

QUE RESTE - T'IL DES INDICATIONS DE LA BIOPSIE DU FOIE ?

Dominique-Charles Valla

Les données histopathologiques sont utilisées pour étayer le diagnostic ou le pronostic des maladies hépatiques. Les indications de la biopsie pour les atteintes focales du foie ou des voies biliaires ne seront pas discutées ici. Les atteintes diffuses du foie ou des voies biliaires peuvent être séparées en atteintes aiguës (signes datant de moins de 6 mois et absence de signes d'hépatopathie chronique comme une dysmorphie, une thrombopénie, une diminution du taux de Quick ou des signes d'hypertension portale) et en atteintes chroniques (dans les autres cas).

1 - ATTEINTES HEPATIQUES AIGUËS

Cet aspect ne sera envisagé que très brièvement.

Les données histopathologiques sont rarement requises pour le diagnostic du type d'hépatopathie aiguë (hépatite, destruction parenchymateuse non inflammatoire, atteinte vasculaire ou biliaire). En effet une très bonne idée du type d'atteinte peut être obtenue par l'analyse des facteurs étiologiques en premier lieu; et par les données des tests hépatiques simples et des examens d'imagerie non invasive en second lieu.

L'identification de la cause est principalement fondée sur les données anamnestiques et l'analyse du contexte, les tests sanguins sérologiques, virologiques ou biochimiques spécifiques, et les données de l'imagerie. **Les données histopathologiques permettent rarement d'identifier précisément la cause** puisque la conclusion est habituellement du type aspect compatible/incompatible avec tel ou tel facteur étiologique.

L'information pronostique fournie par l'examen histopathologique des atteintes aiguës du foie ou des voies biliaires est mineure en regard des critères habituels d'insuffisance hépatique sévère ou grave et de l'évolution des tests hépatiques dans les semaines qui suivent l'épisode aigu.

Il y des exceptions. L'examen histopathologique est indispensable lorsque aucune cause n'a été identifiée par les éléments évoqués plus haut, bien que son rendement soit loin de 100% dans cette circonstance. Les données histopathologiques sont souvent utiles lorsque plusieurs facteurs étiologiques possibles sont présents. Elles sont également utiles pour différencier une atteinte récente d'une poussée récente révélatrice d'une hépatopathie plus ancienne dans le contexte d'une hépatite virale B avec IgM antiHBc (réactivation ou primo-infection) ou d'une hépatite autoimmune. Enfin, les données histopathologiques sont indispensables pour poser le diagnostic d'hépatite alcoolique au cours d'une atteinte aiguë du foie.

2 - ATTEINTES HEPATIQUES CHRONIQUES

L'intérêt des données histopathologiques peut être envisagé sous l'angle diagnostique et sous l'angle pronostique.

A - DIAGNOSTIC

La plupart des facteurs étiologiques des hépatopathies chroniques sont identifiés sur des critères non histopathologiques (Tableau 1).

Tableau 1

Diagnostic sans histopathologie Une seule cause - Tests hépatiques anormaux
<ul style="list-style-type: none">▪ Stéatose/stéatohépatite alcoolique▪ Stéatose/stéatohépatite non-alcoolique▪ Hépatites virales B, C, D▪ Hémochromatose, surcharge en fer▪ CBP, CSP, obstruction des grosses VB▪ Maladie de Wilson, Déficit en α1-AT▪ Syndrome de Budd-Chiari

Tableau 2

Identification des facteurs étiologiques sans histopathologie
<ul style="list-style-type: none">▪ Consommation excessive d'alcool▪ Syndrome métabolique/ insulino-résistance▪ Hépatites virales A-E, CMV, EBV▪ Hémochromatose & surcharge en fer▪ CBP, CSP, & obstruction des grosses VB▪ Maladie de Wilson, Déficit en α1-AT▪ Atteinte vasculaire▪ Auto-immunité

Le diagnostic de l'atteinte hépatique est établi sans qu'il soit nécessaire de recourir à la biopsie lorsqu'un seul facteur étiologique est présent et que les manifestations hépatiques sont typiques de cette cause. Le Tableau 2 rassemble les diagnostics qui peuvent être établis de cette façon.

