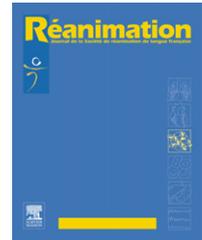




Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



## MISE AU POINT

# Nouveaux moyens diagnostiques de la cirrhose New diagnosis tools in cirrhosis

A. Balian\*, N. Barri-Ova

Service d'hépto-gastro-entérologie, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France

Disponible sur Internet le 21 septembre 2007

### MOTS CLÉS

Élastométrie ;  
Cirrhose ;  
Pronostic ;  
FibroTest

### KEYWORDS

Liver stiffness  
measurement;  
Cirrhosis;  
Prognosis;  
FibroTest

**Résumé** Durant ces dernières années, de nouvelles méthodes non invasives ont essayé d'évaluer la fibrose hépatique et tenté de réduire la place de la ponction biopsie hépatique. Ces tests sont basés sur deux principes différents. La première méthode est celle de l'élastométrie, qui mesure la dureté du foie. La seconde méthode est le test sérique, réunissant dans un test composite des marqueurs sériques directs et indirects de la fibrose. Devant leur excellente valeur diagnostique, deux tests (FibroScan® et FibroTest) sont recommandés depuis 2007 par la Haute Autorité de la santé (HAS) : en première intention chez les malades atteints d'hépatite chronique virale C, jamais traités et sans comorbidité. Outre leur valeur diagnostique, il semble que ces tests puissent avoir une valeur pronostique dans la cirrhose, puissent évaluer la gravité de celle-ci et puissent en prédire la survenue de complications. La combinaison de ces tests devrait faciliter le diagnostic et le suivi en temps réel des malades ayant une hépatopathie chronique et en particulier une cirrhose. Les indications de leur utilisation devraient s'élargir à toutes les hépatopathies chroniques et changer radicalement la prise en charge des malades. © 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** During last years, new noninvasive methods of liver fibrosis assessment have been developed. These measures are based on two principles. Transient elastography measures the shear wave in the liver and enables the estimation of liver stiffness. Laboratory tests combines several biochemical markers of fibrosis and non fibrosis. Owing to their excellent diagnostic performance, the Haute Autorité de la Santé (HAS) has recommended to perform two tests (FibroScan® and FibroTest) for chronic untreated hepatitis C patients with no comorbidities. These tools could even be a reliable method for the prediction of clinically significant cirrhosis complications. Combination of these tests could allow a better real time follow up. In a closer future all kinds of chronic hepatopathy could be monitored thanks to these methods.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Il est habituellement estimé que près de 15 millions de français sont à risque de maladies fibrosantes du foie (les plus fréquentes étant les hépatites B et C, les maladies alcooliques du foie, les stéatoses non alcooliques). Il

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [axel.balian@abc.aphp.fr](mailto:axel.balian@abc.aphp.fr) (A. Balian).

existe une augmentation croissante de la mortalité par cirrhose et ses complications que sont l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique, le cancer primitif du foie. Chez le patient cirrhotique, l'incidence annuelle de carcinome hépatocellulaire et du décès sont respectivement de 4% et de 3% [1,2]. L'objectif central de la prise en charge du patient est l'évaluation précoce de la fibrose, et de son stade ultime, la cirrhose, qui relève potentiellement d'un traitement spécifique.

## La ponction biopsie hépatique

La biopsie du foie, considérée jusque là comme le *gold standard* n'a jamais été utilisée comme méthode de dépistage chez ces sujets à risque de fibrose. En 2000, avant la mise sur le marché des tests non invasifs, près de 15 000 biopsies étaient pratiquées par an, soit moins d'un pour 1000 sujets à risque [3]. Cela, alors même que les différentes conférences de consensus recommandaient une large pratique de la biopsie. En 2002, pour la première fois les conférences de consensus en France et aux États-Unis ont souligné la possibilité de traiter les patients atteints d'une hépatite chronique C sans histologie et ont recommandé de développer des tests non invasifs, alternatifs à la biopsie du foie.

La biopsie du foie présente des risques, avec 3/1000 complications graves, une mortalité de 3/10 000 et un coût élevé [3]. Elle présente aussi des limites pour le diagnostic de grade de fibrose. La première limite est celle de l'erreur d'échantillonnage. Une biopsie hépatique n'analyse que 1/50 000 du foie [4]. Le coefficient de variation pour des biopsies de 15 mm (taille moyenne observée dans les grandes séries) pour le diagnostic de fibrose avancée (stade F0F1 versus F2F3F4) est de 55% avec une aire sous la courbe ROC pour le diagnostic de F1 versus F2 de 0,82 [4,5]. Ce coefficient de variation reste à 30% pour les biopsies de très grande taille de 40 mm. Ainsi, dans une étude portant sur 124 patients avec une hépatite C et subissant une biopsie sous laparoscopie des lobes droits et gauches, il était noté un résultat discordant dans le score de fibrose d'au moins un stade (score de Scheuer) dans 33% des cas [6]. En cas de fragmentation du prélèvement, souvent le cas chez le cirrhotique, la variabilité d'échantillonnage est encore aggravée. La seconde limite est la discordance entre anatomo-pathologistes. Pour le score le plus utilisé en France, le METAVIR, les discordances d'un stade sont notées dans 20% des cas pour les stades de fibrose [4]. Un facteur de faux positif de fibrose supplémentaire est la biopsie sous-capsulaire.

Tous ces inconvénients ont conduit au développement de nouvelles méthodes de diagnostic de la fibrose [7]. Cependant, ces méthodes ont toujours été comparées à la biopsie, ce qui constitue une limite majeure de l'interprétation des résultats. En effet, la biopsie est une méthode d'évaluation insuffisante de la fibrose. Donc, en comparant ces nouvelles méthodes au *gold standard* biopsie, il n'est pas possible de connaître la signification des discordances entre les différentes méthodes. Il est donc parfaitement admissible que les nouvelles méthodes non invasives déterminent plus exactement l'état de fibrose réelle du foie que ne le fait la biopsie.

## Les nouveaux moyens diagnostics de la fibrose et de la cirrhose

### L'élastométrie impulsionnelle (FibroScan®)

#### Les principes et les limites

La technique repose sur l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore. L'appareil génère une impulsion sur la peau en regard du foie. La mesure par un transducteur ultrasonore de la vitesse de propagation de cette onde à travers le parenchyme hépatique permet d'estimer l'élasticité de ce parenchyme grâce à une équation simple ( $E = 3\rho V^2$  avec  $E$ , représentant l'élasticité;  $\rho$ , la densité qui est constante pour les tissus et  $V$ , la vitesse de propagation de l'onde) [8]. Le volume examiné correspond à un cylindre de 1 cm de diamètre sur 4 cm de long, débutant à 2,5 cm de profondeur (correspondant à un volume de plus de 100 fois celui obtenu par une biopsie hépatique). L'onde ultrasonore progresse d'autant plus rapidement que le milieu est dur, c'est-à-dire que la fibrose est importante. Les seules ondes validées par l'appareil sont celles qui ont une vitesse constante dans le parenchyme hépatique, ce qui élimine les artéfacts liés à la présence d'une lésion focale ou d'une structure vasculaire [8].

En pratique, le FibroScan® totalement indolore, sans risque, durant au plus cinq minutes, s'effectue sur un malade en position allongée, dos à plat, le bras droit sous la tête. La sonde est positionnée au niveau d'un espace intercostal en regard du lobe droit (en pleine matité). Cinq à dix mesures valides sont nécessaires [9]. La courbe d'apprentissage est rapidement obtenue, avec 50 examens [9]. Les résultats sont exprimés en kiloPascals (kPa) et correspondent à la médiane des mesures valides. Les valeurs sont comprises entre 2,5 et 75 kPa. Lors de l'interprétation des résultats, il faut tenir compte de deux éléments: le taux de réussite (nombre de mesures valides par rapport au nombre de mesures effectuées) qui doit être supérieure à 60% et la variabilité des mesures valides appréciée par la valeur de l'*interquartile range* (IQR) qui doit être inférieure à 30% de la médiane.

Un échec, avec impossibilité d'obtenir une mesure est retrouvée dans près de 5% des cas [10]. Le seul facteur indépendant associé à cet échec était un index de masse corporelle supérieur à 28 kg/m<sup>2</sup>. L'échec est du alors à une épaisseur de la couche graisseuse de la paroi thoracique amortissant l'onde de choc et réfléchissant les ultrasons.

La reproductibilité est excellente avec des variabilités inter- et intraobservateurs faibles [7]. Les facteurs associés à une moins bonne reproductibilité sont par ordre d'importance: une fibrose minimale (F0-F1), une stéatose supérieure à 25% des hépatocytes, un surpoids (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. Gut 2007;25: Epub ahead of print.

**Tableau 1** Performances de l'élastométrie pour le diagnostic de cirrhose en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie.

	Castera et al. [13]	Corpechot et al. [12]	Ganne-Carrié et al. [14]	Foucher et al. [15]
Nombre de malades	183	95	775	711
Cirrhose (%)	25	16	15	13
Étiologie	Hépatite chronique C	Maladies cholestatiques	Toutes	Toutes
Seuils (kPa)	12,5	17,3	14,6	17,6
Valeur prédictive négative (%)	95	99	96	92
Valeur prédictive positive (%)	77	78	74	91
Aire sous la courbe	0,95	0,96	0,95	0,96

### Applications pratiques dans la cirrhose

Les études initiales ont été surtout effectuées chez les patients ayant une hépatite C. Les meilleures performances de l'élastométrie sont obtenues pour les fibroses sévères (F3) ou les cirrhoses (F4), avec des aires sous la courbe (AUROC) entre 0,90 et 0,91 pour les malades F3 et entre 0,95 et 0,97 pour les malades F4 [11].

Plus récemment, des études incluant d'autres types d'hépatopathies ont retrouvé des performances similaires. Les seuils pour le diagnostic de cirrhose diffèrent selon l'étiologie de la maladie [12–15], autour de 17,6 kPa pour les maladies cholestatiques [12], de 12,5 kPa pour l'hépatite C [13]. Ces différences pourraient être en rapport avec une quantité moindre de fibrose au stade de cirrhose dans certaines étiologies ou au cours des formes macronodulaires de cirrhose.

Comme le montre le **Tableau 1**, l'excellente performance diagnostique, la spécificité des valeurs élevées (>14 kPa), l'innocuité, la possibilité de répétition, font que le FibroScan® est un outil d'avenir pour la détection précoce de la cirrhose, probablement quelle qu'en soit l'étiologie [14,15].

### Au-delà du diagnostic, un outil pronostique ?

Chez les patients cirrhotiques, les valeurs varient de 14 à 75 kPa. Les conséquences de cette dispersion des valeurs ont été analysées. Il a été retrouvé chez 95 patients cirrhotiques une corrélation entre les valeurs d'élasticité hépatique et la sévérité de la maladie hépatique aussi bien clinique (antécédents de rupture de varices œsophagiennes, d'ascite, de

carcinome hépatocellulaire, stade de *Child-Pugh*) que biologique (temps de prothrombine, albumine sérique, bilirubine sérique) [15]. Chez 165 patients cirrhotiques, une corrélation entre les valeurs d'élasticité et la présence de varices œsophagiennes grade 2/3 était notée [16].

Ces études suggèrent que les valeurs d'élasticité hépatique ont une valeur pronostique [15–17]. Ce qui pourrait conduire à modifier la surveillance. Par exemple, l'endoscopie pour le dépistage des varices œsophagiennes pourrait être réservée à des malades ayant une certaine valeur seuil. De même, le délai entre deux échographies pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire serait raccourci chez des malades au dessus d'un certain seuil...

### Les marqueurs sériques

#### Les différents types de marqueurs sériques

Les marqueurs directs de fibrose sont des molécules directement impliqués dans le processus de fibrose. Ces différentes molécules, dérivées de la matrice extracellulaire, sont surtout la laminine, le collagène de type IV ou son fragment 7S, le propeptide N-terminal du procollagène de type III et l'acide hyaluronique. L'acide hyaluronique a été la mieux étudiée, avec plusieurs études qui ont montré une bonne corrélation entre celle-ci et les scores histologiques semiquantitatifs de fibrose dans diverses hépatopathies [2,18].

Les marqueurs indirects ne font pas partie intégrante de la matrice extracellulaire. Les plus fréquemment utilisés sont le TP, les transaminases, l'apolipoprotéine A1 (apo A1),

**Tableau 2** Performance diagnostique des trois principaux tests de fibrose au cours des cirrhoses.

Test	Éléments entrants dans la composition du test	Références	Cible diagnostique	AUROC
FibroTest	$\alpha$ -2-macroglobuline, haptoglobine, apoA1, GGT, bilirubine, âge, sexe	[19]	Cirrhose alcoolique	0,95
Fibromètre virus	$\alpha$ -2-macroglobuline, acide hyaluronique, ASAT, TP, plaquettes	[13,20] [21]	Cirrhose virale C Cirrhose virale C	0,71–0,97 0,94
Fibromètre stéatopathies	Glycémie, ASAT, ferritinémie, plaquettes, ASAT, poids, âge	[22]	Cirrhose dans les stéatopathies métaboliques	0,90
APRI	ASAT plaquettes	[13,21] [11] [22]	Cirrhose virale C Cirrhose alcoolique Cirrhose dans les stéatopathies métaboliques	0,61–0,94 0,56 0,84

**Tableau 3** Comparaison de la biopsie hépatique, des tests sériques et de l'élastométrie pour l'évaluation de la fibrose.

	Biopsie hépatique	Élastographie	Tests sériques
Avantages	Direct, semi-quantitative	Mesure globale de la fibrose. Répétition facile de l'examen	Mesure globale de la fibrose. Répétition facile de l'examen
Limites	Erreur d'échantillonnage, variabilité interobservateur, faible acceptation des patients	Indirect. Faux positifs et faux négatifs en fonction de la composition du score.	Indirect. Index de masse corporelle élevée.
Risques	Douleurs dans 10% des cas, mortalité 3/10 000	Aucun	Aucun
Coût	Cher, direct et indirect	Coût d'acquisition de l'appareil estimée à 70 000 euros	Variable, près de 90 euros pour le FibroTest

les plaquettes, la gamma-GT, l'haptoglobine, l'albumine, l' $\alpha$ 2-macroglobuline, le cholestérol, la bilirubine [2].

### Les différents tests de fibrose hépatique et leurs résultats dans la cirrhose

La performance diagnostique individuelle des marqueurs directs ou indirects est très insuffisante pour un usage isolé. La combinaison de ces marqueurs, pratiquement toujours à l'aide de la méthode de régression logistique, a permis le développement de différents index diagnostiques (Tableau 2), qui ont amélioré la performance diagnostique globale et la spécificité. Seuls les index les mieux étudiés FibroTest (Biopredictive, Paris), Fibromètre et APRI sont décrits ici.

Il est à noter que le FibroTest peut aider pour prédire la présence de larges varices œsophagiennes et ainsi peut cibler la population qui nécessite la réalisation d'une endoscopie et/ou la mise en route d'un traitement préventif [23].

### Les principales limites des tests sériques

Le résultat des dosages des marqueurs peut varier selon l'automate utilisé, selon la technique de dosage. Ainsi, seuls les laboratoires agréés, avec standardisation des méthodes de calibration et des procédures de dosage des marqueurs sont autorisés à utiliser le FibroTest.

Il existe de multiples causes de variation des marqueurs les plus fréquemment utilisés. Ainsi la bilirubine peut être augmentée en cas maladie de Gilbert, de cholestase, d'hémolyse. L'haptoglobine peut être augmentée dans les syndromes inflammatoires ou diminuée dans les hémolyses... Ces causes extrahépatiques de variation des marqueurs rendent les tests sériques ininterprétables.

### L'association des méthodes non invasives

Dans quelques études, il a été suggéré que l'association des tests sériques entre eux ou avec l'élastométrie impulsionnelle améliorerait la performance diagnostique au stade de fibrose sévère [13]. Ce qui permettait d'éviter 77% des biopsies hépatiques. Un algorithme pratique était proposé, réservant la biopsie uniquement aux cas de discordance entre l'élastométrie et le FibroTest. Il est à noter que la discordance entre ces deux méthodes non invasives était due dans les deux tiers des cas au FibroTest (faux positifs par maladie de Gilbert, inflammation, hémolyse) et dans un

tiers des cas au FibroScan® (faux négatifs par taux de réussite inférieur à 60% ou IQR supérieur à 30% de la médiane) [13].

### Les situations validées d'utilisation des tests non invasifs. Recommandations de la Haute Autorité de la santé

Devant l'engouement et le pléthore de tests non invasifs, la Haute Autorité de la santé (HAS) a fait des recommandations claires en 2007 [24,25]. Les deux seuls tests validés sont le FibroTest et le Fibroscan® (Tableau 3). La seule indication retenue a été le patient atteint d'une hépatite chronique virale C, jamais traitée et sans comorbidité. La pratique d'un de ces deux tests non invasifs est alors recommandée en première intention. Le choix initial étant fondé sur les limites respectives de chaque test. Il faudra dans tous les cas s'assurer de la qualité de la réalisation du test et de la pertinence clinique du résultat. En cas de non-cohérence clinique du résultat ou de non-validité technique, il est licite de recourir à l'autre test non invasif et/ou la biopsie hépatique.

Ces recommandations laissent donc encore une large part à la biopsie. Cependant, en raison des nombreuses études en cours, l'HAS a décidé une réévaluation avant la fin de l'année 2007. Ce qui aboutira probablement à un élargissement des indications à d'autres pathologies (maladie alcoolique du foie, stéatopathie métabolique...) et/ou à une validation d'autres tests non invasifs (Fibromètre...).

### Conclusion et perspectives

Les tests non invasifs constituent une révolution dans la prise en charge quotidienne, en temps réel des malades atteints d'hépatopathies chroniques. Les études devraient pouvoir montrer de bonnes performances diagnostiques dans toutes les hépatopathies chroniques, seuls ou en association. Ainsi, prochainement différents algorithmes de combinaison de ces tests devraient être proposés. Leur simplicité, leur innocuité devraient les rendre très facilement accessibles. Leur développement doit cependant être validé à chaque stade et non se faire sans contrôle. Un autre avantage, de ces tests pourrait être leur valeur pronostique. Elles cibleraient alors les malades qui présenteraient des complications et nécessiteraient une prise en charge plus rapprochée.

À l'avenir, l'approche protéomique ou encore la nano-imagerie pourraient être des sources précieuses d'évaluation de la fibrose hépatique.

## Références

- [1] Benvegna L, Gios M, Boccto S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744–9.
- [2] Balian A. La cirrhose et ses complications. Éditions Doin, collections conduites; 2005 :171 pages.
- [3] Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the group of epidemiology of the French association for the study of the liver (AFEFL). *Hepatology* 2000;32:477–81.
- [4] Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–57.
- [5] Rousselet MC, Michalak S, Dupré F, Croue A, Bedossa P, Saint-André JP. Hepatitis network 49. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005;41:257–64.
- [6] Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pappasopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614–8.
- [7] Castera L, Denis J, Babany G, Roudot-Thoraval F. Evolving-practices of non invasive markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C in France: time for new guidelines? *J Hepatol* 2004;46:428–9.
- [8] Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–13.
- [9] Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Zioli M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2007;46:628–34.
- [10] Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:411–2.
- [11] Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, et al. Assessment of cirrhosis and its severity by FibroScan and biochemical markers in alcoholic patients. *J Hepatol* 2006;44(suppl 2):S39.
- [12] Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Zioli M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118–24.
- [13] Castera L, Vergiol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, FibroTest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–50.
- [14] Ganne-Carrié N, Zioli M, De Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castéra L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511–7.
- [15] Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006;55:403–8.
- [16] Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, Pinto E, Ganne-carré N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45:230–5.
- [17] Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290–7.
- [18] Oberti F, Valsesia R, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aubé C, et al. Noninvasive diagnostic of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1609–16.
- [19] Naveau S, Raynard B, Ratzu V, Abella A, Imbert-Bismuth F, Messous D, et al. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:167–74.
- [20] Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51:1867–73.
- [21] Halfon P, Bacq Y, De Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D, et al. Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:395–402.
- [22] Tropet AL, Lainé F, De Ledinghen V, Deugnier Y, Oberti F, Dib N, et al. Non invasive tests of liver fibrosis in NAFLD. *J Hepatol* 2007;46:S287.
- [23] Thabut D, Trabut JB, Massard J, et al. Non invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006;26:271–8.
- [24] Haute Autorité de santé. Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose/cirrhose hépatique. 2007: <http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c.476401>.
- [25] Haute Autorité de Santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. 2007: <http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c.476486>.