



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

TEXTE COURT DU RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Évaluation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique

Bilan initial et suivi des patients adultes non traités

Juin 2014

Ce texte court est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service documentation – Information des publics
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

Sommaire

Introduction	4
Contexte	5
Méthodes d'évaluation	7
Résultats de l'évaluation- analyse de la littérature.....	9
Résultats de l'évaluation- synthèse de la position des parties prenantes	13
Conclusion et perspectives	14
Fiche descriptive	17

Introduction

La Direction générale de la santé a saisi la HAS en juin 2012 en vue d'évaluer les « tests non invasifs de mesure de la fibrose du foie chez les patients atteints d'hépatite B chronique » dans le cadre de son programme de travail 2013. L'objectif principal du demandeur est l'admission au remboursement de ces méthodes, afin de permettre une meilleure prise en charge des patients atteints de cette pathologie.

La HAS avait déjà réalisé en 2006 une évaluation clinique et médico-économique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique et, de façon concomitante et coordonnée, un rapport de recommandations professionnelles concernant les critères diagnostiques et le bilan initial de la cirrhose non compliquée. En raison de l'évolutivité du sujet, une actualisation des travaux de 2006 avait également été effectuée en 2008.

A la suite de ces travaux, aucune méthode non invasive n'avait été validée dans le cadre de l'hépatite B chronique. L'élastographie impulsionnelle ultrasonore avait cependant été estimée prometteuse pour cette infection, c'est-à-dire qu'il y avait à l'époque des résultats encourageants mais insuffisants pour permettre une validation de la technique.

Comme convenu lors du cadrage de cette nouvelle évaluation, son objectif principal est de déterminer **l'utilité clinique** des méthodes non invasives de mesure de la fibrose **dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite B chronique chez l'adulte non traité**. Ces situations sont celles étudiées dans les travaux précédents de la HAS. Ce sont aussi celles où les recommandations de bonne pratique en vigueur sur la prise en charge de l'hépatite B chronique citent la connaissance du degré de fibrose hépatique, à savoir le diagnostic d'une cirrhose compensée et la mise en place du traitement.

En l'absence d'une démonstration suffisante de cette utilité clinique, les **performances diagnostiques** de ces méthodes non invasives seront définies, par comparaison à la ponction biopsie hépatique (PBH). Les questions secondaires d'évaluation traiteront, le cas échéant, des effets indésirables de ces méthodes, des problèmes techniques rencontrés avec ces méthodes et de la possibilité de hiérarchiser ces méthodes non invasives sur la base de plusieurs critères (performances diagnostiques, utilité clinique, succès technique, ...).

Contexte

Hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) appartenant au groupe des hepadnavirus. Il existe actuellement sept génotypes différents (A à G) dont la distribution géographique varie (génotypes B et C principalement en Asie, génotypes A et D en Europe). La transmission du VHB est principalement parentérale, sexuelle et materno-fœtale.

La France fait partie des pays de faible endémicité, avec une prévalence de l'antigène HBs (AgHBs) estimée à 0,65 % en 2004, soit environ 300 000 personnes atteintes, dont plus de la moitié (55 %) l'ignore. L'incidence annuelle des hépatites aiguës B symptomatiques a été estimée à 1/100 000 habitants avec une incidence de l'infection (formes asymptomatiques et symptomatiques) estimée à 3,8/100 000 habitants, soit environ 2 400 cas par an en moyenne, dont environ 180 (7,6 %) passeraient à la chronicité.

Le signe principal de l'hépatite B chronique est l'asthénie, inconstante et habituellement fluctuante. L'examen clinique ne révèle généralement que peu d'anomalies, en l'absence de cirrhose. Le foie peut être modérément augmenté de volume et sensible à la palpation. La fibrose hépatique est l'un des critères histopathologiques de l'hépatite chronique. Elle est liée à un mécanisme ubiquitaire traduisant une réaction de cicatrisation pathologique. Celle-ci est consécutive à une agression tissulaire prolongée responsable d'une réaction inflammatoire chronique non maîtrisée. Il peut se constituer progressivement une cirrhose dont les principales complications sont les suivantes : ascite, infections bactériennes (dont l'infection du liquide d'ascite), hémorragies digestives (principalement liées à l'hypertension portale), encéphalopathie hépatique, carcinome hépatocellulaire, syndrome hépatorénal, hydrothorax, syndrome hépatopulmonaire et hypertension portopulmonaire.

