

Place de la biopsie hépatique en présence d'une maladie hépatique chronique chez l'adulte

Y. HORSMANS

Service de Gastroentérologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain (Belgique)

The role of hepatic biopsy in the presence of chronic hepatic disease in adults

RÉSUMÉ

La biopsie hépatique demeure indispensable dans le cadre du diagnostic et du traitement des maladies hépatiques chroniques de l'adulte. Sa réalisation est néanmoins associée à des risques de morbidité et de mortalité qui obligent le clinicien à définir cette place avec intelligence et en collaboration étroite avec le pathologiste. Dans cet article, la valeur ajoutée de l'analyse histologique du foie sera discutée dans le cadre des différentes pathologies hépatiques chroniques. L'apport essentiel de cette analyse histologique se situe dans sa contribution à la stadification de la maladie et à son pronostic sans oublier la possibilité de la mise en évidence d'une deuxième pathologie potentiellement ignorée par le clinicien. Le présent article est dévolu à la place de la biopsie hépatique en présence d'une maladie hépatique chronique chez le patient adulte non transplanté. La place de la biopsie hépatique dans le contexte d'une tumeur hépatique ne sera pas envisagée.

SUMMARY

Hepatic biopsy remains indispensable in the framework of diagnosis and treatment of chronic hepatic disease in adults. It is, nevertheless, associated with a risk of morbidity and mortality that obliges the clinician to define this role with intelligence and in direct collaboration with the pathologist. In this article, the added value of the histological analysis of the liver will be discussed in the framework of different chronic hepatic pathologies. The main use of the histological analysis is its contribution to elucidating the stage of the disease and its prognosis without forgetting the possibility of revealing a second pathology potentially unknown to the clinician. The present article focuses on the role of hepatic biopsy in the presence of chronic hepatic disease in the adult, non-transplanted patient. The role of hepatic biopsy in the context of a hepatic tumour will not be discussed.

Au cours de ces dernières années et dans le contexte précité, de nombreuses tentatives visant à remplacer la biopsie hépatique ont été développées. Certaines d'entre elles constituent à n'en pas douter une avancée significative pour le patient et pour le clinicien. En effet, dans un monde idéal, il conviendrait de réaliser une biopsie hépatique aussi souvent que l'exige la maladie hépatique chronique afin non seulement d'établir un diagnostic histologique aussi précis que possible mais aussi d'obtenir un pronostic pertinent, un suivi adéquat et un traitement adapté à la maladie et son évolution [1-4].

Toutes ces tentatives de remplacer la biopsie hépatique sont liées au fait que la réalisation d'une biopsie hépatique est associée à une mortalité faible mais réelle, à une morbidité relativement fréquente en terme de douleur, à des problèmes de qualité d'échantillon et aussi à des problèmes de qualité du pathologiste [3]. Tenant compte de l'ensemble de ces difficultés, en pratique clinique, une biopsie hépatique ne sera réalisée que lorsque que son apport

dépasse les risques qui y sont associés. Il est donc certain que le développement de nouvelles techniques ou méthodes non invasives entraînera des modifications quant à la place de la biopsie hépatique dans l'arsenal diagnostique et thérapeutique du clinicien [4].

A l'heure actuelle, les indications potentielles de la biopsie hépatique vont dépendre de la nature supposée de la maladie hépatique. En effet, dans l'immense majorité des cas, le clinicien aura une idée précise du diagnostic de la maladie hépatique chronique présentée par son patient. La contribution de l'anamnèse, de l'examen clinique et des moyens diagnostiques biologiques et radiologiques permet à l'heure actuelle d'obtenir une telle idée.

La place de la biopsie hépatique est donc majeure non pas tellement pour aider à poser un diagnostic mais bien pour contribuer à établir l'état du parenchyme hépatique et, donc, la gravité de la maladie ainsi qu'éventuellement son pronostic. Il ne faut

Tirés à part : P^r Y. HORSMANS, Service de Gastro-Entérologie, Cliniques Universitaires St Luc - 10, avenue Hippocrate - 1200 Bruxelles (Belgique).

