



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**MÉTHODES NON INVASIVES D'ÉVALUATION DE LA  
FIBROSE/CIRRHOSE HÉPATIQUE**

**DÉCEMBRE 2006**

**Service évaluation des actes professionnels  
Service des recommandations professionnelles  
Service médico-économique et santé publique**

Ce dossier 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**.

**HAS (Haute Autorité de santé)**

Service communication

2 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ - 2006

## L'ÉQUIPE

---

Ce document est issu de deux rapports de la HAS :

- une recommandation pour la pratique clinique « Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée » (décembre 2006) ;
- une évaluation technologique « Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques » (décembre 2006).

Ces deux rapports ont été réalisés par :

- Hélène FONTAINE (praticien hospitalier en hépato-gastro-entérologie), chargée de projet ;
- le Service des recommandations professionnelles :
  - \* Karine PETITPREZ, chef de projet ;
  - \* Laetitia CAVALIERE, assistante ;
  - \* Patrice DOSQUET, chef de service ;
- le Service médico-économique et santé publique :
  - \* Véronique RAIMOND, chef de projet ;
  - \* Catherine RUMEAU-PICHON, chef de service ;
- le Service évaluation des actes professionnels :
  - \* Denis Jean DAVID, chef de projet ;
  - \* Colette PERREVE, assistante ;
  - \* Sun Hae LEE-ROBIN, chef de service ;
- le Service documentation :
  - \* Mireille CECCHIN, documentaliste ;
  - \* Sylvie LASCOLS, aide-documentaliste ;
  - \* Frédérique PAGES, chef de service.

.....

Pour tout contact au sujet de ce dossier :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

E-mail : [contact.seap@has-sante.fr](mailto:contact.seap@has-sante.fr)

## TABLE DES MATIÈRES

---

<b>L'ÉQUIPE</b> .....	<b>2</b>
<b>PRÉAMBULE</b> .....	<b>5</b>
<b>AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ</b> .....	<b>6</b>
Elastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®).....	6
Combinaison de cinq marqueurs sanguins : alpha2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale et gamma-glutamyl transpeptidase, avec un ajustement sur le sexe et l'âge (score Fibrotest®).....	8
Combinaison de six marqueurs sanguins : numération plaquettaire, taux de prothrombine, aspartate amino-transférase, alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique et urée, avec un ajustement sur l'âge (score FibroMètre®).....	10
Combinaison de quatre marqueurs sanguins : alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique, bilirubine totale et gamma-glutamyl transpeptidase, avec un ajustement sur le sexe et l'âge (score Hepascore).....	12
Combinaison de trois marqueurs sanguins : acide hyaluronique, partie N-terminale du pro-collagène de type III et inhibiteur tissulaire de la métalloprotéase de type 1, avec un ajustement sur l'âge (score ELF).....	14

## PRÉAMBULE

---

Ce document contient les avis de la Haute Autorité de santé quant au service attendu de cinq actes professionnels et à leur inscription à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale (CSS).

Ces actes ont pour but de mesurer la fibrose/cirrhose hépatique de manière non invasive.

Les avis de ce document se fondent sur l'évaluation réalisée dans deux rapports de la HAS publiés par ailleurs :

- une recommandation pour la pratique clinique : « Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée » (décembre 2006) ;
- une évaluation technologique : « Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques » (décembre 2006).

Ces deux rapports ont été élaborés suivant les règles habituelles de la médecine fondée sur les preuves : analyse critique de la littérature scientifique publiée dans des journaux à comité de lecture et expertise d'un groupe de travail multidisciplinaire.

Dans ces deux rapports, a été évalué l'ensemble des méthodes non invasives identifiées dans la littérature (environ trente-cinq). Chacune dans les différentes étiologies d'hépatopathies car la forme de la fibrose/cirrhose peut être dépendante de l'étiologie (virale, alcoolique, etc.).

A l'issue de cette évaluation, deux méthodes non invasives ont été validées dans l'hépatite C chronique non traitée sans comorbidité : l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) et le score formé par la combinaison de cinq marqueurs sanguins (score Fibrotest®). Pour ces deux méthodes et dans l'indication précitée, **la HAS** estime donc leur **service attendu suffisant** et **émet un avis favorable** à leur inscription à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code CSS.

A l'issue de cette évaluation, il a aussi été estimé que trois autres méthodes non invasives présentaient des premiers résultats très encourageants quant à la mesure de la fibrose dans l'hépatite C chronique non traitée sans comorbidité mais avec un corpus scientifique encore trop mince pour qu'elles soient considérées comme complètement validées aujourd'hui. Il s'agit de trois scores construits par la combinaison de marqueurs sanguins : score FibroMètre®, score Hepascore et score ELF. Pour ces trois méthodes et dans l'indication précitée, **la HAS** estime donc leur **service attendu non déterminé** et **émet un avis favorable comme acte en phase de recherche clinique**, à leur inscription à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du CSS.

Les deux rapports de la HAS ayant permis de rendre les avis contenus dans ce document vont être actualisés en 2007 du fait de la rapidité d'évolution du sujet avec de nombreuses publications chaque mois. A l'issue de ces actualisations, la HAS procédera également à l'actualisation de ces avis.

## AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

Libellé provisoire : *Élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®)*

Classement CCAM : non classé Code : non codé

Date de l'avis : 13 décembre 2006

Le **service attendu** est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable** avec les précisions suivantes :

### 1. Indication principale

Évaluation initiale d'une hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité, chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose).

La répétition de cet acte pour évaluer l'évolution des lésions hépatiques n'est pas validée à ce jour en raison de données insuffisantes.

### 2. Gravité de la pathologie

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner une évolution vers la cirrhose et ses complications comme l'ascite, les hémorragies digestives, le carcinome hépatocellulaire ou le décès.

### 3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Acte diagnostique.

### 4. Place dans la stratégie thérapeutique

- En première intention, en alternative au score Fibrotest® ;
- en seconde intention (en cas de non concordance entre le score Fibrotest® et la clinique, ou de non-interprétabilité du score Fibrotest®), en alternative à la ponction-biopsie hépatique.

### 5. Amélioration du service attendu

Modérée (III) par rapport à la ponction-biopsie hépatique (l'élastographie impulsionnelle ultrasonore est une technique non invasive).

### 6. Population cible

La population des patients atteints d'hépatite chronique C est estimée entre 175.000 et 302.000 (données InVS, 2005). Il s'agit d'un maximum car les effectifs des patients co-infectés VIH ou VHB, ou atteints d'une autre hépatopathie (effectifs non connus) n'ont pas été soustraits.

### 7. Modalités de mise en œuvre

- Acte à réaliser dans le cadre d'une consultation spécialisée dans la prise en charge de la fibrose/cirrhose liée à l'hépatite chronique virale C ;
- acte à ne pas réaliser chez les patients avec un espace intercostal étroit ;
- acte à ne pas réaliser chez les patients avec une épaisseur pariétale excessive en regard du foie.

### 8. Exigences de qualité et de sécurité

- Nécessité d'une formation pour le médecin ;
- nécessité à se conformer aux recommandations du fabricant (nombre de mesure, etc.).

### 9. Objectifs des études complémentaires et recueils d'informations correspondants

- Données sur la validité de cette technique chez l'enfant ;

- données sur la validité de cette technique dans les autres étiologies dans lesquelles cet examen n'est actuellement pas validé (hépatite B, co-infection VIH, etc.) ;
- données sur la validité de cette technique dans le suivi des patients (en particulier sous traitement) ;
- données économiques ;
- réévaluation dans un an.

Il est important de noter que des études en cours, soutenues par la DHOS (STIC Fibroscan®) et par l'ANRS (essai Fibrostar et cohorte CirVir), permettront d'apporter des données cliniques et économiques complémentaires dans ces domaines non encore couverts.

**10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**11. Remarques**

Toutes les données analysées sur l'élastographie impulsionnelle ultrasonore ayant permis de rendre cet avis ont été obtenues avec l'appareil Fibroscan®.

L'acte consiste en l'application cutanée d'une sonde à ultrasons en regard du foie dans un espace intercostal (patient en décubitus dorsal) ; une mesure par ultrasons de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde mécanique permet d'estimer un coefficient d'élasticité.

## AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

Libellé provisoire :

Combinaison de cinq marqueurs sanguins : alpha2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale et gamma-glutamyl transpeptidase, avec un ajustement sur le sexe et l'âge (score Fibrotest®)

Classement NABM : non classé

Code : non codé

Date de l'avis : 13 décembre 2006

Le **service attendu** est considéré **suffisant**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable** avec les précisions suivantes :

### 1. Indication principale

Évaluation initiale d'une hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité, chez l'adulte (hors diagnostic évident de cirrhose).

La répétition de cet acte pour évaluer l'évolution des lésions hépatiques n'est pas validée à ce jour en raison de données insuffisantes.

### 2. Gravité de la pathologie

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner une évolution vers la cirrhose et ses complications comme l'ascite, les hémorragies digestives, le carcinome hépatocellulaire ou le décès.

### 3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique

Acte diagnostique.

### 4. Place dans la stratégie thérapeutique

- En première intention, en alternative à l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) ;
- en seconde intention (en cas de non concordance entre l'élastographie impulsionnelle ultrasonore et la clinique, ou d'échec technique de la réalisation de l'élastographie impulsionnelle ultrasonore), en alternative à la ponction-biopsie hépatique.

### 5. Amélioration du service attendu

Modérée (III) par rapport à la ponction-biopsie hépatique (le Fibrotest® est une technique non invasive).

### 6. Population cible

La population des patients atteints d'hépatite chronique C est estimée entre 175.000 et 302.000 (données InVS, 2005). Il s'agit d'un maximum car les effectifs des patients co-infectés VIH ou VHB, ou atteints d'une autre hépatopathie (effectifs non connus) n'ont pas été soustraits.

### 7. Modalités de mise en œuvre

- Acte à réaliser dans le cadre d'une consultation spécialisée dans la prise en charge de la fibrose/cirrhose liée à l'hépatite chronique virale C ;
- acte à ne pas réaliser en cas de pathologie intercurrente : syndrome inflammatoire, hémolyse, syndrome de Gilbert, prise de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperbilirubinémie.

### 8. Exigences de qualité et de sécurité

- La réalisation de cet acte doit se faire conformément au guide de bonne exécution des analyses (GBEA) ;

- respect de la qualité des techniques de mesure utilisées (réalisation et conservation des prélèvements, techniques appropriées de dosage).

**9. Objectifs des études complémentaires et recueils d'informations correspondants**

- Données sur la validité de cette technique chez l'enfant ;
- données sur la validité de cette technique dans les autres étiologies dans lesquelles cet examen n'est actuellement pas validé (hépatite B, co-infection VIH, etc.) ;
- données sur la validité de cette technique dans le suivi des patients (en particulier sous traitement) ;
- données économiques ;
- réévaluation dans un an.

Il est important de noter que des études en cours, soutenues par la DHOS (STIC Fibroscan®) et par l'ANRS (essai Fibrostar et cohorte CirVir), permettront d'apporter des données cliniques et économiques complémentaires dans ces domaines non encore couverts.

**10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**11. Remarque**

L'algorithme permettant de rendre le résultat final n'est pas disponible et est protégé par un brevet.

## AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

Libellé provisoire :

Combinaison de six marqueurs sanguins : numération plaquettaire, taux de prothrombine, aspartate amino-transférase, alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique et urée, avec un ajustement sur l'âge (score FibroMètre®)

Classement NABM : non classé

Code : non codé

Date de l'avis : 13 décembre 2006

Le **service attendu** est considéré **non déterminé**. Par conséquent, **l'avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable en tant qu'acte en phase de recherche clinique** (pouvant faire l'objet d'une convention HAS-Uncam définie dans l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale) avec les précisions suivantes :

**1. Indication principale**

Évaluation de la fibrose hépatique/cirrhose dans l'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité, chez l'adulte.

**2. Gravité de la pathologie**

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner une évolution vers la cirrhose et ses complications comme l'ascite, les hémorragies digestives, le carcinome hépatocellulaire ou le décès.

**3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique**

Acte diagnostique.

**4. Place dans la stratégie thérapeutique**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**5. Amélioration du service attendu**

Sans objet.

**6. Population cible**

La population des patients atteints d'hépatite chronique C est estimée entre 175.000 et 302.000 (données InVS, 2005). Il s'agit d'un maximum car les effectifs des patients co-infectés VIH ou VHB, ou atteints d'une autre hépatopathie (effectifs non connus) n'ont pas été soustraits.

**7. Modalités de mise en œuvre**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**8. Exigences de qualité et de sécurité**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**9. Objectifs des études complémentaires et recueils d'informations correspondants**

- Données supplémentaires pour atteindre le corpus minimal requis pour la validation dans cette indication (en terme de précautions d'interprétation, conditions de réalisation, seuils) ;
- données sur la validité de cette technique chez l'enfant ;
- données sur la validité de cette technique dans les autres étiologies ;
- données sur la validité de cette technique dans le suivi des patients (en particulier sous traitement) ;
- réévaluation dans un an.

**10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**11. Remarque**

L'algorithme permettant de rendre le résultat final n'est pas disponible et est protégé par un brevet.



**10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**11. Remarque**

La formule du score Hepascore est :  $y/1+y$ , avec  $y = \exp [- 4,185818 - 0,0249 \times \text{âge (années)} + 0,7464 \times \text{sexe (1 si homme et 0 si femme)} + 1,0039 \times \text{alpha2-macroglobuline (g/l)} + 0,0302 \times \text{acide hyaluronique (microg/l)} + 0,0691 \times \text{bilirubine totale (microg/l)} - 0,0012 \times \text{gamma-glutamyl transpeptidase (UI/l)}]$ .

## AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

Libellé provisoire :

Combinaison de trois marqueurs sanguins : acide hyaluronique, partie N-terminale du pro-collagène de type III et inhibiteur tissulaire de la métalloprotéase de type 1, avec un ajustement sur l'âge (score ELF)

Classement NABM : non classé

Code : non codé

Date de l'avis : 13 décembre 2006

Le **service attendu** est considéré **non déterminé**. Par conséquent, l'**avis de la HAS** sur l'inscription de l'acte à la liste des actes prévue à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale **est favorable en tant qu'acte en phase de recherche clinique** (pouvant faire l'objet d'une convention HAS-Uncam définie dans l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale) avec les précisions suivantes :

**1. Indication principale**

Évaluation de la fibrose hépatique dans l'hépatite chronique C non traitée et sans comorbidité, chez l'adulte.

**2. Gravité de la pathologie**

La gravité de l'hépatite C est liée à son passage fréquent à la chronicité qui peut entraîner une évolution vers la cirrhose et ses complications comme l'ascite, les hémorragies digestives, le carcinome hépatocellulaire ou le décès.

**3. Caractère préventif, curatif ou symptomatique de la technique**

Acte diagnostique.

**4. Place dans la stratégie thérapeutique**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**5. Amélioration du service attendu**

Sans objet.

**6. Population cible**

La population des patients atteints d'hépatite chronique C est estimée entre 175.000 et 302.000 (données InVS, 2005). Il s'agit d'un maximum car les effectifs des patients co-infectés VIH ou VHB, ou atteints d'une autre hépatopathie (effectifs non connus) n'ont pas été soustraits.

**7. Modalités de mise en œuvre**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**8. Exigences de qualité et de sécurité**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**9. Objectifs des études complémentaires et recueils d'informations correspondants**

- Données supplémentaires pour atteindre le corpus minimal requis pour la validation dans cette indication ;
- données pour le diagnostic de cirrhose ;
- données sur la validité de cette technique chez l'enfant ;
- données sur la validité de cette technique dans les autres étiologies ;
- données sur la validité de cette technique dans le suivi des patients (en particulier sous traitement) ;
- réévaluation dans un an.

**10. Réalisation de l'acte soumis à l'accord préalable du service médical en application des dispositions prévues par l'art. L. 315-2.**

La HAS ne se prononce pas sur ce point pour cet acte.

**11. Remarque**

La formule du score ELF est :  $- 0,014 \ln \text{âge} + 0,616 \ln \text{acide hyaluronique} + 0,586 \ln \text{partie N-terminale du pro-collagène de type III} + 0,472 \ln \text{inhibiteur tissulaire de la métalloprotéase de type 1} - 6,38$ .