Méthodes de mesure de la fibrose hépatique

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

- identifier les patients ayant une fibrose au moins modérée (dite aussi significative) et relevant donc potentiellement d'un traitement de l'hépatopathie causale ;
- détecter la survenue d'une cirrhose afin de déclencher la prise en charge spécifique notamment en termes de dépistage et de traitement des complications (hypertension portale, carcinome hépatocellulaire) afin d'en diminuer la mortalité.

L'examen historique de référence pour l'analyse de la fibrose hépatique que constitue l'analyse histologique de la PBH a l'inconvénient d'être un examen invasif, nécessitant une hospitalisation, d'acceptabilité inconstante par les patients et dont le résultat est soumis à certaines limites. Ces inconvénients et limites de la PBH ont conduit au développement de méthodes non invasives de mesure de la fibrose reposant sur des analyses biologiques sanguines ou sur des techniques d'imagerie.

Il est admis que les méthodes non invasives de mesure de la fibrose ne sont pas destinées à remplacer complètement la PBH dans la prise en charge des patients, cette dernière permettant d'obtenir d'autres informations histologiques que le degré de fibrose et les méthodes non invasives présentant également des limitations d'utilisation (performance diagnostique, contre-indications, échec technique). La PBH resterait donc nécessaire chez certains patients :

- lorsque le bilan étiologique après des explorations non invasives (cliniques, biologiques, immunologiques ou sérologiques, etc.) n'a pas permis d'avoir tous les résultats attendus ;
- lorsque les moyens non invasifs d'évaluation de la fibrose ne sont 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, etc.) ;

- dans tous les cas, seulement lorsque le résultat de la PBH doit influencer la prise en charge thérapeutique ou la surveillance du patient.

Il est nécessaire d'évaluer les méthodes non invasives étiologie par étiologie, dans la mesure où de nombreuses données suggèrent que l'étiologie de l'hépatopathie peut influencer fortement les performances diagnostiques des tests et le choix des seuils des méthodes non invasives.

Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique peuvent être de différentes natures. Ainsi, on retrouve dans la littérature :

- des scores¹ ou des dosages biologiques :
 - des scores composites (combinaison de plusieurs dosages) de tests biologiques usuels,
 - des scores composites de tests biologiques usuels et non usuels (mais accessibles en routine),
 - des dosages biologiques spécifiques (dont protéines de la matrice, non accessibles en routine),
 - des scores composites comprenant des dosages biologiques spécifiques (non accessibles en routine) ;
- des tests fonctionnels (ex : test respiratoire à l'aminopyrine ou à la méthacétine) ;
- des techniques d'imagerie dont l'élastographie transitoire unidimensionnelle (*transient elastography*), appelée aussi élastométrie/élastographie impulsionnelle ultrasonore.

Place des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans les recommandations étrangères et internationales pour la prise en charge de l'hépatite B

La majorité des recommandations étrangères et internationales proposent, sans argumentation explicite et parfois sans gradation, d'utiliser une ou plusieurs méthodes non invasives de la fibrose hépatique pour remplacer la PBH ou sélectionner les patients éligibles à une PBH dans le cadre du diagnostic, de l'évaluation de la sévérité de la maladie, du suivi de l'évolution de la maladie et de la prise en charge thérapeutique. Lorsque des détails sont donnés, la méthode la plus citée est le FIBROSCAN.

L'*European Association for the Study of the Liver* recommande d'utiliser uniquement les méthodes non invasives validées dans l'hépatite B, sans plus de précision sur ce que signifie le terme « validé ». L'*American Association for the Study of Liver Diseases* en 2009 et la *Korean Association for the Study of the Liver* en 2012 recommandent, quant à elles, de ne pas utiliser ces méthodes par manque de preuves.

Récemment, le *National Clinical Guideline Centre* a publié en 2013 des recommandations qui intègrent le FIBROSCAN dans la prise en charge initiale des patients atteints d'hépatite B chronique (non traitée) sur la base de l'analyse de la littérature (revue systématique) et de l'avis d'un groupe de travail. Les performances diagnostiques du FIBROSCAN ont été considérées suffisantes uniquement pour diagnostiquer une cirrhose hépatique (> 11kPa) et pour exclure une fibrose significative (< 6kPa). Une biopsie hépatique est préconisée pour confirmer une fibrose significative (entre 6 et 11 kPa). Les autres méthodes non invasives n'ont pas été retenues.