Mots-clés : biopsie, clinicien, foie.

Key-words : biopsy, clinician, liver.

néanmoins pas négliger le fait que l'analyse histologique de la biopsie peut aussi apporter des éléments en faveur d'un autre diagnostic que celui évoqué par le clinicien ou révéler l'existence d'une deuxième pathologie hépatique.

En présence d'une maladie hépatique d'origine alcoolique, la place de la biopsie est souvent limitée à la confirmation ou à l'infirmité de la suspicion clinique d'une hépatite alcoolique aiguë. Dans toutes les autres situations, l'apport clinique de l'analyse histologique ne modifiera pas l'attitude du clinicien à l'exception de la démonstration éventuelle de la présence d'une cirrhose. Cependant, cette dernière peut aujourd'hui être affirmée par des moyens non invasifs. De plus, la démonstration de l'existence d'une cirrhose alcoolique n'aura de sens clinique que vis-à-vis de la prévention primaire de surveillance de la survenue d'un hépatocarcinome en sachant qu'une telle surveillance n'a pas fait la preuve de son utilité clinique.

Dans le cadre de l'hépatite chronique C, les différents consensus internationaux s'entendent pour affirmer qu'un traitement antiviral associant interféron pegylé et ribavirine peut être décidé sur base individuelle en tenant compte de la sévérité de la maladie hépatique, du potentiel de survenue d'effets secondaires sévères, du pourcentage de réponse au traitement qui varie en fonction du génotype, de la présence de facteurs de co-morbidité et de la volonté du patient [5-7].

Si l'on tient compte de l'ensemble de ces facteurs, il existe donc deux possibilités dans l'attitude à envisager. La première consiste à réaliser une biopsie hépatique chez des patients infectés par un virus de l'hépatite C dont le génotype se caractérise par une réponse moins favorable au traitement (en particulier les génotypes 1 et 4) et, dans ce contexte, à proposer un traitement si la biopsie hépatique met en évidence la présence d'une fibrose ou d'une inflammation significative ; la seconde attitude consiste à traiter tout le monde en l'absence de contre-indication au traitement antiviral et à réaliser une biopsie hépatique uniquement en cas d'échec au traitement. L'inconvénient potentiel de cette deuxième approche comporte le risque limité de négliger l'existence d'une seconde maladie dont le diagnostic serait révélé par l'examen histologique ainsi que la méconnaissance d'une éventuelle cirrhose.

De nombreux cliniciens penchent en faveur de la première approche car elle permet d'obtenir une vue complète de la maladie hépatique et donc, de pouvoir être extrêmement clair vis-à-vis des questions et des interrogations du patient. Il ne faut en effet pas oublier l'élément majeur dans la prise en charge thérapeutique des maladies chroniques C à savoir l'évolution de la maladie virale. Celle-ci est le plus souvent lente, en particulier en l'absence de facteurs de risque défavorables. Il convient aussi de rendre compte du fait que le traitement antiviral peut être responsable de la survenue de nombreux effets secondaires.

En cas de co-infection par le virus de l'hépatite chronique C et le virus HIV, la biopsie hépatique fournira de nombreuses informations quant au degré d'inflammation, degré de fibrose et à l'existence de facteurs de co-morbidité. Comme le signale le consensus européen de mars 2005 [8], la décision de réaliser une biopsie hépatique doit être individualisée se basant sur les connaissances, les risques et les avantages de celle-ci. Ceci est particulièrement important chez des patients qui ont le moins de chance de répondre à un traitement antiviral. Ceci est particulièrement le cas pour les patients infectés par le virus de génotype 1 lorsque le risque-bénéfice du traitement est douteux et quand la motivation du patient pour le traitement antiviral est également faible.

