

METODE DE EVALUARE MORFOLOGICĂ HEPATICĂ

TEODORA ALEXESCU¹, VASILE NEGREAN¹, NICOLAE REDNIC²,
OLGA ORĂȘAN¹, MONICA LENCU², SIMINA ȚĂRMURE¹

¹Clinica Medicală IV, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

²Spitalul Clinic CF Cluj-Napoca

Rezumat

Din cauza creșterii incidenței și prevalenței pacienților cu boli hepatice cronice, mai ales a infectării cu virus hepatitic B și/sau virus hepatitic C, avem nevoie de instrumente medicale performante de măsură a fibrozei hepatice, de estimare a prognosticului bolii, necesare stabilirii indicațiilor standardizate de terapie antivirală și de monitorizare a răspunsului la terapie.

Vom trece în revistă metode de evaluare morfologică hepatică: invazive (puncția biosie hepatică, considerată momentan „standardul de aur” în diagnosticul și stadializarea bolilor hepatice cronice) și noninvazive, noi metode de evaluare hepatică, cum ar fi: biomarkeri serici, elastografie, Fibrotest, Fibromax, Hepascore, APRI (index ratio AST/palets), ASPRI (index vârstă-splină-trombocite), ELF (the European Liver Fibrosis panel), ARFI (acoustic radiation force impulse imaging), S-index.

Cuvinte cheie: boli hepatice cronice, biopsie hepatică, metode noninvazive de evaluare hepatică.

METHODS OF ASSESSING LIVER MORPHOLOGY

Abstract

Due to the increasing incidence and prevalence of patients with chronic liver diseases, especially hepatitis B and / or hepatitis C virus infection, we need advanced medical instruments for measuring liver fibrosis and prognosis estimation, necessary to establish standardized indications for antiviral therapy and to monitor the response to therapy.

We will review the methods for assessing liver morphology: invasive methods (liver biopsy, currently considered the “gold standard” in the diagnosing and staging of chronic liver disease) and new noninvasive methods for assessment of the liver, such as: serum biomarkers, elastography, Fibrotest, Fibromax, Hepascore, APRI (AST / pallets ratio index), ASPRI (age-spleen-platelet index), ELF (the European Liver fibrosis panel), ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse Imaging), S-index.

Keywords: chronic liver disease, liver biopsy, noninvasive methods for hepatic assessment.

Metode invazive

Puncția biopsie hepatică rămâne un important instrument de diagnostic și management al bolilor parenchimale hepatice, o procedură invazivă, asociată cu un risc important al complicațiilor [1]. Aceste complicații pot varia de la evenimente minore ca durerea locală sau hipotensiune

arterială trecătoare la evenimente majore: hemoragie (intraoperativă, intrahepatică, hemotorace), perforare de viscere (vezică biliară, colon, pleură), biopsie inadecvată de rinichi sau pancreas, formare de fistulă arteriovenoasă intrahepatică, decesul fiind raportat într-un număr de cazuri de la 0,01% la 0,1% [1,2].

Este important de notat că durerea, deși apare la 84% din pacienții ce efectuează o biopsie hepatică, este severă doar la 20% din aceștia și poate persista după procedură [3]. Durerea imediată după efectuarea biopsiei hepatice poate fi un factor important de stres pentru pacient și poate

Articol intrat la redacție în data de: 05.10.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 12.10.2011

Acceptat în data de: 12.10.2011

Adresa pentru corespondență: teodora_alexescu@yahoo.co.uk

fi descuranțantă în vederea unei viitoare biopsii [3].

Într-un recent studiu francez s-a arătat că 59% din pacienții infectați cu virus hepatitic C au refuzat biopsia hepatică [4].

Apariția complicațiilor posibile în cazul biopsiei hepatice ține mai ales de experiența operatorului, cea mai mare morbiditate (4,7%) și mortalitate (2,2%) fiind întâlnite mai ales la tinerii practicanți [1].