Prise en charge par l'Assurance maladie

Les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique inscrites à la Classification commune des actes médicaux (CCAM) : élastographie impulsionnelle ultrasonore et à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) : FIBROTEST, FIBROMETRE V et Hépascore ne sont actuellement pas prises en charge pour les patients atteints d'une hépatite B chronique. En effet, elles sont inscrites avec des limites d'indication (hépatite C chronique) conformément aux conclusions des précédents travaux de la HAS.

¹ Les scores reposent sur des formules mathématiques obtenues habituellement par des méthodes de régression logistique sélectionnant des variables d'intérêt (dosages biologiques sanguins) mesurées dans des populations de patients chez qui le degré de fibrose évalué par PBH est connu (variable dépendante).

Méthodes d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS est inspirée de la méthode habituelle de l'évaluation des technologies de santé et comporte :

- une analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique après une recherche systématique et une sélection sur des critères méthodologiques ;
- un recueil du point de vue des parties prenantes.

Les conclusions du rapport de l'évaluation sont fondées sur les données ainsi recueillies. Ces conclusions sont examinées par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé puis validées par le Collège de la HAS.

Synopsis du champ d'évaluation

Cette partie présente un synopsis énoncé selon la **structuration " PICOTS "** (*Patient, Intervention, Comparator, Outcomes, Time, Study design*).

Patient	Sujets adultes non traités présentant une fibrose hépatique due au VHB, sans signe clinique évident de cirrhose
Intervention	Examens biologiques sanguins (isolés ou sous forme de score) ou examens d'imagerie permettant d'évaluer le degré de fibrose hépatique
Comparateurs	PBH (≥ 20 mm, délai entre tests < 6 mois, expérience du lecteur précisé)
Critères de jugement	<p>Principal :</p> <p>Utilité clinique : impact des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique sur la prise en charge, l'évolution clinique ou la qualité de vie des patients</p> <p>A défaut de l'utilité clinique : les performances diagnostiques (AUROC, Se, Sp, nombre d'études concordantes sur les performances diagnostiques)</p> <p>Secondaires :</p> <p>Effets indésirables des méthodes non invasives</p> <p>Succès technique des méthodes non invasives</p>
Schéma d'étude	<p>Etudes sur l'utilité clinique : études comparatives randomisées, études prospectives présentant des résultats avec moins de 20 % de données manquantes² ou revues systématiques analysant ce type d'étude</p> <p>Etudes sur les performances diagnostiques : études prospectives ou revues systématiques³ analysant ce type d'étude</p>

Recherche documentaire

La recherche a été réalisée sur la base automatisée de données bibliographiques *Medline*, sur les sites Internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique et les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans les domaines étudiés. Elle a été limitée aux publications en langue anglaise et française et a porté sur la période de novembre 2008, la recherche documentaire du précédent rapport de la HAS sur ce sujet s'étant arrêtée à cette date, à novembre 2013.

Recueil du point de vue des parties prenantes

Les parties prenantes consultées sont :

- l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) ;

² Pourcentage défini en référence à l'effectif randomisé ou, en cas de schéma différent, à l'effectif initialement inclus.

³ Au mieux sous forme d'une méta-analyse.

- le Collège de la médecine générale (Collège MG) ;
- le Conseil national des pathologistes (CNPath) ;
- le Conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie (CNP-HGE) ;
- le Conseil professionnel de la radiologie française (G4) ;
- la Société française de biologie clinique (SFBC).

En pratique, le président de chaque organisme concerné a été directement sollicité pour exprimer le point de vue argumenté de l'instance qu'il représente à l'aide d'un questionnaire ouvert, standardisé et rédigé par la HAS. Une version provisoire du rapport d'évaluation était jointe au questionnaire. Ces consultations ont été conduites du 20 décembre 2013 au 20 mars 2014.

Résultats de l'évaluation - analyse de la littérature

Etudes exclues

Quatorze revues systématiques portant sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique avaient été sélectionnées sur résumé mais, après lecture *in extenso* des articles et application des critères de sélection décrits dans la partie méthode du rapport dans sa version longue, aucune n'a été retenue.