Comme dans l'hépatite chronique C, le diagnostic de l'hépatite chronique B repose sur la biologie, la sérologie virale et la détermination de la charge virale. En cas d'infection isolée par le virus de l'hépatite B, il est important de distinguer les patients dont la sérologie virale se caractérise par la positivité de l'antigène HBe de ceux dont la sérologie virale se caractérise par la négativité de l'antigène HBe et la positivité de l'anticorps anti-HBe [9]. Pour les patients dont la sérologie se caractérise par la positivité des anticorps anti-HBe, il faut aussi distinguer ceux dont la charge virale est supérieure à 100.000 copies/ml de ceux dont la charge virale est inférieure à 100.000 copies/ml dont le statut est sans doute celui de porteur inactif du virus de l'hépatite B se limitant dans ce cas à un suivi biologique et à déterminer de façon non invasive le degré de fibrose au sein du parenchyme hépatique.

A la différence de la situation de l'hépatite chronique C qui se caractérise par l'éradication possible du virus, le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B ne permet qu'exceptionnellement l'éradication définitive du virus. Le but du traitement est d'obtenir une suppression prolongée de la réplication virale et réduire le degré d'inflammation intrahépatique, et d'arrêter ou de retarder la progression de la fibrose. Ainsi, il semble possible de prévenir le développement des complications tardives de la maladie à savoir la cirrhose, sa décompensation et la survenue d'un hépatocarcinome.

Au cours de ces dernières années, de nombreux médicaments antiviraux et/ou immunomodulateurs sont apparus dans le cadre du traitement de l'hépatite chronique B : la lamivudine, l'adefovir et l'interféron pegylé. Leur apparition a considérablement modifié l'approche thérapeutique de l'hépatite chronique B même s'ils ne sont pas dépourvus d'inconvénients potentiels : effets secondaires pour l'interféron pegylé, d'une part, et risques d'apparition de mutation et de résistance pour les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, d'autre part.

Dès lors, la connaissance de l'état histologique du foie constitue une des composantes du choix du clinicien quant à la mise en route d'un traitement antiviral. La biopsie hépatique sera réalisée en présence d'élévation de tests hépatiques et d'une charge élevée supérieure à 100.000 copies/ml. Une telle démarche

ne se justifie bien entendu que si on ne compte démarrer un traitement qu'en présence d'une fibrose ou d'une inflammation significative. A l'inverse, si on compte de toute façon traiter l'hépatite chronique B, la place de la biopsie hépatique peut être mise en doute voire niée.

Cette dernière attitude comporte les mêmes risques que ceux préalablement exposés dans le cas de l'hépatite C.

Il faut aussi considérer la valeur ajoutée de l'immunohistochimie dans le cas de l'hépatite chronique B.

Dans le cas de l'hépatite chronique active auto-immune [10], le diagnostic sera à nouveau posé non pas sur les aspects morphologiques apportés par la biopsie hépatique mais bien par des arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et sérologiques. De plus, la biopsie hépatique est à nouveau susceptible de ne pas représenter l'ensemble des éléments diagnostiques. En effet, il n'existe pas de signes histologiques spécifiques même si certaines atteintes orientent le pathologiste vers un tel diagnostic.

Dans le cadre des problèmes de surcharge en fer [11], il convient de distinguer l'hémochromatose héréditaire d'autres formes de maladies se caractérisant par un dépôt excessif de fer au sein du parenchyme hépatique. Dans le cas de l'hémochromatose héréditaire, celle-ci est le plus souvent liée à une substitution de la tyrosine par de la cystéine au niveau de l'acide aminé 282 de la protéine HFE1. Lorsque l'analyse génétique met en évidence un statut homozygote déficient, une biopsie hépatique ne sera indiquée qu'en cas d'existence d'une perturbation des tests hépatiques afin d'exclure l'existence d'une cirrhose. En présence d'une fibrose importante ou d'une cirrhose, un programme de surveillance de la survenue éventuelle d'un hépatocarcinome sera en effet mis en place. Dans les autres formes d'anomalies génétiques responsables d'une surcharge en fer au niveau hépatique, l'examen histologique sera utile afin de démontrer cette surcharge. Il en sera de même en cas d'hémochromatose secondaire, l'examen histologique permettant de quantifier la surcharge en fer intra-hépatique et, également, de connaître l'état histologique du foie.