În ceea ce privește efectuarea biopsiei hepatice pe cale transvenoasă, într-un studiu efectuat pe 7649 de biopsii hepatice transjugulare au fost raportate complicații minore în 6,5% cazuri și complicații majore în 0,6% din intervenții, cu o rată a mortalității de 0,09% [5].

Biopsia hepatică este considerată încă standardul de aur pentru evaluarea fibrozei hepatice, însă prin prisma celor prezentate mai sus nu o putem practica la intervale mici de timp pentru a evalua modificările evolutive ale fibrozei hepatice, este operator dependentă de experiența medicului practicant intervenționist și a celui anatomopatolog [6].

Metode noninvazive

În ultimele 2 decenii mulți cercetători au propus metode noninvazive de evaluare morfologică hepatică, ca alternativă la puncția biopsie hepatică: nivelul seric al acidului hialuronic, raportul ASAT/ALAT, APRI (index ASAT-plăcuțe sanguine), ASPRI (index vârstă-splină-trombocite), Fibrotest, Fibrospect, Hepascore, the European Liver Fibrosis panel (ELF), Fibroscan [1,6,7] (Tabel 1).

Metodele noninvazive de evaluare morfologică hepatică se pot împărți în două mari categorii: nesoerologice și serologice.

Metode nesoerologice

Rigiditatea hepatică (Fibroscan), o nouă tehnică bazată pe elastografie, măsoară și stadializează fibroza hepatică, rapid și noninvaziv, utilizând o sondă (Fibroscan, Echosens) ce conține un transductor cu o vibrație de mică frecvență și amplitudine (50 Mhz). Vibrația undelor induce o vibrație elastică ce se propagă prin tot organul, se măsoară viteza undei, iar rezultatul se exprimă în kilopascali (kPa) [8]. Fibroscan-ul măsoară rigiditatea hepatică pe un eșantion corespunzător unui cilindru de 1 cm diametru și 5 cm lungime, ceea ce corespunde unei mostre obținute la biopsie hepatică de 100 de ori mai mare [8]. Multiple

studii au descris caracteristicile obținute prin elastografie. Cel puțin 2 metaanalize au fost publicate [9,10]. Cea mai recentă, ce include 50 de studii, estimează valoarea metodei prin analiza AUROC (area under the receiver operating characteristics curve) [10]:

- AUROC-ul pentru diagnosticul fibrozei semnificative, a fibrozei severe și a cirozei a fost de 0,84, 0,89, respectiv 0,94;
- Estimarea pentru diagnosticul de fibroză semnificativă a fost influențată de tipul bolii hepatice cronice, cea mai bună fiind în cazul pacienților cu hepatită cronică virală C.

O metaanaliză bazată pe 9 studii sumarizează următoarele privind sensibilitatea și specificitatea metodei [9]:

- Pentru ciroză, sensibilitatea a fost 87% cu o specificitate de 91%;
- Pentru stadiile II-III ale fibrozei, sensibilitatea a fost de 70% cu o specificitate de 84%.

Această tehnologie noninvazivă de apreciere a stadiului fibrozei hepatice este rapidă, reproductibilă, nedureroasă, permite examinarea unei mari părți a ficatului, fiind însă limitată de anumite situații ca ascita, insuficiența cardiacă congestivă, patologia hepatică alcoolică și obezitatea [11,12]. De asemenea, inflamația hepatică și steatoza pot reduce acuratețea metodei. Într-un studiu pe pacienți cu hepatită acută virală, rezultatele nu au putut fi interpretabile [13]. Și alți factori influențează valorile rigidității hepatice. Într-un studiu pe 429 subiecți voluntari sănătoși, valorile obținute prin elastografie au fost mai mari la bărbați, la cei cu IMC > 30 kg/m² și la persoanele cu sindrom metabolic [14].

Alternativele imagistice ale elastografiei includ: elastografia cu rezonanță magnetică, analiză optică digitală prin computer tomografie, difuziune prin rezonanță magnetică nucleară. Deși rezultatele preliminare sunt încurajatoare, aceste tehnici rămân mult prea costisitoare și consumatoare de timp pentru a putea fi implementate în practica curentă medicală, în vederea screeningului fibrozei hepatice [15].