Après lecture *in extenso* des articles et application des critères de sélection décrits dans la partie méthode de ce rapport, 129 études sur 131⁴ ont été exclues. Ces études concernaient 85 méthodes ou groupes de méthodes non invasives de la fibrose hépatique différentes, si l'on ne considère que celles pour lesquelles des valeurs de performance diagnostique étaient calculées. Il est à noter que quatre critères d'exclusion permettent d'exclure les 129 études analysées (les études en présentaient au moins un), à savoir :

- l'inclusion de patients aux étiologies variées, sans présentation des résultats pour les patients atteints d'hépatite B chronique (n = 52) ;
- le caractère rétrospectif des études ou l'absence de précision sur cet aspect (n = 81) ;
- l'inclusion des patients non consécutive ou non protocolisée, ou sans précision sur cet aspect (n = 60) ;
- une taille de biopsies < 20 mm ou non précisée (n = 115).

Etudes incluses

► Utilité clinique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique

Aucune étude portant sur l'utilité clinique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre de l'hépatite B chronique n'a été identifiée. En conséquence, comme prévu dans le cadrage de ce sujet, les performances diagnostiques des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique ont été évaluées par défaut.

► Performance diagnostique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique

Seules deux études portant sur les performances diagnostiques de méthodes non invasives satisfont aux critères de sélection choisis et font donc l'objet d'une analyse critique dans ce rapport. Ces deux études transversales concernent le FIBROSCAN et ont été publiées en 2011 : l'étude de Viganò *et al.* a inclus des patients atteints d'hépatite B chronique sans co-infection par le VIH tandis que l'étude de Gaia *et al.* ne précise pas s'il existe une éventuelle co-infection par le VIH dans leur population.

Qualité des études

La qualité des deux études incluses a été analysée à l'aide de la grille QUADAS-2. Cette analyse montre que ces deux études sont à haut risque de biais, en raison principalement de la non définition *a priori* des seuils diagnostiques de la méthode non invasive à évaluer et de la non prise en compte dans l'analyse des patients « difficiles à diagnostiquer », à savoir des patients présentant des résultats non fiables en raison de la survenue de difficultés techniques. Il n'y a donc pas eu d'analyse en intention de diagnostiquer, ce qui peut surestimer les performances diagnostiques de la méthode non invasive évaluée. L'applicabilité des résultats de ces deux études a été jugée plutôt bonne, avec cependant une incertitude dans l'étude de Gaia *et al.* concernant la population incluse (sous-représentation du stade F0 de fibrose avec seulement 1 patient inclus, co-infection avec VIH ou VHD non documentée).

⁴ Vingt-et-une de ces études ont été reprises des rapports antérieurs de la HAS sur les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique pour être analysées en fonction des nouveaux critères de sélection.

Caractéristiques épidémiologiques des populations incluses

Les effectifs de patients atteints d'hépatite B chronique ayant fait l'objet d'une analyse sont plutôt faibles dans les deux études incluses : 70 dans l'étude de Gaia *et al.* et 217, réparties en deux cohortes, dans l'étude de Viganò *et al.* Les caractéristiques épidémiologiques des populations incluses dans ces deux études sont relativement comparables en ce qui concerne l'âge, le sexe, l'IMC ou les taux sériques d'ALAT et d'ASAT. Cependant, il existe des différences quant à la consommation excessive d'alcool des patients inclus, à leurs éventuelles co-infections ainsi qu'au niveau de la répartition des stades de fibrose présentés dans la population. **Il semble donc que les populations étudiées ne soient pas totalement comparables entre elles.**

Performances diagnostiques

Il faut souligner en préambule que le fabricant du FIBROSCAN ne recommande officiellement pas de seuils diagnostiques quelle que soit la population concernée (VHB, VHC, etc.) car, selon lui, l'interprétation de l'élasticité doit se faire en tenant compte de la présence éventuelle de facteurs pouvant faire varier l'élasticité indépendamment de la fibrose tels que l'inflammation, la présence de cholestase ou de de congestion hépatique. Il n'est donc pas possible de comparer les seuils diagnostiques proposés dans les études à ceux du concepteur.

De plus, il s'avère que **les stratégies diagnostiques utilisées dans les deux études retenues sont différentes et ne permettent pas de comparer les résultats** : en effet, Gaia *et al.* ont choisi de calculer les performances diagnostiques du FIBROSCAN sur la base d'un seul seuil diagnostique par stade de fibrose, alors que Viganò *et al.* se sont fondés sur l'utilisation de deux seuils diagnostiques (l'un pour exclure et l'autre pour confirmer) par stade de fibrose, avec entre ces deux seuils, une « zone grise » dans laquelle le résultat est ininterprétable.