Dans le cadre de la stéatose hépatique et de la stéatohépatite non alcoolique [12], une biopsie hépatique pourrait être proposée en cas d'élévation des transaminases associée à une imagerie morphologique mettant en évidence une stéatose. En effet, dans ce contexte, seule une biopsie hépatique pourra mettre en évidence l'existence d'une inflammation intra-hépatique associée ou non à l'existence d'une fibrose.

Ce point de vue peut néanmoins être pondéré étant donné l'absence à l'heure actuelle de traitement médicamenteux de la stéatohépatite non alcoolique et par la possibilité de mettre en évidence l'existence de la fibrose par des moyens non invasifs tels que proposés dans le cadre des maladies chroniques C.

Un certain nombre de médicaments peuvent également être responsables de maladies chroniques du foie. Dans ces circonstances, la biopsie hépatique peut constituer un apport même si l'identification d'un médicament en particulier reste toujours difficile à retenir ou à éliminer. L'hépatopathie chronique d'origine médicamenteuse reste un diagnostic d'exclusion [13].

En présence d'une cholestase chronique [14], la biopsie hépatique sera envisagée lorsque les examens morphologiques tels que l'examen ultrasonographique des voies biliaires et du foie, la MRCP et/ou l'ERCP seront non contributives. La biopsie hépatique pourra être utile pour confirmer le diagnostic de cirrhose biliaire primitive et mettre en évidence l'étendue des lésions liées à cette maladie. *A contrario*, la biopsie hépatique sera nettement moins contributive au diagnostic d'une cholangite sclérosante primitive.

Dans le cadre d'une suspicion de maladie vasculaire du foie, une biopsie hépatique pourrait être contributive en cas de suspicion de maladie veino-occlusive touchant une veine hépatique terminale de petit calibre et plus rarement l'atteinte de l'artère intra-hépatique pourra être mise en évidence en cas de sténose.

Enfin, il convient d'envisager la place de la biopsie hépatique dans le cadre d'une atteinte chronique des tests hépatiques, en particulier des transaminases lorsqu'un bilan étiologique exhaustif est négatif (Tableau I).

Dans l'état actuel des connaissances, l'indication d'une ponction biopsie hépatique dans le contexte d'une perturbation chronique des tests hépatiques, en particulier les enzymes de cytolysse et ce, en l'absence de facteur étiologique évident reste un problème difficile. Les données de la littérature mettent en évidence qu'en l'absence de facteur étiologique, la réalisation d'une telle biopsie est très rarement contributive. En effet, la biopsie hépatique met rarement en évidence des lésions nécessitant une modification de

TABLEAU I
ÉLÉMENTS ANAMNESTIQUES, BIOLOGIQUES
ET SÉROLOGIQUES QUI DOIVENT ÊTRE NÉGATIFS
OU NORMAUX POUR DÉFINIR LE CARACTÈRE
INEXPLIQUÉ D'UNE CYTOLYSE
CHEZ UN PATIENT ADULTE

Indice de masse corporelle
Consommation d'alcool inférieure à 50 g/dl (tenir compte du sexe)
Glycémie
Triglycérides
Antigène HBs
Anticorps anti-VHC
Anticorps anti-noyaux
Anticorps anti-muscle lisse
Alpha-1-antitrypsine
Céruroplasmine, cuprurie
Coefficient de saturation de la transferrine, ferritine

la prise en charge de la thérapeutique du malade. Néanmoins, il convient d'insister sur le fait que dans la littérature il n'existe aucune donnée concernant le devenir de ces malades, seul un suivi clinico-biologique est indispensable chez ceux-ci avec éventuellement la réalisation d'une nouvelle biopsie hépatique au bout de 3 à 5 ans s'il existe lors de la première biopsie, des lésions de fibrose modérée.

En conclusion, la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique doit toujours tenir compte des risques liés à ce geste et aux bénéfices diagnostiques et thérapeutiques qui peuvent être apportés par l'examen histologique et immunohistochimique. Ces bénéfices seront toujours plus importants si le clinicien a intégré l'ensemble du contexte clinique et a recours à un dialogue approfondi avec le pathologiste.