Lupșor și colaboratorii aduc în atenția noastră o nouă metodă imagistică, noninvazivă, de evaluare a fibrozei hepatice la pacienți cu hepatită cronică virală C, numită **ARFI** (acoustic radiation force impulse imaging)

Tabel 1. Markeri noninvazivi de evaluare histologică hepatică.

Test	Componente	Boala hepatică
FibroTest-ActiTest	Vârstă, sex, A2M, GGT,haptoglobina, bilirubina totală, apolipoproteina A1, ALT	HCV,HBV,NASH, boală hepatică alcoolică
HepaScore	Vârstă, sex, acid hialuronic, alfa 2 macroglobulina, GGT	HCV
APRI	AST, număr trombocite	HCV, HBV
FibroIndex	AST, număr trombocite, gamaglobuline	HCV
AST/ALT Ratio	AST,ALT	HCV, HBV
FibroScan	Elastografie hepatică	HCV, HBV, CBP, colangită sclerozantă, boală hepatică alcoolică
Forns index	Vârstă, număr trombocite, GGT, colesterol	HCV

Legendă: ALT - alaninaminotransferază, AST - aspartataminotransferază, GGT - gammaglutamil transpeptidază, HCV - hepatită cu virus hepatitic C, HBV - hepatită cu virus hepatitic B, NASH - steatohepatită nonalcoolică, CBP - ciroză biliară primitivă.

[16]. ARFI este încorporat într-un aparat cu ultrasunete convențional (Acuson 2000®, Virtual Touch Quantification mode, Siemens Medical Solutions, Mountain View, Ca, USA) și presupune o excitare mecanică a țesutului utilizând un impuls acustic de scurtă durată (aprox. 262 μ sec). Velocitatea undei de puls este măsurată într-o regiune de interes ce poate fi aleasă de examinator. Rezultatele sunt exprimate în m/sec (0,5-4,4 m/sec). Tehnologia ARFI este deja utilizată pe scară mai largă în tumorile maligne abdominale și în caracterizarea rigidității arteriale. Acest studiu prospectiv condus de Lupșor și colaboratorii a comparat rezultatele obținute prin ARFI și elastografie convențională (Fibroscan) pe 112 pacienți cu boală hepatică cronică infectați cu virus hepatitic C, luând biopsia hepatică ca standard [16]. Rezultatele ARFI au avut o acuratețe similară Fibroscan la pacienți cu fibroză severă și ciroză (curbă AUROC de 0,87 vs. 0,93, respectiv 0,91 vs. 0,94). Fibroscan-ul a avut performanțe mai bune în ceea ce privește diagnosticul fibrozei semnificative (curbă AUROC de 0,94 vs. 0,85, respectiv $p=0,02$) [16]. Aceste rezultate sunt similare cu cele obținute și în alte studii pilot pe pacienți cu hepatite virale și boli hepatice cronice [15]. În studiul condus de Friedrich și colaboratorii, ce a comparat de asemenea performanța ARFI cu Fibroscan și Fibrotest, s-au obținut rezultate asemănătoare (AUROC de 0,82, 0,84 respectiv 0,82) [17]. Limitarea interpretării acestor rezultate vine din lipsa existenței unui grup-control de persoane sănătoase pentru stabilirea unor valori normale și din existența unor eșantioane mici de biopsie hepatică (de 11 mm) [15]. În ciuda acestor inconveniente, ARFI poate fi o metodă noninvazivă imagistică interesantă în evaluarea fibrozei hepatice, avantajul major fiind reprezentat de implementarea ușoară prin modificarea unui ecograf convențional [15].

Metode serologice

O mare varietate de **biomarkeri serici** au fost evaluați în speranța reflectării lor în stadiul fibrozei hepatice [8]. Deoarece fibroza hepatică este un proces dinamic, majoritatea testelor pot mai degrabă aprecia rata de dezvoltare a fibrozei și răspunsul la terapie, decât să evalueze stadiul fibrozei hepatice la un anumit moment [8].