Les données histopathologiques sont nécessaires lorsque aucune cause indiscutable ne peut être identifiée. C'est notamment le cas dans les situations délicates où les transaminases sont augmentées lorsque la consommation d'alcool est à la limite inférieure du seuil de risque (de l'ordre de 30 à 40 g/jour); lorsque un syndrome métabolique ne s'associe ni à une stéatose évidente à l'échographie, ni à un diabète, ni à un excès de poids franc; où lorsque les marqueurs d'infection virale B sont présents mais que la concentration d'ADN viral circulant est faible ($< 10^4$ copies /ml). En cas de cholestase en l'absence d'anticorps antimitocondries, d'anomalie de la cholangiogramme-IRM ou d'atteinte extrahépatique particulière, la biopsie hépatique est le seul moyen de porter le diagnostic de granulomatose, de cholangite non suppurée ou de cholangite sclérosante des petites voies biliaires, de ductopénie, d'infiltration du foie par des cellules ou des substances anormales, ou d'anomalie de l'architecture hépatique.

Les données de la biopsie sont nécessaires lorsqu'une cause potentielle d'atteinte hépatique est indiscutablement présente mais que les manifestations de l'atteinte hépatique en sont atypiques.

Les données histopathologiques peuvent être utiles quand la question est de faire la part de responsabilité de 2 facteurs étiologiques présents simultanément. C'est chez des sujets jeunes atteints d'hépatopathie sévère que plusieurs facteurs sont habituellement associés. Toutefois, il est

illusoire de penser distinguer facilement les rôles respectifs d'un syndrome métabolique et de l'alcool; ou ceux de l'autoimmunité et de l'infection virale B, C ou D. De plus, l'impact de la distinction sur les recommandations thérapeutiques est souvent limité.

Les données histopathologiques sont indispensable lorsque il faut expliquer une hypertension portale sans insuffisance hépatique et qu'aucune cause d'hépatopathie chronique n'est présente alors que la veine porte et les grosses veines hépatiques semblent perméables.

Enfin, les données histopathologiques sont indispensables dès lors qu'il y a des manifestations d'autoimmunité. En effet les types d'atteinte hépatique possible dans cette circonstance sont très variées et parfois associées (Tableau 3).

Tableau 3

Auto-immunité et hépatopathie
<ul style="list-style-type: none">▪ Hépatite auto-immune▪ Dilatation sinusoïdale▪ Thrombose des petites VH▪ Thrombose des petites VP▪ Cholangite auto-immune▪ Cholangite sclérosante des petites VB▪ Hyperplasie nodulaire régénérative▪ Association

B - PRONOSTIC

Le pronostic est d'abord utilisé pour l'information du patient. Cependant, il est impossible de prendre en compte l'intégralité des facteurs déterminant l'évolution d'une maladie et la survie d'un sujet. La durée antérieure du processus pathologique et son l'activité future ne peuvent être connus avec précision. La compétition d'autres facteurs morbides associés de façon fortuite ou non fortuite joue un rôle majeur. En conséquence, la proportion de la variabilité de survie expliquée par la variabilité des scores pronostiques est faible même pour les plus performants d'entre eux. Le pronostic à long terme est donc très approximatif et son utilité pour l'individu est encore diminuée par l'impact de l'affect, de l'émotion, ou de la conception imprécise de la notion de risque. Dans le cas des données histopathologiques, il s'y ajoute l'incertitude de l'échantillonnage et la variabilité entre observateurs. Enfin, les données histopathologiques perdent généralement beaucoup de leur valeur pronostique après ajustement sur les indices de fonction hépatique.

Les données histopathologiques sont utiles pour poser les indications thérapeutiques en précisant la probabilité d'influer sur l'histoire naturelle. Cela inclut (i) la mise en œuvre d'une surveillance spécifique, (ii) la décision d'administrer un traitement, et (iii) l'évaluation de l'efficacité de ce dernier.

(i) La question d'une surveillance spécifique se pose essentiellement au stade avancé des maladies chroniques du foie lorsque l'on doit soumettre le patient au dépistage des varices oesophagiennes et du carcinome hépatocellulaire, ou détecter le moment optimal d'inscription sur une liste de greffe. Le risque des complications à moyen terme n'est clairement élevé que lorsque le stade de cirrhose est atteint; et ce, quelle que soit la cause de la maladie. Récemment, dans des populations où une cause de cirrhose avait été documentée, plusieurs moyens simples et de peu d'inconfort pour le patient ont été évalués. Les marqueurs ayant montré ont montré une spécificité > 90% pour le diagnostic de cirrhose incluent une consistance dure du bord inférieur du foie, un aspect bosselé de la face antérieure du foie (échographie) ou des dérivations portosystémiques (imagerie ou endoscopie), une diminution du taux de Quick < 80%, et une augmentation de l'acide hyaluronique > 200 µg/L. Dans la population particulière des sujets alcooliques, un bloc bg à l'électrophorèse des protéines plasmatiques a une spécificité > 90%. Dans la population particulière des patients ayant une hépatopathie virale (majoritairement liée au VHC), une thrombopénie < 100 000/mm³ ou un rapport AST (en N) / plaquettes (en 10³/mm³) > 2,00, un score F4 selon Fibroscan® ou Fibrotest® ont une spécificité > 85%. **Lorsque 2 de ces signes sont présents chez un patient (avec une cause bien documentée de cirrhose, sans syndrome inflammatoire), la biopsie ne paraît pas nécessaire.** On peut alors mettre en œuvre des mesures de dépistage du carcinome hépatocellulaire ou des varices oesophagiennes. L'indication de la greffe hépatique est posée sur des données cliniques et biologiques; les données histopathologiques n'y jouent aucun rôle.

Une question plus délicate est d'exclure le diagnostic de cirrhose ou de fibrose extensive afin d'éviter à ces sujets un protocole lourd de surveillance. Là encore, des tests simples ont montré une excellente

valeur prédictive d'absence de cirrhose : l'absence de remaniement du contour du foie en échographie, un taux de plaquettes $> 200\ 000/\text{mm}^3$, un taux de Quick $> 95\%$, une concentration d'acide hyaluronique $< 30\ \mu\text{g/L}$ en cas d'hépatite virale et $< 60\ \mu\text{g/L}$ en cas d'alcoolisme. **Lorsque tous ces signes sont présents, le diagnostic de cirrhose peut être raisonnablement écarté sans le recours à une biopsie.** Dans le contexte de l'hépatite C, un score \leq F2 selon Fibroscan® ou Fibrotest® a également une valeur prédictive d'absence de cirrhose de plus de 80%; lorsque ces 2 tests donnent un résultat concordant la valeur prédictive d'absence de cirrhose ou de fibrose extensive est de l'ordre de 95%.

Le diagnostic de cirrhose ne peut être facilement écarté ni retenu lorsque le taux de Quick est compris entre 80 et 95%, ou les plaquettes comprises entre 100 000 et 200 000/ mm^3 , (en l'absence de syndrome inflammatoire ou d'alcoolisme actif), et que l'imagerie ne montre aucun signe clair de dysmorphie ou d'hypertension portale. Dans ces cas intermédiaires qui représentent au moins 50% des patients atteints d'hépatopathie chronique, une biopsie est donc nécessaire pour faire le diagnostic de cirrhose. Toutefois, dans le cas particulier de l'hépatite C, les données homogènes de plusieurs études indiquent que Fibrotest® ou Fibroscan® ont une bonne performance pour le diagnostic de cirrhose. Toutefois, leur valeur n'a pas été comparée à celle des plaquettes ou du taux de Quick. La redondance possible entre ces 4 critères n'est pas chiffrée. Dans le cas de l'hépatite B, Fibrotest® apparaît peu performant pour différencier de nombreux septa (stade 3) et une cirrhose (stade 4). D'autres algorithmes très intéressants ont été récemment proposés mais ils sont basés sur des tests non disponibles en routine (TIMP-1, PIIP, MMP-1)

(ii) L'indication du traitement de la maladie dépend en premier lieu de la cause. En second lieu, elle dépend soit des données histopathologiques d'activité et de fibrose, soit de la probabilité de réponse à un traitement, soit des deux à la fois. *Les traitements étiologiques actuellement disponibles sont indiqués quelles que soient les données histopathologiques en cas de maladie alcoolique (abstinence), syndrome métabolique /insulinorésistance (perte de poids, régime, activité physique, hypoglycémifiants, hypolipémiants), maladie de Wilson (chélateurs du cuivre), les atteintes biliaires intrahépatiques (ursodiol pour la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive, la ductopénie idiopathique) ou extrahépatiques (levée de l'obstacle), le syndrome de Budd-Chiari (anticoagulants).*

Les indications du traitement étiologique sont basées principalement sur l'activité au cours de l'hépatite auto-immune, de l'hépatite alcoolique sévère, de l'hépatite virale B. Dans tous ces cas, un traitement capable de modifier l'histoire naturelle est disponible. Au cours de l'hépatite auto-immune, les transaminases sont un bon reflet de l'activité histologique. Le traitement immunosuppresseur est indiqué dès lors que les transaminases sont supérieures à 4 N; il n'est pas indiqué lorsque les transaminases sont inférieures à 2N en permanence (en raison des effets secondaires du traitement). Son indication est discutée au cas par cas lorsque les transaminases sont comprises entre 2 et 4 N.

L'indication du traitement corticoïde au cours de l'hépatopathie alcoolique est fondée sur la présence de lésions d'hépatite alcoolique et sur un score clinico-biologique de sévérité (score de Maddrey); la biopsie est indispensable pour le diagnostic d'hépatite alcoolique car le risque d'erreur est de 20%, même quand le score de Maddrey (qui n'est pas un score diagnostic) est élevé.

Au cours de l'hépatite B AgHBe-positif, les transaminases sont un bon reflet de l'activité histologique et un excellent index pronostique de la probabilité de réponse au traitement anti-viral. La biopsie n'est donc pas indispensable si les transaminases dépassent 2N. Au cours de l'hépatite B AgHBe-négative l'indication du traitement dépend de la concentration d'ADN circulante et de l'activité des transaminases, l'une et l'autre étant déterminées de façon répétée. Les données histopathologiques ne sont pas indispensables pour la décision de traitement.

Les indications du traitement au cours de l'hépatite C ont été fondées principalement sur le score de fibrose. La raison en est que, après ajustement sur le score de fibrose, le score d'activité perdait sa valeur propre pour prédire la vitesse de progression de la fibrose. C'est donc au cours de l'hépatite C que les marqueurs non invasifs de fibrose ont été les plus étudiés. Les données les plus récentes indiquent que 3 méthodes (FibroScan®, FibroTest®, et APRI) ont une performance voisine pour prédire le score de fibrose (aire sous la courbe ROC de l'ordre de 0,80 pour un score \geq F2; 0,90 pour \geq F3; et 0,90 pour F4). Bien que les résultats de ces méthodes soient le plus souvent concordants, un gain est obtenu par leur combinaison. Il semble que la combinaison de FibroScan® et FibroTest® soit la plus performante. Quand ces 2 tests étaient concordants, la biopsie a confirmé leur résultat dans 84% des cas pour \geq F2, 95% des cas pour \geq F3, et 94% pour F4. Il reste (a) à confirmer cette corrélation entre tests non invasifs de fibrose et évaluation histologique dans un autre échantillon de patients; et surtout (b) la capacité de ces tests à prédire l'évolution vers les complications cliniques, indépendamment de la biopsie. Le génotype est un index déterminant de la probabilité de réponse au traitement. De ce fait, il doit être pris en compte en premier lieu, le score de fibrose n'intervenant qu'en second lieu pour préciser le bénéfice attendu sur le risque ultérieur de complication. Une probabilité élevée d'éradication définitive du VHC incite plus fortement à traiter des lésions peu sévères qu'une probabilité faible. En d'autres termes, en cas d'infection par un virus de génotype 2 ou 3, lorsque les transaminases sont augmentées, la sévérité de la fibrose comptera peu dans la décision de mettre en oeuvre un traitement ayant 80% de chances d'éradiquer le virus. A l'inverse, en cas d'infection par un virus de génotype 1 ou 4, la sévérité de la fibrose sera un argument majeur de la décision d'un traitement long et lourd n'ayant une probabilité de succès que de 50%.

(iii) Les données actuelles ne laissent aucune place à la biopsie pour juger de la réponse au traitement. En effet, la normalisation des tests hépatiques et, en cas d'hépatite virale, la disparition des marqueurs de replication, sont les éléments les plus pertinents pour juger de la réponse au traitement. En cas d'hépatite auto-immune, la persistance d'une nécrose parcellaire et d'un infiltrat portal à plasmocyte sont des indicateurs assez grossiers d'un risque de rechute à l'arrêt du traitement. Un taux normal d'ASAT pendant le traitement immunosuppresseur prédit mal la disparition de ce type de

lésions. Toutefois, il est loin d'être clair que biopsier systématiquement pour juger de la disparition de ces lésions avant d'arrêter le traitement soit d'un bénéfice supérieur à l'attitude de poursuivre le traitement 6 mois après la normalisation des transaminases.

(iv) Une situation particulière est représentée par l'association d'une cause bien documentée d'atteinte hépatique avec des tests hépatiques normaux de façon persistante et un aspect normal du foie en imagerie. Dans cette situation la biopsie a un intérêt très discutable car, dans l'immense majorité des cas les lésions d'activité et de fibrose seront minimales (F0-F1). Dans les cas où les lésions de fibrose ne seraient pas minimales (F2 ou plus), la variabilité d'échantillonnage de la biopsie devra être prise en compte. C'est dans ces cas que les tests non invasifs de fibrose pourraient trouver un énorme intérêt lorsqu'ils auront été validés cause par cause.

BIBLIOGRAPHIE

Diagnostic non invasif de cirrhose ou de varices œsophagiennes de grosse taille

1. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, et al. Non invasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113 : 1609-1616.
2. Aubé C, Oberti F, Korali N, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30 : 471-478.
3. Pilette C, Oberti F, Aubé C, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1999; 31: 867-873.
4. Croquet V, Vuillemin E, Ternisien C, et al. Prothrombin index is an indirect marker of severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1133-1141.
5. Péron JM. Quand et comment évaluer les risques d'une première hémorragie digestive ? *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: B35-B43.
6. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-1713.

Hépatite C

1. Guéchet J, Loria A, Serfaty L, et al. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: effect of alpha-interferon therapy. *J Hepatol* 1995; 22: 22-26.
2. Poynard T, Bedossa P, 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.
3. Mathurin P, Moussali J, cadranel JF, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transferase activity. *Hepatology* 1998; 27: 868-872.
4. Fanning L, kenny E, Sheehan M, et al. Virological and clinicopathological features of chronic hepatitis C(1b) in a homogeneous patient population. *Hepatology* 1999; 29: 904-907.
5. Poynard T, McHutchinson J, Goodman Z, et al. Is an "à la carte" combination interféron alpha 2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C , *Hepatology* 2000; 31: 211-218.
6. Gordon S, Fang JWS, Silverman AL, et al. The significance of baseline aminotransferase on pretreatment characteristics and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 400-404.
7. Pohl A, Behling C, IOliver D, et al Serum aminotransferase level and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterology* 2001; 96: 3142-3146.

8. Assy N, Minuk GY. Serum aspartate but not alanine aminotransferase levels help to predict the histological features of chronic hepatitis C viral infection in adults. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1545-1550. Saadeh S, Cammel G, Carey WD, et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 196-200.
9. Imbert-Bismut F, Radziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1069-1075.
10. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al. Rates and factors for fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 730-739.
11. Kaul V, FriedenberG FK, Braitman LE, et al. Development and validation of a model to diagnose cirrhosis in patients with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2623-2628.
12. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-992.
13. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526.
14. Leroy V, Monier F, Bottari S, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 271-279.
15. Castera L, Vergniol J, Le Bail B, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128 (sous presse)

Hépatite B

1. Paz MOA, Brenes F, Karayiannis P, et al. Chronic hepatitis B virus infection. Viral replication and patterns of inflammatory activity: serological, clinical and histological correlations. *J Hepatol* 1986; 3: 371-377.
2. Ten Borg F, ten Kate FJW, Cuyper HTM, et al. Relationship between laboratory test results and histological hepatitis activity in individuals positive for hepatitis B surface antigen and antibodies to hepatitis B e antigen. *Lancet* 1998; 351: 1914-1918.
3. Huo T, Wu JC, Hwang SJ, et al. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 687-693.
4. Sung JY, Chan HLY, Wong ML et al. Relationship of clinical and virological factors with hepatitis activity in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infected patients. *J Viral Hepatitis* 2003; 9: 229-234.
5. Myers RP, Tainturier MH, Ratziu V, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: 222-230.

Stéatose/stéatohépatite alcoolique

1. Talley NJ, Roth A, Woods J, et al. Diagnostic value of liver biopsy in alcoholic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 647-650.
2. Poynard T, Aubert A, Bedossa P, et al. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* 1991; 100: 1397-1402.
3. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 507-12.
4. Naveau S, Motembault S, Balian A, et al. Diagnostic biologique du type d'hépatopathie chez des malades alcooliques ayant des tests biologiques hépatiques anormaux. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 1215-1224.

Stéatose/stéatohépatite non-alcoolique

1. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362.
2. Ratziu V, Giral P, Charlotte, F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-1123.
3. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2042-2047.
4. Laine F, Bendavid C, Moirand R et al. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption *Hepatology* 2004; 39: 1639-46
5. de Ledinghen V, Combes M, Trouette H, et al. Should a liver biopsy be done in patients with subclinical chronically elevated transaminases ? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16 : 879-883.

Hépatite auto-immune

1. Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histological features. *Gastroenterology* 1981; 80: 687-692.
2. Czaja AJ, Carpenter HA. Histological features associated with relapse after corticosteroid withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2003; 23: 116-123.