Concernant **l'étude de Gaia *et al.***, l'AUROC calculée pour le diagnostic de fibrose significative ($F \geq 2$) est de 0,674 [0,544-0,805]. Au seuil optimal de 7,2 kPa, fixé *a posteriori*, la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN et l'exactitude diagnostique sont respectivement de 61, 72, 71, 62 et 60 %. Pour le diagnostic de cirrhose (F4), l'AUROC est de 0,763 [0,643-0,883]. Au seuil optimal de 10,6 kPa, fixé également *a posteriori*, la sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN et l'exactitude diagnostique sont respectivement de 48, 87, 63, 79 et 75 %. Ces résultats ne sont pas exprimés en intention de diagnostiquer.

L'étude de Viganò *et al.* a pour originalité de proposer deux seuils diagnostiques (l'un pour exclure le stade de fibrose, l'autre pour le confirmer) pour chaque stade de fibrose étudié : la fibrose significative ($F \geq 2$) et la cirrhose (F4). Les conséquences de ce choix est qu'il existe des zones intermédiaires ($> 6,2$ et $\leq 9,4$ kPa pour la fibrose significative ; $> 9,4$ et $\leq 13,1$ kPa pour la cirrhose) qui ne permettent ni d'exclure, ni de confirmer le stade de fibrose recherché chez un patient donné. Sachant cela, l'analyse de l'exactitude diagnostique du FIBROSCAN (pourcentage de patients diagnostiqués correctement avec cette méthode) semble être la façon la plus pertinente de synthétiser les résultats dans cette étude. Ces valeurs ont été calculées sur la base des données publiées dans l'article, en considérant que tous les patients situés dans la zone intermédiaire n'ont pas été diagnostiqués correctement. De plus, seuls les patients de la cohorte de validation ($n = 96$) ont été considérés, la cohorte de dérivation ($n = 128$) ayant servi à déterminer les AUROC et les seuils diagnostiques optimaux. Ainsi, l'exactitude diagnostique du FIBROSCAN pour, à la fois, exclure et confirmer une fibrose significative est de 64 % [53 - 73] en intention de diagnostiquer (27 % des patients ont une valeur d'élasticité située dans la zone intermédiaire non interprétable). Pour exclure et confirmer la présence d'une cirrhose dans cette même cohorte, l'exactitude diagnostique est de 73 % [63 - 81] en intention de diagnostiquer (20 % des patients ont une valeur d'élasticité située dans la zone intermédiaire non interprétable). Il faut rappeler que cette étude n'ayant procédé qu'à une validation interne des seuils diagnostiques, une étude de validation externe, avec un effectif suffisant, serait nécessaire pour confirmer les seuils utilisés. Des études menées dans d'autres populations (IMC élevé avec sondes spécifiques, co-infection par le VIH ou

le VHD, etc.) seraient également indispensables pour étudier l'applicabilité des résultats à l'ensemble de la population française.

Succès technique

Dans ces deux études, il est à noter que le calcul du nombre de résultats ininterprétables par manque de fiabilité des mesures du FIBROSCAN est basé sur des paramètres qui ne sont pas revendiqués par le fabricant⁵ : en effet, dans ces deux articles, un résultat est considéré fiable si le nombre de mesures valides est d'au moins 10, le taux de succès est d'au moins 60 % et l'intervalle interquartile (IQR) est inférieur à 30 % de la médiane des mesures. Or, le fabricant Echosens recommande uniquement la réalisation de 10 mesures valides minimum au même endroit sur le lobe droit du foie et, seulement si le résultat final de l'élasticité est $> 7,1$ kPa, un ratio IQR/médiane ≤ 30 %. Très récemment, le fabricant recommande également que le patient soit à jeun depuis 2 à 3 heures, avant d'entreprendre la mesure de l'élasticité hépatique avec le FIBROSCAN.

Dans l'étude de Gaia *et al.*, les résultats ininterprétables par manque de fiabilité des mesures du FIBROSCAN n'ont pas été donnés par hépatopathie, ce qui ne permet donc pas de connaître ceux concernant les patients atteints d'hépatite B chronique uniquement. Ainsi, toutes hépatopathies confondues, le FIBROSCAN n'a pas pu être réalisé correctement (manque de fiabilité des mesures) chez 21 patients sur 290, soit 7 % de la population incluse. Dans ces cas-là, l'origine du manque de fiabilité des mesures était l'obésité ou l'épaisseur trop importante de la cage thoracique (> 2 cm).

