et le prélèvement < 2 semaines

- VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

## Annexe 8. Tests fonctionnels

Tableau 8.a. Évaluation du Glycocirrhote® pour le diagnostic de la cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN	VPP	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Callewaert et al., 2004 (160)</b>	82 patients dont 29 % cirrhotiques comparés à 60 donneurs de sang et 188 hépatopathies non cirrhotiques	Comparaison des performances diagnostiques du <b>glycocirrhote®</b> avec le Fibrotest® et leur association, dans l'hépatite C chronique	HCC	79	86	NP	NP	-VD = 85 à 90 % pour le diagnostic de cirrhose compensée, 100 % si compliquée -AUROC = 0,87 +/- 0,04	-étude rétrospective -patients non consécutifs -seuil non retrouvé dans la publication -technique de référence : biopsie (score NP) -taille de la PBH et délai avec le test non précisés

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; HCC : hépatite chronique C ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

Tableau 8.b. Évaluation des profils protéiques (techniques dites de « proteomiques ») pour le diagnostic de la cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Poon et al., 2005 (181)</b>	46 dont 8 scores de fibrose à 5 et 9 à 6	Identifier des profils protéiques sériques associés à la fibrose hépatique et développer un modèle de prédiction de la fibrose hépatique (score ANN de 0 à 6)	HCB	94 avec ANN1 et ANN2 pour le diagnostic de F5-6	86 et 90 avec ANN1 et ANN2 pour le diagnostic de F5-6	NP	NP	<p>corrélation entre ANN1, ANN2 et score fibrose histologique : <math>r = 0,831</math>, <math>p &lt; 0,0005</math> et <math>r = 0,861</math>, <math>p &lt; 0,0005</math></p> <p>AUROC = 0,921 avec ANN1 et 0,929 avec ANN2 pour F5-6</p> <p>VD = 89 et 91 % avec ANN1 et ANN2</p> <p>VD du score ANN amélioré à 91 % par l'inclusion de INR, protidémie, bilirubinémie, ALAT, hémoglobinémie</p> <p><i>likelihood ratio+</i> = 6,8 +/- 3,2 avec ANN1 et 9,1 +/- 5 avec ANN2 pour F5-6</p> <p><i>likelihood ratio-</i> = 0,07 +/- 0,07 avec ANN1 et 2 pour F5-6</p>	<p>-type d'étude NP</p> <p>-patients consécutifs</p> <p>- biopsies lues en aveugle en score d'Ishak (plus de 15 mm et 5 espaces portes)</p> <p>-seuils à 4,7 pour ANN1 et 4,5 pour ANN2 pour le diagnostic d'un score de fibrose en Ishak à 5 ou 6</p> <p>-PBH de plus de 15 mm et 5 espaces portes</p> <p>-intervalle entre le test et la PBH &lt; 4 mois</p>

Tableau 8.b. Évaluation des profils protéiques (techniques dites de « proteomiques ») pour le diagnostic de la cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Zhu et al., 2004 (182)</b>	107 dont 70 dans le groupe initial (25 cirrhoses, 20 CHC, 25 sujets sains) et 37 dans le groupe de validation (15 cirrhoses, 10 CHC et 12 sujets sains)	À partir d'une technique SELDI-TOF (spectrométrie de masse) couplée à un algorithme d'intelligence artificielle, mettre en évidence des marqueurs capables de différencier cirrhoses et non-cirrhoses	HCB et sujets sains	80 à 96	77,8 à 81,8	NP	75 pour les 2 groupes	NP	-type d'étude NP - recrutement NP - seuils pas clairement précisés - résultats : sur les 3 protéines étudiées : WCX2, SAX2, IMAC3, WCX2 a la meilleure efficacité diagnostique - détection de pics concernant les marqueurs MR 7772 et 3933
<b>Zhang et al., 2006 (183)</b>	53 patients avec une hépatite C chronique dont 12 F0-1, 15 F2, 10 F3 et 16 F4 (résultats pour le diagnostic de F3-4)	Analyse des performances diagnostiques des profils des acides aminés		89 avec un seuil à 0,95 85 avec un seuil à 1 100 avec un seuil à 1,05 81 avec un seuil à 1,1	88 avec un seuil à 0,95 87 avec un seuil à 1 88 avec un seuil à 1,05 96 avec un seuil à 1,1	88 avec un seuil à 0,95 85 avec un seuil à 1 76 avec un seuil à 1,05 87 avec un seuil à 1,1	79 avec un seuil à 0,95 85 avec un seuil à 1 100 avec un seuil à 1,05 92 avec un seuil à 1,1	AUROC = 0,92 pour le diagnostic de fibrose à 3 et 4 et 0,99 pour le diagnostic à F4 versus 0,71 pour F3-4 et 0,89 pour F4	-type d'étude NP - recrutement NP <u>- intervalle entre la PBH et le test et taille de la PBH non précisés</u> - <i>gold standard</i> : biopsie hépatique interprétée avec le score Métavir - <i>cut-off</i> à 0,95 et 1 pour le diagnostic de F3-4 et 1,05 et 1,1 pour le diagnostic de F4

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; ANN : *Artificial Neural Network* ; ALAT : alanine-aminotransférase ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; HCB : hépatite chronique B ; INR : *International Normalized Ratio* ; ND : non déterminé ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

Tableau 8.c. Évaluation du test respiratoire à la méthacétine marquée au C13 pour le diagnostic de la cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Klatt et al., 1997 (186)</b>	51	Evaluer ce test par rapport au score de Child et le comparer au MEGX-test et au test au vert d'indocyanine	31 patients cirrhotiques (9 Child A, 13 B et 9 C), 10 hépatopathies non cirrhotiques et 10 sujets sains	93,5 <i>versus</i> 84,6 <i>pour le</i> MEGX et 90 pour l'ICG	95 <i>versus</i> 90,9 et 100 respectivement pour MEGX et ICG	NP	NP	-r entre ce test et le score de Child = 0,67 -r entre le MEGX et le score de Child = 0,3 -r = 0,43 pour le vert d'indocyanine	-type d'étude NP - recrutement NP -cirrhose ou hépatopathie non cirrhotique histologiquement prouvée (scores NP) -seuil de delta (par rapport à avant le test) du CO <sub>2</sub> marqué au C13 exhalé à la 20 <sup>e</sup> minute : 25 delta pour mille (seuils de 50 ng/ml pour le MEGX et 0,15/min pour le ICG)
<b>Giannini et Testa, 2004 (187)</b>	61 hépatopathies dont 21 cirrhoses Child A	Performance diagnostique du test respiratoire au galactose marqué au C13 (% horaire de la dose exhalée à 30 minutes)		76,2	80	NP	NP	VD = 80,4	peu de détails car résultats dans une lettre en réponse à l'article de Saadeh et al. (185)

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; MEGX : monoéthylglycinyldine ; ICG : vert d'indocyanine.