RÉFÉRENCES

1. Desmet V, Fevery J. Liver biopsy. *Ballieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 811-25.
Groupe METAVIR. La biopsie hépatique en pathologie non tumorale du foie, Paris, Elsevier 2000.
2. MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC et al. *Pathology of the liver*. 4thEd., London, Churchill Livingstone, 2002.
3. Castera L, Vergniol J, Foucher J 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.
4. Conférence de Consensus. Traitement de l'hépatite C. *Gastroentérol Clin Biol* 2002; 26: 303-19.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement. Management of Hepatitis C: 2002; *Hepatology* 2002; 5 (suppl 1): S1-S20.
6. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, et al. Chronic hepatitis C: updated Swedish consensus. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 445-51.
7. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 43: 360-1.
8. Brunetto MR, Bonino F. Treatment of chronic hepatitis B: from research to clinical practice via the consensus conferences. *Curr Pharm Des* 2004; 100: 2063-70.
9. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43: S132-S144.
10. Brissot P, Le Lan C, Lorho R, Gaboriau F, Ilescoat G, Loréal O. Genetic hemochromatosis update. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 33-7.
11. Cortez-Pinto H, Carneiro de Moura M, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: from cell biology to clinical practice. *J Hepatol* 2005; 44: 197-208.
12. Watkins PB, Seeff LB. Drug-induced liver injury: Summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology* 2006; 43: 618-31.
13. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis – presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 741-58.
14. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.

Over the past few years and in the above mentioned context, several attempts at replacing hepatic biopsy have been developed. Certain of these constitute, without a doubt, a significant advance for the patient and the clinician. In fact, in an ideal world, one would perform a hepatic biopsy as often as required by the chronic hepatic disease in order to not only establish as precise a histological diagnosis as possible but also to obtain a pertinent prognosis, an appropriate follow-up and a treatment adapted to the disease and its evolution [1-4].

All these attempts to replace the hepatic biopsy are related to the fact that the performance of a hepatic biopsy is associated with a low but real risk of mortality, a relatively frequent morbidity in terms of pain, sample quality problems and also problems related to the quality of the pathologist [3]. Considering all these difficulties, in clinical practice, a hepatic biopsy is only

performed when its benefit outweighs the associated risks. It is thus certain that the development of new technologies or non-invasive methods will modify the role of the hepatic biopsy in the clinician's diagnostic and therapeutic arsenal [4].

Currently, the potential indications of hepatic biopsy depend on the supposed nature of the hepatic disease. In fact, in the large majority of cases, the clinician will have a precise idea of the diagnosis of the chronic hepatic disease presented by his patient. The contribution of the patient's history, of the clinical exam and the biological and radiological and diagnostic means at the present time make it possible to formulate such an idea.

The role of hepatic biopsy is thus major, not so much for helping to reach a diagnosis but to contribute to establishing the status of the hepatic parenchyma

and, thus, the gravity of the disease as well as, eventually, its prognosis. Nevertheless, the fact that the histological analysis of the biopsy can also produce elements in favor of a diagnosis other than that evoked by the clinician or reveal the existence of a second hepatic pathology must not be neglected.

In the presence of chronic hepatic disease of alcoholic origin, the role of the biopsy is often limited to the confirmation or the negation of the clinical suspicion of acute alcoholic hepatitis. In all other situations, the clinical use of the histological analysis will not modify the clinician's attitude with the exception of the eventual demonstration of the presence of cirrhosis. However, today this can be confirmed through non-invasive methods. In addition, the demonstration of the existence of alcoholic cirrhosis will only have clinical meaning with respect to the primary preventive monitoring of a hepatocarcinoma, knowing that the monitoring failed in its clinical utility.

In the framework of chronic hepatitis C, the different international Consensus Conferences agree that antiviral treatment associating pegylated interferon and ribavirin can be decided upon on an individual basis taking into consideration the severity of hepatic disease, the potential of occurrence of severe secondary effects, the percentage of response to treatment that varies as a function of genotype, the presence of co-morbidity factors and the will of the patient [5-7].

If one considers all these factors, there are thus two possibilities regarding the attitude to take. The first consists of performing a hepatic biopsy in patients infected by hepatitis C virus who have a genotype characterized by a less favorable response to treatment (particularly genotypes 1 and 4) and, in this context, to propose a treatment if the hepatic biopsy reveals the presence of a fibrosis or significant inflammation; the second consists of treating everyone in the absence of contra-indication to antiviral treatment and performing a hepatic biopsy solely in the case of failure of treatment. The inconvenient potential of this second approach includes the limited risk of neglecting the existence of a second disease, the diagnosis of which would be revealed by histological examination, as well as that of overlooking a possible problem of cirrhosis.

Several clinicians lean in favor of the first approach because it yields a complete picture of the hepatic disease and thus renders it possible to be extremely clear with regard to patient's questions. One must not forget the main element in the therapeutic management of chronic C diseases, which is the evolution of the viral disease. This is most often slow, particularly in the absence of unfavorable risk factors. It should also be mentioned that the antiviral treatment may be responsible for the appearance of multiple secondary effects.

In the case of co-infection by chronic hepatitis C virus and HIV, the hepatic biopsy provides much information regarding the degree of inflammation, the degree of fibrosis and the existence of co-morbidity factors. As noted by the European Consensus Conference of March 2005 [8], the decision to perform a

hepatic biopsy should be taken on an individual level and based on what is known, the risks and the advantages. This is particularly important in patients with the least chance of responding to antiviral treatment. It is particularly the case for the patients infected by the genotype 1 virus when the risk-benefit ratio of treatment is dubious and the patient's motivation for the antiviral treatment is also weak.

As with chronic hepatitis C, diagnosis of chronic hepatitis B relies on biology, viral serology and determination of the viral load. In the case of isolated infection by hepatitis B virus, it is important to distinguish patients with HBe antigen positive serum from those HBe antigen negative and anti-HBe antibody positive [9]. For anti-HBe antibody positive patients, one must also distinguish those who have a viral load over 100,000 copies/ml and those with a viral load under 100,000 copies/ml, who are undoubtedly inactive carriers of the hepatitis B virus, limiting this case to biological follow-up and the non-invasive determination of the degree of fibrosis of the hepatic parenchyma.

Unlike chronic hepatitis C which is characterised by the possibility to eradicate the virus, the treatment of chronic infection by hepatitis B virus allows for definitive eradication of the virus only exceptionally. The aim of treatment is to obtain prolonged suppression of viral replication, to reduce the degree of intrahepatic inflammation, and to stop or slow the progression of the fibrosis. Thus, it seems possible to foresee the development of late complications of the disease such as cirrhosis, its decompensation and the development of a hepatocarcinoma.

Over the past few years, several antiviral and/or immunomodulator drugs have appeared in the treatment of chronic hepatitis B: Lamivudine, adefovir, and pegylated interferon. Their introduction has considerably modified the therapeutic approach of chronic hepatitis B even if they are not without potential inconveniences: secondary effects of pegylated interferon, on one hand, and the risk of mutation and resistance for the nucleoside or nucleotide analogues, on the other hand.

Thus, knowledge of the histological state of the liver constitutes one of the clinician's choice components when starting antiviral treatment. Hepatic biopsy will be performed in the presence of elevated hepatic enzymes and a viral load superior to 100,000 copies/ml. Such an approach is only justified, of course, if one only begins treatment in the presence of a fibrosis or significant inflammation. On the contrary, if one means to treat the chronic hepatitis B in any case, one may doubt or even decide against the role of the hepatic biopsy.

This last attitude carries the same risks as those exposed above in the case of hepatitis C.

One must also consider the added value of immunohistochemistry in the case of chronic hepatitis B.

In the case of active autoimmune chronic hepatitis [10], the diagnosis will again not be based on the morphologic picture gained from the hepatic biopsy but

from anamnestic, clinical, biological and serological arguments. In addition, the hepatic biopsy may not represent the whole of diagnostic elements. In fact, there are no specific histological signs even if some diseases orient the pathologist towards a certain diagnosis.

