

SYNTHÈSE

UTILISATION DES MARQUAGES IMMUNOHISTOCHIMIQUES ET DE LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE EN BELGIQUE



SYNTHÈSE

UTILISATION DES MARQUAGES IMMUNOHISTOCHIMIQUES ET DE LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE EN BELGIQUE

LORENA SAN MIGUEL, CHRISTOPHE DE MEESTER, ELENA COSTA, CLAUDIA SCHÖNBORN



■ PRÉFACE

Les marquages immunohistochimiques et la microscopie électronique sont deux types de tests diagnostiques qui utilisent des fragments de tissus tels que des biopsies pour déterminer, l'un la présence de certaines protéines, l'autre, la structure ou la fonction d'un tissu.

Les marquages immunohistochimiques sont utilisés pour visualiser et détecter des protéines ou antigènes spécifiques dans les tissus. Leurs applications sont notamment le diagnostic des maladies auto-immunes ou le typage des tissus cancéreux. Les résultats ont des implications sur le plan diagnostique, pronostique et thérapeutique.

Un microscope électronique se compose de lentilles électromagnétiques permettant d'agrandir le tissu jusqu'à deux millions de fois et de réaliser ainsi des images jusqu'au niveau infracellulaire. La microscopie électronique peut ainsi être utilisée pour constater la présence d'anomalies au niveau de la membrane basale glomérulaire ou d'anomalies du tissu musculaire.

L'INAMI a chargé le KCE d'évaluer l'utilisation de ces tests, d'une part parce que leur volume d'utilisation a beaucoup augmenté ces dernières années et d'autre part parce que certains indices donnent à penser que leur application varie d'un laboratoire (ou d'un hôpital) à l'autre.

Il ressort de nos analyses que les marquages immunohistochimiques sont les examens les plus souvent utilisés sur les biopsies gastro-intestinales ; les tests les plus fréquemment réalisés concernent l'*Helicobacter pylori* et l'antigène CD3 (utilisé notamment pour le diagnostic de la maladie cœliaque). Bien que le nombre de marquages immunohistochimiques ait augmenté sur toute la ligne, cette augmentation est la plus marquée dans les laboratoires qui ne sont pas rattachés à un hôpital ; les demandes émanent principalement de gastro-entérologues, de gynécologues et de dermatologues. Pour la microscopie électronique, les diagnostics les plus courants sont les glomérulopathies, le syndrome d'Ehlers-Danlos et la dyskinésie ciliaire primitive.

Les données administratives ne permettent toutefois pas d'évaluer si ces tests sont ou non utilisés à bon escient, puisque l'indication précise n'y figure pas. Dans la littérature internationale, les marquages immunohistochimiques ne sont par exemple recommandés pour la maladie cœliaque que chez les patients avec des symptômes évocateurs et une analyse sanguine positive. Les données dont nous disposons ne permettent pas de savoir si c'est aussi ce qui se passe dans la pratique. Il est donc important, pour les questions qui concernent le bon usage de ces tests ou les raisons d'une forte augmentation de leur utilisation, d'avoir recours à d'autres méthodes de recherche telles que la réalisation d'audits. Il ressort toutefois aussi de notre étude que notre pays ne dispose actuellement pas de guidelines de haute qualité dans ce domaine, ce qui pourrait expliquer les variations observées entre prestataires. Idéalement, une telle guideline devrait être élaborée avant de pouvoir évaluer le bon usage de ces tests au moyen d'un audit.

Christophe JANSSENS
Directeur général adjoint

Ann VAN DEN BRUEL
Directeur Général



■ SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

■	PRÉFACE.....	1
■	SYNTHÈSE	2
1.	INTRODUCTION	4
1.1.	L'IMMUNOHISTOCHIMIE ET LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE.....	4
1.1.1.	L'immunohistochimie.....	4
1.1.2.	La microscopie électronique	5
1.2.	OBJECTIFS DE CETTE ÉTUDE.....	5
1.3.	MÉTHODOLOGIE	6
2.	UTILISATION DES MARQUAGES IHC	7
2.1.	ÉVOLUTION GÉNÉRALE DE L'UTILISATION DE L'IHC DANS LE TEMPS.....	7
2.1.1.	Évolution du nombre de marquages	7
2.1.2.	Types de laboratoires et prescripteurs.....	10
2.2.	INDICATIONS DES MARQUAGES IHC	11
2.3.	ENQUÊTE AUPRÈS DES LABORATOIRES BELGES	13
2.3.1.	Nombre de marquages IHC réalisés et remboursés	14
2.3.2.	Principales indications.....	15
2.3.3.	Guidelines mentionnées pour justifier les marquages IHC.....	16
2.4.	REVUE DE LITTÉRATURE.....	17
3.	FOCUS SUR LE DIAGNOSTIC D' <i>HELICOBACTER PYLORI</i> ET DE LA MALADIE COELIAQUE. 17	
3.1.	DIAGNOSTIC D' <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	17
3.1.1.	Analyse des rapports des laboratoires d'anatomopathologie	17
3.1.2.	Analyse des données administratives.....	19



3.1.3.	Enquête auprès des laboratoires belges	20
3.1.4.	Revue de la littérature	20
3.2.	DIAGNOSTIC DE LA MALADIE COELIAQUE	21
3.2.1.	Analyse des données	21
3.2.2.	Enquête auprès des laboratoires belges	21
3.2.3.	Revue de la littérature	22
4.	UTILISATION DE LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE.....	22
4.1.	ANALYSE DES DONNÉES ADMINISTRATIVES	22
4.2.	ENQUÊTE AUPRÈS DES LABORATOIRES BELGES	25
4.3.	REVUE DE LITTÉRATURE.....	25
4.3.1.	Pathologies rénales et transplantations	25
4.3.2.	Dyskinésie ciliaire primitive	25
4.3.3.	Syndrome d'Ehlers-Danlos	25
4.3.4.	Myopathies et maladies neuromusculaires	26
5.	CONCLUSION	26
5.1.	AU SUJET DES MARQUAGES IHC	26
5.2.	AU SUJET DE LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE	28
■	RECOMMANDATIONS	30

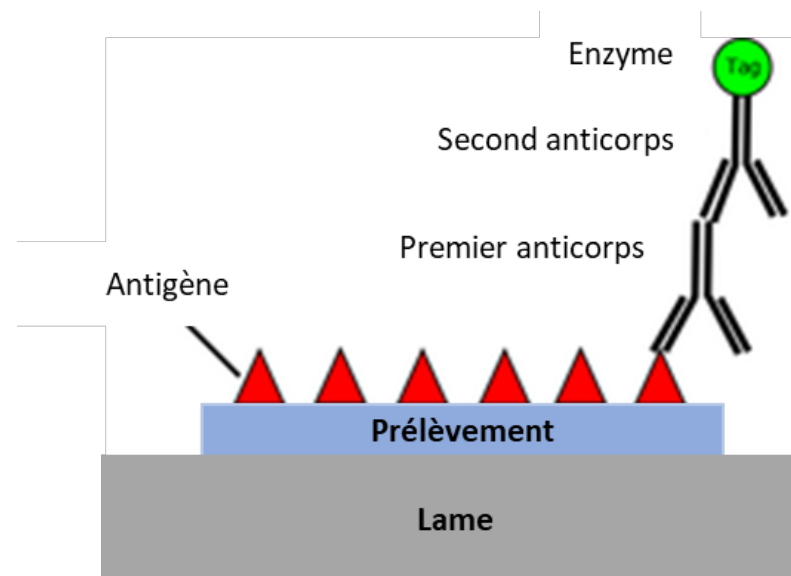
1. INTRODUCTION

1.1. L'immunohistochimie et la microscopie électronique

1.1.1. L'immunohistochimie

L'immunohistochimie (IHC) est une technique d'histologie (étude des tissus) qui permet la détection de protéines spécifiques sur un prélèvement. Elle se base sur la **complémentarité antigène/anticorps** – en effet, toute protéine pouvant être considérée comme un antigène, il est possible de produire des anticorps spécifiquement dirigés contre elle. Au laboratoire, le fragment de tissu à analyser (le plus souvent une **biopsie**) est d'abord fixé au formol, puis inclus dans la paraffine et préparé sur une lame pour être examiné au microscope. Il est alors exposé à l'anticorps correspondant à la protéine recherchée. Le couple anticorps-antigène ainsi formé peut ensuite être rendu visible selon différentes techniques ; le plus souvent, un second anticorps est lié à une enzyme qui entraîne une réaction chimique produisant une certaine couleur (Figure 1). Le tissu est alors **examiné au microscope** pour évaluer la présence de la protéine et la quantifier. Plusieurs « **marquages** » d'antigènes différents peuvent être réalisés sur un même prélèvement.

Figure 1 – Principe des marquages IHC



L'immunohistochimie est une technique largement pratiquée dans les laboratoires d'anatomopathologie. Elle est devenue indispensable pour le diagnostic de nombreuses maladies mais elle peut également fournir des informations utiles au pronostic et au traitement.



1.1.2. La microscopie électronique

La microscopie électronique (ME) est une autre technique d'examen des tissus où le microscope classique (microscope dit « optique » qui focalise un faisceau de lumière visible à l'aide de lentilles en verre) est remplacé par un **microscope doté de lentilles électromagnétiques** permettant de focaliser un faisceau d'électrons. Le microscope électronique permet d'obtenir un grossissement beaucoup plus puissant que le microscope optique (jusque 2 millions de fois, contre environ 2.000 fois avec un microscope optique); il fournit des images à haute résolution de **l'ultrastructure (ou l'architecture) des tissus et cellules**, permettant ainsi un niveau de détail beaucoup plus fin que la microscopie optique traditionnelle.

La microscopie électronique est souvent utilisée en recherche mais parfois aussi en clinique, par exemple pour le diagnostic de maladies rénales, musculaires ou autres.

1.2. Objectifs de cette étude

Cette étude a été demandée par le Service d'Evaluation et de Contrôle Médicaux (SECM) de l'INAMI qui a notamment pour tâche de détecter les gaspillages de ressources et de formuler des propositions pour une plus grande efficacité dans les soins de santé.

Dans une récente évaluation du secteur de l'anatomopathologie, le SECM a analysé différents types d'examen histologiques tels que les marquages IHC et les examens de microscopie électronique. Le budget total consacré par l'INAMI à ces différents examens histologiques était d'environ 35,4 millions d'euros en 2019. Le SECM a également mis en évidence des variations importantes entre les hôpitaux dans la pratique de ces examens, ce qui pourrait être le signe d'une utilisation sous-optimale. Il a donc été demandé au KCE d'étudier quand et pourquoi ces examens sont réalisés en Belgique et d'analyser la pertinence de cette utilisation au regard des recommandations internationales, afin d'établir une référence indépendante sur laquelle le Conseil Technique Médical de l'INAMI pourrait s'appuyer pour décider d'éventuelles adaptations de la nomenclature. Il est toutefois important de garder à l'esprit que ces examens ont la particularité d'être

soumis à une « double prescription » : primo par le médecin spécialiste qui demande une biopsie pour comprendre la pathologie de son patient, et secundo par l'anatomopathologiste qui évalue quel examen précis est le plus adéquat pour répondre à la question du clinicien (et qui doit éventuellement prendre l'initiative de réaliser à cette fin des examens supplémentaires sur la base des premiers résultats obtenus et des observations réalisées).

Par souci d'efficacité, il a été décidé de se focaliser sur les **marquages IHC diagnostiques** (voir Encadré 1) les plus courants, qui représentent la part la plus conséquente du budget, et sur la **microscopie électronique**, dont l'utilisation est assez limitée mais pour laquelle le coût par analyse est relativement élevé.