## Annexe 9. Le Fibroscan®

Tableau 9a. Évaluation de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de la cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Saito et al., 2004 (198)</b>	75 dont 16 cirrhotiques	Analyser la performance diagnostique du Fibroscan® et la comparer à celle de la numération des plaquettes	HCC	NP	NP	NP	NP	-Valeurs de la LSM statistiquement différente entre les différents stades de fibrose de F0 à F4 -Corrélation entre Fibroscan® et le score de fibrose ( $p < 0,0001$ ) -meilleure corrélation qu'avec les plaquettes	-type d'étude NP -recrutement NP -biopsies interprétées avec la classification d'Inuyama -repérage échographique -nature de l'opérateur NP -taille de la PBH non précisée -délai entre la PBH et le test < 3 mois <u>-peu de valeurs chiffrées et aucune de sensibilité, spécificité, VPP, VPN</u>
<b>Foucher et al., 2005 (199)</b>	2 114 patients	Préciser la prévalence et les facteurs associés à l'échec du Fibroscan®	55,5 % HCC, 5,5 % HCB, 9 % MAF, 3,6 % de NASH, 2,4 % d'hémochromatoses, 24 % autres	NP	NP	NP	NP	-4,5 % d'échecs -seul FDR : IMC > 28 (pas l'opérateur, le sexe ou les transaminases)	-étude prospective -recrutement NP -définition de l'échec : aucune valeur obtenue après 10 tentatives de mesure -4 opérateurs dont la nature n'est pas précisée -taille de la PBH non précisée -délai entre le test et la PBH non précisé -repérage échographique

Tableau 9a. Évaluation de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de la cirrhose.

Références	Effectif	Objectif	Population	Sensibilité %	Spécificité %	VPN %	VPP %	VD, AUROC, coefficient de corrélation	Remarques
<b>Melin et al., 2005 (200)</b>	245 dont 227 analysables dont 35 biopsiés	Performances diagnostiques du Fibroscan® dans la MAF	Patients vus en consultation d'alcoolologie et ayant eu Fibroscan® et prélèvements biologiques systématiquement et biopsie en cas de suspicion de cirrhose	NP	NP	NP	97	41 patients ont un résultat < 13 kPa dont 3 ont refusé la PBH, 3 n'ont pas été biopsiés en raison d'une néoplasie ou d'un IDM et 35 ont été biopsiés dont 34 cirrhoses et 1 F3 (97 % de confirmation)	-étude prospective -patients consécutifs -acceptabilité du Fibroscan® = 100 % -18 échecs du Fibroscan® car obésité (IMC > 34) -biais : seulement 35 biopsies

VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; VD : valeur diagnostique ; AUROC : aire sous la courbe ROC ; FDR : facteur de risque ; HCC : hépatite chronique C ; HCB : hépatite chronique B ; IDM : infarctus du myocarde ; IMC : indice de masse corporelle ; LSM : *Liver Stiffness Measurement* ; MAF : maladie alcoolique du foie ; NASH : *Non Alcoholic Steato-Hepatitis* ; PBH : ponction-biopsie hépatique.

## Références

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Service recommandations professionnelles. Paris: Aenes; 2000.
2. World Health Organization, Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, *et al.* The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978;31(5):395-414.
3. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Épidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose. *Rev Prat* 2005;55(14):1527-32.
4. Pelletier G. Cirrhose et complications. *Rev Prat* 2005;55(10):1135-41.
5. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Ganne N, Hillon P, Bovet M, *et al.* Evidence for high rates of HCV and HBV related mortality in France: a large-scale national survey [abstract]. *J Hepatol* 2006;44(S2):S174.
6. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Guignon N, Haury B, Tortay I. La prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique. *Études et Résultats* 2006;(470).
7. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, *et al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122(5):1303-13.
8. Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, Schiff ER, Brown NA, Burkhardt E, *et al.* Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;35(6):749-55.
9. Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351(15):1521-31.
10. Naveau S. Hépatopathies alcooliques. *Gastroentérol Clin Biol* 2006;30(4):550-3.
11. Pol S, Carnot F, Nalpas B, Lagneau JL, Fontaine H, Serpaggi J, *et al.* Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol* 2004;35(1):107-12.
12. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Fléjou JF, *et al.* Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001;344(6):418-23.
13. Powell LW, Kerr JFR. Reversal of "cirrhosis" in idiopathic haemochromatosis following long-term intensive venesection therapy. *Australas Ann Med* 1970;19(1):54-7.
14. Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Nasserimoghaddam S, Rakhshani N, Tavangar SM, Sohrabpour AA, *et al.* Reversibility of cirrhosis in autoimmune hepatitis. *Am J Med* 2004;117(2):125-9.
15. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127(11):981-5.
16. Serpaggi J, Carnot F, Nalpas B, Canioni D, Guéchet J, Lebray P, *et al.* Direct and indirect evidence for the reversibility of cirrhosis. *Hum Pathol* 2006;37(12):1519-26.
17. World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva: WHO; 2000.
18. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, *et al.* A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003;38(3):257-65.
19. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005;54(7):1003-8.

20. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, *et al.* Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35(3):635-8.
21. Giraud V, Naveau S, Balian A, Belda E, Capron F, Lemaigre G, *et al.* Facteurs prédictifs d'évolution vers la cirrhose à un stade précoce de la maladie alcoolique du foie. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22(12):997-1002.
22. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Facteurs associés à la progression de la fibrose. In: Institut national de la santé et de la recherche médicale. Hépatite C : transmission nosocomiale, état de santé et devenir des personnes atteintes. Paris: INSERM Expertise collective; 2003. p. 117-36.
23. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999;30(4):1054-8.
24. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349(9055):825-32.
25. Feld JJ, Liang TJ. Hepatitis C - Identifying patients with progressive liver injury. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S194-206.
26. Balian A. La cirrhose et ses complications. Rueil-Malmaison: Doin; 2005.
27. Ribes J, Cléries R, Rubió A, Hernández JM, Mazzara R, Madoz P, *et al.* Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2006;119(3):687-94.
28. Su CW, Huang YH, Huo TI, Shih HH, Sheen IJ, Chen SW, *et al.* Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006;130(6):1625-35.
29. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, *et al.* Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123(6):1812-22.
30. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
31. European Group for the Study of Insulin Resistance. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28(5):364-76.
32. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.
33. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999.
34. Mathurin P. Cirrhose. De nouveaux concepts et de grands progrès thérapeutiques. *Rev Prat* 2005;55(14):1525-6.
35. Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43(6):1177-86.
36. Ratziu V, Poynard T. NASH: a hidden and silent fibroser finally revealed? [editorial]. *J Hepatol* 2005;42(1):12-4.
37. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42(1):132-8.

38. McCormick PA, Nolan N. Palpable epigastric liver as a physical sign of cirrhosis: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(12):1331-4.
39. Zoli M, Magalotti D, Grimaldi M, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Physical examination of the liver: is it still worth it? *Am J Gastroenterol* 1995;90(9):1428-32.
40. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aubé C, *et al.* Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113(5):1609-16.
41. Hamberg KJ, Carstensen B, Sørensen TIA, Eghøj K. Accuracy of clinical diagnosis of cirrhosis among alcohol-abusing men. *J Clin Epidemiol* 1996;49(11):1295-301.
42. Couzigou P, Fleury B. Les troubles de la fonction gonadique au cours des cirrhoses chez l'homme. *Gastroentérol Clin Biol* 1982;6(11):919-32.
43. Scanelli G, Stacchini M, Malacarne P. Disfunzioni endocrine in corso di epatopatie. *Recenti Prog Med* 2002;93(7-8):436-43.
44. Marsano LS, Mendez C, Hill D, Barve S, McClain CJ. Diagnosis and treatment of alcoholic liver disease and its complications. *Alcohol Res Health* 2003;27(3):247-56.
45. American Gastroenterological Association. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002;123(4):1367-84.
46. Ramadori G, Zöhrens G, Manns M, Rieder H, Dienes HP, Hess G, *et al.* Serum hyaluronate and type III procollagen aminoterminal propeptide concentration in chronic liver disease. Relationship to cirrhosis and disease activity. *Eur J Clin Invest* 1991;21(3):323-30.
47. Wai CT, Cheng CL, Wee A, Dan YY, Chan E, Chua W, *et al.* Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2006;26(6):666-72.
48. Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(7):867-72.
49. Pradat P, Alberti A, Poynard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P, *et al.* Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a european collaborative study. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):973-7.
50. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99(6):1160-74.
51. Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C, Pilette C, Oberti F, Gallois Y, *et al.* Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(10):1133-41.
52. Myers RP, de Torres M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. A comparison with prothrombin time, platelet count, and age-platelet index. *Dig Dis Sci* 2003;48(1):146-53.
53. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001;96(11):3142-6.
54. Nunes D, Fleming C, Offner G, O'Brien M, Tumilty S, Fix O, *et al.* HIV infection does not affect the performance of noninvasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(5):538-44.
55. Luo J, Hwang SJ, Chang FY, Chu CW, Lai CR, Wang YJ, *et al.* Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2002;49(44):478-81.
56. Lok ASF, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, *et al.* Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005;42(2):282-92.

57. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, *et al.* Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(6):1376-82.
58. Renou C, Muller P, Jouve E, Bertrand JJ, Raoult A, Benderriter T, *et al.* Relevance of moderate isolated thrombopenia as a strong predictive marker of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus [letter]. *Am J Gastroenterol* 2001;96(5):1657-9.
59. Giannini E, Risso D, Botta F, Chiarbonello B, Fasoli A, Malfatti F, *et al.* Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003;163(2):218-24.
60. Macías J, Girón-González JA, González-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA, *et al.* Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut* 2006;55(3):409-14.
61. Iacobellis A, Mangia A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Attino V, *et al.* External validation of biochemical indices for noninvasive evaluation of liver fibrosis in HCV chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100(4):868-73.
62. de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, *et al.* Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/Hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(2):175-9.
63. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(10):2936-9.
64. Najman A, Fraitag B, Puget K, Lichtenstein H, Bodin P, Gorin NC, *et al.* Anémie hémolytique avec acanthocytose et déficit en glutathion peroxydase érythrocytaire au cours des hépatopathies alcooliques sévères. 5 observations. *Nouv Presse Méd* 1980;9(3):161-5.
65. Férard G, Imbert-Bismut F, Messous D, Piton A, Abella A, Burnat P, *et al.* Effet du phosphate de pyridoxal dans la mesure des activités aminotransférases chez les patients avec hépatite virale. *Ann Biol Clin* 2004;62(6):717-20.
66. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Férard G, Ferrero CA, *et al.* IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(7):725-33.
67. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Férard G, Ferrero CA, *et al.* IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. Part 4. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alanine aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(7):718-24.
68. Férard G, Piton A, Messous D, Imbert-Bismut F, Frairi A, Poynard T, *et al.* Intermethod calibration of alanine aminotransferase (ALT) and  $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT) results: application to Fibrotest® and Actitest® scores. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(4):400-6.
69. Myara A, Guéchet J, Imbert-Bismut F, Lasnier E, Piton A, Voitot H, *et al.* Harmonization of liver enzyme results: calibration for aminotransferases and gamma glutamyltransferase [letter]. *J Hepatol* 2004;41(3):501-2.
70. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Férard G, Ferrero CA, *et al.* IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. Part 6. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of  $\gamma$ -glutamyltransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(7):734-8.

71. Cioni G, Tincani E, d'Alimonte P, Cristani A, Ventura P, Abbati G, *et al.* Relevance of reduced portal flow velocity, low platelet count and enlarged spleen diameter in the non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Eur J Med* 1993;2(7):408-10.
72. Aubé C, Winkfield B, Oberti F, Vuillemin E, Rousselet MC, Caron C, *et al.* New Doppler ultrasound signs improve the non-invasive diagnosis of cirrhosis or severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(8):743-51.
73. Aubé C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, *et al.* Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30(3):472-8.
74. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection - Analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227(1):89-94.
75. Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, Chen TM, Tung HD, *et al.* Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnoses of hepatitis B and C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol* 2003;38(2):153-7.
76. Šimonovský V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol* 1999;72(853):29-34.
77. Zheng RQ, Wang QH, Lu MD, Xie SB, Ren J, Su ZZ, *et al.* Liver fibrosis in chronic viral hepatitis: an ultrasonographic study. *World J Gastroenterol* 2003;9(11):2484-9.
78. Nishiura T, Watanabe H, Ito M, Matsuoka Y, Yano K, Daikoku M, *et al.* Ultrasound evaluation of the fibrosis stage in chronic liver disease by the simultaneous use of low and high frequency probes. *Br J Radiol* 2005;78(927):189-97.
79. Lafortune M, Matricardi L, Denys A, Favret M, Déry R, Pomier-Layrargues G. Segment 4 (the quadrate lobe): a barometer of cirrhotic liver disease at US. *Radiology* 1998;206(1):157-60.
80. Kang HK, Jeong YY, Choi JH, Choi S, Chung TW, Seo JJ, *et al.* Three-dimensional multi-detector row CT portal venography in the evaluation of portosystemic collateral vessels in liver cirrhosis. *Radiographics* 2002;22(5):1053-61.
81. Colli A, Cocciolo M, Mumoli N, Cattalini N, Fraquelli M, Conte D. Hepatic artery resistance in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1998;28(5):1182-6.
82. Arda K, Ofelli M, Çalikoglu U, Olçer T, Cumhuri T. Hepatic vein Doppler waveform changes in early stage (Child-Pugh A) chronic parenchymal liver disease. *J Clin Ultrasound* 1997;25(1):15-9.
83. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Tayama C, Masumoto H, Sakai T, *et al.* Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1997;92(6):1012-7.
84. Winkfield B, Aubé C, Burtin P, Calès P. Inter-observer and intra-observer variability in hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(9):959-66.
85. Tissot O, Aubé C, Namour A, Blanc F, Dauver A, Calès P. Concordance inter-observateurs de la sémiologie échographique de la cirrhose. *Gastroentérol Clin Biol* 1995;19(3):291-6.
86. Vitellas KM, Tzalonikou MT, Bennett WF, Vaswani KK, Bova JG. Cirrhosis: spectrum of findings on unenhanced and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Abdom Imaging* 2001;26(6):601-15.
87. Ito K, Mitchell DG, Gabata T. Enlargement of hilar periportal space: a sign of early cirrhosis at MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000;11(2):136-40.
88. Ito K, Mitchell DG, Siegelman ES. Cirrhosis: MR imaging features. *MRI Clin N Am* 2002;10(1):75-92.
89. Ito K, Mitchell DG. Imaging diagnosis of cirrhosis and chronic hepatitis. *Intervirolgy* 2004;47(3-5):134-43.

90. Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MRI* 1995;16(1):16-33.
91. Ohtomo K. Cirrhosis and premalignant nodules. *MRI Clin N Am* 1997;5(2):331-46.
92. Mortele KJ, Ros PR. MR imaging in chronic hepatitis and cirrhosis. *Semin Ultrasound CT MRI* 2002;23(1):79-100.
93. Murakami T, Baron RL, Federle MP, Peterson MS, Oliver JH, Davis PL, *et al.* Cirrhosis of the liver: MR imaging with mangafodipir trisodium (Mn-DPDP). *Radiology* 1996;198(2):567-72.
94. Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Desmoulière A. Investigation of liver fibrosis in clinical practice. *Hepatol Res* 2005;32(1):1-8.
95. Van Beers BE, Leconte I, Materne R, Smith AM, Jamart J, Horsmans Y. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(3):667-73.
96. Blomley MJK, Lim AKP, Harvey CJ, Patel N, Eckersley RJ, Basilico R, *et al.* Liver microbubble transit time compared with histology and Child-Pugh score in diffuse liver disease: a cross sectional study. *Gut* 2003;52(8):1188-93.
97. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003;226(1):71-8.
98. Taouli B, Martin AJ, Qayyum A, Merriman RB, Vigneron D, Yeh BM, *et al.* Parallel imaging and diffusion tensor imaging for diffusion-weighted MRI of the liver: preliminary experience in healthy volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(3):677-80.
99. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Saint-Denis: Afssaps; 2005.
100. Haute Autorité de santé. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.
101. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25-37.
102. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97(10):2614-8.
103. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, *et al.* The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996;43(6):568-71.
104. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(6):1449-57.
105. Friedman LS. Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why? *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6(1):30-6.
106. Spycher C, Zimmermann A, Reichen J. The diagnostic value of liver biopsy. *BMC Gastroenterol* 2001;1(12).
107. Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croué A, Bedossa P, Saint-André JP, *et al.* Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005;41(2):257-64.
108. Bass NM, Yao FYK. The role of the interventional radiologist. Transjugular procedures. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11(1):131-61.
109. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24(2):289-93.

110. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20(1 Pt 1):15-20.
111. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, *et al.* Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5):431-5.
112. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, de Groote J, Gudat F, *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(6):696-9.
113. Association française pour l'étude du foie, Société nationale française de gastro-entérologie. Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction-biopsie hépatique. Paris: AFEF; 2001.
114. British Society of Gastroenterology, British Association for the Study of the Liver, Neuberger J, Grant A, Day C, Saxseena S. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. London: BSG; 2004.
115. Canadian Association of Gastroenterology, Buckley A, Petrunia D. Practice guidelines for liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000;14(6):481-2.
116. Minuk GY, Sutherland LR, Wiseman DA, MacDonald FR, Ding DL. Prospective study of the incidence of ultrasound-detected intrahepatic and subcapsular hematomas in patients randomized to 6 or 24 hours of bed rest after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1987;92(2):290-3.
117. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68 276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2(2):165-73.
118. Forns X, Bataller R. Can we identify liver fibrosis in HCV-infected patients without a liver biopsy? *Curr Hep Rep* 2003;2:145-51.
119. Bonny C, Rayssiguier R, Ughetto S, Aublet-Cuvelier B, Baranger J, Blanchet G, *et al.* Pratiques et attentes des médecins généralistes en matière d'hépatite C dans la région Auvergne. *Gastroentérol Clin Biol* 2003;27(11):1021-5.
120. Spârchez Z. Complications after percutaneous liver biopsy in diffuse hepatopathies. *Rom J Gastroenterol* 2005;14(4):379-84.
121. Malnick S, Melzer E. Routine ultrasound-guided liver biopsy: a time whose idea has come? *J Clin Gastroenterol* 2005;39 (10):900-3.
122. American College of Radiology. Practice guideline for the performance of image-guided percutaneous needle biopsy (PNB) in adults 2006. <[http://www.acr.org/s\\_acr/bin.asp?CID=1076&DID=12272&DOC=FILE.PDF](http://www.acr.org/s_acr/bin.asp?CID=1076&DID=12272&DOC=FILE.PDF)> [consulté le 13-12-2006].
123. National Institutes of Health, Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, Jenckes MW, Chander G, *et al.* Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: a systematic review. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of Hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S161-72.
124. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95(9):2328-32.
125. Park GJH, Lin BPC, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase /alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(4):386-90.
126. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93(1):44-8.
127. Reedy DW, Loo AT, Levine RA. AST/ALT ratio  $\geq 1$  is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998;43(9):2156-9.

128. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997;92(8):1302-4.
129. Nyblom H, Björnsson E, Simrén M, Aldenborg F, Almer S, Olsson R. The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. *Liver Int* 2006;26(7):840-5.
130. Borroni G, Ceriani R, Cazzaniga M, Tommasini M, Roncallis M, Maltempo C, *et al.* Comparison of simple tests for the non-invasive diagnosis of clinically silent cirrhosis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(6):797-804.
131. Obrador BD, Prades MG, Gómez MV, Domingo JP, Cueto RB, Rué M, *et al.* A predictive index for the diagnosis of cirrhosis in hepatitis C based on clinical, laboratory, and ultrasound findings. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(1):57-62.
132. Wai C, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(2):518-26.
133. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, *et al.* Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128(2):343-50.
134. Halfon P, Bacq Y, de Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D, *et al.* Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46(3):395-402.
135. Le Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratzu V, Imbert-Bismut F, *et al.* The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C [letter]. *Hepatology* 2004;39(3):862-3.
136. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):986-92.
137. Thabut D, Simon M, Myers RP, Messous D, Thibault V, Imbert-Bismut F, *et al.* Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C [letter]. *Hepatology* 2003;37(5):1220-1.
138. Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Validation of a simple predictive model for the identification of mild hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients [letter]. *Hepatology* 2003;37(5):1222.
139. Kaul V, FriedenberG FK, Braitman LE, Anis U, Zaeri N, Fazili J, *et al.* Development and validation of a model to diagnose cirrhosis in patients with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97(10):2623-8.
140. Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4: a simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients [letter]. *Hepatology* 2006;44(3):769.
141. Attallah AM, Shiha GE, Omran MM, Zalata KR. A discriminant score based on four routine laboratory blood tests for accurate diagnosis of severe fibrosis and/or liver cirrhosis in Egyptian patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2006;34:163-9.
142. Stickel F, Poeschl G, Schuppan D, Conradt C, Strenge-Hesse A, Fuchs FS, *et al.* Serum hyaluronate correlates with histological progression in alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(9):945-50.
143. Patel K, Lajoie A, Heaton S, Pianko S, Behling CA, Bylund D, *et al.* Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(3):253-7.
144. Parés A, Deulofeu R, Giménez A, Caballería L, Bruguera M, Caballería J, *et al.* Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1996;24(6):1399-403.

145. Plevris JN, Haydon GH, Simpson KJ, Dawkes R, Ludlum CA, Harrison DJ, *et al.* Serum hyaluronan - A non-invasive test for diagnosing liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(10):1121-7.
146. Naveau S, Raynard B, Ratzu V, Abella A, Imbert-Bismut F, Messous D, *et al.* Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(2):167-74.
147. Guéchet J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996;42(4):558-63.
148. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, *et al.* Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(8):945-51.
149. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Miyagi S, *et al.* Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(2):255-9.
150. Saitou Y, Shiraki K, Yamanaka Y, Yamaguchi Y, Kawakita T, Yamamoto N, *et al.* Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease. *World J Gastroenterol* 2005;11(4):476-81.
151. Halfon P, Bourlière M, Penaranda G, Deydier R, Renou C, Botta-Fridlund D, *et al.* Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005;4(6).
152. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, *et al.* Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51(10):1867-73.
153. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A, *et al.* A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005;42(6):1373-81.
154. Imbert-Bismut F, Ratzu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357(9262):1069-75.
155. Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratzu V, Chevret S, Jardel C, Moussalli J, *et al.* Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002;9(2):128-33.
156. Myers RP, Ratzu V, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis: a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97(9):2419-25.
157. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003;38(2):481-92.
158. Myers RP, Tainturier MH, Ratzu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, *et al.* Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39(2):222-30.
159. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F, *et al.* Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003;17(5):721-5.
160. Callewaert N, van Vlierberghe H, van Hecke A, Laroy W, Delanghe J, Contreras R. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics. *Nat Med* 2004;10(4):429-34.
161. Halfon P, Bourlière M, Deydier R, Botta-Fridlund D, Renou C, Tran A, *et al.* Independent prospective multicenter validation of biochemical

markers (Fibrotest-Actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the Fibropaca study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(3):547-55.

162. Varaut A, Fontaine H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Nalpas B, *et al.* Diagnostic accuracy of the fibrotest in hemodialysis and renal transplant patients with chronic hepatitis C virus. *Transplantation* 2005;80(11):1550-5.

163. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Ratziu V. FibroTest-FibroSURE™: towards a universal biomarker of liver fibrosis? *Expert Rev Mol Diagn* 2005;5(1):15-21.

164. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, Rolland-Burger L, Perrin JP, Vongmany N, Charpentier E, Lalardrie F, *et al.* Marqueurs biologiques de la fibrose hépatique dans l'hépatite C. Mise à jour juin 2004. Paris: Cedit; 2004.

165. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, *et al.* Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;50(8):1344-55.

166. Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, Antoniotti G, Benchetrit D, Cart-Lamy P, *et al.* A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hepatol* 2002;1(3).

167. Imbert-Bismut F, Messous D, Thibaut V, Myers RB, Piton A, Thabut D, *et al.* Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in healthy blood donors. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(3):323-33.

168. Munteanu M, Messous D, Thabut D, Imbert-Bismut F, Jouys M, Massard J, *et al.* Intra-individual fasting *versus* postprandial variation of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest). *Comp Hepatol* 2004;3 (3).