Biomarkerii serici ai fibrozei hepatice pot fi împărțiți în:

- Markeri indirecți, ce reflectă alterări în funcția hepatică (numărul trombocitelor, indicii coagulării, nivelul transaminazelor serice);
- Markeri direcți, ce reflectă turnover-ul metabolismului matrix-ului extracelular hepatic (metaloproteinaze, TGF α , TGF β , PDGF) [8].

Inițial au fost evaluate simple teste noninvazive, ca raportul ASAT/ALAT, numărul trombocitelor, APRI, iar rezultatele au arătat o moderată acuratețe în diagnosticul fibrozei semnificative sau cirozei, în comparație cu biopsia hepatică la pacienți cu infecție cronică cu virus hepatitic B sau C [1].

Recent, au fost concepute noile generații de teste noninvazive ce folosesc modele de analiză multivariată [1]. Steato-test, Fibro-test, Acti-test, Nash-test, Ash-test folosesc combinații de analize sanguine multivariate, ușor de investigat [1,18]. Trei teste au fost concepute pentru a estima fibroza hepatică și factorii săi agravanți, ca steatoza și steatohepatita nonalcoolică: **FibroTest**, **SteatoTest** și **NashTest** [18]. **FibroMax** (Biopredictive) este o asocieră într-un singur rezultat a celorlalte trei teste, asigurând clinicianului o estimare simultană și bună a leziunilor hepatice la pacienți cu boală hepatică nonalcoolică [18] (Tabel 2, 3, 4 și 5).

Tabel 2. FibroTest.

FibroTest	Stadiul fibrozei (METAVIR)
0,75-1,00	F4
0,73-0,74	F3-F4
0,59-0,72	F3
0,49-0,58	F2
0,32-0,48	F1-F2
0,28-0,31	F1
0,22-0,27	F0-F1
0,00-0,21	F0

Tabel 3. SteatoTest.

SteatoTest	Steatoză %
0,69-1,00	S2-S3, >32%
0,57-0,68	S2, 6-32%
0,38-0,56	S1, 1-5%
0,00-0,37	S0, 0%

Tabel 4. NashTest.

NashTest	Clasa NASH
0,75	NASH
0,50	Borderline
0,25	No NASH

Tabel 5. Markeri serici FibroTest și FibroMax.

Biomarkeri	Fibrotest	FibroMax
Vârstă	x	x
Sex	x	x
Alfa 2 macroglobulină (g/l)	x	x
Haptoglobulină (g/l)	x	x
Apolipoproteina A1 (g/l)	x	x
Bilirubină totală (μ mol/l)	x	x
GGT (UI/l)	x	x
ALAT (UI/l)		x
ASAT (UI/l)		x
Colesterol total (mmol/l)		x
Trigliceride (mmol/l)		x
Glicemie (mmol/l)		x
Greutate (kg)		x
Înălțime (m)		x

FibroTest (Fibrosure) este un marker universal ce ne aduce o estimare cantitativă a fibrozei hepatice în cele mai frecvente boli hepatice: steatohepatita nonalcoolică (diabet zaharat, obezitate, hiperglicemie, hipercolesterolemie, hipertensiune arterială), boala hepatică alcoolică, boli virale hepatice cronice (HBV, HCV, coinfectați HIV) [18,19]. Testul este solid, fiind validat inclusiv pentru următoarele populații speciale: subiecți de peste 65 de ani, copii, pacienți cu insuficiență renală și transplantați renali, hemofili, pacienți cu boală cronică inflamatorie. Testele nu sunt interpretabile la doar 1-5%

din subiecți: hepatită acută (hepatită acută virală A, B, C, D, E; hepatită medicamentoasă), colestază extrahepatică (de exemplu: cancer al pancreasului, litiază de coledoc), hemoliză severă (anumite proteze valvulare cardiace), sindrom Gilbert cu bilirubină neconjugată crescută, sindrom inflamator acut (pe moment este necesară amânarea prelevării serului) [19]. Sensitivitatea și specificitatea FibroTest-ului de a detecta fibroza semnificativă ($\geq F2$) este de 75%, respectiv 85% [8]. FibroTest-ul a fost, de asemenea, evaluat împreună cu Fibroscan-ul într-un studiu pe 183 pacienți cu hepatită cronică virală C, având o AUROC de 0,88 pentru F2, 0,95 pentru F3 și 0,95 pentru F4 [8]. Atunci când Fibroscan-ul și FibroTest-ul au avut aceleași rezultate, biopsia hepatică a confirmat rezultatul în 84% cazuri pentru F2, 95% pentru F3 și 94% pentru F4 [8]. Într-o recentă metaanaliză a 8 studii pe 1503 subiecți cu infecție hepatică virală C, evaluarea prin FibroTest a avut o sensibilitate, o specificitate și o AUROC de 47%, 80%, respectiv 0,81 în cazurile cu fibroză semnificativă (F2-F4) [1]. Aceași metaanaliză, incluzând 504 subiecți din 4 studii, utilizând ca și analiză Fibroscan-ul a raportat o sensibilitate, specificitate și arie de sub curbă de 64%, 87%, respectiv 0,83 pentru fibroză F2-F4 [1]. Scorurile FibroTest și ActiTest permit în egală măsură și predicția apariției complicațiilor la 4 ani (valoare prognostică) [20]. Într-un studiu prospectiv ($n=1.074$) nici un fel de complicație a hepatitei nu a fost înregistrată la 4 ani, la pacienții al căror FibroTest a fost inferior sau cel mult egal cu 0.27 și ActiTest inferior sau cel mult egal cu 0.29 [20]. Halfon și colaboratorii au demonstrat că FibroTest-ActiTest poate distinge între F0-F1 și F2 cu o specificitate de 72%; mai semnificativ, într-un studiu prospectiv, Poynard și colaboratorii au estimat o discordanță între FibroTest-ActiTest și biopsie hepatică de 18% datorată histologiei și de numai 2% deficienței testelor [1]. Discordanțele observate între FibroTest și puncția-biopsie hepatică sunt, în medie, de 25% [20].

O comparație făcută de echipa Biopredictive între

biopsia hepatică și FibroTest-ActiTest ne arată următoarele (www.biopredictive.com [20]) (Tabel 6).

FibroTest are aceeași valoare diagnostică ca o puncție-biopsie hepatică de 25 mm, fiind neinvaziv și ușor repetabil, are 95% aplicabilitate, 87,5% precizie diagnostică (procentaj rezultate fals pozitive și fals negative față de histologia hepatică), 0,84 AUROC pentru fibroza avansată, 0,90 AUROC în caz de ciroză, 0,96 AUROC valoare prognostică (deces datorat VHC) [20].

Studiile lui Malik și colaboratorii [19] și ale lui Kun și colaboratorii [21] au comparat performanțele unor metode de evaluare noninvazivă a fibrozei hepatice, inclusiv a elastografiei (Fibroscan), la pacienți cu boli hepatice cronice. Malik și colaboratorii, studiind 404 pacienți, au arătat că elastografia are cea mai înaltă predicție pentru ciroza hepatică, indiferent de cauză. Performanța diagnosticului pentru elastografie, valorile serice ale acidului hialuronic, semnele clinice, scorul APRI și indicele ASAT/ALAT pentru pacienți cu boli hepatice cronice de diferite cauze, reflectată sub forma ariei de sub curbă (AUROC = area under the receiver operating characteristics curve) este de 0,90, 0,81, 0,74, 0,71, respectiv 0,66. În cazul pacienților cu hepatită cronică virală C, AUROC-ul a fost de 0,90, 0,76, 0,73, 0,70 respectiv 0,61 [19]. De asemenea, studiul lui Malik și colaboratorii a demonstrat că rezultatele elastografiei au o performanță mai bună decât rezultatele biopsiei hepatice în cazul pacienților cu IMC < 30 kg/m² și cu o lungime a mostrei biopsiate < 2cm; în contrapartidă, la pacienți cu IMC > 30 kg/m² și lungime a mostrei biopsiate > 2 cm, rezultatele biopsiei hepatice au fost superioare celor obținute prin elastografie. Concluziile studiului au fost că utilizarea elastografiei doar la pacienții care nu prezintă obezitate și o calitate superioară a biopsiei hepatice sunt importante în viitor; actualele studii cross-sectional încearcă să îmbunătățească calitatea biopsiilor hepatice, în timp ce noile probe elastografice pentru pacienții obezi sunt încă în studiu [21]. În alt articol JGH, Kun și colaboratorii [21] propun un nou model de predicție a

Tabel 6. Comparație făcută de echipa Biopredictive între biopsia hepatică și FibroTest-ActiTest.

Biopsie hepatică	FibroTest-ActiTest
<ul style="list-style-type: none"> • morbiditate 0.6% • mortalitate 0.03% 	<ul style="list-style-type: none"> • risc nul
<ul style="list-style-type: none"> • spitalizare, minim 24h 	<ul style="list-style-type: none"> • o simplă analiză de sânge • laborator de analize medicale de proximitate
<ul style="list-style-type: none"> • eroare de eșantionaj • lungime aleatorie a fragmentului de biopsie: de la 5 la 30 mm • variabilitate intra și inter-operator 	<ul style="list-style-type: none"> • precizia unei analize de biochimie (coeficient de variabilitate < 5%)
<ul style="list-style-type: none"> • risc de rezultate fals pozitive sau fals negative cu cât fragmentul de biopsie e mai mic 	<ul style="list-style-type: none"> • excelență reproductibilitate inter și intra-laborator
<ul style="list-style-type: none"> • greu de repetat 	<ul style="list-style-type: none"> • valoare diagnostică și prognostică echivalentă cu cea a unei biopsii de 25 mm lungime • ușor de repetat
<ul style="list-style-type: none"> • impracticabilă pe cale intercostală în caz de tulburări de coagulare sau ascită • contraindicat în insuficiența respiratorie gravă 	<ul style="list-style-type: none"> • nu se efectuează în cazul hepatitelor acute, colestazei extrahepatice, hemolizei acute, sdr. Gilbert cu bilirubină neconjugată crescută, sindrom inflamator acut • este de ajuns amânarea efectuării testului
<ul style="list-style-type: none"> • permite diagnosticul leziunilor asociate fibrozei cum ar fi activitatea necrotico-inflamatorie, steatoza, supraîncărcarea cu fier, granuloamele și alte leziuni foarte rare. 	<ul style="list-style-type: none"> • alte teste neinvazive fac posibil și diagnosticul leziunilor cel mai frecvent asociate fibrozei: activitatea necrotico-inflamatorie (ActiTest) și steatoza (Steatotest).

fibrozei (S-index) pentru pacienți cu hepatită cronică virală B, pe o cohortă de 386 pacienți. Autorii au definit S-index-ul sub următoarea formulă: $S\text{-index} = 1000 \times GGT / nr. \text{trombocite} \times \text{albumină serică}^2$. AUROC-ul pentru S-index a fost de 0,812 în cazul pacienților cu fibroză semnificativă și de 0,890 pentru cohorta cu ciroză, fiind mai mare decât Hepascore și APRI. Utilizând S-index, biopsia hepatică poate fi evitată la 48% din pacienți. Deoarece acest studiu a arătat o performanță mare a S-index pentru predicția fibrozei, importante la pacienți cu hepatită cronică virală B, autorii au propus un algoritm de tratament al pacienților cu hepatită cronică virală B, conform S-index și nivelurilor ALAT. De asemenea, S-index poate fi utilizat ca și instrument de evaluare a răspunsului la terapie la pacienții cu hepatită cronică virală B [21].

Concluzii

- Testul ideal pentru evaluarea histologică hepatică trebuie să aibă o înaltă sensibilitate și specificitate, să fie relativ accesibil ca și cost, să implice minime riscuri pentru pacient, să fie reproductibil, ușor și rapid de interpretat.
- Inițial, ghidurile internaționale, declarațiile de consens și comisiile de experți opiniau unanim efectuarea biopsiei hepatice înainte de începerea tratamentului bolilor hepatice cronice virale; din 2009, sunt acceptate ca valabile pentru pretratament și evaluările hepatice făcute prin teste noninvazive.
- Biopsia hepatică, pentru a avea acuratețe diagnostică, trebuie să fie făcută de un medic cu experiență, fragmentul biptic trebuie să aibă o anumită calitate și lungime pentru a fi interpretabil și supune pacientul la anumite riscuri, de obicei minore.
- Deși s-au făcut inimaginabile progrese în îmbunătățirea acurateței diagnosticului markerilor serici ai fibrozei hepatice, încă niciunul nu poate suplini analiza directă a ficatului.
- Niciuna din metode (invazivă sau noninvazivă) nu reprezintă deocamdată o metodă absolută, infailibilă, de evaluare histologică în bolile hepatice.

Bibliografie

1. Faisal M Sanai, Emmet B Keeffe, Liver biopsy for histological assessment-the case against. *Saudi J Gastroenterol*, 2010; 124-132.
2. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, et al. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*, 1990;1396-1400.
3. Eisenberg E, Konopnik M, Veitsman E., et al. Prevalence and characteristics of pain induced by percutaneous liver biopsy. *Anesth Analg*, 2003;1392-1396.
4. Rayssiguier R, Bonny C, Abergel A, et al. Pratiques et attentes des medecins generalistes en matiere d'hepatite c dans la region auvergne. *Proceedings of Les 25-emes Journees Francophones de Patologie Digestive*, Paris, France, Abstract 76. Available from:

<http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0a-resumes>

5. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, et al. Transjugular liver biopsy - indications, adequacy, quality of specimens, and complications - a systematic review. *J Hepatol*, 2007; 284-294.
6. Seung Up Kim, Kwang-Hyub Han, Sang Hoon Ahn. Non-invasive assesment of liver fibrosis: Time to move from cross-sectional studies to longitudinal ones. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25, 2010;1469-1475
7. Kim SU, Han S, Park JY. Liver stiffness measurement in combination with noninvasive markers for the improved diagnosis of B-viral liver cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol*, 2009; 267-271.
8. Curry MP, Afdhal NH. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis, Last literature review version 18.2: May 2010 | This topic last updated: March 30, 2010
9. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ. Ultrasound-Based Transient Elastography for the Detection of Hepatic Fibrosis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007; 1214.
10. Friedrich-Rust M, Ong, MF, Martens S. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 2008; 960.
11. Millonig, G, Friedrich, S, Adolf, S., Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol*, 2010; 206.
12. Castera L, Foucher J, Bernard PH. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*, 2010; 828.
13. Arena U, Vizzutti F, Corti G. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*, 2008; 380.
14. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol*, 2008; 606.
15. Castera L. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging: a New Technology for the Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis?, *J Gastrointestin Liver Dis*, 2009; (18): 411-412
16. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2009; 303-310.
17. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S. Liver fibrosis in viralhepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology*, 2009; 595-604.
18. Munteanu M, Ratzu V, Morra R, et al. Noninvasive Biomarkers for the Screening of Fibrosis, Steatosis and Steatohepatitis in Patients with Metabolic Risk, *J Gastrointestin Liver Dis*, 2008; (17):187-191
19. Malik R, Lai M, Saduq. A Comparison of transient elastography, serum markers and clinical signs for the diagnosis of compensated cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 2010; 1562-1568.
20. www.biopredictive.com
21. Zhou K, Gao CF, Zhao YP. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol. Hepatol*, 2010; 1569-1577.
22. De Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, et al. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan® using a new probe for obese patients. *Liver Int*, 2010; 1043-1048.