Dans l'étude de Viganò *et al.*, chez 7 patients sur 254, soit 3 % de la population incluse, le FIBROSCAN n'a pas pu être réalisé correctement. L'origine du manque de fiabilité des mesures était la présence d'une obésité.

En conclusion de l'analyse critique des données de la littérature, aucune étude portant sur l'utilité clinique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique n'a été identifiée par la recherche documentaire. Il n'est donc pas possible de répondre à la question de l'utilité clinique de ces méthodes dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite chronique B non traitée.

Concernant l'évaluation des performances diagnostiques de ces méthodes, 131 études ont été identifiées. Cependant, compte-tenu de nombreux problèmes affectant la qualité méthodologique de ces études (principalement, étiologies variées sans analyse en sous-groupe, études rétrospectives, inclusion non consécutive des patients, PBH de taille < 20 mm), seules deux études ont été sélectionnées. Celles-ci portent uniquement sur l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (FIBROSCAN). Il n'est donc pas possible d'apprécier les performances diagnostiques des autres méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique.

Concernant les études retenues portant sur l'élastographie impulsionnelle ultrasonore, on observe que :

- les études sont peu nombreuses ($n = 2$) et leurs effectifs sont réduits (70 et 92 patients) ;
- les études sont de qualité moyenne (existence de risques de biais et de potentielles limites d'applicabilité) ;
- les études sont non complètement comparables au niveau de leur population ;

⁵ Echosens. FibroScan® recommandations. Paris : Echosens ; 2013.

<http://asp-indus.secure-zone.net/v2/index.jsp?id=955/1196/3761&startPage=4>

- les études sont non comparables au niveau des résultats, car ceux-ci sont basés sur des stratégies diagnostiques différentes (seuil décisionnel unique versus double seuils décisionnels) ;
- les études présentent une définition des résultats ininterprétables par manque de fiabilité des mesures non conforme aux recommandations d'utilisation du fabricant et l'une d'elles ne précisent pas le nombre de résultats ininterprétables chez les patients atteints d'hépatite B chronique ;
- l'exactitude diagnostique de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore est incertaine et imprécise, que ce soit pour le diagnostic de cirrhose (73 et 75⁶ %) ou celui de fibrose significative (60⁶ et 64 %).

Il est également nécessaire de souligner que les seuils diagnostiques de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore ne sont pour l'instant pas clairement définis dans la littérature et le fabricant lui-même ne recommande pas de seuils précis aux professionnels de santé.

Sur cette base, il n'est pas possible de définir de façon satisfaisante les performances diagnostiques ni le taux de succès technique de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite B chronique non traitée.

⁶ Ce résultat n'est pas exprimé en intention de diagnostiquer.

Résultats de l'évaluation- synthèse de la position des parties prenantes

Les réponses des parties prenantes au questionnaire figurent *in extenso* dans la version intégrale du rapport. Ne figure ci-dessous que le résumé des principales positions des parties prenantes.

Toutes les parties prenantes ont indiqué que les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique, en particulier l'élastographie impulsionnelle ultrasonore, le FIBROMETRE et le FIBROTEST, étaient déjà utilisées en pratique courante en France dans le cadre de la prise en charge de l'hépatite B chronique, aussi bien au niveau du bilan initial que du suivi des patients.

La majorité des parties prenantes a considéré que le présent rapport d'évaluation comporte une analyse bibliographique exhaustive sur le sujet. Deux parties prenantes ont proposé une liste d'articles à ajouter. Après vérification, ceux-ci avaient déjà été identifiés par la recherche documentaire puis exclus de la sélection, ou étaient hors du champ de l'évaluation.

En ce qui concerne les critères de sélection bibliographique appliqués dans ce rapport, deux parties prenantes ont estimé que ces critères étaient pertinents alors que trois autres ont estimé qu'ils étaient trop sélectifs mais sans apporter d'arguments. Une partie prenante n'a pas émis d'opinion sur ce point.

Aucune partie prenante n'a apporté de commentaires sur les résultats de l'analyse critique de la littérature, à savoir sur l'utilité clinique et les performances diagnostiques des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique.