169. Colletta C, Smirne C, Fabris C, Toniutto P, Rapetti R, Minisini R, *et al.* Value of two

noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology* 2005;42(4):838-45.

170. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, *et al.* Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44(4):686-93.

171. Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, *et al.* A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991;100(5 Pt 1):1397-402.

172. Teare JP, Sherman D, Greenfield SM, Simpson J, Bray G, Catterall AP, *et al.* Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. *Lancet* 1993;342(8876):895-8.

173. Naveau S, Poynard T, Benattar C, Bedossa P, Chaput JC. Alpha-2-macroglobulin and hepatic fibrosis. Diagnostic interest. *Dig Dis Sci* 1994;39(11):2426-32.

174. Trinchet JC, Hartmann DJ, Pateron D, Laarif M, Callard P, Ville G, *et al.* Serum type I collagen and N-terminal peptide of type III procollagen in chronic hepatitis. Relationship to liver histology and conventional liver tests. *J Hepatol* 1991;12(2):139-44.

175. George DK, Ramm GA, Walker NI, Powell LW, Crawford DHG. Elevated serum type IV collagen: a sensitive indicator of the presence of cirrhosis in haemochromatosis. *J Hepatol* 1999;31(1):47-52.

176. Johansen JS, Christoffersen P, Møller S, Price PA, Henriksen JH, Garbarsch C, *et al.* Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2000;32(6):911-20.

177. Fortunato G, Castaldo G, Oriani G, Cerini R, Intriери M, Molinaro E, *et al.* Multivariate discriminant function based on six biochemical markers in blood can predict the cirrhotic evolution of chronic hepatitis. *Clin Chem* 2001;47(9):1696-700.

178. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, *et al.* Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004;99(2):271-9.
179. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, *et al.* Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127(6):1704-13.
180. Patel K, Nelson DR, Afdahl N. Prospective evaluation of a serum (FIBROSpect II) panel to predict fibrosis in chronic HCV patients [abstract]. *Gastroenterology* 2004;126(4 Suppl 2):708A.
181. Poon TCW, Hui AY, Chan HLY, Ang IL, Chow SM, Wong N, *et al.* Prediction of liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B infection by serum proteomic fingerprinting: a pilot study. *Clin Chem* 2005;51(2):328-35.
182. Zhu XD, Zhang WH, Li CL, Xu Y, Liang WJ, Tien P. New serum biomarkers for detection of HBV-induced liver cirrhosis using SELDI protein chip technology. *World J Gastroenterol* 2004;10(16):2327-9.
183. Zhang Q, Takahashi M, Noguchi Y, Sugimoto T, Kimura T, Okumura A, *et al.* Plasma amino acid profiles applied for diagnosis of advanced liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2006;42(1):170-7.
184. Yang J, Xu G, Zheng Y, Kong H, Pang T, Lv S, *et al.* Diagnosis of liver cancer using HPLC-based metabonomics avoiding false-positive result from hepatitis and hepatocirrhosis diseases. *J Chromatogr B* 2004;813(1-2):59-65.
185. Saadeh S, Behrens PW, Parsi MA, Carey WD, Connor JT, Grealis M, *et al.* The utility of the <sup>13</sup>C-galactose breath test as a measure of liver function. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(10):995-1002.
186. Klatt S, Taut C, Mayer D, Adler G, Beckh K. Evaluation of the <sup>13</sup>C-methacetin breath test for quantitative liver function testing. *Z Gastroenterol* 1997;35(8):609-14.
187. Giannini EG, Testa R. Non-invasive assessment of liver function: trying not to miss an opportunity [letter]. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(7):827-8.
188. Giannini E, Fasoli A, Chiarbonello B, Malfatti F, Romagnoli P, Botta F, *et al.* <sup>13</sup>C-aminopyrine breath test to evaluate severity of disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(4):717-25.
189. Mion F, Rousseau M, Scoazec JY, Berger F, Minaire Y. [<sup>13</sup>C]-Galactose breath test: correlation with liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 1999;29(7):624-9.
190. Jorquera F, Almar M, Linares A, Olcoz JL, Rodrigo L, González-Gallego J. Antipyrine clearance and metabolite formation in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2001;46(2):352-9.
191. Donato MF, Arosio E, Monti V, Fasani P, Prati D, Sangiovanni A, *et al.* Proliferating cell nuclear antigen assessed by a computer-assisted image analysis system in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2002;34(3):197-203.
192. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1705-13.
193. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, *et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(1):48-54.
194. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Lédinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castéra L, *et al.* Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44(6):1511-7.
195. Corpechot C, el Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouillères O, *et al.* Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43(5):1118-24.

196. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, *et al.* Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan®): a prospective study. *Gut* 2006;55(3):403-8.
197. Lamireau T, Le Bail B, Rebouissoux L, Foucher J, Castéra L, Darriet M, *et al.* Le FibroScan®, une nouvelle méthode non-invasive pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez l'enfant : résultats d'une étude prospective comparative avec le Fibrotest® et la biopsie hépatique [abstract]. XXIX<sup>es</sup> journées francophones de pathologie digestive, Paris, Palais des congrès, 2 au 6 avril 2005 2005. <<http://www.snfge.org/Data/PageSite/2005/Resume/322.asp>> [consulté le 13-12-2006].
198. Saito H, Tada S, Nakamoto N, Kitamura K, Horikawa H, Kurita S, *et al.* Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2004;29(2):97-103.
199. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, *et al.* Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;18(4):411-2.
200. Melin P, Schoeny M, Dacon A, Gauchet A, Diebold MD. Intérêt du Fibroscan® en consultation d'alcoologie. *Alcoologie Addictologie* 2005;27(3):191-6.
201. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, Pentel J, Rolland-Burger L, Perrin JP, Baffert S, Charpentier E, *et al.* Quantification de la fibrose hépatique par élastographie impulsionnelle ultrasonore. Rapport préliminaire. Paris: Cedit; 2004.
202. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43(1):167-76.
203. Sgouros SN, Bergele C, Avgerinos A. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis and management of portal hypertension. Where are we next? *Dig Liver Dis* 2006;38(5):289-95.
204. Thabut D, Trabut JB, Massard J, Rudler M, Muntenau M, Messous D, *et al.* Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006;26:271-8.
205. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrié N, Trinchet JC, *et al.* Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45(2):230-5.
206. Société française de radiologie, Société française de biophysique et de médecine nucléaire. Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. Paris: SFR; 2005.
207. National Academy of Clinical Biochemistry, Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, *et al.* Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000;46(12):2050-68.
208. American Association for the Study of Liver Diseases, Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36(2):479-97.
209. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Alcool. Effets sur la santé. Paris: Inserm; 2001.
210. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Alcool. Dommages sociaux. Abus et dépendance. Paris: Inserm; 2003.
211. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus). Paris: Anaes; 2001.
212. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123(5):1702-4.
213. American Association for the Study of Liver Diseases, Roberts EA, Schilsky ML. A practice

- guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-92.
214. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365(9478):2225-36.
215. Xu PQ, Dang XW. Diagnosis and management of severe Budd-Chiari syndrome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2(4):525-8.
216. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60(8):646-9.
217. Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhose : aspects cliniques. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J. *Hépatologie clinique*, 2<sup>ième</sup> édition, dirigé par Jean-Pierre Benhamou. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 629-41.
218. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464-70.
219. Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques, Rolland-Burger L, Perrin JP, Vongmany N, Lalandrie F, Charpentier E, *et al.* Marqueurs biologiques de la fibrose hépatique dans l'hépatite C. Rapport pour l'AP-HP. Paris: Cedit; 2003.
220. Arrêté du 25 août 2006 modifiant l'arrêté du 5 mars 2006 fixant pour l'année 2006 les ressources d'assurance maladie des établissements de santé mentionnés à l'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale exerçant une activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. *Journal officiel* 2006;31 août:12920.
221. Arrêté du 27 septembre 2006 pris en application du II de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale et modifiant l'arrêté du 5 mars 2006 modifié fixant pour l'année 2006 les ressources d'assurance maladie des établissements de santé mentionnés aux d et e de l'article L. 162-22-6 du même code exerçant une activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. *Journal officiel* 2006;30 septembre:14520.
222. Nousbaum JB. Place de la ponction-biopsie hépatique dans la prise en charge de l'hépatite chronique C. Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. Paris, 27 et 28 février 2002. *Gastroentérol Clin Biol* 2002;26(HS 2):B168-79.
223. Bernard O. Cirrhoses de l'enfant. *Rev Prat* 1997;47(5):519-23.
224. Serinet MO, Broué P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F, *et al.* Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006;44(1):75-84.
225. Oettinger R, Brunnberg A, Gerner P, Wintermeyer P, Jenke A, Wirth S. Clinical features and biochemical data of Caucasian children at diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005;24(1):79-84.
226. Société française de pédiatrie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. Observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme. Conférence de consensus. Lundi 18 et mardi 19 novembre 2002, Palais du Luxembourg - Paris.
227. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, *et al.* Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006;43(3):556-62.
228. Volpert D, Molleston JP, Perlmutter DH. Alpha1-antitrypsin deficiency-associated liver disease progresses slowly in some children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(3):258-63.
229. Efrati O, Barak A, Modan-Moses D, Augarten A, Vilozni D, Katznelson D, *et al.* Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(10):1073-8.
230. Arrêté du 30 juin 2005 fixant pour l'année 2005 les ressources d'assurance maladie des

établissements de santé exerçant une activité de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie et pris pour l'application des I et IV de l'article L. 162-22-10 du Code de la sécurité sociale. Journal officiel 2005;2 août:12541.

231. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, Guignon N. Le recours aux soins hospitaliers pour hépatite C chronique. Résultats des enquêtes 2000, 1999 et 1998. Document de travail. Série statistiques 2002;(31).



## Participants

### Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

Association française pour l'étude du foie ;  
Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastro-entérologues ;  
Collège nationale des généralistes enseignants ;  
Groupe francophone d'hépatologie gastro-entérologie et nutrition pédiatriques ;  
Société française de biologie clinique ;  
Société française de radiologie ;  
Société nationale française de gastro-entérologie.

### Comité d'organisation

P<sup>r</sup> Jean-Pierre Bronowicki, hépatogastro-entérologue, Nancy ;  
P<sup>r</sup> Emmanuel Jacquemin, pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre ;  
D<sup>r</sup> Emile-Alexandre Pariente, gastro-entérologue, Pau ;  
D<sup>r</sup> Michel Vaubourdolle, biochimiste, Paris ;  
P<sup>r</sup> Valérie Vilgrain, médecin radiologue, Clichy.

### Groupe de travail

P<sup>r</sup> Jean-Claude Trinchet, hépatogastro-entérologue, Bondy - président du groupe de travail ;  
D<sup>r</sup> Hélène Fontaine, hépatologue, Paris - chargée de projet ;  
D<sup>r</sup> Karine Petitprez, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine ;

D<sup>r</sup> Christophe Aubé, radiologue, Angers ;  
P<sup>r</sup> Michel Beaugrand, hépatogastro-entérologue, Bondy ;  
P<sup>r</sup> Pierre Bedossa, médecin anatomo-pathologiste, Clichy ;  
D<sup>r</sup> Sylvain Beorchia, hépatogastro-entérologue, Lyon ;  
D<sup>r</sup> Philippe Bonnard, infectiologue, Paris ;  
D<sup>r</sup> Pierre Broué, pédiatre hépatologue, Toulouse ;  
P<sup>r</sup> Max Budowski, généraliste, Paris ;  
D<sup>r</sup> Jacques Denis, hépatogastro-entérologue, Évry ;

P<sup>r</sup> Georges Férard, biochimiste, retraité ;  
D<sup>r</sup> Jérôme Guéchet, biologiste, Paris ;  
D<sup>r</sup> Sandrine Loubière, consultante, Marseille ;  
P<sup>r</sup> Michel Moricheau Beauchant, hépatogastro-entérologue, Poitiers ;  
P<sup>r</sup> Lionel Piroth, médecin généraliste infectiologue, Dijon ;  
D<sup>r</sup> Françoise Roudot-Thoraval, médecin épidémiologiste, Créteil ;  
P<sup>r</sup> Olivier Séror, médecin radiologue, Bondy.

## Groupe de lecture

D<sup>f</sup> Sylvain Balester Mouret, médecin addictologue, Clichy ;  
M<sup>lle</sup> Cynthia Benkhoucha, représentante associatif Chv/Aides, Pantin ;  
P<sup>f</sup> Jean-François Bergmann, médecin interniste, Paris ;  
D<sup>f</sup> Olivier Bernard, pédiatre, Le Kremlin Bicêtre  
M. Michel Bonjour, représentant associatif retraité, Saint-Dizier ;  
D<sup>f</sup> Philippe Bouche, médecin généraliste, Bully-Les-Mines ;  
D<sup>f</sup> Marc Bourlière, hépato-gastro-entérologue, Marseille ;  
P<sup>f</sup> Jean-François Cadranel, hépatologue, Creil ;  
D<sup>f</sup> Fabrice Carrat, médecin de santé publique, Paris ;  
P<sup>f</sup> Victor de Lédighen, hépatologue, Bordeaux ;  
D<sup>f</sup> Patrick Delasalle, hépato-gastro-entérologue, Grasse ;  
P<sup>f</sup> Michel Doffoel, hépato-gastro-entérologue, Strasbourg ;  
P<sup>f</sup> Olivier Ernst, radiologue, Lille ;  
D<sup>f</sup> Olivier Faux, hépato-gastro-entérologue, Châtellerauld ;  
D<sup>f</sup> Thierry Fontanges, hépato-gastro-entérologue, Bourgoin-Jallieu ;  
D<sup>f</sup> Jean-Didier Grangé, médecin hépatologue, Paris ;  
D<sup>f</sup> Christian Ghasarossian, médecin généraliste, Palaiseau ;  
M. Fabrice Guerber, biologiste pharmacien, Vizille ;  
D<sup>f</sup> Philippe Halfon, médecin biologiste, Marseille ;  
D<sup>f</sup> Florence Lacaille, pédiatre hépatologue, Paris ;  
P<sup>f</sup> Thierry Lamireau, pédiatre, Bordeaux ;  
P<sup>f</sup> Dominique Larrey, hépatologue, Montpellier ;  
P<sup>f</sup> Frank Lazorthes, chirurgien digestif, Toulouse ;  
P<sup>f</sup> Brigitte Le Bail, anatomopathologiste, Bordeaux ;

P<sup>f</sup> Ariane Mallat, médecin hépatologue, Créteil ;  
P<sup>f</sup> Patrick Marcellin, hépato-gastro-entérologue, Clichy ;  
D<sup>f</sup> Luc Martinez, médecin généraliste, Bois d'Arcy ;  
M. Frédéric Marquet, cadre infirmier, Saint-Lô ;  
P<sup>f</sup> Philippe Mathurin, hépatologue, Lille ;  
D<sup>f</sup> Anne Minello, hépato-gastro-entérologue, Dijon ;  
D<sup>f</sup> Anne Myara, biologiste hospitalier, Paris ;  
D<sup>f</sup> Olivier Nouel, hépato-gastro-entérologue, Saint Brieuc ;  
Mlle Valérie Paris, économiste, Paris ;  
D<sup>f</sup> Arnaud Pauwles, hépato-gastro-entérologue, Gonesse ;  
D<sup>f</sup> Bernard Poggi, biologiste, Lyon ;  
D<sup>f</sup> Isabelle Poizot-Martin, praticien hospitalier, Marseille ;  
P<sup>f</sup> Stanislas Pol, hépatologue, Paris ;  
P<sup>f</sup> Raoul Poupon, hépato-gastro-entérologue, Paris ;  
P<sup>f</sup> Thierry Poynard, hépato-gastro-entérologue, Paris ;  
D<sup>f</sup> David Rey, praticien hospitalier, Strasbourg ;  
D<sup>f</sup> Maria Alessandra Rosenthal-Allieri, médecin immunologiste, Nice ;  
P<sup>f</sup> Jean-Yves Scoazec, anatomopathologiste, Lyon ;  
P<sup>f</sup> Albert Tran, hépato-gastro-entérologue, Nice ;  
D<sup>f</sup> Guy Vignon, généraliste, Chaumuzy ;  
D<sup>f</sup> Dominique Wendum, médecin anatomopathologiste, Paris ;  
P<sup>f</sup> Elie Serge Zafrani, anatomo-cyto-pathologiste, Créteil ;  
P<sup>f</sup> Jean-Pierre Zarski, hépato gastro-entérologue, Grenoble ;  
P<sup>f</sup> Marianne Ziol, médecin pathologiste, Bondy.

## Fiche descriptive

TITRE	Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée
<b>Méthode de travail</b>	Recommandations pour la pratique clinique.
<b>Date de mise en ligne</b>	
<b>Date d'édition</b>	
<b>Objectif(s)</b>	L'élaboration de ces recommandations a été demandée suite à la mise à disposition de nouvelles méthodes diagnostiques de la cirrhose (dites « non invasives ») et à la nécessité d'améliorer le dépistage et la prévention.
<b>Professionnel(s) concerné(s)</b>	Professionnels de santé impliqués dans le diagnostic de la cirrhose, essentiellement les médecins généralistes, hépato-gastro-entérologues, infectiologues, alcoologues, médecins internistes, pédiatres, biologistes, anatomopathologistes, radiologues.
<b>Demandeur</b>	Autosaisine dans le contexte des ALD.
<b>Promoteur</b>	Haute Autorité de santé (HAS) – service des recommandations professionnelles Coordination : Karine Petitprez, chef de projet du service des recommandations professionnelles (chef de service : D <sup>r</sup> Patrice Dosquet)
<b>Pilotage du projet</b>	Secrétariat : Laetitia Cavalière Recherche documentaire : Mireille Cecchin, avec l'aide de Sylvie Lascol, du service de documentation de la HAS (chef de service : M <sup>me</sup> Frédérique Pagès)
<b>Participants</b>	Sociétés savantes Comité d'organisation Groupe de travail (président : P <sup>r</sup> Jean-Claude Trinchet, hépato-gastro-entérologue, Bondy) Groupe de lecture Cf. liste des participants
<b>Recherche documentaire</b>	Recherche documentaire effectuée par le service de documentation de la HAS (période de recherche de septembre 2005 à septembre 2006)
<b>Auteurs de l'argumentaire</b>	Chargée de projet : Hélène Fontaine, hépato-gastro-entérologue, Paris Karine Petitprez, chef de projet du service des recommandations professionnelles de la HAS
<b>Validation</b>	Avis de la commission évaluation des stratégies de santé de la HAS en octobre 2006 Validation par le Collège de la HAS en décembre 2006.
<b>Autres formats</b>	Fiche de synthèse et recommandations professionnelles téléchargeables gratuitement sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

ISBN :