Dealing with the problems due to iron overload [11], it is useful to distinguish hereditary hemochromatosis from other forms of the disease characterized by an excessive deposit of iron in the hepatic parenchyma. In the case of hereditary hemochromatosis, this is most often due to substitution of tyrosine by cysteine at amino-acid 282 of the HFE1 protein. While genetic analysis reveals a deficient homozygote status, hepatic biopsy is only indicated in the presence of a perturbation shown by hepatic tests to exclude the presence of cirrhosis. In the presence of a large fibrosis or cirrhosis, a monitoring programme of the eventual appearance of a hepatocarcinoma will be settled. In other forms of genetic anomalies responsible for iron overload at the hepatic level, the histological exam will be useful in showing this overload. It is the same in the case of secondary hemochromatosis, the histological exam allows for the quantification of the intra-hepatic iron overload and, also, reveals the histological state of the liver.

Concerning hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis [12], a hepatic biopsy may be proposed in the case of elevated transaminases associated with morphological imagery revealing the steatosis. In fact, in this context, only a hepatic biopsy can reveal the existence of intra-hepatic inflammation associated or non-associated with the presence of a fibrosis.

This point of view may, nevertheless, be debated given the current absence of medical treatment for non-alcoholic steatohepatitis and the possibility of revealing the presence of a fibrosis via non-invasive means such as those proposed for chronic C diseases.

A certain number of drugs may also be responsible for chronic liver diseases. Under these circumstances, hepatic biopsy may be useful even if the identification of a drug in particular still remains difficult to retain or to eliminate. Chronic drug-induced hepatopathology remains a diagnosis of exclusion [13].

In the presence of chronic cholestasis [14], hepatic biopsy is envisaged when the morphological exams such as the biliary and liver ultrasound exams, and the MRCP and/or ERCP do not help. Hepatic biopsy may be useful in confirming the diagnosis of primary biliary cirrhosis and reveal the extent of lesions related to this disease. On the contrary, hepatic biopsy contributes much less to the diagnosis of primary sclerotic cholangitis.

TABLE I
MEDICAL HISTORY, BIOLOGICAL AND SEROLOGICAL ELEMENTS THAT SHOULD BE NEGATIVE OR NORMAL TO DEFINE THE INEXPLAINED CHARACTER OF CYTOLYSIS IN AN ADULT PATIENT

Body mass index
Consumption of alcohol under 50g/dl (taking sex into consideration)
Glycemia
Triglycerides
HBs Antigen
Anti-VHC antibodies
Anti-nuclear antibodies
Anti-smooth muscle antibodies
Alpha-1-antitrypsin
Ceruloplasmin, cupruria
Saturation transferrin coefficient, ferritin

As for the suspicion of vascular disease of the liver, a hepatic biopsy may contribute in the case of suspicion of venous occlusive disease affecting a small caliber, terminal hepatic vein and, more rarely, damage to the intra-hepatic artery may be revealed in the case of stenosis.

Finally, it is useful to consider the role of hepatic biopsy if a chronic effect is shown by hepatic tests, in particular the transaminases, when the exhaustive etiological exam is negative (Table I).

According to the current state of knowledge, the indication of a hepatic needle biopsy in the context of chronic perturbation shown by hepatic tests, particularly of the cytolysis enzymes in the presence of an evident etiological factor, remains a difficult problem. Data in the literature reveal that in the absence of an etiological factor, the performance of such a biopsy is rarely contributive. In fact, the hepatic biopsy rarely reveals lesions requiring a modification in the management of the patient's therapy. Nevertheless, it should be noted that in the literature there is no data concerning the future of these patients, for whom only a clinical-biological follow-up is indispensable with eventually a new hepatic biopsy performed at the end of three to five years if moderate fibrosis lesions are detected during the first biopsy.

In conclusion, the performance of hepatic needle biopsy should always take into consideration the risks related to this act and the diagnostic and therapeutic benefits which may be gained by the histological and immunohistochemical examinations. These benefits are always more important if the clinician has integrated the whole of the clinical context and can dialogue in-depth with the pathologist.