Enfin, quatre parties prenantes sont, de manière générale, favorables à l'utilisation des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans l'hépatite B chronique, sans cependant donner de réelles précisions sur les méthodes visées ni sur les indications dans lesquelles elles pourraient être utilisées. Une partie prenante n'a pas exprimé d'avis sur ce point. Seule une partie prenante a émis des réserves explicites sur l'utilisation des méthodes non invasives dans l'hépatite B chronique mais estime néanmoins que l'élastographie impulsionnelle ultrasonore peut avoir une place dans la prise en charge du patient en permettant d'aider au diagnostic de la cirrhose, ainsi qu'au suivi du patient non traité, et à condition d'être bien encadrée.

Conclusion et perspectives

Ce rapport d'évaluation traite des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite B chronique, suite à une saisine de la Direction générale de la santé. Ces méthodes non invasives ont déjà fait l'objet d'une évaluation par la HAS en 2008 pour toutes les hépatopathies chroniques. La HAS avait alors conclu à la validité de quatre de ces méthodes non invasives (élastographie impulsionnelle ultrasonore - FIBROSCAN, FIBROTEST, FIBROMETRE V et hépascore) dans le cadre de l'hépatite C⁷ ; en ce qui concerne l'hépatite B chronique, l'élastographie impulsionnelle ultrasonore avait été considérée comme prometteuse mais n'avait pas été validée.

On rappelle que l'évaluation des méthodes non invasives doit être conduite en distinguant chaque hépatopathie, car il existe des spécificités histologiques pour chacune d'entre elles qui limitent les possibilités d'extrapolation des résultats.

L'objectif principal de ce rapport était d'évaluer l'utilité clinique des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite chronique B non traitée.

Aucune étude portant sur cette utilité clinique, à savoir l'impact des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique sur la prise en charge, l'évolution clinique ou la qualité de vie des patients atteints d'une l'hépatite B chronique n'a été identifiée et la consultation des parties prenantes n'a pas permis de pallier l'absence de littérature sur ce point. En effet, bien que certaines parties prenantes aient estimé que les méthodes non invasives sont utiles aux cliniciens dans la prise en charge, elles n'ont apporté ni argument ni publication pertinents sur les modalités d'utilisation de ces méthodes (méthodes visées et indications) et leur impact.

En l'absence de démonstration de cette utilité clinique, l'objectif était de définir les performances diagnostiques de ces méthodes non invasives par comparaison à la ponction biopsie hépatique, le comparateur de référence.

Dans ce cadre, 131 études avaient été identifiées mais, compte-tenu de la faible qualité méthodologique de ces études (principalement, étiologies variées [notamment, hépatites virales B et C qui ne présentent pas les mêmes caractéristiques histopathologiques] sans analyse en sous-groupe, études rétrospectives, inclusion non consécutive des patients, PBH de taille < 20 mm), seules deux études ont été retenues. Les critères de sélection utilisés sont comparables à ceux des rapports HAS précédents (2006 et 2008). Ces deux études portent uniquement sur l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (FIBROSCAN).

De ce fait, l'analyse de la littérature ne permet pas d'apprécier les performances diagnostiques des autres méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique.

Les deux études retenues comportent plusieurs limites méthodologiques (faible effectif, risques de biais, potentielles limites d'applicabilité) et ne sont pas directement comparables entre elles (population et stratégie diagnostique différentes). Elles présentent des résultats de performance diagnostique de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore incertains et imprécis (exactitude diagnostique d'une fibrose significative [F≥2] est de 60 et 64 % ; exactitude diagnostique d'une cirrhose [F=4] est de 73 et 75 %).

Il est également nécessaire de souligner que les seuils diagnostiques de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore ne sont pour l'instant pas clairement définis dans la littérature : ainsi, ils varient d'une étude à l'autre et semblent dépendants de nombreux paramètres (comorbidités no-

⁷ Suite aux conclusions de la HAS de 2008, les quatre méthodes non invasives estimées validées par la HAS sont prises en charge par l'Assurance maladie.

tamment) ; le fabricant lui-même ne recommande pas de seuils précis aux professionnels de santé.

Sur cette base, il n'est pas possible de définir de façon satisfaisante les performances diagnostiques de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite B chronique non traitée.

Les réponses des parties prenantes n'ont pas permis de compléter les données issues de l'analyse de la littérature sur les performances diagnostiques.