Encadré 1 – Les marquages IHC diagnostiques

On distingue les marquages IHC diagnostiques et pharmaco-prédictifs. Les seconds sont surtout réalisés pour la mise au point du traitement des pathologies cancéreuses; ils ne représentent qu'une faible proportion de tous les marquages IHC (environ 5 % en 2019). De plus, le Centre belge du Cancer (Sciensano) a récemment publié des algorithmes à leur sujet. Il n'était donc pas nécessaire de les inclure dans la présente étude, qui ne porte donc que sur les marquages IHC à visée diagnostique. Dans la suite de cette synthèse, ils seront simplement désignés par l'abréviation « marquages IHC ».

Les marquages IHC diagnostiques sont remboursés par l'INAMI depuis le premier avril 1985 sous un code de nomenclature spécifique. Ce code peut être utilisé un maximum de 4 fois par prélèvement pour 4 marquages différents. Toutefois, depuis le 1^{er} avril 2021, le nombre de marquages remboursés a été étendu à 8 pour certaines indications spécifiques (oncologiques et non-oncologiques).



LES QUESTIONS DE RECHERCHE ONT ÉTÉ FORMULÉES COMME SUIVANT :

Question 1 : Dans quelles circonstances et pour quelles (principales) indications les marquages IHC diagnostiques et les examens par ME sont-ils effectués en Belgique ?

Question 2 : Quelles sont les données probantes étayant l'efficacité des marquages IHC diagnostiques et des examens par ME pour les indications les plus courantes identifiées dans la question 1 ?

L'évaluation des coûts de ces examens n'entrait pas dans le cadre de cette étude. Nous présentons néanmoins quelques chiffres concernant les dépenses afin de situer le contexte.

1.3. Méthodologie

Pour répondre à ces deux questions de recherche, les chercheurs du KCE ont fait appel aux méthodes suivantes :

- Une **analyse des données administratives** :

- Les données agrégées par année sur les prestations de santé remboursées pour tous les codes de facturation INAMI de 2012 à 2021, qui rapportent les dépenses annuelles réelles de l'assurance maladie et le nombre de prestations de santé remboursées ;
- Un échantillon représentatif des rapports des laboratoires d'anatomopathologie de l'année 2019 (données demandées, collectées et anonymisées par l'INAMI, et partagées avec le KCE pour cette étude) relatifs aux marquages IHC, qui ont été utilisés pour identifier leurs indications les plus courantes ;

- L'ensemble des rapports des laboratoires d'anatomopathologie de l'année 2019 (données demandées, collectées et anonymisées par l'INAMI, et partagées avec le KCE pour cette étude) relatifs aux examens par ME, qui ont été utilisés pour identifier leurs indications les plus courantes ;
- Les données de l'échantillon permanent de l'Agence Intermutualiste (données EPS)^a, qui ont été utilisées pour explorer les tendances générales de l'utilisation des marquages IHC et analyser certaines de ces indications de manière plus approfondie. Les données relatives à l'utilisation de la ME n'ont pas été extraites étant donné qu'il s'agit d'une technique moins utilisée, dont il n'est pas possible d'établir la représentativité dans les données EPS.

- Une **enquête auprès de l'ensemble des laboratoires belges d'anatomopathologie** afin, d'une part, de confirmer les indications les plus courantes pour lesquelles des marquages IHC ou les examens par ME sont effectués et, d'autre part, de comprendre le raisonnement clinique à la base du choix de ces techniques d'examen.
- Une **revue de la littérature** afin de pouvoir confronter l'utilisation de ces examens en Belgique aux recommandations internationales. Cette revue, limitée aux revues (systématiques et non systématiques) et aux guidelines cliniques, a porté sur les principales indications des marquages IHC et des examens par ME identifiées dans l'analyse des données administratives belges.

^a L'Échantillon Permanent de l'Agence Intermutualiste (<https://metadata.ima-aim.be/fr/app/bdds/Ps>) regroupe les données de remboursement anonymisées (consultations, médicaments, examens complémentaires, etc.) de plus de 300 000 belges sélectionnés au hasard parmi la population de manière à constituer un échantillon représentatif de la population nationale. L'EPS est longitudinal et comprend des données remontant jusqu'à 2002.



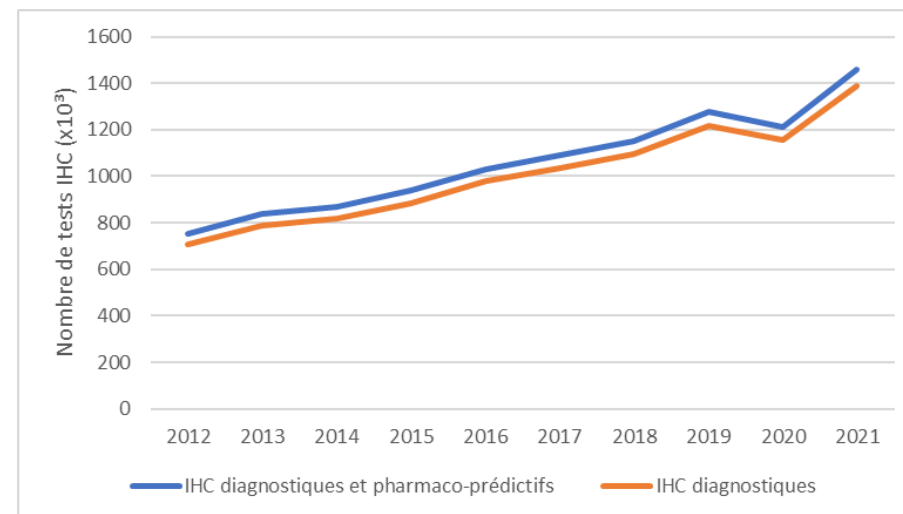
2. UTILISATION DES MARQUAGES IHC

2.1. Evolution générale de l'utilisation de l'IHC dans le temps

2.1.1. Évolution du nombre de marquages

Comme le montre la Figure 2, on observe une **augmentation générale de l'utilisation de l'IHC** entre 2012 et 2021, avec 752 900 marquages en 2012 et 1 278 460 en 2019 (IHC diagnostiques et pharmaco-prédictifs), ce qui correspond à une augmentation de 69,8 %. Après un léger fléchissement en 2020, année du COVID, les chiffres repartent à la hausse en 2021 pour atteindre 1 459 960 marquages IHC. Cette croissance est due à la fois à l'augmentation du **nombre** de biopsies sur lesquelles sont réalisés des marquages IHC et à l'augmentation du nombre moyen de marquages IHC par biopsie^b.

Figure 2 – Évolution du nombre de marquages IHC entre 2012 et 2021 (données EPS)

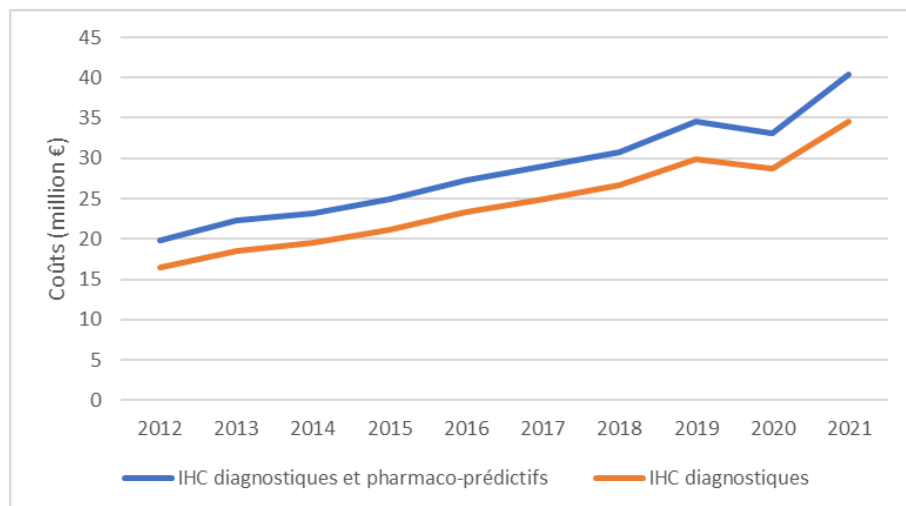


Comme le montre la Figure 3, les coûts associés aux marquages IHC suivent la même tendance, avec une croissance de 103,6 % entre 2012 et 2021, ce qui représente le quadruple de la croissance de l'ensemble des dépenses d'anatomopathologie sur cette même période (25,7 %). En 2012, les marquages IHC représentaient 15,6 % des dépenses totales en anatomopathologie ; en 2021, cette proportion était de 25,3 %.

^b Il n'est cependant pas possible de déterminer dans quelle mesure l'augmentation des marquages IHC pourrait correspondre à une augmentation du nombre d'échantillons prélevés, étant donné que la nomenclature actuelle des biopsies ne permet pas de connaître le nombre d'échantillons prélevés par procédure de prélèvement (ils sont systématiquement comptabilisés comme un prélèvement unique).



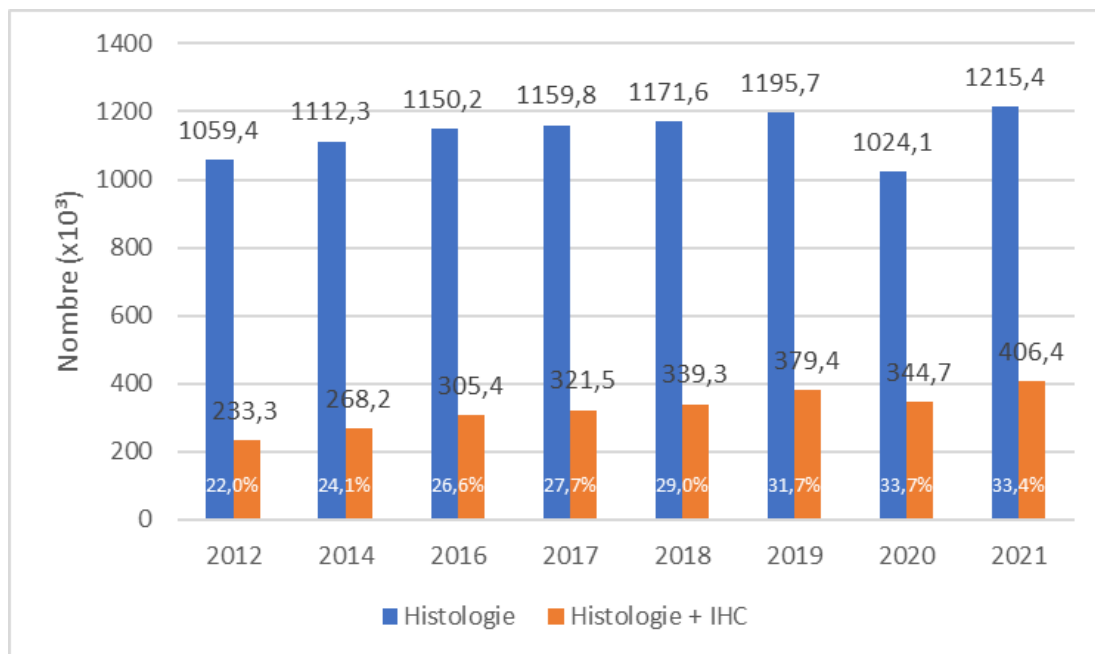
Figure 3 – Évolution du coût des marquages IHC entre 2012 et 2021 (données EPS)



Le nombre total de colorations histologiques (à l'hématoxyline-éosine) sur biopsies a augmenté de 14,7 % (de 1059,4 à 1215,4 x 10³) au cours de la période étudiée, tandis que le nombre de biopsies sur lesquelles un marquage IHC a été réalisé a augmenté de 74,2 % (de 233,3 à 406,4 x 10³) (Figure 4). Le **pourcentage de biopsies avec IHC** est passé de 22,0 % à 33,4 %, ce qui représente une **hausse de 52 %**.



Figure 4 – Évolution du nombre de colorations histologiques (à l'hématoxyline-éosine) sur biopsies ($\times 10^3$) et du nombre de marquages IHC entre 2012 et 2021 (données EPS)



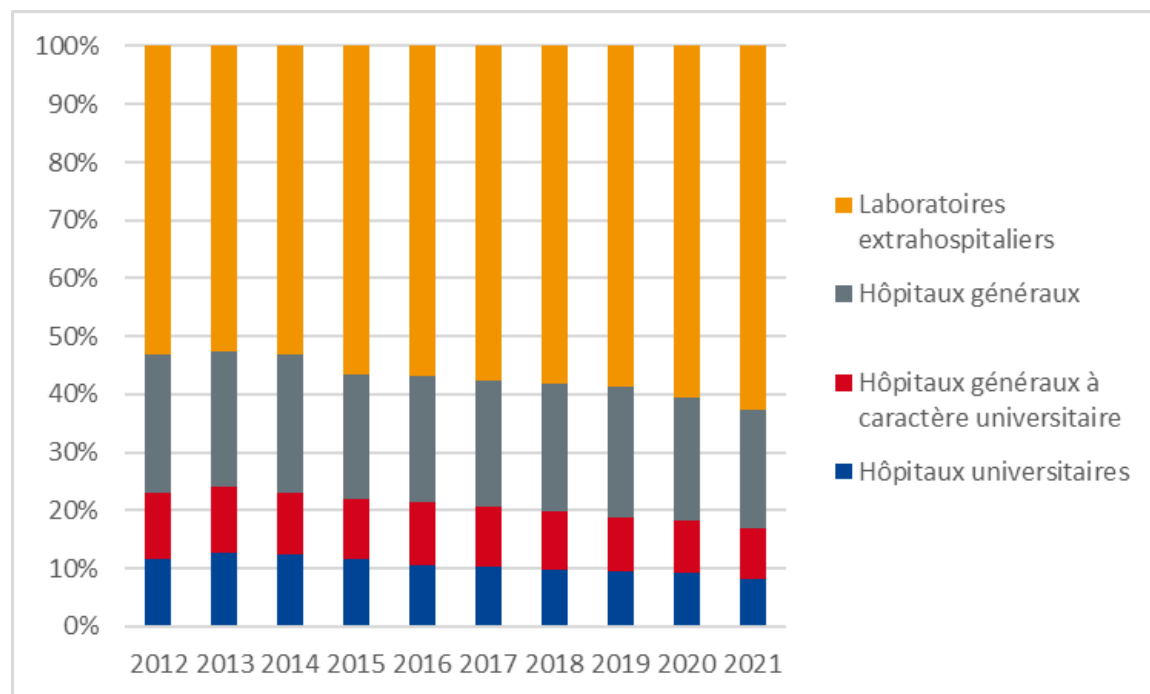


2.1.2. Types de laboratoires et prescripteurs

Certains laboratoires d'anatomopathologie sont attachés à un hôpital tandis que d'autres sont des structures indépendantes. Si l'on examine le nombre de marquages IHC par laboratoire dans les données de l'échantillon permanent, on constate une légère tendance à l'augmentation pour les tests IHC réalisés dans les laboratoires hospitaliers (hôpitaux universitaires +3,3 %, hôpitaux généraux à caractère universitaire +4,4 %, hôpitaux généraux +5,6 %) mais aussi une augmentation plus marquée dans les laboratoires extrahospitaliers (+9,4%).

La Figure 5 montre l'évolution du pourcentage de marquages IHC par type d'institution entre 2012 et 2021.

Figure 5 – Évolution du pourcentage de marquages IHC par type d'institution (données EPS)





Sur la période 2012-2021, les demandes d'examens anatomopathologiques ayant finalement mené à un marquage IHC provenaient principalement des gastro-entérologues, suivis par les gynécologues, les dermatologues, les chirurgiens, les radiologues, les urologues, les spécialistes en médecine interne, les pneumologues et enfin les anatomopathologistes en 9^{ème} position. Au fil du temps, on observe une diminution de la proportion de prescriptions par les anatomopathologistes et les spécialistes en médecine interne, tandis que la proportion de dermatologues augmente. Il convient toutefois de nuancer ce classement, car **la pertinence de la réalisation d'un marquage IHC reste une décision de l'anatomopathologiste.**

2.2. Indications des marquages IHC

L'examen des **rapports d'anatomopathologie** anonymisés pour l'année 2019 a permis d'identifier les principales indications (et sites de biopsie) pour lesquels les marquages IHC sont demandés. Pour l'année 2019, les cinq principales indications de marquages IHC diagnostiques concernaient **le tractus gastro-intestinal** (de loin les plus nombreuses), **le sein, la peau, le poumon, le col de l'utérus « et autres indications gynécologiques » et la prostate** (Tableau 1). Les biopsies gastro-intestinales représentent à elles-seules 38,2 % du nombre de marquages IHC avec un total de 466 100 marquages pour l'année 2019. Il faut cependant noter que certains marquages peuvent être utilisés pour des indications multiples.

Tableau 1 – Principaux sites de biopsies pour les marquages IHC en 2019 (données INAMI)

	Nombre de marquages IHC (x10 ³) [95%IC]*	Budget total (million €) [95%IC]*	Marquages les plus fréquents
Gastro-intestinal	466,1 [454,5;477,8]	11,62 [11,33;11,91]	<i>H. pylori</i> , CD3, P53, CMV, Ki67, CK
Sein	182,6 [178,0;187,2]	4,63 [4,52;4,75]	ER, PR, HER2, Ki67, P63, E-cadherine
Peau	170,1 [165,8;174,3]	4,06 [3,95;4,16]	MelanA, Ki67, HMB45, P16, Sox-10
Col utérin	90,9 [88,6;93,2]	2,19 [2,14;2,25]	P16, Ki67, <i>H. pylori</i>
Poumon	63,1 [61,6;64,7]	1,54 [1,50;1,58]	TTF1, PD-L1, CK7, P40, ROS -1
Gynécologie (autres)	54,8 [53,5;56,2]	1,29 [1,26;1,32]	p53, ER, P16, Ki67, CD138
Prostate	47,3 [46,2;48,5]	0,91 [0,89;0,93]	P504S, P63, Ck34βE12

*Les chiffres sont basés sur une extrapolation de l'échantillon représentatif des rapports des laboratoires d'anatomopathologie de l'année 2019



Parmi les **biopsies gastro-intestinales**, les marquages les plus courants qui ont été identifiés sont **Helicobacter pylori** (*H. pylori*, 2/3 des marquages réalisés), suivis par CD3 (souvent utilisé pour le diagnostic de **maladie cœliaque**). Les autres marquages (p53, Ki-67, CMV^c, ...) sont utilisés moins fréquemment dans ces biopsies. Le diagnostic d'*H. pylori* et de la maladie cœliaque font l'objet d'une analyse approfondie (voir chapitre 3).

Étant donné que **les codes de nomenclature actuels ne précisent pas l'indication pour laquelle le marquage est réalisé**, nous avons comparé ces sites de biopsies aux procédures identifiées sur la base de l'échantillon permanent (EPS) entre 2012 et 2021. Contrairement aux rapports d'anatomopathologie, ces données sont disponibles pour la période 2012-2021. Pour l'année 2019, une bonne correspondance entre les deux sources (EPS et rapports d'anatomopathologie) a été constatée, ce qui confirme que ces données peuvent servir de base aux analyses de cette étude (Tableau 2). Leur augmentation est de 53,8 %, mais cette augmentation ne peut pas complètement être attribuée à une augmentation du nombre total de procédures en gastro-entérologie, qui n'est que de 16,2 %. L'augmentation la plus marquée est toutefois celle des biopsies cutanées (+93,4 %).

En regardant plus précisément le nombre de marquages IHC attribués aux procédures gastro-intestinales en 2019, nous avons observé que 85 % d'entre elles ont été effectuées sur des **prélèvements par gastroscopie**. Il se peut cependant qu'il s'agisse d'une surestimation, car les biopsies en gastro-entérologie comprennent à la fois des coloscopies et des gastroscopies, deux procédures qui peuvent être réalisées lors d'une même séance (dans 20 % des cas en 2019, ce qui représente également une augmentation depuis 2012 où cela ne se produisait que dans 12 % des cas).

^c CMV = recherche de cytomégalo virus


Tableau 2 – Évolution du nombre total de procédures et de procédures avec marquages IHC(x10³) entre 2012 et 2021 (source : EPS)

	2012	2014	2016	2017	2018	2019	2020	2021	% augmentation (2012-2019)
Gastro-intestinales (GI)	645,0	687,3	704,5	767	745,7	749,2	628,3	736,9	16,2 %
- Gastroskopie	435,8	431,9	437,1	429,7	410,9	405,4	339,1	394,9	-7,0 %
- Coloscopie	209,3	255,4	267,5	337,3	334,8	343,9	289,2	342	64,3 %
GI + IHC	152,5	171,0	202,3	216,7	215,6	234,5	204,4	245,5	53,8 %
Biopsies cutanées	175,2	183,7	191,9	193,8	199,9	203,4	186,4	213,8	16,1 %
Biopsies cutanées + IHC	22,9	25,0	31,2	36,2	40,1	44,3	44,4	53,0	93,4 %
Ponctions mammaires	51,1	52,6	51,5	51,6	52,8	53,2	51,3	58,5	4,1 %
Ponctions mammaires + IHC	17,4	18,2	18,6	20,5	21,3	25,4	23,2	24,9	46,0 %
Gynécologiques	343,4	160,0	164,2	159,7	157,2	163,8	145,3	166,3	-52,3 %
Gynécologiques + IHC	18,6	18,7	24,1	24,9	25,0	28,2	26,6	33,5	51,6 %
Biopsies de prostate	13,2	11,6	13,0	13,4	13,9	13,6	13,1	15,7	2,9 %
Biopsies de prostate + IHC	7,3	7,0	7,8	8,3	9,1	9,9	9,6	12,3	35,6 %
Chirurgie	116,2	119,5	121,2	118,5	122,0	127,3	105,4	123,5	9,5 %
Chirurgie + IHC	8,2	10,7	11,4	12,0	13,8	13,9	11,6	12,4	69,5 %



2.3. Enquête auprès des laboratoires belges

Notre enquête auprès des laboratoires belges d'anatomopathologie poursuivait un double objectif : **confirmer les indications** les plus fréquentes des marquages IHC et tenter de comprendre sur **quelles recommandations cliniques** se base la décision de réaliser ces examens. Par conséquent, les questions portaient d'une part sur les indications les plus fréquentes de ces marquages (et sur leur remboursement), et d'autre part sur l'existence de guidelines – ou d'autres outils d'aide à la décision – recommandant le recours à ces examens.

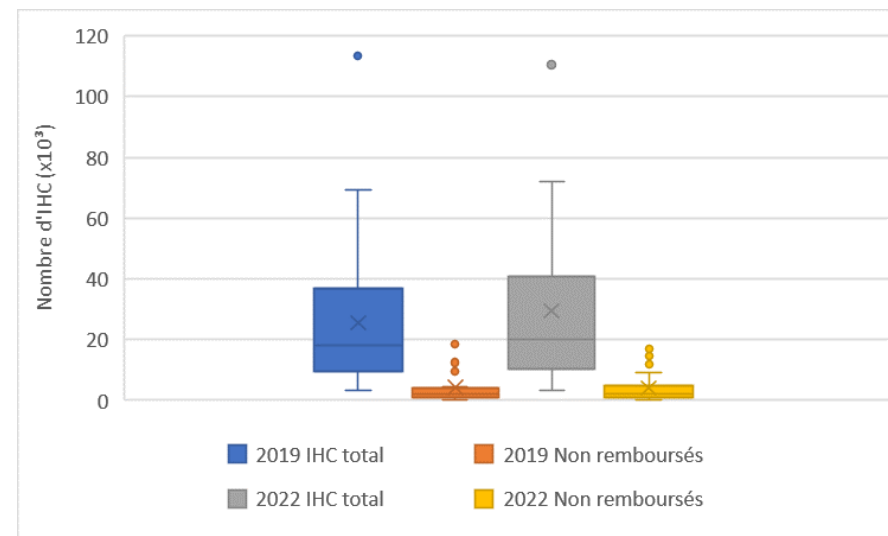
Notre enquête a été envoyée aux 65 laboratoires belges agréés pour les marquages IHC, avec un taux de réponse de 52 % (34 réponses).

Le nombre total de marquages IHC réalisés dans les laboratoires qui ont répondu est de 865 365 pour 2019 et de 998 754 pour 2022, ce qui correspond à 71,0 % et 75,5 % du nombre total de tests réalisés ces années-là.

2.3.1. Nombre de marquages IHC réalisés et remboursés

La Figure 6 montre la distribution du nombre total de marquages IHC réalisés en 2019 et 2022 dans les 34 laboratoires répondants, ainsi que le nombre de ces marquages qui n'ont pas été remboursés.

Figure 6 – Distribution du nombre de marquages IHC en 2019 et 2022 dans les 34 laboratoires répondants





À la question de savoir pourquoi certains marquages IHC ne sont pas remboursés, la principale raison évoquée par les répondants est le **maximum de quatre marquages autorisés par prélèvement tissulaire**. Cette limitation à 4 marquages est considérée par les laboratoires répondants comme trop restrictive dans certaines situations. Selon les experts interrogés et les guidelines internationales, il est de plus en plus souvent nécessaire de réaliser davantage de marquages pour préciser un diagnostic, particulièrement en oncologie. En conséquence, selon l'enquête, les laboratoires sont amenés à financer eux-mêmes les marquages supplémentaires, ce qui aurait représenté environ 15 % des tests IHC réalisés en 2019 et 13% en 2022.

On notera également que les critères de remboursement semblent manquer de clarté, car les interprétations des pathologistes varient quant à la signification du terme prélèvement (s'agit-il d'une série de biopsies prélevées chez un même patient ou d'un seul échantillon de tissu ?), ou quant à la possibilité de rembourser le même antigène plus d'une fois par « prélèvement ».

2.3.2. Principales indications

Les laboratoires ont été invités à classer par ordre de fréquence les cinq marquages IHC les plus couramment réalisés.

L'**antigène Ki67** est utilisé par tous les laboratoires (34/34). Il s'agit d'un indicateur oncologique utilisé pour évaluer la prolifération des cellules tumorales dans le tissu mammaire. Pratiquement tous les laboratoires (32 sur 34) ont ensuite cité le **diagnostic d'*H. pylori*** dans le quinté de tête, ce qui est conforme aux constats de notre analyse des rapports d'anatomopathologie. D'autres marquages mentionnés sont le CKBS (cité par 22/34 laboratoires), le P16 (14/34), le CD3 (13/34), et le P53 (13/34). Le Tableau 3 reprend la liste des marquages les plus cités avec les indications rapportées. Ces résultats correspondent à ceux rapportés dans les données INAMI de 2019.

Tableau 3 – Marquages IHC et indications correspondantes tels que cités par les laboratoires

Marquage IHC	Nombre de laboratoires	Indications le plus fréquemment rapportées
Ki67	34	- Indice de prolifération - Utilisé pour classer les tumeurs - Dysplasies cervicales, diagnostic du cancer du sein, lésions mélanocytaires, tumeurs neuroendocrines ou œsophagiennes
<i>H. pylori</i>	32	- Utilisé pour le diagnostic d'<i>H. pylori</i>, en cas de gastrite et d'inflammation de l'estomac, pour confirmer l'image observée à l'histologie, - Utilisé pour confirmer l'éradication d'<i>H. pylori</i>.
CK-BS	22	- Utilisé pour confirmer la nature épithéliale d'une tumeur dans le cadre d'un diagnostic différentiel avec un lymphome, un sarcome, des ganglions lymphatiques sentinelles, etc. - Utilisé pour détecter la présence de métastases ou de micro-métastases dans les ganglions lymphatiques sentinelles. - Carcinome ou tumeur de la prostate - Utilisé pour visualiser la tumeur résiduelle après une thérapie néoadjuvante
P16	14	- Utilisé dans les dysplasies cervicales, les pathologies de l'endomètre, les lésions mélanocytaires, le mésothéliome, les tumeurs gynécologiques. - Utilisé pour détecter les HPV à haut risque - Utilisé pour classer les carcinomes spinocellulaires de la sphère ORL



CD3	13	- Utilisé pour le diagnostic de maladie coeliaque - Utilisé pour les lymphomes et autres pathologies lymphoprolifératives
P53	13	- Utilisé en cas de dysplasies, de cancer de l'ovaire, de certaines maladies gastro-intestinales et hépatiques (MICI, œsophage de Barrett) et sur les biopsies de la papille de Vater. - Détection de la mutation P53 pour le typage de certaines tumeurs (p. ex. carcinome ovarien de haut grade, carcinome pancréatique, urologie)
P63	11	- Utilisé pour l'évaluation de l'invasivité de certaines tumeurs - Utilisé pour différencier des tumeurs bénignes, réactives, des dysplasies et des tumeurs (pré)malignes - Utilisé pour le diagnostic différentiel du cancer de la prostate ou du poumon
Melan-A	4	- Lésions mélanocytaires - Lésions pigmentaires
ER	3	- Facteur pronostique pour le cancer du sein - Utilisé dans l'exploration diagnostique pour différencier des tumeurs d'origine mammaire ou gynécologique
HER2	3	- Facteur pronostique pour les cancers du sein, de l'estomac et de l'oesophage
Autres marquages	23	

2.3.3. Guidelines mentionnées pour justifier les marquages IHC

Les répondants à l'enquête ont souligné que les marquages IHC sont devenus indispensables pour poser des diagnostics efficaces et complets dans différents domaines médicaux. Cependant, ils sont assez généralement d'avis qu'il manque de guidelines et de protocoles clairs en Belgique et qu'il est nécessaire d'en élaborer afin de soutenir les pathologistes dans leurs prises de décision.

Les sources existantes les plus fréquemment citées sont :

- les classifications des tumeurs (*Blue books*) de l'OMS
<https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>
- deux sites web résumant les plus importantes références :
<https://www.pathologyoutlines.com/>
et
<https://schaberg.faculty.ucdavis.edu/>,

- des ouvrages de référence relatifs aux pathologies concernées,
- des congrès, conférences et formations accréditées,
- le manuel *Diagnostic Immunohistochemistry: theranostic and genomic applications (fifth edition 2019)*, auteur David J. DABBS, éditeur Elsevier Philadelphia PA USA.

Le recensement exhaustif des sources citées pour certains marquages IHC particuliers, ainsi que les raisonnements cliniques rapportés par les répondants, font l'objet du chapitre 2.2.10 du rapport scientifique.



2.4. Revue de littérature

Nous avons mené une revue de la littérature à la recherche de guidelines, de revues systématiques et d'études de *Health Technology Assessment* (HTA) portant sur le parcours diagnostique correspondant aux deux principales indications non-oncologiques identifiées dans les données administratives belges pour l'utilisation des marquages IHC (diagnostic d'*H. pylori* et de la maladie cœliaque), par rapport à des techniques d'explorations alternatives. Nous y avons également inclus tous les documents mentionnés par les répondants à notre enquête.

La méthodologie de cette revue de littérature ainsi que ses résultats sont détaillés dans le chapitre 3 du rapport scientifique. Nous analysons les résultats dans le chapitre suivant, consacré à l'approfondissement de deux cas spécifiques, le diagnostic d'*H. pylori* et de la maladie cœliaque.

3. FOCUS SUR LE DIAGNOSTIC D'*HELICOBACTER PYLORI* ET DE LA MALADIE COELIAQUE

3.1. Diagnostic d'*Helicobacter pylori*

Le diagnostic d'*Helicobacter pylori* est l'**indication la plus fréquente des marquages IHC diagnostiques non-oncologiques** dans les laboratoires d'anatomopathologie belges. *H. pylori* est une bactérie assez commune, qui infecte la paroi de l'estomac, où elle peut causer différentes pathologies telles que l'ulcère gastrique ou duodénal, la gastrite chronique, la gastrite atrophique, ainsi que différentes formes de cancers gastriques.

Son diagnostic peut se faire soit de façon **invasive** (gastroscopie avec prélèvement d'une biopsie sur laquelle des marquages IHC sont effectués), soit par des **tests non invasifs** qui consistent en analyses de sang, de selles ou d'haleine (*urea breath test* – UBT). Les tests non invasifs sont souvent prescrits en première ligne par les médecins généralistes.

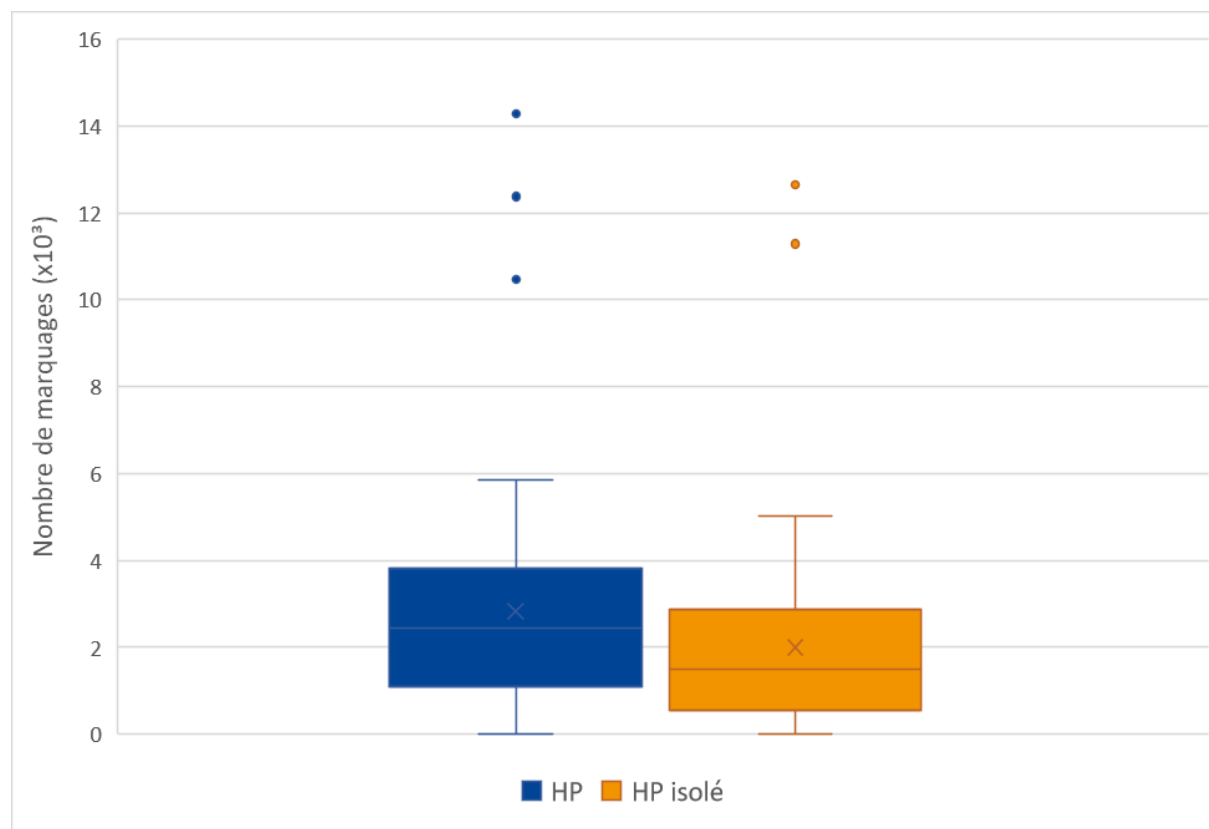
Si la présence de *H. pylori* est détectée, il est important d'entamer un traitement d'éradication de la bactérie et d'évaluer ensuite, par un nouvel examen, si ce traitement a été efficace. En effet, *H. pylori* a développé une résistance à certains antibiotiques, ce qui rend son traitement plus difficile.

3.1.1. Analyse des rapports des laboratoires d'anatomopathologie

Notre analyse des rapports d'anatomopathologie (anonymisés) de 2019 montre une grande variabilité dans les pratiques des laboratoires sur l'utilisation des marquages *H. pylori* (Figure 7). La médiane sur les 67 laboratoires est de 2400. Le nombre médian de marquages *H. pylori* isolés sur les 67 laboratoires est de 1500. On peut également indiquer que 3 laboratoires n'utilisent pas du tout le marquage *H. pylori*. Au contraire, 3 laboratoires n'utilisent le marquage *H. pylori* que de manière isolée, donc pas en combinaison avec d'autres marquages.



Figure 7 – Distribution du nombre de marquages IHC ($\times 10^3$) pour *H. Pylori* dans les 67 laboratoires pour l'année 2019

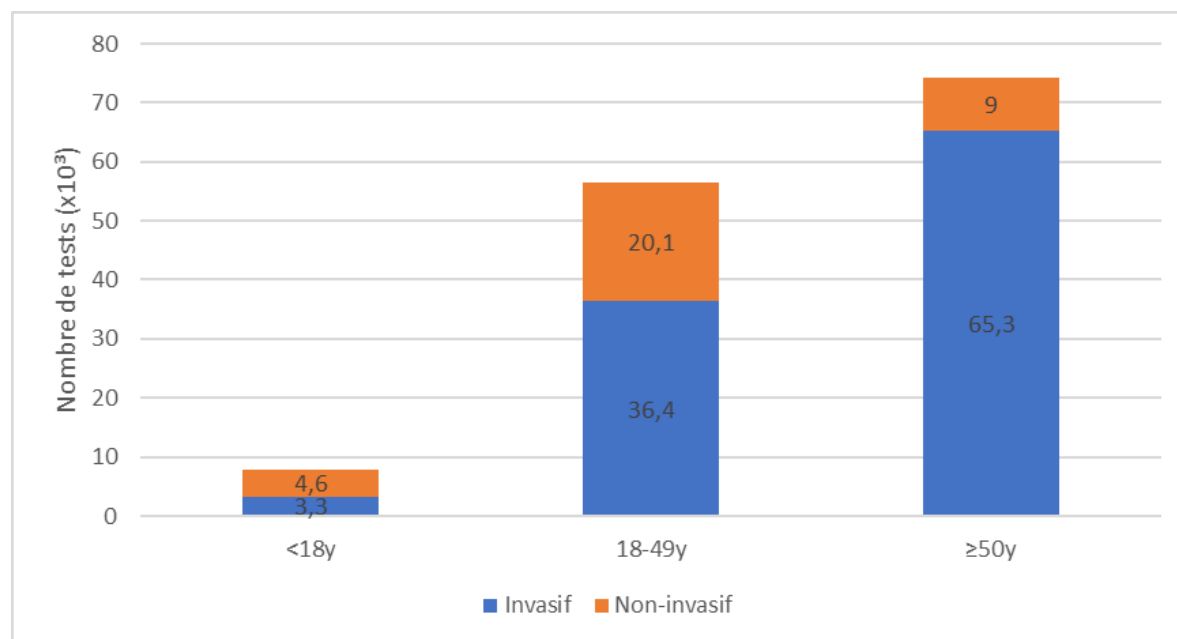




3.1.2. Analyse des données administratives

À partir de la proportion du nombre d'IHC spécifiques d'*H. pylori* obtenue via les rapports d'anatomopathologie, nous avons pu extrapoler le nombre d'IHC spécifiques d'*H. pylori* par tranche d'âge dans l'EPS (exclusivement) pour l'année 2019. Cette information est importante car, comme nous le verrons plus loin, les recommandations des guidelines sur le recours à la gastroscopie sont différenciées en fonction de l'âge des patients. En 2019, la proportion de procédures non invasives était de 58 % chez les patients de <18 ans, 36 % chez les patients entre 18 et 49 ans et 12 % chez les patients de ≥50 ans (Figure 8).

Figure 8 – Nombre de tests (x10³) invasifs et non-invasifs utilisés pour le diagnostic d'*H. Pylori* (2019)





Étant donné que les résultats de la recherche d'*H. pylori* (cas positifs) ne sont pas capturés dans les données administratives de l'INAMI, sa présence a été définie par l'enregistrement soit d'un traitement d'éradication de la bactérie, soit d'un test UBT d'éradication dans les 3 mois suivant une prise en charge.

Cette approche présente des limites, mais peut néanmoins fournir des informations sur les proportions respectives des *H. pylori* diagnostiqués par procédures invasives et non invasives ainsi que leur évolution dans le temps (2012-2021).

Les cas positifs d'*H. pylori* sont principalement diagnostiqués par des examens invasifs, dans toutes les catégories d'âge. Pour la tranche d'âge des moins de 18 ans, la proportion de cas positifs diagnostiqués par des procédures non invasives est passée de 20 % en 2012 à 30 % en 2021. Dans la tranche de 18 à 49 ans, cette proportion a également augmenté de 10 % pour la même période, atteignant 15 % en 2021. Dans le groupe de patients plus âgés, les cas positifs ont été principalement détectés par des méthodes invasives.

3.1.3. Enquête auprès des laboratoires belges

À la question de savoir quel est le raisonnement qui conduit à l'utilisation d'un marquage IHC pour le diagnostic d'*H. pylori* dans leur laboratoire, la plupart des répondants axent leur réponse sur la nécessité de rechercher la présence de la bactérie, mais pas sur le choix spécifique du test pour ce faire. Ceux qui détaillent les raisons de ce choix indiquent que les marquages IHC sont particulièrement utiles dans les cas où l'identification par coloration standard (hématoxyline-éosine – H-E) ne donne pas de résultats clairs (p. ex. lorsqu'il y a une inflammation de la muqueuse mais une coloration H-E négative pour *H. pylori*). Ils signalent également que la recherche d'*H. pylori* est réalisée à la demande des gastro-entérologues et que l'IHC est reconnue internationalement comme la méthode standard pour détecter efficacement la gastrite à *H. pylori*. Les répondants ajoutent que l'identification d'*H. pylori* par d'autres techniques est difficile.

Aux questions portant sur l'existence de guidelines relatives à l'utilisation des marquages IHC pour le diagnostic d'*H. pylori*, quinze participants indiquent qu'il n'en existe pas, huit ne se prononcent pas et six mentionnent l'existence de telles guidelines mais ne fournissent aucune référence. Trois répondants mentionnent des sources spécifiques, qui ont été ajoutées à notre revue de littérature lorsque c'était pertinent.

3.1.4. Revue de la littérature

Comme signalé plus haut, une partie de notre étude a consisté à rechercher des guidelines, revues systématiques et études de *Health Technology Assessment* (HTA) portant sur la pertinence des principales indications de l'utilisation des marquages IHC en Belgique (voir chapitre 3 du rapport scientifique).

En ce qui concerne le diagnostic d'*H. pylori*, les recommandations principales des guidelines internationales peuvent être résumées comme suit :

- Il est largement admis que la gastroscopie doit être réservée aux patients dont les symptômes apparaissent après 50 (45-55 selon les sources) ans, à ceux qui présentent des caractéristiques alarmantes (anémie inexpiquée, ulcères hémorragiques) et à tous ceux chez qui un traitement anti-acide classique a échoué.
- La plupart des guidelines proposent un âge-seuil pour la gastroscopie en l'absence de signes d'alarme, mais les guidelines belges laissent ce choix au médecin.
- Après une gastroscopie, la plupart des guidelines ne recommandent pas le marquage IHC d'emblée. Les guidelines belges sont une exception à cet égard, avec une recommandation explicite sur l'utilisation d'emblée de l'IHC.
- La plupart des guidelines recommandent le test à l'urée (UBT) pour vérifier l'éradication de la bactérie mais les guidelines belges laissent le choix au médecin.



3.2. Diagnostic de la maladie cœliaque

D'après les données de remboursement de 2019, le diagnostic de maladie cœliaque est la **deuxième indication diagnostique non oncologique** la plus courante pour l'utilisation des marquages IHC en Belgique. La maladie cœliaque est une inflammation de la muqueuse intestinale accompagnée d'une atrophie des villosités, ce qui entraîne un déficit d'absorption de certains nutriments. Elle résulte d'une réaction immunologique dirigée contre certains antigènes présents dans le gluten et se manifeste le plus souvent par de la diarrhée, une perte de poids et des douleurs abdominales.

La prévalence de la maladie est d'environ 1 % et son incidence a augmenté de manière significative au cours des 50 dernières années, principalement en raison de l'amélioration du diagnostic et du dépistage des individus à haut risque.

Le diagnostic repose sur une **combinaison de données cliniques, sérologiques et histopathologiques**. Lorsque la présence d'anticorps spécifiques de la maladie a été objectivée par un test sérologique, les guidelines recommandent de pratiquer une endoscopie avec prélèvement de muqueuse de l'intestin grêle afin de mettre en évidence par marquage IHC la présence d'une prolifération lymphocytaire (antigènes CD3/CD4/CD8) permettant de confirmer le diagnostic.

Il est également possible de procéder à des tests génétiques pour voir si la personne est porteuse des gènes HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, associés à un risque accru de maladie cœliaque.

Le seul traitement existant consiste à suivre un régime strict sans gluten tout au long de la vie. Des symptômes persistants malgré un régime sans gluten peuvent indiquer une maladie cœliaque réfractaire.

3.2.1. Analyse des données

Notre analyse des rapports d'anatomopathologie de l'INAMI montre que l'utilisation des antigènes CD3/CD4/CD8 comme marquages IHC est la deuxième en fréquence parmi les biopsies gastro-intestinales, avec **environ 14,2 % du total des marquages effectués** en 2019.

La grande majorité des diagnostics de maladie cœliaque se limite aux **tests sérologiques**. Les données administratives montrent qu'ils ont augmenté de 67 % sur la période 2012-2019 (avec ensuite un léger fléchissement durant la pandémie de COVID). Le nombre de gastroscopies faisant suite aux tests sérologiques a également augmenté pendant la même période (+ 30 %), mais la proportion de marquages IHC réalisés sur les biopsies a augmenté de manière nettement plus importante (+ 82 %), surtout chez les patients de moins de 18 ans. Les principaux prescripteurs d'un examen anatomopathologique sont les gastro-entérologues, pour environ 50 % des marquages.

3.2.2. Enquête auprès des laboratoires belges

Le marquage IHC le plus fréquemment utilisé en Belgique pour le diagnostic de maladie cœliaque est le **marquage de l'antigène CD3**, mais il n'est pas spécifique car il peut également être un marqueur de lymphome ou d'une autre pathologie lymphoproliférative.

En réponse à la question de l'existence de guidelines pour l'utilisation de ce marquage dans la maladie cœliaque, un seul répondant a communiqué une référence ; celle-ci a été prise en compte dans la revue de la littérature.

Nous n'avons pas reçu de réponses plus précises sur les raisons qui poussent les laboratoires à utiliser le marquage CD3 dans le diagnostic de la maladie cœliaque. D'après les réponses reçues, il semble que ce choix soit basé sur des arguments cliniques, à la demande expresse du médecin prescripteur, ou en raison « d'accords internes ».



3.2.3. Revue de la littérature

Comme signalé plus haut, une partie de notre revue de la littérature a consisté à rechercher des guidelines, revues systématiques et études de *Health Technology Assessment* (HTA) portant sur la pertinence des principales indications de l'utilisation des marquages IHC en Belgique (voir chapitre 3 du rapport scientifique).

En ce qui concerne le diagnostic de la maladie cœliaque, les guidelines internationales n'offrent pas de recommandations spécifiques claires sur le type d'examen histologique à effectuer et se concentrent plutôt sur le moment où les examens doivent être réalisés, et lesquels (sérologie ou endoscopie). Seuls les patients symptomatiques ou présentant un risque élevé doivent être soumis à des examens.

La **première étape de l'approche diagnostique repose sur la sérologie** (TTG-IgA + valeur totale des IgA). Tous les patients dont le résultat de sérologie est positif doivent être orientés vers une endoscopie.

Les marquages IHC sont spécifiquement mentionnés et reconnus comme très utiles lorsque les résultats sont équivoques ou lorsque l'on soupçonne une maladie cœliaque réfractaire.

4. UTILISATION DE LA MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE

4.1. Analyse des données administratives

Onze laboratoires sont reconnus en Belgique pour la réalisation d'examens par microscopie électronique (ME). Entre 2012 et 2021 (Figure 9), le nombre d'examens réalisés a évolué de façon variable, avec une tendance globale à la diminution de -22 %. En revanche, si l'on exclut les années de pandémie (2020 et 2021), on observe une augmentation de 24 % de 2012 à 2019. Il n'est pas encore possible de déterminer si la récente tendance à la baisse va se poursuivre, mais les données des années précédentes montrent que les chiffres fluctuent entre 2 000 et 2 500 examens par an.

Les données de l'INAMI pour l'année 2019 indiquent qu'un total de 2432 examens par ME ont été réalisés, correspondant à des diagnostics chez 2355 patients, et pour un montant de 813 781,77€.

L'analyse des rapports de pathologie donne un aperçu complet des domaines médicaux concernés, mais ne permet pas de relever d'indication(s) spécifique(s). Les groupes d'indications les plus fréquemment mentionnés sont le diagnostic et le suivi de certaines **pathologies rénales** (essentiellement glomérulopathies), le diagnostic du **syndrome d'Ehlers-Danlos**, de la **dyskinésie ciliaire primitive** et de certaines **myopathies**. Certains laboratoires semblent avoir développé une compétence spécifique pour un type de pathologie. Il n'a pas été possible d'exploiter les données EPS à leur sujet étant donné le faible nombre de prestations demandées.



Figure 9 – Évolution de l'utilisation de la ME entre 2012 et 2019 (données INAMI)

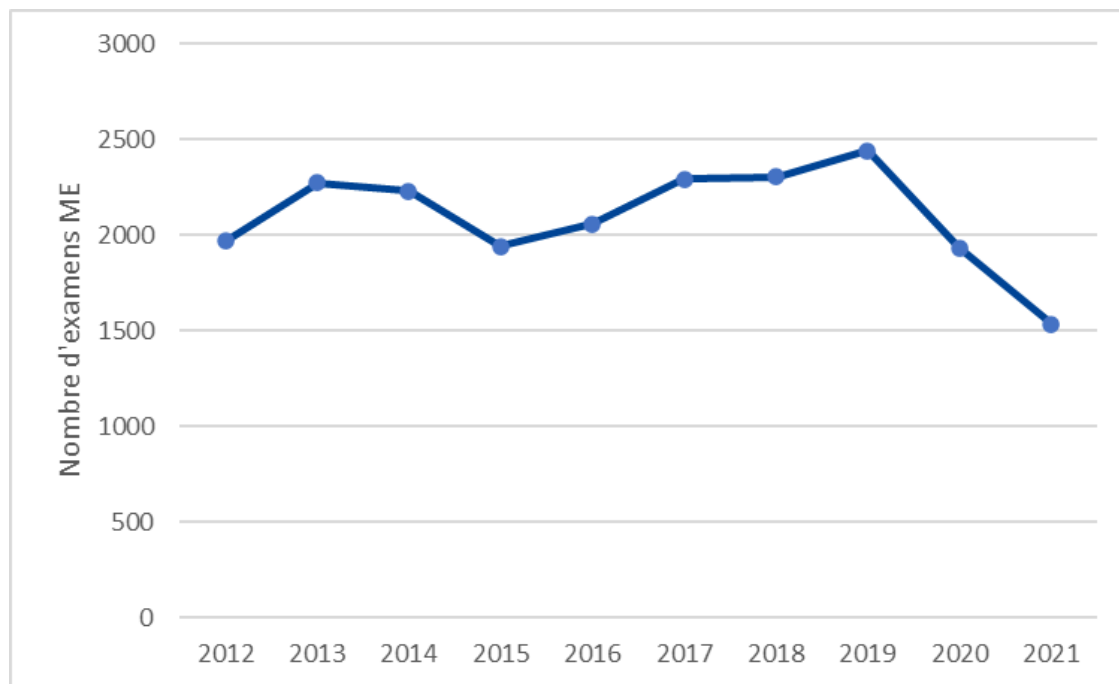


**Tableau 4 – Types de prélèvements examinés par ME dans un but diagnostique en Belgique (2019), par laboratoire**

	Lab 1	Lab 2	Lab 3	Lab 4	Lab 5	Lab 6	Lab 7	Lab 8	Lab 9	Total
Rein	26 (2,9%)	0	295 (33,1%)	0	42 (4,7%)	155 (17,4%)	112 (12,6%)	184 (20,7%)	77 (8,6%)	891
Peau	0	0	2 (0,3%)	22 (2,9%)	0	2 (0,3%)	724 (96,2%)	0	3 (0,4%)	753
ORL	0	0	1 (0,4%)	4 (1,6%)	0	241 (97,6%)	1 (0,4%)	0	0	247
Muscle	43 (21,7%)	0	4 (2,0%)	23 (11,6%)	0	53 (26,8%)	52 (26,3%)	0	23 (11,6%)	198
Poumon – Lavage broncho-alvéolaire	0	125 (97,7%)	0	0	0	0	3 (2,3%)	0	0	128
Plaquettes	0	0	64 (100%)	0	0	0	0	0	0	64
Expectorations (toxicité de l'amiodarone)	0	0	0	14 (100%)	0	0	0	0	0	14
Méningiome/hypophyse	0	0	0	35 (68,6%)	0	0	16 (31,4%)	0	0	51
Tissu nerveux	2 (9,1%)	0	0	3 (13,6%)	0	15 (68,2%)	2 (9,1%)	0	0	22
Total	71 (3,0%)	125 (5,3%)	366 (15,5%)	101 (4,3%)	42 (1,8%)	466 (19,7%)	910 (38,4%)	184 (7,8%)	103 (4,4%)	2368

64 examens (et 2 laboratoires) ont été retirés de l'analyse en raison d'un trop petit nombre d'examens réalisés/d'indications (≤ 10) ou d'absence d'information sur les indications.



4.2. Enquête auprès des laboratoires belges

Dans l'ensemble, nous avons obtenu des réponses de sept laboratoires sur onze, c'est-à-dire un taux de réponse de 64 %, mais de qualité assez inégale quant à la précision des détails fournis. Les indications les plus fréquentes rapportées semblent toutefois correspondre aux données de l'INAMI, ce qui indique une bonne représentation de la pratique clinique.

En ce qui concerne le recours à des guidelines, certains répondants en ont fait état, notamment pour les pathologies rénales et les dyskinésies ciliaires. D'autres domaines sont considérés par les répondants comme des maladies rares pour lesquelles il n'existe pas d'approches diagnostiques alternatives (à l'exception des myopathies mitochondriales, pour lesquelles des tests génétiques ont été signalés comme une alternative possible).

4.3. Revue de littérature

Nous avons mené une revue de la littérature à la recherche de guidelines, de revues systématiques et non-systématiques et d'études de *Health Technology Assessment* (HTA) portant sur le parcours diagnostique correspondant aux quatre principales indications identifiées dans les données administratives belges pour l'utilisation des examens par ME, par rapport à des techniques d'explorations alternatives. Nous y avons également inclus tous les documents mentionnés par les répondants à notre enquête auprès des laboratoires pratiquant cet examen.

La méthodologie de cette revue de littérature ainsi que ses résultats font l'objet du chapitre 3.4 du rapport scientifique.

4.3.1. Pathologies rénales et transplantations

Notre revue de la littérature n'a pas couvert tout le spectre des pathologies rénales potentielles pouvant être explorées par des biopsies car nous n'avons pas pu identifier de liste complète des indications fondées sur des preuves pour la réalisation d'une biopsie rénale. Les études que nous avons identifiées portaient sur les glomérulonéphrites, la néphropathie à IgM et la microangiopathie thrombotique dans le rein transplanté.

En cas de pathologie glomérulaire ou de microangiopathie thrombotique suite à une transplantation, la ME semble être un élément crucial du diagnostic, en combinaison avec la microscopie optique et les tests IHC. Nous n'avons pas trouvé de guidelines précisant s'il existe des cas spécifiques dans lesquels elle ne doit pas être utilisée, mais une revue (non systématique) concernant la néphropathie à IgM considère que la ME est une méthode de diagnostic facultative pour cette pathologie.

4.3.2. Dyskinésie ciliaire primitive

Cette maladie génétique rare affecte la structure et la fonction des cils des cellules muqueuses, avec pour conséquence des problèmes respiratoires fréquents chez l'enfant. Chez l'adulte, elle peut aussi causer des problèmes d'infertilité. D'après les guidelines européennes et américaines, son diagnostic repose sur des analyses génétiques et des mesures de l'oxyde nitrique nasal. La ME fait partie des techniques de diagnostic recommandées, mais n'est pas un examen de première intention et peut donc venir en appoint dans des situations spécifiques.

4.3.3. Syndrome d'Ehlers-Danlos

Le syndrome d'Ehlers-Danlos regroupe différentes atteintes héréditaires du tissu conjonctif qui se traduisent par une hypermobilité des articulations et une fragilité de la peau et de certains organes. Ses formes sévères peuvent comporter un risque vital.

Trois études (une revue systématique et deux revues non-systématiques) considèrent que l'examen de référence pour le diagnostic de tous les sous-types est un test génétique, sauf pour la forme hypermobile. Deux sous-types peuvent en outre être recherchés par analyse d'urine. Selon ces études, ce n'est que lorsque les tests génétiques ne donnent pas de résultats concluants que la ME peut se révéler utile afin d'étayer – sans le confirmer – le diagnostic. Les articles précisent également qu'en cas de suspicion de forme hypermobile, le diagnostic doit être clinique.



4.3.4. Myopathies et maladies neuromusculaires

Les données de l'INAMI et l'enquête menée auprès des laboratoires montrent que le diagnostic des myopathies est la quatrième utilisation clinique la plus courante de la ME en Belgique. Les myopathies sont un groupe hétérogène de maladies englobant à la fois des troubles génétiques héréditaires et des troubles acquis, survenant tant dans l'enfance que dans l'âge adulte. Elles provoquent généralement faiblesse musculaire, raideur, douleur ou spasmes. Les myopathies peuvent être classées en divers types selon leurs causes, notamment les myopathies inflammatoires, congénitales, mitochondriales ou métaboliques.

Notre recherche de données probantes sur les méthodes diagnostiques a été compliquée par le fait que ces maladies sont très nombreuses (plusieurs centaines de variantes) et rares. Aucune des trois guidelines que nous avons identifiées ne fournissait d'algorithme diagnostique ni de recommandations spécifiques pour la ME, et la qualité n'a pu être évaluée que pour une seule des trois. Compte tenu de ces limites, on retiendra ici que les **tests génétiques** sont devenus un élément essentiel du diagnostic de myopathie, et qu'ils sont souvent utilisés relativement tôt, ce qui permet de diminuer le recours aux biopsies musculaires invasives. Lorsqu'aucune anomalie génétique ne peut être identifiée, ou en cas de résultats incertains de la génétique, une biopsie musculaire est indiquée. La biopsie musculaire semble également essentielle pour confirmer le diagnostic en cas de suspicion de myosite ou de myopathies métaboliques et mitochondriales.

Les articles soulignent par ailleurs qu'il est important que les échantillons musculaires soient également disponibles pour être analysés par d'autres techniques d'investigation telles que IHC, Western blot, mesures enzymatiques, analyses génétiques, etc. À cet effet, il est important que ces examens soient réalisés dans des centres spécialisés.

^d Une estimation tenant compte d'un glissement démographique vers une population plus âgée mène à une augmentation similaire (66,7 %).

5. CONCLUSION

Cette étude a été réalisée à la demande de l'INAMI, qui a observé une augmentation significative des dépenses liées à l'utilisation de deux technologies de diagnostic, les marquages IHC et les examens par ME, au cours de la dernière décennie. Elle vise à identifier les principales indications de ces technologies et la pertinence de leur utilisation par rapport aux recommandations de la littérature internationale, afin de comprendre cette tendance à la hausse.

Un premier constat est que les données existantes sur l'utilisation de ces deux méthodes de diagnostic comportent de nombreuses lacunes (absence des indications et des résultats des tests dans l'Échantillon permanent (EPS), disponibilité uniquement pour l'année 2019 des rapports d'anatomopathologie contenant le détail des marquages IHC, enquête volontaire anonyme auprès des laboratoires et basée sur des auto-déclarations) et qu'il est donc malaisé d'en obtenir une image et une analyse claires.

Il serait donc important de combler d'abord ces lacunes afin **d'augmenter la transparence autour de l'utilisation de ces examens**, tout en évitant une trop grande complexité (technique et/ou administrative). Cela devrait permettre, dans un second temps, de prendre des mesures afin de mieux encadrer ce secteur où les variations semblent importantes.

5.1. Au sujet des marquages IHC

Globalement, l'utilisation des marquages IHC a **augmenté de 70% au cours des dix dernières années**^d. Cette croissance est observée pour tous les domaines médicaux étudiés. Le nombre de procédures de prélèvement ayant mené à (au moins) un marquage IHC, ainsi que le nombre moyen de marquages réalisés sur chaque prélèvement, ont tous deux augmenté.



L'absence d'enregistrement de l'indication pour laquelle le marquage est réalisé entretient un certain flou autour de leur utilisation, de même que l'absence de données relatives aux marquages IHC utilisés (un même marquage pouvant être utilisé dans différentes indications).

On retiendra par ailleurs que les principaux prescripteurs de marquages IHC sont les gastro-entérologues (suivis par les gynécologues, les dermatologues, les chirurgiens et les radiologues) mais que le choix final de la méthode de test à utiliser revient à l'anatomopathologiste.

Par rapport aux deux indications non-oncologiques que nous avons analysées en détail, trois points devraient retenir l'attention dans les années à venir :

Choix entre des méthodes d'examen invasives ou non invasives :

Les guidelines relatives au **diagnostic d'*H. pylori*** recommandent de donner la priorité aux méthodes de dépistage non invasives (UBT ou analyse des selles) dans la population adulte « jeune » (limite d'âge entre 45 et 60 ans selon les sources) lorsqu'il n'y a pas de signes d'alarme. Or notre analyse des données à notre disposition montre qu'environ 64 % des personnes chez qui une recherche d'*H. pylori* par IHC a été effectuée au cours de l'année 2019 ont subi un test invasif (gastroscopie), sur une population dont 41,6 % était âgée de 18 à 49 ans. Cette proportion semble importante, même s'il n'est pas possible de tirer de conclusions sur l'adéquation de ces examens en l'absence d'informations sur la présence ou non de signes d'alarme chez ces patients. Il serait donc nécessaire de maintenir une certaine attention sur ce segment de la population à l'avenir. Un point positif est que la proportion de gastroscopies chez des patients de moins de 50 ans semble diminuer légèrement au fil du temps (de 10 % entre 2012 et 2019, en excluant les années COVID).

En ce qui concerne le **diagnostic de la maladie coéliquaue**, toutes les guidelines recommandent d'effectuer d'abord un test sérologique chez les personnes symptomatiques ou à haut risque de cette maladie, et de ne réaliser une gastroscopie que lorsque le test sanguin s'avère positif. D'après la littérature, l'intérêt des marquages IHC pratiqués sur les biopsies prélevées à cette occasion est surtout démontré pour les résultats

équivoques ou pour les maladies coéliquaues réfractaires et leur classification.

Les données disponibles montrent que le nombre de tests sérologiques a augmenté entre 2012 et 2021, mais que seule une petite proportion de ces tests a été suivie d'une gastroscopie endéans les 3 mois. Il semble également y avoir une augmentation du nombre de gastroscopies à la suite des tests sérologiques. En moyenne, 76 % (2019) des gastroscopies mènent à (au moins) un marquage IHC. Comme les résultats de ces gastroscopies ou des marquages IHC ne sont pas disponibles, aucune estimation du nombre de patients diagnostiqués positifs n'a pu être réalisée au cours de la période d'étude.

La littérature relative à la maladie coéliquaue indique que cette affection est généralement sous-diagnostiquée et qu'il est probable que l'on assiste à une augmentation significative des tests de diagnostic dans les années à venir, ce qui en fait un domaine intéressant à prendre en compte à l'avenir pour l'utilisation des marquages IHC.

Tests d'éradication de *H. pylori*

Les guidelines relatives à la prise en charge de *H. pylori* spécifient que **l'éradication doit être confirmée au moyen d'un test UBT**, alors que plusieurs répondants à notre enquête indiquent avoir recours à un examen invasif avec biopsie et marquage IHC à cette fin. L'analyse de nos données montre également que le traitement d'*H. pylori* semble souvent suivi, dans les trois mois, par une gastroscopie, ce qui pourrait correspondre à des vérifications d'éradication inappropriées. Toutefois, en l'absence de données sur les indications et les résultats des examens effectués, il n'est pas possible de déterminer si c'est bien le cas, ou s'il s'agit de patients présentant d'autres indications de gastroscopie. Ce point mériterait également d'être exploré à l'avenir.



Utilisation systématique des marquages IHC, en particulier pour *H. pylori*

Notre revue de la littérature montre que les guidelines existantes pour *H. pylori* et pour la maladie coéliqua se focalisent généralement sur le choix d'effectuer ou non une gastroscopie, et qu'elles mentionnent rarement quel test doit être réalisé sur l'échantillon de tissu prélevé, ou qu'elles se contentent de présenter les options possibles. Lorsqu'elles précisent qu'il convient de réaliser un marquage IHC, elles soulignent que **cet examen n'est jamais systématiquement nécessaire**. Pour le diagnostic d'*H. pylori*, il doit être réservé aux résultats équivoques des examens histologiques classiques et dans le cas de la maladie coéliqua, sa valeur ajoutée se limite aux cas peu clairs et/ou soupçonnés d'être une atteinte réfractaire. Une seule exception a été identifiée : la publication du consensus belge de 2023 sur la prise en charge d'*H. pylori* qui recommande l'utilisation systématique des tests IHC.

Il est actuellement difficile de déterminer si ces recommandations sont suivies en pratique en raison du peu de données disponibles. Certains répondants à notre enquête ont indiqué avoir systématiquement recours à un marquage IHC pour le diagnostic d'*H. pylori* en raison de sa grande précision et par crainte de passer à côté de cas positifs. L'analyse des données administratives pour l'année 2019 montre qu'un marquage IHC a été réalisé sur 52,6 % de l'ensemble des gastroscopies effectuées cette année-là. Ceci tendrait à montrer que l'utilisation systématique n'est pas une généralité, même si, comme le montre notre analyse, les variations entre laboratoires peuvent être considérables.

Les experts interrogés ont souligné qu'une alternative au marquage IHC pour le dépistage d'*H. pylori* est la coloration Giemsa, mais que sa précision est plus faible et qu'il faut davantage de temps pour obtenir les résultats, ce qui explique la préférence pour l'utilisation du marquage IHC en pratique. De plus, la coloration Giemsa est moins intéressante d'un point de vue financier pour les laboratoires.

Concernant la qualité des guidelines relatives à *H. pylori* et à la maladie coéliqua que nous avons identifiées, il est important de souligner que les seules qui présentent une qualité élevée ou intermédiaire se focalisent sur le choix d'effectuer ou non une gastroscopie (méthode invasive ou non-

invasive). Les guidelines qui couvrent la question de recherche sur l'opportunité de réaliser des tests IHC sont de mauvaise qualité (selon l'outil AGREE).

5.2. Au sujet de la microscopie électronique

La microscopie électronique (ME) n'est pratiquée que dans quelques laboratoires en Belgique, et pour un nombre limité d'indications. Notre analyse de la littérature ne permet pas de conclure dans quelle mesure son utilisation actuelle est adéquate, en raison du très petit nombre d'articles sur ce sujet et du manque de données sur le (faible) nombre d'examens pratiqués dans les laboratoires belges.

- Les biopsies rénales sont de loin les prélèvements les plus fréquemment examinés, suivies par les biopsies de peau, de muqueuses ORL et de tissu musculaire. En ce qui concerne les **pathologies rénales**, la ME semble être un élément crucial du diagnostic de certaines atteintes, en particulier les glomérulopathies. Notre revue de la littérature n'a pas cependant pas pu couvrir tout le spectre des pathologies potentielles pouvant être explorées par des biopsies car il n'existe pas de liste complète des indications fondées sur des preuves pour la réalisation d'une biopsie rénale.
- En ce qui concerne le diagnostic des **pathologies (neuro)musculaires**, la ME semble avoir cédé le pas aux tests génétiques qui sont devenus l'élément essentiel du diagnostic de myopathie. Elle garde cependant un rôle central pour le diagnostic des myopathies métaboliques et mitochondriales et de la myosite, ainsi que lorsque la génétique donne des résultats incertains. L'importance de l'expertise des laboratoires pratiquant ces examens est également soulignée.
- En ce qui concerne le diagnostic des **pathologies ciliaires**, des guidelines de haute qualité considèrent que l'examen par ME fait partie intégrante du diagnostic de dyskinésie ciliaire primitive, bien qu'il ne s'agisse pas d'un examen de première ligne. Les données à notre disposition ne permettent pas de déterminer si l'utilisation actuelle de la ME pour le diagnostic de cette affection correspond bien à une



investigation de seconde ligne. Un audit sur le sujet serait nécessaire pour répondre à la question de la pertinence de son utilisation en Belgique. À noter que l'étude de la fonction ciliaire dans les muqueuses ORL est quasi exclusivement effectuée par un seul laboratoire.

- Dans le cas du diagnostic du **syndrome d'Ehlers-Danlos**, le nombre élevé de biopsies cutanées examinées par un seul laboratoire pose question. En effet, le diagnostic de ce syndrome rare repose sur des critères cliniques et des analyses génétiques ; la ME peut venir en appoint lorsque ces explorations ne donnent pas de diagnostic certain. Les nombreux examens de biopsie cutanée effectués par un seul laboratoire peuvent éventuellement correspondre à une centralisation des analyses pour tous les cas qui n'ont pas pu être diagnostiqués via une analyse génétique, mais il peut également s'agir d'une utilisation excessive.



■ RECOMMANDATIONS^e

À l'INAMI:

En ce qui concerne spécifiquement l'IHC:

Par rapport à l'enregistrement des données et à la nomenclature actuelle :

- Notre analyse met en évidence un manque de transparence dans l'utilisation des marquages IHC diagnostiques. Nous considérons qu'un enregistrement de nombreuses données supplémentaires, qui complèteraient celles qui sont déjà enregistrées afin de combler les lacunes existantes, serait trop complexe et tout aussi inadéquat pour déterminer l'utilisation appropriée des marquages IHC en Belgique. En effet, la liste des différents marquages qui peuvent être réalisés dans ce domaine est longue, certains peuvent être utilisés pour de multiples indications, différents marquages peuvent être effectués sur un même échantillon de tissu et les évolutions dans ce domaine sont rapides.
- Néanmoins, l'enregistrement dans la facturation des marquages spécifiques utilisés et des sites corporels sur lesquels les biopsies ont été prélevées devrait être encouragé pour faciliter un suivi de leur utilisation (p. ex. évolutions dans le temps). Ces données sont déjà disponibles dans la plupart des laboratoires via leurs systèmes logiciels actuels. Un lien entre ces variables et les données de facturation devrait être facilité afin de mettre ces informations à la disposition de l'INAMI.
 - L'automatisation de cet enregistrement devrait être encouragée afin d'éviter d'ajouter de la complexité supplémentaire dans ce domaine.
- Les règles d'application des marquages IHC telles que décrites actuellement dans la nomenclature sont difficiles à interpréter et pourraient bénéficier de quelques adaptations. Sur base de notre étude, on peut citer par exemple :
 - Donner une définition claire de ce qu'est le « prélèvement » (ex. groupe de biopsies ou un seul échantillon de tissu).
 - Clarifier s'il y a la possibilité pour un même antigène d'être remboursé plus d'une fois par « prélèvement ».

^e Le KCE reste seul responsable des recommandations.

**Par rapport à l'adéquation de l'utilisation des tests IHC diagnostiques et de la ME :**

- L'analyse des bases de données administratives sur l'utilisation des marquages IHC diagnostiques et de la microscopie électronique ne permet pas d'évaluer l'adéquation de l'utilisation (ou les déviations par rapport aux bonnes pratiques). Un audit des parcours diagnostiques pour les indications IHC et ME les plus courantes pourrait être réalisé à cette fin (p. ex. par l'Unité Audit Hopitaux de l'INAMI).
- Compte tenu des résultats de notre étude, les audits devraient être précédés par l'élaboration de guidelines de haute qualité (*voir recommandations aux experts des domaines concernés*).
- Sur base des résultats de l'audit, la pertinence et la faisabilité de l'ajout de nouveaux indicateurs de « déviation manifeste des bonnes pratiques médicales » pourrait être examinée, (p. ex. l'utilisation de la gastroscopie sans test sérologique positif préalable pour diagnostiquer la maladie cœliaque).
- Les indications/utilisations dans les cas où l'IHC n'est pas remboursée (environ 13%) devraient être étudiées en détail afin d'évaluer les causes possibles et de déterminer s'il ne conviendrait pas d'envisager la création de nouveaux codes permettant un plus grand nombre de tests dans certaines indications et circonstances spécifiques.
- L'introduction d'un forfait pour les diagnostics d'indication fréquente (p. ex. une étude pilote avec *H. pylori* ?), indépendamment des méthodes de test utilisées, pourrait être envisagée.
 - Il n'entraîne toutefois pas dans le cadre de cette recherche de procéder à une évaluation des coûts ; par conséquent, il serait nécessaire de réaliser un calcul détaillé des coûts afin d'établir un montant forfaitaire équitable. Les différentes sociétés scientifiques d'experts devraient être impliqués dans les discussions.

Aux experts des domaines concernés :

- Afin de rendre plus homogène l'utilisation de l'IHC et la ME en Belgique, il convient d'élaborer des guidelines de haute qualité dans les domaines médicaux couramment concernés où celles-ci manquent actuellement. Sur base de notre étude, nous recommandons de se concentrer sur les domaines suivants :
 - L'utilisation de l'IHC dans les deux indications qui ont fait l'objet de nos analyses approfondies (c.-à-d. *H. pylori* et la maladie cœliaque).
 - L'utilisation de la ME pour le diagnostic du syndrome d'Ehlers-Danlos.



- Ces guidelines devraient préciser autant que possible dans quelles circonstances et dans quels cas l'utilisation de l'IHC et de la ME apporte une valeur ajoutée par rapport aux méthodes d'analyse alternatives.
 - Tout le parcours diagnostique devrait être considéré dans les guidelines (p. ex. pour *H. pylori*, cela impliquerait d'inclure des recommandations sur les indications des gastroscopies, sur les cas et situations où l'IHC devrait être utilisée plutôt que des méthodes histochimiques, ainsi que sur les méthodes les plus appropriées pour le contrôle de l'éradication).
- Des groupes de travail composés d'experts et de représentants des patients, devraient être mis en place.
- En ce qui concerne *H. pylori* en particulier, le rapport de consensus belge pourrait servir de point de départ aux discussions et devrait être révisé pour devenir une guideline clinique de haute qualité, en suivant des méthodes appropriées, validées au niveau international.
- Des campagnes de sensibilisation et de dissémination des guidelines devraient être envisagées pour promouvoir leur consultation et leur utilisation dans les domaines médicaux clés pour lesquels elles sont élaborées.

À l'INAMI:

En ce qui concerne spécifiquement la microscopie électronique :

- Pour certaines indications (p. ex. pathologies glomérulaires, dyskinésie ciliaire primitive), l'inclusion de la ME dans le parcours diagnostique (même si pas forcément en première ligne) est étayé par un certain nombre (quoique limité) de données probantes identifiées dans notre analyse. Sur cette base, il n'est pas recommandé de modifier le remboursement actuel.
- Cependant, pour le diagnostic du syndrome d'Ehlers-Danlos, des preuves (limitées) identifiées dans notre analyse semblent plutôt soutenir l'utilisation de tests génétiques en tant qu'examen de référence. Dans ces cas, il est conseillé de suivre attentivement la littérature et de remettre régulièrement en question le remboursement.



COLOPHON

Titre :	Utilisation des marquages immunohistochimiques et de la microscopie électronique en Belgique – Synthèse
Auteurs :	Lorena San Miguel (KCE), Christophe de Meester (KCE), Elena Costa (KCE), Claudia Schönborn (KCE)
Facilitateur de projet :	Els Van Bruystegem (KCE)
Spécialiste de l'information :	Nicolas Fairon (KCE)
Extraction, transformation and chargement des données (ETL) :	Cécile Camberlin (KCE)
Rédaction de la synthèse :	Karin Rondia
Relecture :	Sophie Gerkens (KCE), Vicky Jespers (KCE), Bénédicte Vos (KCE)
Experts externes et stakeholders :	Marc Bossens (RIZIV – INAMI - Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering – Institut national d'assurance maladie-invalidité), Romaric Croes (Belgian Society of Pathology), Olivier Delhove (SYNLAB Belgium), Annemie Dereymaeker (RIZIV – INAMI), Christine Galant (Cliniques universitaires Saint-Luc), Krista Goorts (RIZIV – INAMI), Martin Lammens (UZA - Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain), Francesco Puleo (CHIREC Site Delta), Roberto Salgado (ZNA - Ziekenhuis Netwerk Antwerpen, GZA - Gasthuis Zusters Antwerpen ziekenhuis), Stefan Teughels (Domus Medica), Philippe Volcke (RIZIV – INAMI)
Validateurs externes :	Gianmarco Contino (University of Birmingham, Royaume-Uni), Edwin Heeregrave (Zorginstituut Nederland, les Pays-Bas), Pascale Quatresooz (Centre Hospitalier Universitaire de Liège)
Remerciements :	Nous tenons à remercier Joris Arts (Sint-Lucas VZW), Pamela Baldin (UCL, hôpital St Luc), Elettra Bianchi (CHU Liège), Amélie Dendooven (UZ Gent), Devriese Stephan (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Valérie Lindecker (HAS - Haute Autorité de Santé, France), Sien Ombelet (KCE), Célia Primus-de Jong (KCE) pour leur contribution à l'étude, ainsi que tous les participants à nos enquêtes en ligne.
Intérêts déclarés KCE :	Le KCE est une institution fédérale financée par l'INAMI, par le Service public fédéral Santé, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, et par le Service public fédéral Sécurité sociale. La mission du KCE est de conseiller les décideurs politiques sur les décisions relatives aux soins de santé et à l'assurance maladie sur la base de recherches scientifiques et objectives. Il doit identifier et mettre en lumière les meilleures solutions possibles, dans le cadre d'un système de soins de santé accessible et de qualité, en tenant compte de la demande croissante et des contraintes budgétaires. Le KCE n'a aucun intérêt dans les entreprises (commerciales ou non commerciales, c'est-à-dire les hôpitaux et les universités), les associations (par exemple les associations professionnelles, les syndicats), les individus ou les



organisations (par exemple les groupes de pression) qui pourraient être affectés positivement ou négativement (financièrement ou de toute autre manière) par la mise en œuvre des recommandations. Tous les experts ayant participé à la rédaction du rapport ou au processus d'examen par les pairs ont rempli un formulaire de déclaration d'intérêts. Les informations relatives aux conflits d'intérêts potentiels sont publiées dans le colophon du présent rapport. Tous les membres de l'équipe d'experts du KCE remplissent des déclarations d'intérêts annuelles et de plus amples détails à ce sujet sont disponibles sur demande.

Intérêts déclarés externes :

Tous les experts et stakeholders consultés pour ce rapport ont été sélectionnés en raison de leur implication dans le domaine Utilisation des marquages immunohistochimiques et de la microscopie électronique en Belgique . A ce titre, il est possible que chacun d'eux présente, jusqu'à un certain point, un inévitable conflit d'intérêt.

Layout :

Joyce Grijseels

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Numéro de projet :

2021-01-HTA

Date de publication :

30 mai 2024, 2nd print : 26/08/2024

Domaine :

Health Technology Assessment (HTA)

MeSH :

Immunohistochemistry ; Microscopy, Electron ; Diagnosis ; Helicobacter pylori ; Celiac Disease

Classification NLM :

QY 250

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépôt légal :

D/2024/10.273/32



ISSN :

2466-6440

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.



Comment citer ce rapport ?

San Miguel L, de Meester C, Costa E, Schönborn C. Utilisation des marquages immunohistochimiques et de la microscopie électronique en Belgique – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2024. KCE Reports 384Bs. DOI :<https://doi.org/10.57598/R384BS> .

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé