

Diagnostic de cirrhose

MODULE 3

Jean-Claude TRINCHET, Véronique GRANDO-LEMAIRE

Hépatogastroentérologie, Hôpital Jean Verdier (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) et UPRES EA 3409 (UFR SMBH, Université Paris 13), F-93143 Bondy Cedex.

TABLE DES MATIÈRES

LA PONCTION-BIOPSIE HÉPATIQUE, MÉTHODE DIAGNOSTIQUE DE RÉFÉRENCE ?

MÉTHODES DIAGNOSTIQUES NON INVASIVES

- Marqueurs sanguins
- Imagerie
- Endoscopie

QUELLE DÉMARCHÉ DIAGNOSTIQUE CHOISIR EN PRATIQUE ?

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

CONTENTS

Diagnosis of cirrhosis

Jean-Claude TRINCHET, Véronique GRANDO-LEMAIRE
(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D121-D128)

IS LIVER BIOPSY AN ACCURATE GOLD STANDARD?

NON INVASIVE METHODS

- Blood markers
- Imaging
- Endoscopy

DIAGNOSIS OF CIRRHOSIS: PRACTICAL MANAGEMENT

CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

Les principales complications des maladies chroniques du foie surviennent presque exclusivement au stade de cirrhose [1, 2]. Chez les malades atteints de cirrhose non compliquée (dite « compensée »), les incidences annuelles de survenue de la décompensation (principalement ascite ou hémorragie digestive) et du carcinome hépatocellulaire (CHC) sont respectivement de l'ordre de 4 % et 3 % ; l'incidence annuelle de décès est d'environ 3 % [1, 2]. Après la survenue d'une première décompensation, l'incidence annuelle de décès est fortement augmentée, proche de 10 % en l'absence de transplantation hépatique [1, 2]. Lorsqu'un CHC est diagnostiqué au stade de tumeur volumineuse et/ou symptomatique, la mise en œuvre d'un traitement à visée curative est souvent impossible et la survie médiane est alors de l'ordre de quelques mois [3].

Depuis environ 20 ans, de nombreux progrès ont été effectués dans la prévention de ces complications. Le premier progrès a concerné la prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes, fondée sur leur dépistage périodique chez les malades atteints de cirrhose, et sur les traitements par bêta-bloquants ou ligature endoscopique. L'efficacité de ces mesures, en terme de prévention des hémorragies digestives et de diminution de mortalité, est maintenant démontrée, au moins chez les malades à haut risque d'hémorragie [4]. Le dépistage échographique périodique du CHC dans le but de mettre en œuvre un traitement curatif précoce des petites tumeurs, est actuellement largement réalisé en routine [5], même si son efficacité clinique n'est pas encore démontrée [6]. Enfin, en cas de cirrhose compensée, beaucoup d'arguments suggèrent qu'un traitement efficace de la cause de la maladie chronique du foie (arrêt de l'alcool, traitement antiviral, etc...) réduit fortement l'incidence des complications [7-9].

Il est donc essentiel de faire le diagnostic de cirrhose avant la survenue des complications afin de mettre en œuvre ces mesures préventives. Il existe néanmoins deux difficultés. La première est liée au caractère généralement asymptomatique ou peu symptomatique de la cirrhose qui est alors découverte dans le cadre du

bilan d'un alcoolisme chronique ou de la positivité d'une sérologie virale B ou C, ou bien en présence de signes cliniques ou biologiques évocateurs (par exemple, foie ferme, splénomégalie, ou thrombopénie). La seconde difficulté résulte du fait que le diagnostic de cirrhose repose actuellement sur la ponction-biopsie hépatique (PBH), examen « invasif » et d'acceptabilité limitée par les malades. Par conséquent, depuis plus d'une décennie, la recherche de méthodes alternatives à la PBH, permettant de faire le diagnostic de cirrhose de façon simple et « non invasive », est une voie de recherche importante [10, 11]. Ce texte fait le point sur les méthodes diagnostiques de la cirrhose compensée utilisables en 2003, et notamment la place des méthodes non invasives.

La ponction-biopsie hépatique, méthode diagnostique de référence ?

La cirrhose est le stade évolutif ultime commun à la plupart des maladies chroniques du foie, quelle qu'en soit la cause. Il s'agit d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits « de régénération » [12]. Le diagnostic de cirrhose repose sur la visualisation de ces anomalies morphologiques : aspect micro ou macronodulaire du foie au plan macroscopique, fibrose annulaire isolant des nodules d'hépatocytes au plan microscopique [13]. Ces modifications morphologiques s'associent à de profondes perturbations de la circulation intra-hépatique responsables de la survenue d'une hypertension portale, à des modifications fonctionnelles des hépatocytes favorisant l'insuffisance hépatocellulaire, et à des altérations précancéreuses qui favorisent la survenue du carcinome hépatocellulaire.

La PBH est considérée comme l'examen de référence pour faire le diagnostic de cirrhose. Il est presque toujours possible de la réaliser : en cas de contre-indication à la voie transpariétale

(notamment une thrombopénie en cas de cirrhose compensée), elle peut être faite par voie transjugulaire [13]. Lorsque l'examen histologique du fragment prélevé montre l'aspect caractéristique de la cirrhose, le diagnostic est certain. Outre cette excellente spécificité, proche de 100 %, la concordance intra- et inter-observateur est également très bonne [14-16]. En cas d'hépatite chronique virale, plusieurs scores semi-quantitatifs ont été proposés pour évaluer les lésions histologiques [17]. À titre d'exemple, la cirrhose correspond au stade F4 de la classification Métavir, très utilisée en France [15].

Néanmoins, la PBH ne permet pas d'identifier tous les cas de cirrhose avérée. Ces faux négatifs de la méthode sont liés à la répartition hétérogène de la fibrose dans le parenchyme hépatique et à la taille variable des nodules hépatocytaires de régénération. Il en résulte d'importantes fluctuations d'échantillonnage car un prélèvement biopsique de 2 cm de longueur représente moins de 1/50 000^e de la masse hépatique totale [13, 18]. La longueur du prélèvement biopsique est un paramètre majeur influençant la performance diagnostique. Si le prélèvement hépatique est de trop petite taille (moins de 1,5 cm) [13, 19], l'aspect histologique caractéristique de la cirrhose peut ne pas être visualisé. Ce risque de faux négatif est plus important en cas de prélèvement obtenu par voie transjugulaire et en cas de cirrhose macronodulaire. L'expérience de l'anatomopathologiste est alors un élément important, car le diagnostic peut être suspecté du fait de la fragmentation du prélèvement ou de la désorganisation des travées hépatocytaires. Ainsi, le diagnostic de cirrhose établi par un anatomopathologiste non spécialisé et celui établi après relecture des lames histologiques dans un centre de référence était discordant dans 11 cas sur 125 (par défaut dans 6 cas et par excès dans 5 cas) [20].

On admet que 10 à 30 % des cas de cirrhose ne sont ainsi pas diagnostiqués par la PBH [10, 11, 13]. Certaines études utilisant conjointement la PBH et une méthode permettant de visualiser macroscopiquement la surface nodulaire du foie ont trouvé des pourcentages de faux négatifs encore plus élevés. Dans l'étude de Wietzke-Braun et al. [21], parmi les 21 malades considérés comme ayant une cirrhose du fait de l'aspect du foie lors d'une laparoscopie, seuls 8 (38,1 %) avaient l'aspect histologique caractéristique lors de l'examen du fragment biopsique prélevé simultanément. Dans l'étude de Gaiani et al. [22], un diagnostic échographique de cirrhose était établi chez 76 malades, mais histologiquement confirmé chez seulement 44 d'entre eux ; dans 29 des 32 cas non confirmés par l'histologie, le fragment biopsique était petit et fragmenté et montrait la présence d'une fibrose et d'un trouble architectural. Enfin, des signes cliniques et biologiques de cirrhose se développaient avec une incidence comparable dans les 6 mois suivant la PBH, que la cirrhose ait été confirmée histologiquement ou non.

Le développement de la cirrhose n'est pas homogène dans le parenchyme hépatique, ce qui accentue les difficultés d'interprétation de l'histologie : alors que certains territoires sont déjà cirrhotiques, d'autres n'ont pas encore l'aspect nodulaire caractéristique. Dans l'étude de Regev et al. [16], 124 malades atteints d'hépatite chronique C ont eu simultanément deux PBH, l'une sur le lobe droit, l'autre sur le lobe gauche : chez 18 malades (14,5 %), l'un des prélèvements montrait une cirrhose alors que l'autre montrait une fibrose mutilante (Métavir F3).

Enfin, la PBH est un examen invasif. Après PBH transpariétale, des douleurs d'intensité variable surviennent dans 25 % des cas. Les complications graves et la mortalité (principalement dues aux accidents hémorragiques) ont une prévalence de l'ordre de 0,1 % et 0,01 % respectivement [23]. De plus, la PBH nécessite une hospitalisation, même si le développement des procédures ambulatoires en simplifie la réalisation [13]. Du fait de ces contraintes et de ces risques, l'acceptabilité de la PBH est médiocre. Dans une enquête récente effectuée en Auvergne,

59 % des malades atteints d'hépatite chronique C et 22 % de leurs médecins généralistes ne souhaitaient pas faire de PBH [24].

Au total, si la PBH possède une excellente spécificité pour le diagnostic de cirrhose, sa sensibilité et son acceptabilité sont insuffisantes pour qu'elle soit la méthode de référence idéale.

Méthodes diagnostiques non invasives

Du fait des limites de la PBH, des méthodes alternatives ont été proposées pour établir le diagnostic de cirrhose [10]. Ces méthodes, dont le but principal est de diminuer les indications de la PBH, sont dites « non invasives » (ou non vulnérantes) car elles font appel à des examens de réalisation simple et dépourvus de complications. L'évaluation de ces méthodes repose sur l'établissement d'indices diagnostiques, notamment la sensibilité, la spécificité, et les valeurs prédictives positive et négative [25].

Ces deux derniers paramètres dépendent de la prévalence de la cirrhose dans la population étudiée.

Marqueurs sanguins

De très nombreux marqueurs sanguins ont été évalués. Certains, également proposés pour quantifier la fibrose hépatique de façon non invasive, sont couramment dénommés « marqueurs de fibrose » [10, 11, 26, 27]. En cas d'hépatite chronique virale notamment, la valeur diagnostique de ces marqueurs a été souvent étudiée en regroupant les stades de cirrhose (Métavir F4) et de fibrose mutilante (Métavir F3) sous le terme de « fibrose sévère ».

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES USUELS

La plupart des paramètres biologiques usuels, dont la réalisation fait partie intégrante de l'évaluation d'un sujet suspect de maladie chronique du foie, ont été testés. Seuls les transaminases, la numération des plaquettes, et le taux de prothrombine ont été évalués dans un nombre suffisant d'études pour pouvoir tirer des conclusions.

En cas d'hépatite chronique virale, la valeur de l'ALAT sérique est habituellement supérieure à celle de l'ASAT ; au stade de cirrhose, le rapport ASAT/ALAT s'inverse et devient supérieur à 1. Plusieurs études ont souligné la forte spécificité (80 à 100 %) d'un rapport ASAT/ALAT > 1 pour le diagnostic de cirrhose [28-32] ; la sensibilité de ce signe restait cependant habituellement médiocre. De plus, ce signe ne peut pas être utilisé en cas de maladie alcoolique du foie du fait de l'augmentation habituellement prédominante de l'ASAT sérique dans cette situation, même lorsque les lésions histologiques sont minimes.

La présence d'une thrombopénie (secondaire à l'hypersplénisme), habituellement inférieure à 150 000/mm³, possède également une bonne spécificité pour le diagnostic de cirrhose mais sa sensibilité reste médiocre [30, 33-36]. De plus, ce signe peut être présent en l'absence de cirrhose, par exemple en cas de thrombopénie auto-immune liée au VHC ou d'effet toxique direct de l'alcool.

L'intérêt diagnostique de la diminution du taux de prothrombine a été souligné dans plusieurs études récentes. Ce paramètre permettait de diagnostiquer la cirrhose avec un degré de probabilité de 95 % pour une valeur inférieure à 70 % dans un groupe de 243 malades atteints d'hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou virale [37]. Une performance diagnostique similaire était également observée chez des sujets atteints de maladie alcoolique du foie [38]. De plus, la reproductibilité de la

Tableau I. – Principaux scores non invasifs utilisant des marqueurs sanguins proposés pour le diagnostic de cirrhose.*Main non invasive scores using blood markers for diagnosis of cirrhosis.*

Auteurs, année (réf.)	Cause de l'hépatopathie	n	Cirrhose (%)	Score diagnostique	Indices diagnostiques	Validation du score (réf.)
Poynard et al., 1991 [44]	Alcool	333	21	Score associant apolipoprotéine A1, TP, et GGT > 9	VPP 86 %, VPN 100 %, PD 66 %	Interne, autres études [38, 45]
Bonacini et al., 1997 [33]	VHC	79	35 ^b	Score associant ASAT/ALAT, plaquettes, et TP > 7	Se 46 %, Spé 98 % ^a	Autre étude [46]
Guyader et al., 1998 [58]	Hémochromatose	197	26	Hépatomégalie, ASAT > N, et ferritine > 1 000 µg/L	VPN 100 %, PD 93 % ^a	Interne
Saaddeh et al., 2001 [46]	VHC	111	31	Score associant ASAT/ALAT, plaquettes, et TP > 7	Se 15 %, Spé 100 %	Autre étude [33]
Imbert-Bismut et al., 2001 [47]	VHC	339	12	Score associant apolipoprotéine A1, haptoglobine, alpha2-macroglobuline, GGT, et bilirubine > 0,80	VPP > 85 %, VPN > 90 % ^a	Interne, autres études [49, 53]
Pohl et al., 2001 [28]	VHC	211	26 ^b	ASAT/ALAT > 1 et plaquettes < 150 000/mm ³	Se 42 %, Spé 99 %, VPP 93 %, VPN 85 % ^a	—
Beaton et al., 2002 [48]	Hémochromatose	193	14	Plaquettes < 200 000/mm ³ , ASAT > N, et ferritine > 1 000 µg/L	VPP 77 %	Interne
Luo et al., 2002 [30]	VHC	111	21	Globulines/albumine > 1 et plaquettes < 140 000/mm ³ Globulines/albumine > 1 et ASAT/ALAT > 1	Se 39 %, Spé 100 %, VPP 100 %, VPN 86 % Se 22 %, Spé 100 %, VPP 100 %, VPN 86 %	—
Kaul et al., 2002 [34]	VHC	264	33	Sexe masculin, angiomes stellaires, ASAT > N, et plaquettes < 140 000/mm ³	VPP 99,8 %	Interne

VHC : virus de l'hépatite C. TP : taux de prothrombine. GGT : gamma-glutamyltransférase. Se : sensibilité. Spé : spécificité. VPP : valeur prédictive positive. VPN : valeur prédictive négative. PD : performance diagnostique (pourcentage de malades bien classés). a Diagnostic de cirrhose ou de fibrose sévère. b Cirrhose ou fibrose sévère.

mesure du taux de prothrombine testée entre 34 laboratoires différents paraissait satisfaisante [39].

MARQUEURS D'ORIGINE MATRICIELLE

La mise au point de marqueurs dérivés des molécules directement impliquées dans le métabolisme de la matrice extracellulaire, et donc dans le développement de la fibrose hépatique, paraissait particulièrement séduisante. De nombreux dosages ont donc été développés, concernant notamment le collagène de type I, le propeptide N-terminal du collagène de type III, le collagène de type IV, la laminine, l'acide hyaluronique, des métalloprotéinases et leurs inhibiteurs tissulaires, mais aussi des cytokines comme le transforming growth factor-beta-1 [27]. L'évaluation de ces marqueurs pour le diagnostic de cirrhose a cependant été globalement décevante, compte tenu de leurs performances insuffisantes [10, 40].

L'acide hyaluronique est le seul marqueur ayant une performance diagnostique potentiellement intéressante. Il s'agit d'un glycosaminoglycane dont la concentration sérique s'élève en cas de cirrhose du fait d'une production accrue par les cellules étoilées du foie et d'une clairance diminuée par les cellules endothéliales des sinusoides hépatiques [41]. Dans deux études, réalisées chez des malades atteints d'hépatopathie d'origine alcoolique ou virale [37] et d'hépatite chronique C [42], une concentration sérique d'acide hyaluronique < 60 µg/L avait une valeur prédictive négative de cirrhose supérieure à 90 % ; par contre, la valeur prédictive positive était très nettement inférieure, 42 % dans l'étude de McHutchison et al. [42]. L'augmentation du seuil de concentration à 100 et 300 µg/L augmentait la spécificité, mais diminuait fortement la sensibilité [43]. Dans deux études [37, 38], la performance diagnostique de l'acide hyaluronique n'était pas différente de celle du taux de prothrombine, alors que son dosage est plus complexe et plus onéreux [26]. De plus, la concentration sérique d'acide hyaluronique est modifiée en cas d'hépatite alcoolique, d'insuffisance rénale ou de certaines affections extra-hépatiques fibrosantes [39].

SCORES COMPOSITES

Aucun marqueur ne possédant une valeur diagnostique suffisante pour le diagnostic individuel de cirrhose, ils ont été combinés afin de bâtir des scores diagnostiques plus performants.

L'un des premiers scores proposés était l'index PGA, qui associait le taux de prothrombine, la gamma-glutamyltransférase et l'apolipoprotéine A1 [44]. Cet index a été validé dans une population de malades alcooliques, mais sa performance paraît actuellement dépassée [10, 38, 45]. D'autres scores ont été développés plus récemment, le plus souvent chez des malades atteints d'hépatite chronique C [28, 30, 34, 44, 46-48] (tableau I). Le Fibrotest® a été le mieux évalué. Il combine cinq variables biologiques (apolipoprotéine A1, haptoglobine, alpha 2-macroglobuline, bilirubine, gamma-glutamyltransférase) selon un algorithme non publié [47]. Le résultat, ajusté sur l'âge et le sexe, est un score quantitatif qui équivaut dans sa présentation au score histologique Métavir. Ce score est surtout destiné à identifier la fibrose significative (Métavir ≥ F2) en cas d'hépatite chronique virale et n'a donc pas été construit spécifiquement pour le diagnostic de cirrhose. Chez des malades atteints d'hépatite chronique C, il avait des valeurs prédictives positive et négative supérieures à 85 % pour la détection de la fibrose sévère (Métavir F3 ou F4) [47]. L'addition de données historiques concernant le malade, connues pour leur valeur prédictive de la progression de la fibrose (âge, sexe, consommation d'alcool, durée d'infection), n'augmentait pas la valeur diagnostique du score [49]. Ce score a été récemment validé chez des malades atteints d'hépatite chronique B [50] et coinfectés par le VHC et le virus de l'immunodéficience humaine [51]. La reproductibilité inter-laboratoires du dosage des paramètres biologiques composant le score semblait satisfaisante [52]. Ce score doit néanmoins être validé spécifiquement pour le diagnostic de cirrhose et par des équipes indépendantes de ses concepteurs. Une étude australienne récente a mis en évidence une valeur diagnostique du Fibrotest® inférieure à celle de l'étude initiale [53].

D'autres scores combinant de façon variée les marqueurs sanguins usuels les plus performants (transaminases, plaquettes et taux de prothrombine) avec d'autres variables usuelles cliniques ou biologiques simples (âge, sexe, angiomes stellaires, rapport globulines/albumine) ont été également proposés [28, 30, 33-35, 46] (tableau I). Ils sont dans l'ensemble très spécifiques pour le diagnostic de cirrhose. Cependant, leur sensibilité est médiocre, reflétant probablement le caractère tardif des perturbations des variables qui les constituent dans l'histoire naturelle de la cirrhose. Le score de Forns et al. [54], associant quatre paramètres (âge, gamma-glutamyltransférase, cholestérol, plaquettes), permettait d'exclure l'existence d'une fibrose significative avec une valeur prédictive négative de 96 % chez des malades atteints d'hépatite chronique C. Néanmoins, la performance diagnostique de ce score était inférieure à celle de l'étude initiale [55] et à celle du Fibrotest® [56] dans deux études indépendantes.

Enfin, plusieurs études ont concerné la mise au point de scores non invasifs permettant de diminuer les indications de la PBH chez les malades atteints d'hémochromatose génétique [48, 57, 58] (tableau I). Ces travaux concordants ont identifié une valeur seuil de ferritinémie (1 000 µg/L) au dessous de laquelle la probabilité qu'il existe une fibrose extensive ou une cirrhose était très faible [57]. La valeur diagnostique de ce marqueur était encore améliorée s'il était associé à un taux normal de plaquettes et à l'absence d'hépatomégalie [58] ou à une ASAT sérique normale [48]. Néanmoins, la sensibilité de ces scores pour identifier spécifiquement les malades atteints de cirrhose restait relativement médiocre, la PBH restait recommandée dans les cas où la présence d'une fibrose sévère ne pouvait pas être éliminée.

CHAMP D'APPLICATION DES SCORES EN 2003

L'intérêt clinique des marqueurs sanguins et des scores qui en dérivent pour le diagnostic individuel de cirrhose reste encore incertain, aucun d'entre eux ne possédant d'avantage décisif sur les autres. Le principal point faible des scores concerne le caractère habituellement très limité de leur validation. Les bonnes performances diagnostiques mises en exergue dans la plupart des études ne sont pas surprenantes dans la mesure où la combinaison de variables proposée était établie à partir de la population sur laquelle elle était ensuite testée. Quelques scores ont cependant été validés dans un second groupe de malades, généralement par l'équipe conceptrice [34, 35, 47, 48, 58], rarement par des équipes indépendantes [46, 53]. Il est indispensable que ces scores soient validés dans des populations de malades différents en terme de prévalence de la cirrhose (ce facteur influençant les valeurs prédictives), et par des équipes

indépendantes de leurs concepteurs. Leurs champs d'application restent à définir avec précision, notamment en terme d'étiologie et d'indications (dépistage de la cirrhose, suivi de la progression ou de la régression de la fibrose). La reproductibilité des dosages sanguins entre différents laboratoires doit également être précisée [37, 52]. Les facteurs extra-hépatiques susceptibles de modifier les concentrations sanguines des marqueurs (insuffisance rénale, pathologies fibrosantes variées, etc.) doivent également être caractérisés avant de pouvoir proposer l'utilisation de ces scores en routine. Enfin, il faut souligner que les performances diagnostiques de ces tests ont été habituellement comparées avec celles de la PBH, méthode de référence pour le diagnostic de cirrhose dont on a vu les limites [11, 41, 59].

Imagerie

De nombreuses études ont évalué l'intérêt diagnostique des anomalies morphologiques et hémodynamiques liées à la cirrhose identifiées par l'échographie-doppler [10]. Les principaux signes étudiés étaient le caractère nodulaire de la surface du foie, l'hypertrophie du lobe caudé, l'augmentation de taille de la rate, l'augmentation du calibre de la veine porte, le ralentissement de la vitesse du flux portal, l'absence de variation respiratoire du calibre de la veine splénique ou mésentérique, et l'index de pulsativité de l'artère hépatique [60-64]. Dans l'étude de Cioni et al. [61], un score associant la vitesse du flux portal, la taille de la rate et la numération plaquettaire avait des valeurs prédictives positive et négative et une performance diagnostique supérieures à 95 % pour le diagnostic de cirrhose. Les résultats des études les plus récentes sont rapportés dans le tableau II [22, 60, 62-64]. La spécificité des signes pour le diagnostic de cirrhose est dans l'ensemble élevée, supérieure à 80 %. Par contre, leur sensibilité est globalement médiocre, ce qui reflète probablement la survenue tardive de ces anomalies chez les malades atteints de cirrhose. Leur absence lors de l'échographie-doppler ne permet donc pas d'exclure l'existence d'une cirrhose. Dans l'étude récente de Colli et al. [62], effectuée chez 300 malades avec une méthodologie adaptée, la constatation d'une surface nodulaire du foie avait une spécificité de 95 % pour la détection d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose ; néanmoins, la sensibilité de ce signe était faible puisqu'il n'était pas observé chez 46 % des malades ayant une fibrose sévère ou une cirrhose ; l'adjonction de l'hypertrophie du lobe caudé et des modifications du flux portal n'améliorait pas significativement la performance diagnostique. Le caractère nodulaire de la surface du foie paraît actuellement le signe le plus spécifique de la présence d'une cirrhose [60, 62]. Sa reproductibilité inter et intra-observateur

Tableau II. – Valeur de l'échographie-doppler pour le diagnostic de cirrhose.

Value of ultrasonography and doppler for diagnosis of cirrhosis.

Auteurs, année (réf.)	n	Cirrhose (%)	Variables	Se (%)	Spé (%)	VPP (%)	VPN (%)	PD (%)
Gaiani et al., 1997 [22]	199	22	Surface nodulaire hépatique et vitesse du flux portal	82,2	79,9	54,4	93,9	80,4
Iwao et al., 1997 [63] ^a	149	51	Rapport vitesse du flux portal/index de pulsativité de l'artère hépatique	97	93	—	—	—
Aubé et al., 1999 [60]	243	48	Taille de la rate et vitesse du flux portal Vitesse moyenne du flux portal	—	—	—	—	82 62
Simonovsky et al., 1999 [64]	91	49	Surface nodulaire hépatique	91,1	93,5	93,2	91,5	—
Colli et al., 2003 [62] ^b	300	36 ^c	Surface nodulaire hépatique Hypertrophie du lobe caudé Flux sanguin sus-hépatique modifié Présence d'au moins l'un des 3 signes Présence des 3 signes	54 41 57 73 21	95 91 76 65 98	86 72 57 54 88	— — — — —	— — — — —

Se : sensibilité. Sp : spécificité. VPP : valeur prédictive positive. VPN : valeur prédictive négative. PD : performance diagnostique. a Etude cas-témoins. b Diagnostic de cirrhose ou de fibrose sévère. c Cirrhose ou fibrose sévère.

semble satisfaisante, dès lors que l'examen est effectué par un opérateur expérimenté [62]. Cependant, la valeur de ce signe pour faire le diagnostic de cirrhose lors d'un examen de routine dans des populations de malades non sélectionnés est inconnue. Il existe en effet une variabilité notable inter-équipement et inter-observateur [65] ; cette dernière pourrait être améliorée par la réalisation de programmes de formation spécifiques [65].

L'utilisation d'un produit de contraste vasculaire lors de l'échographie pourrait augmenter la sensibilité diagnostique. En particulier, la diminution du temps de transit du produit de contraste (délai séparant l'injection intraveineuse du produit de son passage dans les veines sus-hépatiques) serait un paramètre intéressant, directement lié aux modifications hémodynamiques intrahépatiques caractérisant la cirrhose [66-68]. Cependant, l'administration intraveineuse du produit de contraste alourdit de façon importante la réalisation de l'échographie et augmente son coût.

L'intérêt de la tomodesitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique pour le diagnostic de cirrhose n'est pas connu [69, 70]. Ces examens sont actuellement plus coûteux et d'accès plus difficile que l'échographie.

Endoscopie

La présence de signes endoscopiques d'hypertension portale, en particulier les varices œsophagiennes et gastriques, est un signe très spécifique (98 %) de l'existence d'une cirrhose [71], tout au moins dans les pays occidentaux où les causes d'hypertension portale non cirrhotique sont très rares. Cependant, seuls 15 à 25 % des malades ont des varices œsophagiennes ou cardiobutébrositaires certaines lors du diagnostic de la cirrhose, et 20 % environ n'en ont aucune [4]. La constatation d'une gastropathie d'hypertension portale (surtout de son aspect caractéristique en mosaïque) [10] augmenterait la performance diagnostique de l'examen [71]. Si la spécificité de ces lésions endoscopiques pour le diagnostic de cirrhose paraît excellente (tout au moins quand elles sont nettes), leur sensibilité reste médiocre [10]. De plus, l'endoscopie digestive haute ne répond pas aux critères d'un test non invasif. Sa réalisation nécessite une infrastructure spécialisée et son acceptabilité par les malades reste médiocre.

Quelle démarche diagnostique choisir en pratique ?

Le diagnostic de la cirrhose repose encore principalement sur la PBH. En effet, lorsque l'examen histologique du fragment biopsique montre le trouble architectural caractéristique (fibrose annulaire et nodules d'hépatocytes), le diagnostic de cirrhose est certain. Néanmoins, il existe déjà des situations courantes où l'usage de tests non invasifs permet de diminuer les indications de la PBH. C'est notamment le cas des sujets infectés par le VHC qui ont une valeur normale des transaminases sériques sur une période de quelques mois [2] ou bien, comme on l'a vu, des sujets atteints d'hémochromatose génétique ayant une ferritinémie < 1000 µg/L [48, 57, 58]. Dans ces situations, le risque de cirrhose ou de fibrose sévère est jugé trop faible pour justifier la réalisation d'une PBH de façon systématique. Cependant, la décision de faire ou non la PBH n'est pas fondée uniquement sur le résultat du test biologique : elle repose aussi sur la coexistence d'autres facteurs de risque de cirrhose (coinfection par le virus de l'hépatite B, consommation excessive d'alcool, surpoids) et sur l'intérêt éventuel de la PBH pour identifier des lésions associées, comme une hépatite alcoolique.

Lorsqu'elle est réalisée, la PBH est prise en défaut pour le diagnostic de cirrhose dans environ 20 % des cas du fait des fluctuations d'échantillonnage. Il n'y a pas actuellement de consensus sur la manière de parvenir à identifier les malades atteints de cirrhose non identifiés par la PBH. Plusieurs recommandations peuvent être cependant proposées sur des bases empiriques. Une cirrhose doit être suspectée si le prélèvement biopsique est de petite taille et morcelé, et si l'examen histologique montre de la fibrose ou une perturbation architecturale, même discrète. La constatation d'anomalies ayant une bonne spécificité pour le diagnostic de cirrhose est également un élément important, et les tests non invasifs précédemment décrits trouvent leur place naturelle à cette étape du diagnostic. Il s'agit principalement de signes cliniques (angiomes stellaires, foie ferme, splénomégalie, circulation collatérale cutanée de type porto-cave) [10] et d'anomalies des tests biologiques usuels (thrombopénie, abaissement du taux de prothrombine, rapport ASAT/ALAT > 1 en cas d'hépatite chronique virale, bloc bêta-gamma en cas de consommation excessive d'alcool) [10]. De plus, la réalisation systématique d'une échographie doppler chez les sujets atteints de maladie chronique du foie peut permettre d'identifier les signes associés à l'existence d'une cirrhose évoluée : aspect irrégulier et nodulaire de la surface du foie, augmentation de taille de la rate, présence de voies de dérivations portales ou inversion du flux portal. Lorsque la PBH a été réalisée par voie transjugulaire, la constatation d'une augmentation du gradient de pression sus-hépatique (qui est corrélé au degré d'hypertension portale [72]) renforce la présomption de l'existence d'une cirrhose.

À l'issue de cette étape, qui fait largement appel aux méthodes non invasives, trois situations peuvent schématiquement être identifiées : a) il n'existe aucun signe clinique, biologique ou échographique évoquant l'existence d'une cirrhose : ce diagnostic peut alors être raisonnablement écarté ; b) il existe plusieurs signes fortement corrélés avec l'existence d'une cirrhose (par exemple, angiomes stellaires, splénomégalie, thrombopénie, et abaissement du taux de prothrombine) : le diagnostic de cirrhose peut être retenu sans exploration supplémentaire ; c) si le doute persiste, l'attitude pratique est plus difficile à définir : on peut proposer de refaire la PBH (éventuellement par voie transjugulaire avec mesure des pressions sus-hépatiques), de faire un autre examen d'imagerie comme la tomodesitométrie à la recherche de signes morphologiques caractéristiques de cirrhose (mais l'intérêt de cet examen n'est pas validé), de faire une endoscopie digestive haute à la recherche de signes d'hypertension portale (mais la sensibilité de cette recherche est faible) ; enfin, la laparoscopie est une méthode invasive qui ne paraît plus envisageable aujourd'hui que dans des cas exceptionnels [73].

Conclusions et perspectives

Même si elles ne sont pas validées aujourd'hui, les méthodes non invasives, sont certainement promises à un grand avenir pour faire le diagnostic de cirrhose. Néanmoins, il est peu probable que ces méthodes se substituent complètement à la PBH, tout au moins à court et moyen terme. Par contre, elles permettront probablement de limiter les indications de cet examen en identifiant d'une part, les sujets ayant une très forte probabilité de cirrhose (ou au contraire d'absence de cirrhose), chez qui le recours à la PBH pourrait être évité et, d'autre part, les sujets « intermédiaires » chez lesquels la réalisation de cet examen restera le moyen le plus fiable d'aboutir à la certitude diagnostique. De plus, les méthodes non invasives auront certainement un rôle majeur à jouer dans la surveillance périodique des malades n'ayant pas de cirrhose constituée lors de l'évaluation initiale. Il est en effet important d'identifier le

moment où ces malades arrivent au stade de cirrhose afin de pouvoir leur proposer une prise en charge spécifique. En cas d'hépatite chronique C, il est habituellement recommandé de refaire une PBH 3 à 5 ans après la première. La mise au point de protocoles de surveillance fondés sur des méthodes non invasives est donc un besoin important.

Le développement et l'évaluation de nouvelles méthodes non invasives doivent être également encouragés. L'identification de nouveaux marqueurs sanguins, dérivés ou non des molécules impliquées dans le métabolisme de la matrice extracellulaire, pourrait provenir par exemple du développement des techniques de protéomique sanguine [74]. L'élastographie, qui mesure la perte d'élasticité du parenchyme hépatique résultant du développement de la fibrose pourrait également offrir des perspectives intéressantes [75]. La vitesse de progression dans le foie d'une onde de cisaillement produite par un micro-choc (indolore) appliqué à la surface de la peau est mesurée par un capteur ultrasonore. Cette méthode, d'apprentissage et de réalisation simples, pourrait permettre d'identifier l'existence d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose [75]. D'autres méthodes, fondées sur des principes physiques différents, sont en cours d'évaluation [76, 77].

Comme pour les études thérapeutiques, l'évaluation des méthodes diagnostiques doit se conformer aux standards méthodologiques recommandés [25] : réalisation d'études prospectives ou randomisées, analyse des résultats en « intention de diagnostiquer » [60], détermination des indices diagnostiques (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative, odds ratio, courbes ROC, etc...). Comme cela a déjà été souligné, des validations de ces méthodes dans des populations indépendantes de celle ayant permis leur mise au point, dans des populations ayant des caractéristiques différentes, et par des équipes indépendantes de l'équipe conceptrice sont des points essentiels.

Une nouvelle méthode diagnostique doit augmenter la probabilité de présence ou d'absence de la maladie par rapport aux méthodes existantes [25]. Les performances des méthodes non invasives ont été généralement évaluées dans des conditions éloignées de la réalité de leur utilisation future. Dans la pratique quotidienne, le clinicien dispose des données fournies par l'interrogatoire et l'examen clinique du malade, des résultats des examens biologiques usuels, et de ceux de l'échographie-doppler. Ces éléments lui permettent d'établir une probabilité de présence de cirrhose avec une performance diagnostique assez élevée. Dans l'étude récente de Romagnuolo et al. [78] réalisée chez 54 malades atteints d'hépatite chronique C, la prédiction de l'existence d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose par le clinicien avait une sensibilité de 59 % et une spécificité de 92 % ; les valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement de 77 % et 83 %. Les quatre malades atteints de cirrhose étaient correctement identifiés, alors que seuls trois des 50 malades n'ayant pas de cirrhose étaient mal classés. L'évaluation des méthodes diagnostiques non invasives doit donc principalement tester la valeur additionnelle de la méthode proposée par rapport aux informations que le clinicien possède déjà.

Enfin, du fait des limites de la PBH, il est nécessaire de redéfinir ce qu'est en 2004 la meilleure méthode de référence pour établir le diagnostic de cirrhose. Dans la mesure où la définition de la cirrhose est morphologique, la méthode s'approchant le plus des exigences d'une méthode de référence « idéale » pourrait être l'association de la PBH (du fait de son excellente spécificité) et d'un examen permettant de mettre en évidence les anomalies morphologiques macroscopiques du foie. La réalisation d'une laparoscopie permet d'identifier des cas de cirrhose avérée méconnus par l'histologie [21, 73], mais cet examen est quasiment abandonné actuellement en routine en raison du risque de complications sévères et de la lourdeur de sa mise en œuvre [13]. L'association de la PBH et d'un examen

d'imagerie pourrait constituer une nouvelle méthode de référence pour le diagnostic de cirrhose, mais cette proposition doit bien entendu être validée.

RÉFÉRENCES

1. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. In : EASL International Consensus Conference on Hepatitis B ; Genève ; 2002 : p. 47-62.
2. Trinchet JC. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26 Spec No 2:B144-53.
3. Ganne-Carrié N, Mohand D, N'Kontchou G, Grando-Lemaire V, Trinchet JC. Diagnostic et traitement du carcinome hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26: 73-7.
4. Jensen DM. Endoscopic screening for varices in cirrhosis : Findings, implications, and outcomes. *Gastroenterology* 2002;122:1620-30.
5. Ganne-Carrié N, Chevret S, Barbare JC, Chaffaud S, Grando V, Vogt AM, et al. Dépistage et traitement précoce du carcinome hépatocellulaire. Enquête concernant les intentions des hépato-gastroentérologues en France. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:570-7.
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
7. Bronowicki JP. Traitement des malades atteints de cirrhose virale C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26 Spec No 2:B220-4.
8. Wright TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:S185-S94.
9. Perrillo RP. Management of the patient with HBV-related cirrhosis. In : EASL International Consensus Conference on Hepatitis B ; Genève ; 2002 : p. 303-11.
10. Pilette C, Croquet V, Vuillemin E, Oberti F, Calès P. Diagnostic précoce et non invasif de la cirrhose du foie. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23: 557-65.
11. Fontana RJ, Lok ASF. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S57-S64.
12. Friedman SL. Liver fibrosis. From bench to bedside. *J Hepatol* 2003;38 Suppl 1:S38-53.
13. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Current concepts. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
14. Bedossa P, Poynard T, Naveau S, Martin ED, Agostini H, Chaput JC. Observer variation in assessment of liver biopsies of alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12:173-8.
15. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
16. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 2614-8.
17. Brunt EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis : the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000;31:241-6.
18. Desmet V, Fevery J. Liver biopsy. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995;9: 811-28.
19. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis : the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239-44.
20. Bejarano PA, Koehler A, Sherman KE. Second opinion pathology in liver biopsy interpretation. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3158-64.

21. Wietzke-Braun P, Braun F, Schott P, Ramadori G. Is laparoscopy an advantage in the diagnosis of cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection ? *World J Gastroenterol* 2003;9:745-50.
22. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, Derrico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis ? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997;27:979-85.
23. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986;2:165-73.
24. Rayssiguier R, Bonny C, Abergel A, Ughetto S, Aublet-Cuvelier B, Baranger J, et al. Pratiques et attentes des médecins généralistes en matière d'hépatite C dans la région Auvergne (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:A67.
25. Knottnerus JA, Van Weel C, Muris JW. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ* 2002;324:477-80.
26. Pilette C, Cales P. Existe-t-il des marqueurs sanguins de fibrose hépatique utilisables en pratique clinique ? *Rev Med Interne* 2002;23:885-8.
27. Oh S, Afdhal NH. Hepatic fibrosis : are any of the serum markers useful ? *Curr Gastroenterol Rep* 2001;3:12-8.
28. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3142-6.
29. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93:44-8.
30. Luo JC, Hwang SJ, Chang FY, Chu CW, Lai CR, Wang YJ, et al. Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2002;49:478-81.
31. Imperiale TF, Said AT, Cummings OW, Born LJ. Need for validation of clinical decision aids : Use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2328-32.
32. Anderson FH, Zeng LC, Rock NR, Yoshida EM. An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2000;18:63-71.
33. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1302-4.
34. Kaul V, FriedenberG FK, Braitman LE, Anis U, Zaeri N, Fazili J, et al. Development and validation of a model to diagnose cirrhosis in patients with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2623-8.
35. Poynard T, Bedossa P, Bioulac-sage P, Callard P, Chevillier M, Degott C, et al. Age and platelet count : A simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *J Viral Hepatitis* 1997;4:199-208.
36. Pol S, Fontaine H, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Brechot C, et al. Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C : a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *J Hepatol* 1998;29:12-9.
37. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1609-16.
38. Tran A, Hastier P, Barjoan EM, Demuth N, Pradier C, Saint-Paul MC, et al. Non invasive prediction of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:626-30.
39. Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C, Pilette C, Oberti F, Gallois Y, et al. Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1133-41.
40. Trinchet JC. Clinical use of serum markers of fibrosis in chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:89-95.
41. Mallat A, Dhumeaux D. Evaluation de la fibrose hépatique. Quelle place pour les marqueurs non invasifs en 2003 ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:367-70.
42. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:945-51.
43. Plevris JN, Haydon GH, Simpson KJ, Dawkes R, Ludlum CA, Harrison DJ, et al. Serum hyaluronan. A non-invasive test for diagnosing liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1121-7.
44. Poynard T, Aubert A, Bedossa P, Abella A, Naveau S, Paraf F, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991;100:1397-402.
45. Teare JP, Sherman D, Greenfield SM, Simpson J, Bray G, Catterall AP, et al. Comparison of serum procollagen-III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. *Lancet* 1993;342:895-8.
46. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:196-200.
47. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-75.
48. Beaton M, Guyader D, Deugnier Y, Moirand R, Chakrabarti S, Adams P. Noninvasive prediction of cirrhosis in C282Y-linked hemochromatosis. *Hepatology* 2002;36:673-8.
49. Myers RP, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis : A comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2419-25.
50. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;39:222-30.
51. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *Aids* 2003;17:721-5.
52. Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, Antoniotti G, Benchetrit D, Cart-Lamy P, et al. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hepatol* 2002;1:3.
53. Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, de Boer B, Garas G, et al. Validation of the Fibrotest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* 2003;49:450-4.
54. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, MartinezBauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-92.
55. Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Non invasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2003;37:1222.
56. Thabut D, Simon M, Myers RP, Messous D, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;37:1220-1 :author reply 1.
57. Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, Barton JC, Krawitt EL, El-Serag HB, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med* 2003;138:627-33.
58. Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J, et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998;115:929-36.
59. Afdhal NH. Diagnosing fibrosis in hepatitis C : Is the pendulum swinging from biopsy to blood tests ? *Hepatology* 2003;37:972-4.
60. Aube C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:472-8.

61. Cioni G, Tincani E, D'Alimonte P, Cristani A, Ventura P, Abbati G, et al. Relevance of reduced portal flow velocity, low platelet count and enlarged spleen diameter in the non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Eur J Med* 1993;2:408-10.
62. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis : accuracy of US for detection. Analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227:89-94.
63. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Tayama C, Masumoto H, Sakai T, et al. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1012-7.
64. Simonovsky V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol* 1999;72:29-34.
65. Sabba C, Merkel C, Zoli M, Ferraioli G, Gaiani S, Sacerdoti D, et al. Interobserver and interequipment variability of echo-Doppler examination of the portal vein : effect of a cooperative training program. *Hepatology* 1995;21:428-33.
66. Albrecht T, Blomley MJK, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579-83.
67. Sugimoto H, Kaneko T, Hirota M, Tezel E, Nakao A. Earlier hepatic vein transit-time measured by contrast ultrasonography reflects intrahepatic hemodynamic changes accompanying cirrhosis. *J Hepatol* 2002;37:578-83.
68. Blomley MJ, Lim AK, Harvey CJ, Patel N, Eckersley RJ, Basilico R, et al. Liver microbubble transit time compared with histology and Child-Pugh score in diffuse liver disease : a cross sectional study. *Gut* 2003;52:1188-93.
69. Murakami T, Mochizuki K, Nakamura H. Imaging evaluation of the cirrhotic liver. *Semin Liver Dis* 2001;21:213-24.
70. Ito K, Mitchell DG, Gabata T. Enlargement of hilar periportal space : A sign of early cirrhosis at MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:136-40.
71. Oberti F, Burtin P, Maiga M, Valsesia E, Pilette C, Cales P. Gastroesophageal endoscopic signs of cirrhosis : independent diagnostic accuracy, interassociation, and relationship to etiology and hepatic dysfunction. *Gastrointest Endosc* 1998;48:148-57.
72. Perello A, Escorsell A, Bru C, Gilibert R, Moitinho E, Garciapagan JC, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:1393-7.
73. Helmreich-Becker I, Schirmacher P, Denzer U, Hensel A, ZumBuschenfelde KHM, Lohse AW. Minilaparoscopy in the diagnosis of cirrhosis : Superiority in patients with Child-Pugh A and macronodular disease. *Endoscopy* 2003;35:55-60.
74. Poon TC, Yip TT, Chan AT, Yip C, Yip V, Mok TS, et al. Comprehensive proteomic profiling identifies serum proteomic signatures for detection of hepatocellular carcinoma and its subtypes. *Clin Chem* 2003;49:752-60.
75. Christidis C, Sandrin L, Palau R, Zioli M, Fourquet B, Mal F, et al. L'élasticité du foie est-elle un reflet de la fibrose hépatique ou peut-on évaluer la fibrose par une méthode non invasive ? Résultats d'une étude pilote par élastographie (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27 (suppl 1):A124.
76. Lim AK, Patel N, Hamilton G, Hajnal JV, Goldin RD, Taylor-Robinson SD. The relationship of in vivo 31P MR spectroscopy to histology in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;37:788-94.
77. Keevil SF, Alstead EM, Dolke G, Brooks AP, Armstrong P, Farthing MJ. Non-invasive assessment of diffuse liver disease by in vivo measurement of proton nuclear magnetic resonance relaxation times at 0.08 T. *Br J Radiol* 1994;67:1083-7.
78. Romagnuolo J, Jhangri GS, Jewell LD, Bain VG. Predicting the liver histology in chronic hepatitis C : how good is the clinician ? *Am J Gastroenterol* 2001;96:3165-74.