Ainsi, l'évaluation des données recueillies a mis en évidence un certain nombre de limites :

- l'absence de démonstration de l'utilité clinique de ces méthodes dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite chronique B non traitée ;
- l'impossibilité d'apprécier les performances diagnostiques des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique, à l'exception de celles concernant l'élastographie impulsionnelle ultrasonore, l'exactitude diagnostique de cette dernière s'avérant cependant incertaine et imprécise ;
- l'absence de seuils diagnostiques clairement établis pour l'élastographie impulsionnelle ultrasonore.

Cependant, malgré toutes ces limites, une majorité des parties prenantes consultées estime qu'il existe une place pour les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique dans la prise en charge de l'hépatite B chronique, notamment en cas de suspicion de cirrhose. Cette position professionnelle se retrouve également dans différentes recommandations de bonne pratique identifiées. En effet, comme indiqué dans le contexte de ce rapport, un certain nombre de recommandations françaises, internationales et étrangères récentes, fondées principalement sur l'avis d'experts ont intégré les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique, en particulier l'élastographie impulsionnelle ultrasonore, dans la prise en charge initiale des patients atteints d'hépatite B chronique. Il est à noter que les conclusions de ces différentes recommandations ne sont pas complètement superposables quant à la place de ces méthodes non invasives dans la prise en charge de l'hépatite B. Ainsi, la recommandation du *National Clinical Guideline Centre* de 2013 retient notamment l'élastographie impulsionnelle ultrasonore pour le diagnostic de cirrhose en vue de mettre en place une prise en charge adaptée. Bien que ces positions professionnelles soient le plus souvent non explicitées, elles ont probablement considéré, d'une part, le caractère invasif (et imparfait) de la PBH et sa difficulté d'acceptation actuelle par les patients et, d'autre part, les bénéfices potentiels des méthodes non invasives dans l'hépatite B chez les patients correctement diagnostiqués, malgré une exactitude diagnostique globalement incertaine.

Au total, sur la base de positions professionnelles (recommandations de bonne pratique clinique fondées sur avis d'experts et point de vue des parties prenantes), l'élastographie impulsionnelle ultrasonore peut être proposée pour le diagnostic d'une cirrhose (F4), chez des patients adultes atteints d'hépatite B chronique non traités et ne présentant pas de signes évidents de cirrhose.

Cette utilisation impose de définir des seuils diagnostiques précis, adaptés aux différentes populations, qui devront être communiqués aux professionnels de santé, ce qui n'est pas le cas actuellement.

Dans ce cadre et en accord avec les travaux précédents de la HAS sur les mesures non invasives, le délai entre deux examens d'élastographie impulsionnelle ultrasonore ne doit pas être inférieur à 1 an, sauf exceptions motivées. De même, cet examen doit être prescrit, réalisé et analysé en milieu spécialisé par des professionnels de santé ayant de l'expérience dans l'interprétation des résultats et connaissant ses limites techniques et diagnostiques (critères de fiabilité, facteurs influençant l'élasticité du foie, contre-indications, exactitude).

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Rapport d'évaluation technologique
Date de mise en ligne	Juin 2014
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	<p>La principale question d'évaluation est :</p> <p>Au cours de l'hépatite chronique B, quelles sont les méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique ayant démontré une utilité clinique dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite chronique B non traitée, par rapport à une prise en charge ne les utilisant pas (à savoir degré de fibrose mesurée par PBH ou absence de mesure de la fibrose) ?</p> <p>A défaut d'une démonstration suffisante sur l'utilité clinique, la principale question d'évaluation sera :</p> <p>Quelles sont les performances diagnostiques des méthodes non invasives de mesure de la fibrose hépatique par comparaison à la ponction biopsie hépatique dans le cadre du bilan initial et du suivi de l'hépatite chronique B non traitée sans comorbidité, ou en présence d'une co-infection par le VIH, chez l'adulte ?</p>
Demandeur	Direction générale de la santé
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Candice LEGRIS, chef de projet, SEAP (Chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, Assistante, SEAP
Recherche documentaire	De novembre 2008 à novembre 2013 Réalisée par Mireille CECCHIN, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Candice LEGRIS, Chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : mai 2014 Collège de la HAS : juin 2014
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Note de cadrage, rapport d'évaluation technologique, décision HAS disponibles sur www.has-sante.fr

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr