

### Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique

#### Promoteurs

- Association Française pour l'Etude du Foie
- Société Nationale Française de Gastroentérologie

#### Comité d'organisation

Pr. Pierre BEDOSSA, Anatomo-Pathologiste, Le Kremlin-Bicêtre  
Pr. Daniel CHERQUI, Chirurgien, Créteil  
Dr. Françoise DEGOS, Hépatogastroentérologue, Clichy  
Dr. Marie-Hélène DENNINGER, Hématologue, Clichy  
Pr. Emmanuel JACQUEMIN, Pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre  
Pr. Paul LEGMANN, Radiologue, Paris  
Dr. Véronique LOUSTAUD-RATTI, Interniste, Limoges  
Dr. Olivier NOUEL, Hépatogastroentérologue, Saint-Brieuc  
Pr. Gilles PELLETIER, Hépatogastroentérologue, Le Kremlin-Bicêtre

#### Groupe de travail

Dr. Jean-François CADRANEL, Président, Hépatogastroentérologue, Creil  
Dr. Jean-Baptiste NOUSBAUM, Chargé de projet, Hépatogastroentérologue, Brest  
Dr. Georges BONNEMAISON, Généraliste, Tours  
Dr. Marc BOURLIERE, Hépatogastroentérologue, Marseille  
Dr. Laurence CHICHE, Chirurgien, Caen  
Mme Hélène CHOR, Infirmière, Clichy  
Dr. Marie-Hélène DENNINGER, Hématologue, Clichy  
Dr. Françoise DEGOS, Hépatogastroentérologue, Clichy  
Pr. Emmanuel JACQUEMIN, Pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre  
Dr. Brigitte LE BAIL, Anatomo-Pathologiste, Bordeaux  
Dr. Véronique LOUSTAUD-RATTI, Interniste, Limoges  
Pr. Gilles PELLETIER, Hépatogastroentérologue, Le Kremlin-Bicêtre  
Dr. Philippe SOYER, Radiologue, Paris  
Dr. Marc ZINS, Radiologue, Paris

#### Groupe de lecture

Dr. Laurent ALRIC, Interniste, Toulouse

Pr. Michel AMOURETTI, Hépatogastroentérologue, Pessac

Dr. Michel ANTONI, Hépatogastroentérologue, Orange

Dr. Jean-Pierre ARPURT, Hépatogastroentérologue, Avignon

Pr. Pierre BEDOSSA, Anato-pathologiste, Le Kremlin-Bicêtre

Pr. Olivier BERNARD, Pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre

Pr. Karim BOUDJEMA, Chirurgien, Rennes

Pr. Jean-François BRETAGNE, Hépatogastroentérologue, Rennes

Pr. Jean-Pierre BRONOWICKI, Hépatogastroentérologue, Vandoeuvre-les-Nancy

Dr. Pierre BROUE, Pédiatre, Toulouse

Pr. Patrice CACOUB, Interniste, Paris

Pr. Paul CALES, Hépatogastroentérologue, Angers

Pr. Raymond COLIN, Hépatogastroentérologue, Rouen

Dr. Jacques DENIS, Hépatogastroentérologue, Corbeil

Dr. Annie DERLON, Hématologue, Caen

Dr. Hervé DESMORAT, Hépatogastroentérologue, Toulouse

Pr. Yves DEUGNIER, Hépatogastroentérologue, Rennes

Pr. Daniel DHUMEAUX, Hépatogastroentérologue, Paris

Pr. Michel DUPON, Interniste, Bordeaux

Dr. Anne-Laure FAUCHAIS, Interniste, Lille

Dr. Bernard GAY, Conseil scientifique de l'ANAES, Rions

Pr. Frédéric GOTTRAND, Pédiatre, Lille

Pr. Jenny GOUDEMANT, Hématologue, Lille

Dr. Denis GRASSET, Hépatogastroentérologue, Montauban

Pr. Yves GRUEL, Hématologue, Tours

Dr. Michel KOPP, Généraliste, Illkirch

Pr. Paul LEGMANN, Radiologue, Paris

Dr. Didier LEBREC, Hépatogastroentérologue, Clichy

Dr. Robin LECESNE, Radiologue, Bayonne

Dr. Frédéric MAL, Hépatogastroentérologue, Paris

Dr. Sylvie MARION, Hématologue, Villejuif

Dr. Raymond MARTI, Hépatogastroentérologue, Calais

Pr. Didier MATHIEU, Radiologue, Créteil

Dr. Catherine MATHIEU-CHANDELIER, Hépatogastroentérologue, Lille

Dr. Pascal MELIN, Interniste, Saint-Dizier

Dr. Dinh NGUYEN, Chirurgien, Antibes

Dr. Denis OUZAN, Hépatogastroentérologue, Saint-Laurent du Var

Pr. Raoul POUPON, Hépatogastroentérologue, Paris

Dr. Annie ROBERT, Hématologue, Paris

Mme Odéna RUS, Infirmière, Bordeaux

Dr. Jacques-Arnaud SEYRIG, Hépatogastroentérologue, Pontivy

Pr. Olivier SOUBRANE, Chirurgien, Paris

Pr. Jean-Yves SZOAZEC, Anatomo-Pathologiste, Lyon

Dr. Bruno TURLIN, Anatomo-Pathologiste, Rennes

Pr. Pierre-Jean VALETTE, Radiologue, Lyon

Dr. Jacques VENOT, Interniste, Saint-Junien

Pr. Valérie VILGRAIN, Radiologue, Clichy

Pr. Jean-Pierre ZARSKI, Hépatogastroentérologue, Grenoble

Pr. Fabien ZOULIM, Hépatogastroentérologue, Lyon

## **PLAN**

### **I. Quelles sont les contre-indications et les complications de la ponction biopsie hépatique transpariétale?**

#### **1. Les contre-indications de la ponction biopsie transpariétale.**

- 1.1. Les troubles de la coagulation.
  - 1.1. 1. Le temps de Quick.
  - 1.1. 2. Le temps de céphaline + activateur
  - 1.1. 3. Les plaquettes
  - 1.1. 4. La mesure du temps de saignement.
  - 1.1. 5. Mesure de l'activité fibrinolytique circulante
  - 1.1. 6. Prise d'anti-agrégants plaquettaires
  - 1.1. 7. Prise d'anticoagulants
  - 1.1. 8. Cas particulier des maladies constitutionnelles de l'hémostase
- 1.2. Un obstacle biliaire extra-hépatique.
- 1.3. Une angiocholite
- 1.4. L'ascite
- 1.5. L'absence de coopération du patient
- 1.6. L'impossibilité de disposer de transfusion sanguine
- 1.7. Les kystes parasitaires
- 1.8. L'amylose
- 1.9. Foie vasculaire : foie cardiaque, péliose, maladie veino-occlusive, maladie de Rendu-Osler
- 1.10. Emphysème
- 1.11. Insuffisance rénale, hémodialyse

#### **2. Complications**

- 2.1. La douleur
- 2.2. Le malaise vagal
- 2.3. L'hémorragie intra-péritonéale
- 2.4. L'hématome intra-hépatique et l'hématome sous-capsulaire.
- 2.5. L'hémobilie
- 2.6. Complications infectieuses : angiocholite, bactériémie
- 2.7. La péritonite biliaire
- 2.8. Le pneumothorax
- 2.9. La ponction d'autres organes (colon, rein)
- 2.10. La fistule artériovoineuse
- 2.11. Autres complications

#### **3. Mortalité**

### **II. En cas de PBH pour hépatopathie diffuse, faut-il effectuer une biopsie sans repérage par imagerie ou une biopsie avec repérage échographique ?**

### **III. Quelle information doit-on remettre au malade avant la PBH ?**

### **IV. Quelles sont les conditions techniques optimales pour réaliser une PBH transpariétale d'une hépatopathie diffuse ?**

- A. Technique**
- B. Prémédication. Sédation**
- C. Repérage échographique préalable du point de ponction**
- D. Le type d'aiguille**
- E. Le nombre de passages**
- F. Faut-il laisser le malade à jeûn ?**
- G. Expérience de l'opérateur**
- H. Qualité du prélèvement**

## **1. La représentativité**

- 1.a. La taille
- 1.b. La fragmentation
- 1.c. Le nombre d'espaces portes
- 1.d. La pathologie concernée
- 1.e. Le type d'aiguille utilisée

## **2. Le conditionnement**

## **3. Conditionnement spécifique pour techniques complémentaires**

## **4. Renseignements cliniques indispensables**

**I. Faut-il déterminer le groupe sanguin, faire une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) et un phénotypage avant la biopsie ?**

## **V. Quels soins et quelle surveillance du malade après PBH transpariétale ?**

- A. Quelle surveillance et quelle durée ?**
- B. Position du malade**
- C. Pré-requis pour la PBH transpariétale en ambulatoire**
- D. Conduite à tenir devant la survenue d'une douleur**
- E. Recommandations pour les jours suivants la PBH**

## **VI. Quelles sont les indications pertinentes de la ponction biopsie hépatique ?**

- 1. Les indications pertinentes**
- 2. Les indications évolutives**

## **VII. Y'a-t'il une place pour la biopsie avec embolisation du trajet de ponction ?**

## **VIII. La ponction biopsie hépatique par voie transveineuse**

- A. Technique**
- B. Les indications de la biopsie transveineuse.**
- C. Les contre-indications de la PBH transveineuse**
- D. Complications de la biopsie transveineuse.**

## **IX. Quels sont les risques de la ponction biopsie hépatique de lésions focales guidée par imagerie radiologique ?**

### **A. La technique utilisée**

1. Le type d'aiguille utilisée
2. Les facteurs essentiels de performance sont :
  - 2.a. le type de tumeur
  - 2.b. la taille de la tumeur
  - 2.c. la localisation du prélèvement
  - 2.d. l'expertise du cytologiste

### **B. Quels sont les risques et les limites de la ponction biopsie guidée de lésions focales ?**

#### **1. Risque hémorragique**

- 1.a. Sa gravité
- 1.b. Les facteurs de risque hémorragique

*Les troubles de l'hémostase*

*Le nombre de passages*

*Le type d'aiguille utilisée*

*La calibre de l'aiguille.*

*Le caractère hypervasculaire de la tumeur*

*La localisation sous-capsulaire de la lésion*

#### **2. Risque carcinologique**

#### **3. La possibilité de faux négatif**

- C. Méthode optimale**
- D. Contre-indications de la biopsie pour tumeur hépatique**
- E. Indications de la biopsie de lésion tumorale hépatique**
  - 1. Tumeur supposée bénigne**
  - 2. Tumeur dont l'aspect évoque une tumeur maligne**

#### **X. La biopsie hépatique chez l'enfant**

- A. Indications**
- B. Contre-indications**
- C. Technique**
- D. Complications**

#### **Texte court**

**Conditions techniques optimales pour réaliser une PBH transpariétale d'une hépatopathie diffuse.**

**Conditions techniques optimales pour réaliser une PBH transpariétale d'une lésion focale**

#### **Références**

#### **Annexes**

Gradation des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations proposées sont classées en grade A, B,C ou D selon les modalités suivantes:

-

- Grade A :
  - Essais comparatifs randomisés de grande puissance (risques alpha et bêta faibles)
  - Méta-analyses
- Grade B:
  - Essais comparatifs randomisés peu puissants (risques alpha et bêta élevés)
- Grade C:
  - Essais comparatifs contemporains non randomisés
  - Etudes de cohorte
  - Essais comparatifs avec série historique
  - Séries de cas
- Grade D:
  - Consensus d'experts

Le conseil scientifique de l'ANAES a donné son label méthodologique pour ces recommandations le 21 mars 2002.

## Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique

L'examen anatomo-pathologique d'un fragment du foie obtenu par la ponction biopsie est un élément essentiel pour le diagnostic des atteintes chroniques du foie. Les indications de la ponction biopsie du foie ont augmenté au cours des 2 dernières décennies, notamment en raison de l'augmentation de la fréquence des hépatites chroniques virales C. Environ 16000 ponctions biopsies hépatiques (PBH) transpariétales sont réalisées chaque année en France dans le cadre d'atteintes hépatiques diffuses.

Les techniques de la biopsie se sont modifiées au cours du temps pour augmenter d'une part la sécurité du geste, et d'autre part la rentabilité de l'examen.

### **I. Quelles sont les contre-indications et les complications de la ponction biopsie hépatique transpariétale?**

#### **1. Les contre-indications de la ponction biopsie transpariétale.**

##### 1.1. Les troubles de la coagulation.

Les anomalies de la coagulation sont les contre-indications les plus fréquentes de la ponction biopsie du foie. Une hémorragie, bien que rare (1;2), est le principal risque des biopsies par voie transpariétale, responsable de la plupart des décès secondaires à un hémopéritoine. La réalisation de tests explorant l'hémostase avant un geste invasif comme la PBH ne peut être dissociée d'un interrogatoire préalable du patient à la recherche d'antécédents personnels ou familiaux de manifestations hémorragiques. L'interrogatoire doit également rechercher toute prise médicamenteuse récente susceptible d'interférer avec l'hémostase. En l'absence de facteur de risque hémorragique particulier, le minimum d'examen requis avant une PBH doit comporter une numération des plaquettes, un temps de Quick (qui explore les facteurs II, V, VII, X et le fibrinogène) et un temps de céphaline + activateur (TCA), seul test explorant les facteurs VIII, IX et XI. En cas de normalité de ces tests mais d'antécédents hémorragiques personnels ou familiaux le temps de saignement doit être mesuré.

##### 1.1.1. Le temps de Quick.

Les valeurs limites du temps de Quick permettant d'effectuer une PBH transpariétale ont été établies pour la plupart des études publiées selon les pratiques quotidiennes mais sans aucun niveau de preuve (1;3 ;4 ;5-12). Le mode d'expression du temps de Quick en INR doit être réservé à la surveillance biologique des malades recevant un traitement par les antagonistes de la vitamine K (13) et n'est pas adapté au suivi des maladies du foie. En France le temps de Quick est le plus souvent exprimé en pourcentage d'activité prothrombinique par rapport à un plasma normal (dit "taux de prothrombine" ou TP) moins variable en cas d'insuffisance hépato-cellulaire (14) en fonction du réactif utilisé. La limite inférieure généralement indiquée est de 50 % de la normale (1;15-17), parfois de 60 % (18;19). Lorsque ces limites sont respectées, le risque hémorragique est plus faible mais une étude multicentrique rétrospective portant sur 68 276 PBH n'a pas retrouvé de corrélation entre l'existence d'une anomalie modérée du temps de Quick (supérieur à 50 %) et la survenue de complications hémorragiques (18). Dans une autre étude une augmentation significative de la fréquence des complications hémorragiques a cependant été observée chez les patients dont le temps de Quick était anormal (20).

Niveau de preuve : Grade C

##### 1.1.2. Le temps de céphaline + activateur (TCA)

Le temps de céphaline + activateur n'est pas toujours évalué avant une PBH (21), et en France, il n'est pas systématiquement demandé dans 20 % des centres (22).

Ce test est cependant indispensable à une exploration complète de l'hémostase et il est donc recommandé de le pratiquer systématiquement avant une PBH (2).

Les recommandations n'indiquent pas les limites acceptables pour la réalisation d'une PBH (1;2). Une étude recommande un TCA normal (19). Une enquête nationale a révélé que dans la majorité des centres où le TCA était mesuré, la limite supérieure tolérée pour la réalisation d'une biopsie était de 1,5 fois la valeur du témoin. Une telle limite n'est cependant acceptable qu'en cas d'allongement simultané du temps de Quick associé à des déficits modérés en facteurs II, V VII et X (1;23). Le TCA est le seul test de coagulation allongé en cas de déficit en facteur VIII, IX ou XI (24). Tout allongement isolé du TCA (associé à un temps de Quick normal ou peu allongé) nécessite donc la recherche d'un déficit en facteur VIII, IX ou XI, qui constitue une contre-indication absolue à la réalisation d'une PBH transpariétale en l'absence de correction préalable (24).

Un allongement isolé du TCA en rapport avec un déficit en facteur XII même sévère ou la présence d'anticorps anti-phospholipides n'est pas associé à une augmentation du risque hémorragique et ne contre-indique pas une PBH transpariétale.

Niveau de preuve : Grade C

### 1.1.3. Les plaquettes

Le nombre de plaquettes au-dessous duquel le risque hémorragique contre-indique la biopsie transpariétale varie entre 50 Giga/L et 100 Giga/L selon les pratiques quotidiennes et les études rapportées (1;4-10;15;16;18;21;23;25-29).

Dans une étude réalisée chez 87 malades, 3 hémorragies sont survenues exclusivement chez des patients ayant un nombre de plaquettes inférieur à 60 Giga/L (30).

Une étude portant sur 1500 PBH transpariétales a montré que la fréquence des complications hémorragiques augmentait en cas de thrombopénie (2,9 % si plaquettes inférieures à 150 Giga/L versus 1,6 % si plaquettes supérieures à 150 Giga/L)(12). A l'inverse une étude de la Mayo Clinic portant sur 9212 PBH transpariétales n'a pas établi de relation entre la survenue d'une hémorragie après PBH et la numération des plaquettes lorsque celle-ci était supérieure à 56 Giga/L (8).

Une valeur minimum de 60 Giga/L a été recommandée au Royaume-Uni pour autoriser une PBH. Cependant une telle valeur ne prend pas en compte les fonctions plaquettaires et une thrombopénie périphérique (lors d'un hypersplénisme par exemple) n'est souvent pas associée au même risque hémorragique qu'une thrombopénie centrale avec insuffisance médullaire. Une thrombopénie périphérique et modérée avec des plaquettes supérieures à 60 Giga/L n'entraîne en règle aucun saignement spontané et le risque d'hémorragie provoquée est faible. Par contre si l'interrogatoire et l'examen clinique retrouvent la notion de saignement notamment cutanéomuqueux (épistaxis, gingivorragies, ménométrorragies, hématomes, purpura pétéchial), une thrombopathie associée doit être recherchée, le temps de saignement mesuré et une consultation avec un spécialiste de l'hémostase doit être envisagée.

Niveau de preuve : Grade C

### 1.1.4. La mesure du temps de saignement.

Ce test, utilisé pour le dépistage biologique des thrombopathies et de la maladie de Willebrand, est le seul qui explore les fonctions plaquettaires et doit être réalisé selon une procédure sensible (méthode d'Ivy). De réalisation délicate, le résultat du temps de saignement peut dépendre aussi de l'opérateur réalisant l'examen.

Un temps de saignement mesuré selon la méthode d'Ivy incision doit chez l'adulte être inférieur à 10 minutes (26).

Bien que ce test ne soit pas recommandé systématiquement avant une intervention chirurgicale car il est peu prédictif du risque hémorragique (1;7), il est fréquemment pratiqué avant une PBH transpariétale (4;5;19;21;26;29;31). Celle-ci est contre-indiquée en cas d'allongement du temps de saignement(4;19;21;29;31), sans qu'aucun niveau de preuve n'ait été établi (29).

Une étude prospective portant sur 219 PBH effectuées chez des patients ayant eu une greffe de moelle osseuse a montré une augmentation significative du risque hémorragique lorsque le temps de saignement est allongé (32).

Plusieurs auteurs ont discuté l'intérêt du temps de saignement dans certains groupes de patients à risque particulier : en cas d'antécédents de saignement, de prise d'agents anti-agrégants plaquettaires, d'insuffisance rénale, de cirrhose, d'insuffisance hépato-cellulaire (2;25;29;32;33). Le temps de saignement serait fréquemment allongé avec un risque hémorragique significatif chez les patients atteints de cirrhose (33), même si le nombre de plaquettes et le temps de Quick sont dans les limites recommandées pour une PBH. Des anomalies fonctionnelles plaquettaires associées à un allongement du temps de saignement ont également été démontrées au cours de l'alcoolisme chronique sans cirrhose (34). Enfin les malades atteints d'une insuffisance rénale en particulier s'ils sont hémodialysés ont souvent des anomalies fonctionnelles plaquettaires avec un risque de saignement mal évalué par le temps de saignement.

A ce jour, il n'existe aucun argument formel permettant d'exiger la pratique systématique d'un temps de saignement avant une ponction biopsie transpariétale (29). Il est également important de souligner qu'un temps de saignement normal ne permet pas d'éliminer formellement un risque hémorragique dû à une atteinte de l'hémostase primaire (1). L'interrogatoire est donc fondamental à la recherche d'antécédents personnels et familiaux de même que l'examen clinique.

Il est donc recommandé de pratiquer cet examen de façon sélective et s'il existe à l'interrogatoire et à l'examen clinique des arguments en faveur d'un déficit de l'hémostase primaire (antécédents hémorragiques personnels ou familiaux, alcool...) et ce quel que soit le nombre des plaquettes. En cas d'antécédents hémorragiques personnels ou familiaux la recherche d'un déficit en facteur Willebrand par la mesure du cofacteur de la ristocétine peut être associée au temps de saignement.

S'il existe des éléments en faveur d'un risque hémorragique et a fortiori si le temps de saignement est allongé, une PBH par voie transpariétale est contre-indiquée et le prélèvement doit être réalisé par voie transveineuse (1;4;19;21;23;29;31;33;35).

Une nouvelle technique explorant les fonctions plaquettaires a été développée : le PFA-100<sup>TM</sup> (platelet function analyser) (36). Ce test est actuellement hors nomenclature. Bien que le PFA semble plus sensible que le temps de saignement pour le dépistage de déficits de l'hémostase primaire telle que la maladie de Willebrand, aucune étude n'a pour l'instant démontré l'intérêt de ce test pour prédire un risque hémorragique notamment après la prise d'agents anti-plaquettaires. Enfin aucune publication n'a été rapportée chez les malades atteints d'une maladie chronique du foie..

Niveau de preuve : Grade C

En résumé, les examens biologiques avant la ponction doivent être effectués dans la semaine précédant l'examen en cas de maladie chronique en supposant que la maladie du foie soit stable. Ils doivent impérativement être précédés d'un interrogatoire à la recherche d'antécédents hémorragiques personnels ou familiaux, de la prise de médicaments antiplaquettaires ou d'anticoagulants, et à la recherche d'une ingestion d'une quantité importante d'alcool. Ils doivent comporter au minimum :

- numération plaquettaire
- temps de Quick (TQ)
- temps de céphaline + activateur (TCA)

Une première détermination du groupe sanguin et Rhésus est recommandée.

La PBH transpariétale est contre-indiquée si :

- le nombre des plaquettes est inférieur à 60 Giga/L
- le temps de Quick est inférieur à 50 %
- il existe un allongement isolé du TCA (sauf si cet allongement isolé est expliqué par un déficit en facteur XII ou la présence d'antiphospholipides).

Si le temps de Quick est supérieur à 60 % la PBH transpariétale peut être réalisée.

Si le temps de Quick est inférieur à 60 % la mesure du taux des facteurs II, V, VII + X doit être effectuée. En l'absence de déficit isolé en facteur de coagulation, un temps de Quick à 50 % autorise une PBH transpariétale à condition que le TCA mesuré simultanément soit inférieur à 1,5 fois le temps du témoin.

En cas de thrombopénie, le risque hémorragique dépend du mécanisme physiopathologique. Une thrombopénie périphérique (en cas d'hypersplénisme par exemple) entraîne probablement un risque hémorragique moindre qu'une thrombopénie centrale avec insuffisance médullaire.

Il est donc recommandé de mesurer le temps de saignement de façon sélective s'il existe à l'interrogatoire et à l'examen clinique des arguments en faveur d'un déficit de l'hémostase primaire (antécédents personnels ou familiaux de saignements notamment cutanéomuqueux, hématomes, purpura, ingestion de quantité importante d'alcool) et ce, quel que soit le nombre de plaquettes.

Si le temps de saignement est allongé (supérieur à 10 minutes par la méthode d'Ivy incision), il faut envisager une autre voie de ponction.

Si le nombre de plaquettes est supérieur à 60 Giga/L, en l'absence de tout élément en faveur d'une tendance hémorragique, la PBH transpariétale peut être effectuée.

Chez les sujets à risque hémorragique particulier (antécédents hémorragiques personnels ou familiaux) la mesure du temps de saignement selon la méthode d'Ivy, du TCA, du TQ et une consultation d'un spécialiste de l'hémostase sont recommandées.

(recommandation Grade C)

#### 1.1.5. Mesure de l'activité fibrinolytique circulante

Une augmentation de l'activité fibrinolytique circulante liée au degré d'insuffisance hépatique a été mise en évidence chez les malades atteints de cirrhose, surtout alcoolique (7;9;17;18;23;27;37;38). L'existence d'une augmentation de l'activité fibrinolytique circulante n'est souvent présente que chez les malades ayant une hépatopathie sévère. Ces malades ont habituellement une contre-indication à la réalisation d'une PBH par voie transpariétale. La mesure de l'activité fibrinolytique circulante est conseillée chez les malades ayant une insuffisance hépatique sévère pour qui une PBH transveineuse est envisagée (avis d'experts). Si elle est augmentée, il est conseillé d'essayer de la corriger par l'acide tranéxamique en l'absence de contre-indication.

Niveau de preuve : Grade D

#### 1.1.6. Prise d'anti-agrégants plaquettaires

Aucune étude concernant le risque hémorragique après biopsie hépatique chez un malade recevant un traitement anti-agrégant plaquettaire n'est disponible. Il a été recommandé d'interrompre la prise de tout médicament à activité anti-plaquettaire (acide acétyl-salicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens, thiénoxydines: ticlopidine, clopidogrel) pendant au moins une semaine avant une PBH (21). Le groupe français d'étude de l'hémostase et de la thrombose recommande l'interruption de l'acide acétyl-salicylique et des thiénoxydines pendant 10 jours avant tout geste invasif. Le temps de saignement ne doit pas être réalisé pour estimer le risque hémorragique d'un patient traité par des anti-agrégants plaquettaires.

Niveau de preuve : Grade B

Le traitement par anti-plaquettaires peut être repris après le geste (avis d'experts).

#### 1.1.7. Prise d'anticoagulants

Il n'a pas été trouvé de recommandations claires concernant les patients traités par anticoagulants et chez lesquels une PBH est nécessaire (39). Cependant, les recommandations concernant les gestes endoscopiques à haut risque hémorragique (40) peuvent constituer une base pour la conduite à tenir. Dans ce cas, deux types de risques doivent être pris en considération: le risque hémorragique lié au traitement anticoagulant et le risque thrombotique lié à son interruption. Lorsque le traitement anticoagulant est temporaire, par exemple en cas de thrombose veineuse profonde, la PBH doit être si possible reportée après l'arrêt de ce traitement. L'administration de vitamine K destinée à corriger l'effet des antagonistes de la vitamine K (AVK) est déconseillée car elle risque de retarder l'effet thérapeutique lors de la reprise du traitement. Chez les malades à risque thrombotique faible, le traitement par AVK doit être interrompu 3 à 5 jours avant le geste invasif et la correction de l'INR vérifiée avant la PBH. Chez les sujets à risque thrombotique élevé le traitement par AVK doit également être interrompu 3 à 5 jours avant, mais pourra être substitué par une héparine non fractionnée (HNF) ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), lorsque l'INR sera inférieur à la zone

thérapeutique. Le traitement par héparine non fractionnée sera interrompu 2 heures (voie intraveineuse) ou 6 heures (voie sous cutanée) avant la PBH réalisée après vérification de la normalité du TCA.

Il n'a pas été trouvé de recommandations concernant l'interruption des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) avant PBH. En chirurgie générale, il est recommandé que la dernière injection d'HBPM soit faite au plus tard 12 heures avant l'intervention. Avant PBH, il est raisonnable de recommander d'interrompre l'HBPM, 24 heures avant le geste car même si l'activité anti-Xa n'est plus détectable, ces molécules ont des effets anti-thrombotiques non mesurables qui peuvent persister 24 heures après la dernière injection. La reprise de l'HBPM ne doit pas être effectuée avant un délai minimum de 12 heures après la PBH. En l'absence de données de la littérature concernant l'héparine non fractionnée, le groupe recommande de ne pas reprendre le traitement avant le même délai minimum de 12h après la PBH.

La reprise du traitement anticoagulant par antagonistes de la vitamine K devra être évitée pendant les 72 heures suivant la PBH (39). Le bénéfice d'une anticoagulation dans les 72 heures doit être soigneusement évalué par rapport au risque hémorragique et envisagé seulement si le risque thrombotique lui est significativement supérieur (40).

Chez les malades sous anticoagulant, la voie transveineuse doit être discutée

Niveau de preuve : Grade C

#### 1.1.8. Cas particulier des maladies constitutionnelles de l'hémostase

Il est possible d'effectuer une PBH par voie transpariétale ou transveineuse (41;42) chez un hémophile A ou B même sévère, en absence d'inhibiteur (10;41;43-45), et à la stricte condition d'apporter un traitement substitutif adéquat (41-46) pendant le temps nécessaire (41;44), selon un protocole strictement suivi, établi à l'avance en collaboration avec un centre d'hémophiles (1;10;44) et en l'absence d'autre anomalie de l'hémostase (41;44). Il est d'autre part recommandé que la PBH soit faite par un opérateur expérimenté (41;45). Les mêmes exigences s'appliquent aux patients atteints de maladie de Willebrand ou d'autres déficits constitutionnels en facteurs de coagulation comme le déficit en facteur VII (1;41;44;45;47). Avec ces précautions, en se fondant sur plus de 200 PBH (10;44;45) dont 85 par voie transpariétale (10;44), la littérature récente ne rapporte ni complication hémorragique ni décès lié à une hémorragie, sous réserve du nombre limité de biopsies, inférieur à 1000 biopsies. Seule une étude plus ancienne de 1985 rapporte 12,5 % de complications hémorragiques pour 126 PBH et cite deux décès dont les cas ne sont pas rapportés en détail (48).

En résumé, l'indication de la PBH doit être considérée avec une extrême prudence en cas de maladie constitutionnelle de l'hémostase. La correction efficace d'un déficit de la coagulation nécessite un traitement coûteux et doit se faire en étroite collaboration avec un centre d'hémophiles ou l'unité d'hématologie.

Niveau de preuve: Grade C

Chez un malade ayant un déficit constitutionnel de l'hémostase, un traitement d'une hépatite chronique pourra être initié sans nécessairement recourir à un examen histopathologique lorsque le risque de l'examen est supérieur au bénéfice attendu (49)(consensus d'experts).

#### 1.2. Un obstacle biliaire extra-hépatique

Dans une étude déjà ancienne, des complications graves survenaient chez plus de 2 % des malades ayant un obstacle biliaire extra-hépatique et des complications modérées à sévères chez 4 % des malades (50). Les techniques d'imagerie actuelle permettent dans la majorité des cas de distinguer une cholestase extra-hépatique d'une cholestase intra-hépatique. En cas de dilatation des voies biliaires intra-hépatiques par obstacle, sauf si elle est segmentaire, la PBH est contre-indiquée.

Niveau de preuve : Grade C

### 1.3. Angiocholite et anastomoses bilio-digestives

La ponction percutanée du foie en cas d'angiocholite, expose à un risque de bactériémie (fréquence: 14 %) (51).

Niveau de preuve : Grade C

### 1.4. L'ascite

Une ascite abondante est une contre-indication à la biopsie du foie. Les raisons avancées sont d'une part la probabilité de ponction blanche liée à la distance entre la paroi abdominale et le foie, d'autre part le risque de saignement incontrôlable. Cependant, 2 essais contrôlés n'ont pas montré d'augmentation du risque en cas de ponction guidée par échographie ou par tomodensitométrie (52;53). En cas d'hépatopathie diffuse, une ascite d'abondance minimale repérée par échographie est une contre-indication relative si elle est préalablement traitée. Une ascite cliniquement décelable est une contre-indication absolue à la ponction biopsie transpariétale.

Les alternatives à la ponction transpariétale sont la biopsie transveineuse et la biopsie par voie laparoscopique.

Niveau de preuve : Grade C

### 1.5. L'absence de coopération du patient

En cas de mouvements respiratoires incontrôlés, en cas d'agitation, l'aiguille à biopsie peut entraîner une déchirure de la capsule hépatique et un saignement, ou un pneumothorax. Si le patient n'est pas capable de maintenir l'apnée, ou en l'absence de coopération prévisible, il faut poser à nouveau la question de l'indication de la PBH. Si l'indication est maintenue, il est préférable d'effectuer la biopsie sous sédation ou sous anesthésie générale.

Niveau de preuve : Grade D

### 1.6. L'impossibilité de disposer de la transfusion sanguine est une contre-indication à la PBH.

Niveau de preuve : Grade D

### 1.7. Les kystes parasitaires

Le kyste hydatique non préalablement traité (54;55), est une contre-indication de la biopsie percutanée, en raison du risque de dissémination dans la cavité abdominale et en raison du risque de choc anaphylactique. Le risque est donc lié à la ponction accidentelle d'un kyste méconnu lors d'une ponction non précédée d'une échographie. Cela justifie la réalisation systématique d'une échographie avant PBH.

Niveau de preuve : Grade C.

### 1.8. L'amylose

L'amylose expose à un risque accru de saignement en raison de troubles spécifiques de la coagulation, et probablement de l'infiltration de la paroi vasculaire (56). Le risque hémorragique après ponction percutanée a été estimé entre 3 et 5,5 % dans les séries non contrôlées portant sur de grands effectifs (57). Les tests de coagulation in vitro ne permettent cependant pas de prédire le risque hémorragique (58).

Le diagnostic d'amylose peut être fait par la biopsie d'un autre site (biopsie de la muqueuse rectale ou biopsie de la graisse sous-cutanée abdominale) (56). Lorsque le foie paraît le seul site permettant de faire le diagnostic, la voie transveineuse doit être proposée.

Niveau de preuve : Grade C

### 1.9. Foie vasculaire : foie cardiaque, péliose, maladie veino-occlusive, maladie de Rendu-Osler

Il existe un risque théorique à la biopsie hépatique percutanée chez un malade ayant un foie cardiaque, en raison de la congestion vasculaire. Aucune donnée de la littérature ne permet de mesurer ce risque.

Le diagnostic d'un foie cardiaque se fait dans la majorité des cas par l'examen clinique et l'échographie. L'échographie hépatique a une sensibilité de 73 % pour le diagnostic de foie cardiaque (59) en montrant une

dilatation des veines hépatiques et une hypokinésie respiratoire de la veine cave inférieure. Il n'y a donc pas lieu d'effectuer de PBH dans un but diagnostique.

La question de la biopsie chez un malade ayant un foie cardiaque est posée schématiquement dans deux situations : d'une part dans le cas où la connaissance des lésions histopathologiques modifie la prise en charge thérapeutique, en particulier s'il existe un doute concernant une hépatopathie avec cirrhose et qu'une intervention de chirurgie endo-thoracique est envisagée ; d'autre part, lorsqu'il existe une suspicion d'autre cause de foie vasculaire, notamment de maladie veino-occlusive ou de péliose. Dans ces cas, il est préférable de réaliser la biopsie par voie transveineuse.

Niveau de preuve : Grade C

#### Maladie de Rendu-Osler

La biopsie transpariétale comporte un risque hémorragique accru, en raison d'une part de la possibilité de lésions angiodyplasiques, et d'autre part de l'augmentation du débit cardiaque secondaire aux fistules artério-veineuses. Ce risque n'est cependant pas documenté dans la littérature. L'indication de la PBH est rare au cours de la maladie de Rendu-Osler (60;61). Dans la plupart des cas, les investigations non invasives sont indiquées en première intention (60;61). Si une biopsie hépatique est indiquée, la voie transveineuse semble préférable.

Niveau de preuve : Grade D

#### 1.10. Emphysème

La PBH comporte un risque théorique de pneumothorax de gravité accrue chez les malades atteints d'emphysème (62). L'intérêt de la réalisation de la biopsie hépatique doit donc être évalué chez les malades atteints d'emphysème. Il est vraisemblable que le repérage échographique diminue le risque de pneumothorax, bien qu'on en n'ait aucune preuve dans la littérature.

Niveau de preuve : Grade D

#### 1.11. Insuffisance rénale, hémodialyse

L'insuffisance rénale chronique, est associée à une augmentation du risque hémorragique, notamment lorsqu'il existe une anémie. En effet, l'anémie chez le malade insuffisant rénal chronique altère la fonction plaquettaire par le biais d'un facteur rhéologique. En outre, des anomalies de l'hémostase ont été observées, essentiellement des anomalies de la fonction plaquettaire (63-65). Le temps de saignement est le plus souvent allongé au cours de l'insuffisance rénale chronique et son allongement augmente avec la sévérité de l'atteinte rénale. Toutefois, il ne semble pas avoir de valeur prédictive des complications hémorragiques dans cette condition (65). Une seule étude prospective contrôlée concernant le risque hémorragique lié à la PBH au cours de l'insuffisance rénale chronique a été publiée (66). Il s'agissait de 74 malades insuffisants rénaux candidats à une transplantation hépatique et atteints d'hépatite virale B ou C. Les complications hémorragiques ont été de 9,4 % dans le groupe avec insuffisance rénale contre 0 % dans le groupe témoin. Un malade a eu une intervention chirurgicale pour une hémorragie sévère. Il n'y a pas eu de décès.

Il a été proposé de corriger les troubles de la fonction plaquettaire avant la biopsie par la desmopressine mais les études sur les effets de la desmopressine sont contradictoires (64).

L'examen histopathologique est souvent nécessaire lorsqu'une transplantation rénale est envisagée en raison d'une surmortalité en cas de cirrhose.

La voie transveineuse doit être fortement recommandée chez les malades insuffisants rénaux dialysés ou non.

Niveau de preuve : Grade C

## 2. Complications

La plupart des complications de la biopsie survient dans les 24 premières heures après le geste (4;8). Les complications majeures surviennent dans les 3 à 6 heures (6;8).

Les complications les plus fréquentes sont la douleur et le malaise vagal et ne sont pas graves, sauf en cas de choc vagal. Les complications majeures sont plus rares : l'hémorragie, la péritonite biliaire, la perforation d'un organe intra-abdominal et le pneumothorax (tableau 1). Le risque de décès est faible, lié presque exclusivement aux complications hémorragiques.

La fréquence des complications sévères augmente avec le nombre de passages (4,3 % au delà de 2 passages contre 0,5 % avec un seul passage dans l'étude multicentrique française (22). Le risque de complications modérées augmente à partir du deuxième passage ; le risque de complications sévères augmente significativement à partir du troisième passage (3;22;67).

### ***Complications mineures***

#### **2.1. La douleur**

La douleur après ponction biopsie du foie est fréquente et survient chez environ 20 à 30 % des malades (12;22). Les malades se plaignent de douleurs au point de ponction, dans le quadrant supéro-droit de l'abdomen ou à l'épaule droite. La douleur est habituellement modérée, transitoire et sensible aux antalgiques de palier I. Ces douleurs sont plus fréquentes chez les sujets jeunes et chez les femmes (22;68).

Une douleur intense survient chez 3 à 5 % des patients (3;22) nécessitant des antalgiques intraveineux ou l'utilisation de morphiniques, et le maintien de l'hospitalisation lorsque la ponction était prévue en ambulatoire.

Une douleur intense et/ou persistante doit faire évoquer la possibilité d'un hématome sous-capsulaire ou une effraction des voies biliaires. Une échographie doit être réalisée en urgence.

#### **2.2. Le malaise vagal**

Un malaise vagal survient dans 0,4 % à 2 % des cas après PBH (18) (22). Les malaises vagues sévères avec collapsus sont exceptionnels (0,2 %). Leur incidence pourrait être diminuée par l'injection préventive d'atropine (22). Dans l'enquête multicentrique française, la fréquence des malaises vagues n'était pas modifiée par la prémédication (excepté le sulfate d'atropine) ni par l'expérience du praticien ou l'utilisation de l'échographie.

### ***Complications majeures***

#### **2.3. L'hématome intra-hépatique et l'hématome sous-capsulaire**

Un saignement significatif (baisse du taux d'hémoglobine supérieur à 2 g/dl) survient dans 0,35 à 0,5 % des cas (8). Un saignement infra-clinique est plus fréquemment observé : un examen échographique systématique 24 heures après la biopsie peut détecter jusqu'à 23 % d'hématomes sous-capsulaires ou intra-hépatiques (69). Ces hématomes intra-hépatiques ou sous-capsulaires sont généralement de petite taille et sans conséquence hémodynamique. Ils sont habituellement traités de façon symptomatique. Les hématomes de grande taille peuvent entraîner une baisse tardive de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine. Le traitement symptomatique par antalgiques, correction de la volémie, voire transfusion, est habituellement suffisant.

#### **2.4. L'hémorragie intra-péritonéale**

C'est la complication la plus grave. Elle peut être la conséquence d'une lacération de la surface du foie lors d'un mouvement respiratoire pendant la biopsie, ou le plus souvent d'une perforation d'une veine hépatique, portale ou d'une artère hépatique aberrante. Les hémorragies de moyenne à grande abondance surviennent dans les 24 premières heures après la biopsie. L'hémorragie intra-péritonéale est le plus souvent indolore, et la tachycardie est souvent le premier signe clinique, suivie d'une chute tensionnelle.

Plusieurs séries comportant de grands effectifs ont évalué le risque hémorragique entre 0,16 et 0,32 % (4;8;18).

Dans la série de McGill et al. (8) sur 9212 biopsies du foie, la survenue d'une hémorragie semblait imprévisible. La mortalité par hémorragie était globalement de 0,11 %, essentiellement en cas de pathologie cancéreuse (mortalité de 0,4 % en cas de pathologie tumorale contre 0,04 % en l'absence de pathologie maligne). Les facteurs favorisant le risque hémorragique sont l'âge élevé, le nombre de passages (3 ou plus), la présence d'une cirrhose et d'un cancer du foie. Le risque est également accru en cas de foie cardiaque ou vasculaire.

Les hémorragies cessent habituellement spontanément et peuvent être contrôlées par la transfusion seule. Un état hémodynamique instable prolongé traduit la persistance du saignement et doit conduire à un geste d'hémostase, soit par embolisation artérielle soit par intervention chirurgicale.

## 2.5. L'hémobilie

L'hémobilie est rare : 0,06 % dans la série de Piccinino et al. (18). Elle associe dans les 5 jours après la biopsie une hémorragie digestive, une douleur à type de colique hépatique et un ictère (70). Elle doit également être évoquée en cas de pancréatite aiguë ou de cholécystite aiguë survenant dans les jours qui suivent la PBH (70;71).

Le traitement de l'hémobilie est habituellement symptomatique. Dans les hémobilies sévères, une embolisation doit être envisagée.

## 2.6. Complications infectieuses : angiocholite, bactériémie

Le risque de complications infectieuses est essentiellement lié à l'existence d'anomalies des voies biliaires extra-hépatiques (cholangite sclérosante, montages biliaires).

Le risque est bien documenté chez les malades transplantés hépatiques en cas de montages biliaires chirurgicaux (anastomose hépatico-jéjunale). Sur une série de 1136 biopsies effectuées chez des malades transplantés (72), 7 infections (0,5 %) sont survenues toutes en cas d'anomalies biliaires préexistantes.

En cas de biopsie chez des malades ayant des montages biliaires (anastomose hépatico-jéjunale, anastomose cholédoco-duodénale), une antibioprophylaxie est recommandée (72).

## 2.7. La péritonite biliaire

Elle peut être la conséquence d'une plaie biliaire en cas de dilatation des voies biliaires intra-hépatiques. En l'absence de dilatation des voies biliaires, elle résulte le plus souvent d'une perforation de la vésicule biliaire. Le syndrome douloureux abdominal aigu est intense et précoce, résistant aux antalgiques de palier I. L'examen note rapidement une défense. Les signes de choc sont inconstants et tardifs. L'échographie en urgence met en évidence une collection intra-abdominale. Il n'existe habituellement pas de baisse de l'hémoglobine. Le risque de ponction de la vésicule biliaire peut être réduit par le repérage échographique (73).

## 2.8. Le pneumothorax

Un pneumothorax peut survenir dans les 24 heures qui suivent la ponction biopsie du foie. Il est lié le plus souvent à la déchirure d'une languette pulmonaire lorsque l'aiguille traverse le cul de sac pleural, en particulier lorsque la ponction n'a pas été faite en expiration forcée. Il régresse habituellement en quelques jours. En cas de pneumothorax abondant, un drainage peut être nécessaire.

## 2.9. La ponction d'autres organes (colon, rein) est rare et sa fréquence varie entre 0,09 % et 0,19 % (18;22).

Elle semble significativement réduite par le repérage échographique (22;68).

## 2.10. La fistule artério-veineuse

D'après une étude relativement ancienne, la survenue d'une fistule artério-veineuse serait assez fréquente (5,4 % des cas) (74). Il n'y a pas eu d'évaluation récente de son incidence. Le diagnostic peut être porté par écho-Doppler (75). Ces fistules sont généralement asymptomatiques ou ont une conséquence clinique mineure. Elles disparaissent spontanément dans la majorité des cas (74), mais peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel (76).

## 2.11. Autres complications

Des complications plus rares ont été décrites : hémithorax (18), choc allergique aux produits administrés en particulier anesthésiques (18), fistule biliopleurale (77), fistule veinobiliaire (78), rupture d'aiguille (18), chocs allergiques à l'iode ou à la lidocaïne (18).

Au total, la gravité des complications est dominée par le risque hémorragique, essentiellement en cas d'anomalies sévères de l'hémostase et/ou de pathologie tumorale sur foie cirrhotique. Le respect des contre-

indications de la biopsie transpariétale réduit le risque de complication grave à moins de un pour mille biopsies. Lorsque ces critères sont respectés, la grande majorité des complications ne sont pas prévisibles. Quelques complications pourraient être évitables : le choc allergique en cas d'allergie connue à l'iode ou à la lidocaïne, la ponction d'organes de voisinage grâce au repérage échographique et le malaise vagal sévère grâce à l'injection de sulfate d'atropine.

Auteurs, année	Nombre de malades	Type de biopsie	Type d'étude	Définition de l'effet indésirable grave	Complications graves		Mortalité	
					n	n/1000	n	n/1000
Gayral et al., 1979	2346	Laparoscopie, transpariétale, chirurgicale	Retrospective	Hémorragie	11	4,7	4	1.7
Lebrec et al., 1982	932	Transveineuse	Retrospective	Hémorragie	1	11	1	1.1
Piccinino et al., 1986	68 276	Transpariétale	Retrospective	Hémorragie, pneumothorax, Péritonite biliaire	137	2	5	0,07
McGill et al., 1990	9212	Transpariétale	Retrospective	Hémorragie	22	2,4	10	1.1
Maharaj et al., 1992	2646	Transpariétale	Prospective	Hémorragie, pneumothorax, Péritonite biliaire	63	24	8	3
Van Thiel et al., 1993	12 750	Transpariétale	Retrospective	Complications majeures	26	2	0	0
Froehlich et al. 1993	3501	Transpariétale	Retrospective	Complications majeures	11	3,1	3	0,8
Janes et al., 1993	405	Transpariétale, ambulatoire	Retrospective	Hémothorax, hémobilie, hématome	5	12	0	0
Chuah et al. 1994	36786	Transpariétale	Retrospective	Complications majeures	206	5,6	19	0,52
Gilmore et al., 1995	1500	Transpariétale	Retrospective	hémorragie	26	17	5	3,3
Caturelli et al. 1996	753	Transpariétale échographie	Prospective	hémorragie	1	1,3	0	0
Lindor et al. 1996	836	Transpariétale	Randomisée, échographie	Saignement ou hypotension	9	2,1	0	0
			Sans échographie		18	4,4	3	0,8
Cadranel et al., 2000	2084	Transpariétale transveineuse	Prospective	Hémorragie, pneumothorax, péritonite biliaire, perforation d'organes, malaise vagal sévère	12	5,7	0	0
Total	142 027				548	3.9	58	0.41

Tableau 1. Etudes de morbidité et de mortalité de la ponction biopsie hépatique portant sur plus de 400 patients

### 3. Mortalité

Les séries publiées comportant plus de 400 patients sont rapportées dans le tableau 1. La mortalité est essentiellement liée aux complications hémorragiques.

Les taux de mortalité varient dans les séries de 0 à 3,3 décès pour 10 000 biopsies. Les facteurs de risque sont l'âge élevé, la cirrhose et la présence d'une tumeur bénigne ou maligne.

## II. En cas de PBH pour hépatopathie diffuse, faut-il effectuer une biopsie sans repérage par imagerie ou une biopsie avec repérage échographique ?

Plusieurs études suggèrent que le risque de complications est plus élevé en cas de biopsie sans repérage par imagerie que lorsque la PBH est effectuée après repérage échographique ou avec guidage (68;79-82), exceptées deux enquêtes nationales rétrospectives non contrôlées au Royaume-Uni et en Suisse (12;25) (Tableau 2).

Tableau 2. Etudes comparant la ponction biopsie hépatique avec repérage échographique et sans repérage échographique

Auteurs	année	Nombre de patients	Type d'étude	conclusion
Papini et al.	1991	340	Prospective, randomisée contrôlée	0,6 % de complications dans le groupe échographie vs 4,1 % dans le groupe contrôle
Froehlich et al.	1993	3501	Audit, retrospective	6 hémorragies dans le groupe échographie vs 0 dans le groupe sans écho. Biopsies pour métastases, hépatite alcoolique, foie congestif
Gilmore et al.	1995	1500	Audit, retrospective	Pas de différence Chiffres non fournis
Caturelli et al.	1996	753	Prospective avec comparaison historique (groupe contrôle de 702 patients)	Complications: 0,53 % avec échographie vs 2,1 % dans le groupe contrôle ( $P = 0,007$ )
Lindor et al.	1996	836	Essai randomisé contrôlé	Réduction du taux d'hospitalisation et des complications avec échographie 0,5 % vs 2,2 % ( $P < 0,05$ )
Riley et al.	1999	165	Prospective	L'échographie modifie le point de ponction dans 15,1 % des cas
Farrell et al.	1999	201	Prospective, non randomisée	Douleurs moins fréquentes en cas d'échoguidage (36 % vs 47 %; $P < 0,0001$ ) Douleurs moins intenses sur l'échelle visuelle analogique ( $P < 0,001$ )
Cadranel et al.	2000	2084	Prospective, non contrôlée	perforation d'organes de voisinage seulement chez les malades ayant eu une biopsie sans repérage échographique

Une étude prospective non randomisée a montré que les biopsies échoguidées entraînaient significativement moins de douleurs que les biopsies sans repérage par imagerie (36,4 % vs 47,3 %) et que la douleur mesurée sur une échelle visuelle analogique était significativement moins intense (82).

Deux études prospectives contrôlées randomisées sont disponibles. Dans une étude chez 340 malades (79), Papini et al. ont montré que le risque de complications était significativement diminué dans le groupe de malades ayant eu une PBH échoguidée dans le lobe gauche par rapport aux malades ayant eu une biopsie à l'aiguille de Menghini dans le foie droit (respectivement 0,6 % vs 4,1%).

Lindor et al. (68) ont également montré chez des malades à qui était proposée une PBH ambulatoire, que la nécessité d'une hospitalisation était moins fréquente dans le groupe ayant eu une échographie de repérage que dans le groupe ayant eu une biopsie sans repérage (0,5 % vs 2,2 % ;  $P < 0,05$ ). La douleur était plus fréquente dans le groupe ayant eu une biopsie sans repérage (50,1 % vs 37,4 % ;  $P = 0,003$ ). Un saignement ou une hypotension étaient 2 fois plus fréquents dans le groupe contrôle sans repérage échographique (18/413 vs 9/423) bien que la différence ne soit pas statistiquement significative ( $P = 0,07$ ).

Tableau 3 . Etude prospective randomisée contrôlée de Lindor et al. (68) chez 836 malades ayant eu une PBH ambulatoire

	Avec repérage échographique	Sans repérage échographique	<i>P</i>

	n = 423	n = 413	
Hospitalisation	2 (0,5 %)	9 (2,2 %)	< 0,05
Douleur	158 (37,4 %)	207 (50,1 %)	0,003
Saignement ou hypotension	9	18	0,07
Perforation vésiculaire	0	1	–

L'étude de Caturelli et al. (81) a rapporté l'expérience d'une équipe ayant changé sa pratique de la biopsie pour un repérage systématique. Un groupe de 753 malades ayant eu une biopsie avec repérage échographique a été comparé à un groupe historique de 702 malades ayant eu une biopsie sans repérage. Le taux de complications était inférieur au cours de la deuxième période comparé à la première période (0,53 % vs 2,1 % ; P = 0,007). Les complications hémorragiques et les perforations d'organes étaient moins fréquentes après repérage échographique que sans échographie (1/753 vs 12/702).

Tableau 4 . Etude de Caturelli et al. (81). Etude prospective comparée à un groupe historique.

	Avec repérage échographique n = 753	Sans repérage échographique n = 702	P
Période	Prospective, 38 mois	Retrospective, 46 mois	
Taux de réussite au premier passage (%)	92,4 %	89,5 %	< 0,0001
Complications (%)	0,53 %	2,1 %	0,007
Hémorragie	1	5 (hématome sous-capsulaire : 3 ; hémopéritoine : 2)	–
Perforation d'organe de voisinage	0	7 (pneumothorax : 5, vésicule : 1 ; rein : 1)	–

Riley a montré que l'échographie modifiait le site de ponction dans 15 % des cas (73), permettant ainsi d'éviter l'embrochage potentiel des structures de voisinage ou des gros vaisseaux. Aucun élément de l'examen clinique ne permet de prédire le risque de la biopsie sans repérage (83). Les variations anatomiques du foie, l'interposition de structures digestives peuvent expliquer le risque accru de complications lors de biopsies, même lorsque le foie est repéré par la percussion (84).

L'ensemble de ces données suggère que la PBH précédée d'un repérage échographique est associée à la survenue moins fréquente de complications que lorsqu'elle est effectuée sans repérage par imagerie.

En conclusion, le repérage échographique diminue le risque de douleur après ponction, le taux global de complications et le taux de perforation d'organe creux ; il tend à diminuer les complications hémorragiques. Il n'est pas démontré qu'il diminue la mortalité.

Niveau de preuve : Grade B.

Aucune étude n'a comparé le repérage échographique simple et le guidage échographique. Le repérage échographique est le plus largement utilisé, et doit être effectué immédiatement avant la biopsie, de préférence par l'opérateur qui réalise la biopsie, en raison des variations possibles du point de ponction en fonction de la position du malade (avis d'experts).

### **III. Quelle information doit-on remettre au malade avant la PBH ?**

L'information donnée au patient est destinée à lui fournir les éléments lui permettant d'accepter ou de refuser l'acte à visée diagnostique qui lui est proposé, après évaluation des bénéfices et des risques. Une information orale doit être donnée et il est recommandé qu'elle soit accompagnée d'une information écrite. Une fiche réalisée avec le concours d'experts de la Société Nationale Française de Gastroentérologie, de l'Association Française pour l'Etude du Foie, l'Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux, et du Club de Reflexion et d'Etudes des Gastroentérologues exerçant en Groupe. Elle renseigne sur : a) l'état du patient et son évolution prévisible, b) la description et le déroulement de l'examen, c) son objectif, son utilité et le bénéfice escompté, d) ses conséquences et ses inconvénients, e) ses complications et ses risques éventuels, f) les précautions générales et particulières recommandées au patient. Ce document a exclusivement pour fonction de donner au patient des renseignements par écrit et n'a pas vocation à recevoir la signature du patient. Les documents ci-joints (information médicale avant la réalisation d'une biopsie hépatique transcostale, questionnaire à remplir par le patient avant la réalisation d'une ponction biopsie hépatique, certificat d'information pour la réalisation d'une ponction biopsie hépatique (cf. annexes pages 52 à 57) seront harmonisés avec les recommandations actuelles. Il est recommandé que le dossier médical porte la trace des informations données au patient.

### **IV. Quelles sont les conditions techniques optimales pour réaliser une PBH transpariétale d'une hépatopathie diffuse ?**

#### **A. Technique**

Une échographie de qualité de moins de 6 mois, pour s'assurer de la taille du foie, de sa position ainsi que de celle de la vésicule biliaire, et pour rechercher une lésion focale.

Le malade est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche modéré, le bras droit en abduction maximale. Les limites du foie sont déterminées par la percussion et la palpation et repérées par échographie. Le point de ponction est idéalement déterminé par l'échographie, sinon il se situe en pleine matité hépatique sur la ligne médio-axillaire. Après désinfection de la peau (par exemple à la polyvidone iodée en l'absence d'allergie), cet espace est infiltré plan par plan à l'aide d'un anesthésique local (lidocaïne à 1%, en l'absence d'allergie et de porphyrie) jusqu'à la capsule de Glisson, l'aiguille passant au bord supérieur de la côte inférieure. Une petite incision cutanée est effectuée. L'aiguille à biopsie est introduite dans l'espace intercostal, puis le patient bloque sa respiration au cours du temps expiratoire.

La technique varie selon le type d'aiguille. L'aiguille de Menghini modifiée est adaptée à une seringue partiellement remplie de sérum physiologique; la dépression est effectuée lorsque l'aiguille est dans l'espace intercostal, puis l'aiguille est rapidement enfoncée dans le foie sur une profondeur de 3 à 3,5 cm. L'aiguille coupante comporte un couperet qui, en couissant, découpe une carotte hépatique. Des modèles automatiques dérivés du système TruCut augmentent la rapidité du geste.

#### **B. Prémédication/Sédation**

1. La préparation habituelle pour la ponction biopsie du foie ne comporte généralement que l'anesthésie locale à la lidocaïne (Xylocaïne®), en l'absence d'allergie connue (85). Il est également nécessaire de s'assurer de l'absence d'allergie à l'iode.
2. La prescription d'antalgiques avant la PBH n'est pas systématiquement effectuée (22). En effet : a) de nombreux praticiens estiment que la prémédication peut altérer la coopération et de ce fait, augmenter le risque de complication ; b) l'intensité de la douleur ressentie après la biopsie est souvent mal évaluée par les praticiens. Il a été montré, à l'aide d'échelles visuelles analogiques (EVA), que 20 % des malades ressentent une douleur d'intensité sévère, définie au delà de 40 mm sur l'échelle visuelle analogique, malgré une anesthésie locale adéquate par la lidocaïne (86). Cela a été confirmé dans une étude multicentrique française (22). L'utilisation systématique d'un antalgique (paracétamol ou proparacétamol) avant le geste n'a pas été évaluée et ne peut pas faire l'objet d'une recommandation.

3. La sédation au cours de la biopsie hépatique a été peu évaluée. Elle a cependant fait l'objet de quelques essais randomisés, soit avec l'injection de midazolam (87;88), soit avec l'utilisation de protoxyde d'azote (89). Dans un essai randomisé comparant le midazolam à un placebo, les malades ayant reçu la benzodiazépine avaient moins d'inconfort pendant le geste, moins de mémorisation de la ponction, et acceptaient davantage la possibilité d'une biopsie ultérieure (79 % vs 55 %) (87). Il n'existait pas d'augmentation du risque lié à l'utilisation du midazolam, comme dans l'étude non randomisée d'Alexander et al. (88). En France, l'utilisation de midazolam en injection parentérale ne peut être préconisée sans réserve, puisque la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation considère qu'il s'agit d'un acte anesthésique. Le confort pourrait être amélioré par l'utilisation d'une autre benzodiazépine, en particulier orale, ou par l'utilisation d'hydroxyzine (Atarax®), mais aucun essai n'a été rapporté. Dans un essai randomisé réalisé chez 100 malades, l'absence totale de douleur lors de la ponction a été notée chez 19 malades (38 %) ayant reçu du protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O), contre 2 (4 %) dans le groupe placebo (89). Seul un malade (2 %) ayant reçu du N<sub>2</sub>O a eu une douleur sévère, contre 5 (18 %) dans le groupe ayant reçu un placebo. Cependant, la sédation au protoxyde d'azote est peu utilisée en Europe comme en Amérique du Nord (90).
4. La fréquence de survenue d'un malaise vagal au cours de la PBH et surtout la possibilité de choc vagal justifie pour le groupe de travail l'emploi de sulfate d'atropine par voie sous-cutanée avant le geste, en l'absence de contre-indication. L'administration d'atropine ne supprime pas le risque de survenue d'un malaise vagal, mais pourrait diminuer le risque de choc vagal (22) (avis d'experts).
5. Il n'y a pas de recommandation pour la pose d'un accès veineux. L'accès veineux a l'avantage de permettre l'utilisation rapide de sulfate d'atropine ou d'antalgiques, s'ils n'ont pas été administrés avant la PBH. Cependant, dans l'étude multicentrique française, un accès veineux augmentait l'inconfort en analyse multivariée (22).

### **C. Repérage échographique préalable du point de ponction**

La question du repérage échographique a été abordée dans le chapitre précédent. Les données de la littérature permettent de recommander le repérage du point de ponction immédiatement avant la biopsie.

### **D. Le type d'aiguille**

Deux types d'aiguilles ont été utilisés et comparés : les aiguilles tranchantes (type TruCut modifiées, Vim Silverman), ou les aiguilles de type aspiratif (Menghini, Klaskin, Jamshidi). La taille de l'aiguille varie du plus gros calibre : 14G, (2,1 mm) à 23G, (<0,8 mm). Dans la littérature sont opposées les ponctions à l'aiguille fine (diamètre <1mm, 21-22-23G) aux biopsies plus grosses (18G soit 1,6 mm, voire 16 G soit 1,8 mm et 14G).

L'aiguille TruCut semble fournir des prélèvements de plus grande taille, moins fragmentés, avec davantage d'espaces portes que les aiguilles de Menghini (91-93). Elle permet plus souvent d'établir le diagnostic de cirrhose (93). Elle est cependant d'un maniement plus difficile que l'aiguille de Menghini. Il a été suggéré que le risque de complication était supérieur avec le système TruCut par rapport aux aiguilles aspiratives. Dans l'étude de Piccinino et al. (18), les complications graves étaient plus fréquemment observées avec les aiguilles TruCut qu'avec l'aiguille de Menghini (3/1000 vs 1/1000).

Des aiguilles automatiques ont été développées et possèdent les avantages des aiguilles tranchantes sans les inconvénients du maniement. La qualité des prélèvements est supérieure avec les aiguilles TruCut automatiques par rapport aux aiguilles manuelles.

Dans l'étude randomisée de Lindor et al. (68), comparant l'aiguille TruCut manuelle et les aiguilles TruCut automatiques, la fréquence des complications n'était pas différente selon le type d'aiguille; en revanche cette fréquence était significativement plus faible en cas de repérage échographique.

### **E. Le nombre de passages**

Un seul passage est habituellement suffisant pour obtenir un fragment biopsique de qualité satisfaisante. En cas de fragment de taille insuffisante, un passage supplémentaire peut être nécessaire, et peut augmenter la performance diagnostique, notamment en cas de cirrhose.

Toutefois, le risque de complication augmente significativement à partir de 2 passages biopsiques. L'étude prospective de Perrault et al. (3) avait montré que le pourcentage de complications, en incluant les douleurs, était de 4 % avec un passage biopsique ; ce taux était multiplié par 2,5 en cas de 2 ou 3 passages, et par 3,3 avec 4 passages biopsiques ou plus. Une enquête nationale française a montré que la fréquence des complications augmentait avec le nombre de passages ( $P < 0,001$ ) (22). Si plus de 2 passages sont nécessaires, il faut reconsidérer l'indication de la biopsie en fonction des autres facteurs de risque de complications, notamment des troubles de l'hémostase. Si la biopsie est effectuée sans aide échographique, il est recommandé après une ponction blanche d'effectuer le deuxième passage avec repérage échographique.

Niveau de preuve : Grade B

## **F. Faut-il laisser le malade à jeun ?**

La plupart des équipes (66 % dans l'enquête nationale française) réalisent la PBH chez des malades à jeun. Les raisons pouvant justifier le jeûne sont les risques liés à la biopsie et donc la possibilité, bien que faible, d'une intervention chirurgicale dans les 6 heures suivant le geste. Il faut noter que 11 % des biopsies étaient effectuées sous anesthésie générale (22). Les autres équipes proposent la biopsie chez des malades ayant pris un petit déjeuner léger. Le principal argument pour cette attitude est la vidange vésiculaire diminuant le risque de ponction de la vésicule. Néanmoins, la vidange de la vésicule varie selon la qualité du repas et la quantité de lipides ingérés, et elle n'est pas complète après un repas léger (94). Un autre argument pourrait être la diminution du risque de malaise vagal, et la diminution du stress lié à l'hypoglycémie. Ce point n'a pas été clairement établi.

Il n'existe pas d'élément pour recommander le jeûne strict.

## **G. Expérience de l'opérateur**

Dans plusieurs enquêtes nationales, la diminution du taux de complications était corrélée à l'expérience de l'opérateur (12;20;22;25). Dans l'enquête effectuée au Royaume-Uni, le taux de complications était de 1,1 % pour un médecin expérimenté ayant déjà effectué plus de 100 biopsies, et de 3,2 % pour un médecin ayant effectué moins de 20 biopsies. Dans l'étude prospective française, le seuil de 150 biopsies était requis pour qualifier un médecin d'expérimenté ; la fréquence des complications, incluant les douleurs, diminuait avec l'expérience de l'opérateur : 34,4 % avec un médecin peu expérimenté contre 27,4 % avec un médecin expérimenté ( $P < 0,01$ ). Dans l'enquête menée en Suisse (25), le taux de complications graves était plus élevé lorsque les biopsies étaient effectuées par les médecins internistes que par les hépatogastroentérologues (0,55 % vs 0,11 % ;  $P = 0,03$ ) ; cependant, le taux de complications pour les internistes ayant une pratique fréquente de la biopsie (plus de 50 par an) était voisin de celui observé pour les hépatogastroentérologues.

Il est donc recommandé que la biopsie soit réalisée par un médecin expérimenté (qui a effectué plus de 100 biopsies). En cas de biopsie réalisée par un médecin moins expérimenté, la présence d'un médecin expérimenté est fortement recommandée.

Niveau de preuve : Grade B.

## **H. Qualité du prélèvement**

Les paramètres qui contribuent à la valeur pratique de la biopsie hépatique sont : a) la représentativité de l'échantillon ; b) le conditionnement de l'échantillon ; c) les techniques anatomopathologiques ; d) l'interprétation par l'anatomopathologiste.

### **1. La représentativité**

La représentativité de l'échantillon tissulaire dépend de la taille et de la fragmentation de l'échantillon, du type d'aiguille utilisée et de la pathologie concernée.

#### **1.a. La taille**

Généralement, l'échantillon tissulaire obtenu lors d'une PBH transpariétale varie entre 1 et 3 cm de long et entre 1,2 et 2 mm de diamètre, ce qui représente 1/50 000 de la masse du foie (21). La taille d'une biopsie hépatique satisfaisante est diversement appréciée par les pathologistes (12), et varie avec le type d'anomalie recherchée. En cas de maladie diffuse, un échantillon de 15 mm de long est généralement jugé suffisant (21;93;95;96). Des pathologistes français ont récemment estimé qu'il fallait obtenir une biopsie d'une longueur de 1 cm au minimum (97).

#### 1.b. La fragmentation

La fragmentation dépend de la structure du foie biopsié et du type d'aiguille utilisée. En cas de suspicion de cirrhose, les aiguilles coupantes sont préférées dans la majorité des études aux aiguilles à aspiration, qui favorisent la fragmentation au niveau des bandes fibreuses (91-93;98). Les biopsies par voie transveineuse sont le plus souvent fragmentées (99). En cas de fragmentation, il a été proposé d'exiger une longueur totale d'un minimum de 1 cm pour une biopsie constituée de 1 à 3 fragments, et de 1,5 cm minimum à partir de 4 fragments (100).

#### 1.c. Le nombre d'espaces portes

Dans le cas des hépatopathies chroniques et chez les malades transplantés, 6 à 8 espaces portes sont souhaités (21;97;101;102). Par contre, une évaluation satisfaisante des lésions biliaires segmentaires, à la recherche notamment d'une ductopénie, nécessite un minimum de 10 espaces portes (103-107).

#### 1.d. La pathologie concernée

Le risque d'erreur lié à l'échantillonnage est le plus grand dans la cirrhose macronodulaire, l'hyperplasie nodulaire régénérative, l'hypertension portale idiopathique (103;104;106-111). A l'inverse, les lésions d'hépatite aiguë, de cholestase, de stéatose, de cirrhose micronodulaire et de cancer peuvent généralement être mises en évidence dans des échantillons de plus petite taille, de quelques mm (31;100;103;112-116).

#### 1.e. Le type d'aiguille utilisée

La majorité des biopsies obtenues avec des aiguilles coupantes ou à aspiration est de taille satisfaisante (93). Les carottes biopsiques obtenues avec des aiguilles de type SureCut (modification du modèle de Menghini) sont statistiquement plus longues, mais plus fragmentées que celles obtenues avec des aiguilles de type TruCut (93;117).

La ponction à l'aiguille fine ne s'applique qu'aux lésions tumorales. La fiabilité du diagnostic varie alors entre 80 % et 95 %, mais elle dépend de l'expertise du cytopathologiste (109).

### 2. Le conditionnement

Le fragment biopsique doit être immédiatement immergé dans quelques millilitres de liquide fixateur (109;111;118). Le fixateur actuellement le plus utilisé et recommandé est le formol à 10 % tamponné (97;98;104;110;119-124).

L'alcool-formol-acide acétique (AFA) peut également être utilisé, et permet des colorations de très grande qualité. Il autorise les techniques de biologie moléculaire (97).

Les fixateurs à base d'acide périodique (liquide de Bouin, Dubosq Brazil) sont encore largement utilisés mais rendent plus difficiles certaines techniques immunohistochimiques et surtout les techniques de biologie moléculaire (112).

### 3. Conditionnement spécifique pour techniques complémentaires

Dans de rares situations cliniques, de suspicion de maladie métabolique ou de tumeur rare par exemple, des conditionnements spéciaux peuvent être nécessaires : il s'agit le plus souvent de la congélation et la fixation au glutaraldéhyde (110;125-128).

### 4. Renseignements cliniques indispensables

Le bon de demande d'examen anatomo-pathologique doit comporter des informations clinico-biologiques pertinentes, adaptées à la situation clinique afin de guider le pathologiste dans la prise en charge de la biopsie et son interprétation. Un formulaire pré-établi, comportant une grille des données indispensables peut être utile.

En cas de suspicion de maladie rare, le clinicien doit consulter à l'avance l'anatomo-pathologiste afin de prévoir le matériel, les réactifs nécessaires, ainsi que les conditions de stockage et d'acheminement adéquats (110;125-128). Le pathologiste aura parfois besoin d'informations complémentaires.

### **I. Faut-il déterminer le groupe sanguin, faire une recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) et un phénotypage avant la biopsie ?**

Le seul article traitant ce sujet de façon spécifique conclut sans niveau de preuve qu'il est peut être superflu de déterminer le groupe sanguin avant ponction biopsie hépatique chez les malades à faible risque hémorragique (129). En revanche, d'autres études considèrent la proximité d'un établissement de transfusion comme indispensable (3;21;130). Plusieurs études rapportent en effet des complications hémorragiques après PBH ayant nécessité des transfusions (6;7;12;17;19;20). Cela justifie que les conditions permettant une transfusion sanguine rapide soient réunies et laisse supposer que la détermination du groupe sanguin l'est aussi. Une seule étude précise la nécessité de déterminer le groupe sanguin avant PBH (12). Toutefois, en cas d'hémorragie, une deuxième détermination du groupe sanguin sera nécessaire. De même, la recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) doit être effectuée moins de 3 jours avant la transfusion. Cela implique que si la réalisation d'une deuxième détermination et d'une RAI sont nécessaires, elles doivent être effectuées le jour de la PBH. Il est donc recommandé d'obtenir une première détermination du groupe sanguin avant l'examen (avis d'experts).

## **V. Quels soins et quelle surveillance du malade après PBH transpariétale ?**

### **A. Quelle surveillance et quelle durée ?**

La surveillance doit être fréquente au cours des 6 premières heures quel que soit le mode d'hospitalisation. En effet, il a été montré que la très grande majorité des complications survenait dans les 6 heures qui suivent le geste (18). Le rythme précis de la surveillance ne peut être recommandé, mais doit comporter une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pendant les 2 premières heures, plus espacée pendant les 4 heures suivantes. Il a été montré qu'il n'y avait pas de différence de survenue de complications entre la PBH en hospitalisation de 24 heures et la PBH ambulatoire (3). En cas de PBH ambulatoire, la surveillance doit être au minimum de 6 heures après le geste, avant d'autoriser la sortie du malade. En cas de biopsie en hospitalisation de 24 heures, la surveillance au delà des 6 premières heures sera fonction de l'état du malade.

Niveau de preuve : Grade B

### **B. Position du malade**

Aucune étude n'a permis d'établir l'intérêt du décubitus latéral droit par rapport au décubitus dorsal après la PBH, en particulier pour réduire le risque d'hématome. Habituellement, le décubitus latéral droit pendant 2 heures est prescrit, suivi du décubitus dorsal pendant les 4 heures suivantes (avis d'experts).

### **C. Pré-requis pour la PBH transpariétale en ambulatoire**

Les complications de la ponction biopsie du foie survenant précocement, dans les 6 premières heures, la biopsie ambulatoire peut être envisagée sans augmentation du risque si plusieurs conditions sont respectées. La PBH en ambulatoire est de pratique courante dans les pays anglo-saxons ou en Espagne (68;131;132). En France, la PBH était réalisée en ambulatoire dans 33 % des cas en 1997, plus souvent en cas d'hépatite virale C (26).

Les conditions nécessaires pour la PBH ambulatoire sont (133;134) : a) l'indication pour une atteinte diffuse du foie ; b) l'absence présumée de cirrhose; c) bilan d'hémostase normal (avis d'experts); d) l'absence de pathologie associée susceptible d'augmenter le risque ; e) l'information préalable détaillée au malade, en particulier de la possibilité de prolongation de l'hospitalisation en cas de problème; f) la surveillance de 6 heures dans un établissement équipé pour prendre en charge une complication ; g) le patient doit être hospitalisé en cas de complication survenant dans les heures suivant la biopsie ; h) la possibilité pour le malade de revenir à l'hôpital ou à la clinique dans les 30 minutes ; i) la surveillance par un proche jusqu'au lendemain matin ; j) la disponibilité d'un téléphone pour le suivi dans les 24 heures suivant la PBH.

La réalisation d'une ponction biopsie du foie ambulatoire pourrait augmenter l'acceptabilité d'un examen ultérieur (26) et diminuer le coût de la procédure (68;135).

#### **D. Conduite à tenir devant la survenue d'une douleur**

Une douleur d'intensité modérée au niveau du point de ponction, ou au niveau de l'épaule droite, est fréquente, de 20 à 54 % (22;86) survenant habituellement au décours immédiat de la ponction et au plus tard dans les 2 premières heures. La douleur peut nécessiter l'administration d'un antalgique de palier I, type paracétamol ou paracétamol. En cas de douleur d'emblée intense, ou d'inefficacité des antalgiques, ou d'anomalie de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque une complication doit être évoquée a fortiori s'il y a des signes cliniques de choc. Une voie d'abord veineuse doit être mise en place, après prélèvement pour numération globulaire et deuxième détermination du groupe sanguin. En cas d'hémorragie, il faut compenser l'hypovolémie par des macromolécules, puis transfuser des culots globulaires, éventuellement des plaquettes et du plasma frais congelé, prévenir un chirurgien ou éventuellement un radiologue interventionnel.

Une douleur intense ou retardée peut traduire un hématome intra-hépatique ou sous capsulaire, un hémopéritoine, un cholépéritoine, une perforation d'organe de voisinage, un pneumothorax. Le pneumothorax est généralement évoqué par des signes respiratoires. En cas de doute, une radiographie thoracique sera effectuée.

L'échographie est l'examen de première intention ; elle peut être normale et en cas de doute il est nécessaire de compléter par un scanner.

Les hémorragies cessent habituellement spontanément et peuvent être traitées par la transfusion seule. Un état hémodynamique instable prolongé traduit la persistance du saignement et doit conduire à un geste d'hémostase, soit par embolisation artérielle soit par intervention chirurgicale.

Une douleur intense ou retardée peut être la conséquence d'une plaie biliaire, à l'origine d'un cholépéritoine. Le syndrome associe une douleur abdominale aiguë intense et précoce, résistante aux antalgiques de palier I et une défense, parfois une hypotension artérielle. L'échographie réalisée en urgence met en évidence une collection intra-abdominale. Il n'existe habituellement pas de baisse de l'hémoglobininémie. Une péritonite biliaire de faible abondance peut être traitée médicalement par antalgiques et antibiotiques sous surveillance et après avoir prévenu un chirurgien. L'indication opératoire est formelle en cas de cholépéritoine de grande abondance.

#### **E. Recommandations pour les jours suivant la PBH**

Les experts recommandent de s'abstenir d'effort violent ou de conduites exposant à des traumatismes et de s'abstenir de voyage dans un pays à faible niveau sanitaire pendant la semaine suivant la PBH. Il n'existe toutefois aucun élément scientifique permettant d'étayer cette recommandation.

### **VI. Quelles sont les indications pertinentes de la ponction biopsie hépatique ?**

#### **1. Les indications pertinentes**

L'indication de la biopsie hépatique doit être bien définie et le bénéfice pour le malade des renseignements escomptés par la biopsie doit dépasser le risque de l'examen. L'indication de la biopsie est appropriée quand une décision thérapeutique ou l'établissement d'un pronostic est susceptible d'être modifié par l'examen histopathologique. La biopsie n'est pas appropriée quand la décision thérapeutique ou l'établissement d'un diagnostic ne dépend pas des conclusions de l'examen histopathologique. En outre, la biopsie ne peut être effectuée que chez un malade informé et coopérant.

## 2. Indications évolutives

Certaines indications sont évolutives, en fonction a) de l'avancée des connaissances d'une pathologie ou b) de la découverte de marqueurs d'activité ou de fibrose hépatique.

Dans le cas de l'hémochromatose génétique, les indications ont été réduites depuis la découverte du gène. La biopsie est encore indiquée à visée pronostique lorsqu'il existe des marqueurs prédictifs de fibrose extensive chez les malades atteints d'hémochromatose génétique homozygote (136). Dans le cas de certaines maladies hépatiques, l'intérêt de la biopsie hépatique pourrait encore se résumer à la recherche d'une fibrose extensive ou de cirrhose. C'est le cas de l'hépatite chronique B ou C.

La recherche de marqueurs de fibrogenèse fait l'objet de nombreux travaux. La mesure de l'acide hyaluronique sérique est l'un des marqueurs plus fiables (137-139). Son intérêt doit encore être évalué pour améliorer la valeur prédictive positive du test.

Dans le cas de l'hépatite chronique C, une association entre le degré de la fibrose hépatique cliniquement significative et des marqueurs biologiques de cytolyse ou d'inflammation a été établie (140). L'utilisation d'un tel score permettrait d'éviter jusqu'à 50 % des PBH. Son intérêt doit être confirmé sur une large population de malades et par comparaison aux marqueurs directs de fibrose (acide hyaluronique par exemple).

Ces approches combinant des marqueurs spécifiques de la fibrogenèse, et des marqueurs non spécifiques devraient permettre dans l'avenir de réduire encore les indications de la biopsie hépatique dans certaines maladies.

## **VII. Y'a-t'il une place pour la biopsie avec embolisation du trajet de ponction ?**

Les premières séries de biopsies hépatiques avec embolisation du trajet de ponction ont été publiées il y a plus de quinze années dans le but de proposer une alternative aux biopsies hépatiques par voie transjugulaire chez les patients ayant des troubles de la coagulation (141;142). Cette technique consiste à emboliser, sous contrôle échographique ou scopique, le trajet de ponction intra hépatique à partir d'un trocart laissé en place au moment de la biopsie. Le matériel d'embolisation le plus souvent utilisé était un mélange de thrombase et de gelatine de bœuf (Spongel®) ; actuellement la thrombase est remplacée par l'acide tranexamique (Exacyl®) et la gélatine de bœuf par la gélatine de porc (Curaspon®).

Les résultats des principales séries prospectives ayant étudié les résultats de la biopsie avec embolisation du trajet de ponction chez des sujets à risque pour une biopsie standard (130;143;144) ont montré : a) une excellente qualité du fragment biopsique permettant une analyse histopathologique dans 95 à 100% des cas, b) un taux de complications graves, essentiellement hémorragiques, compris entre 3 et 8 % et c) un risque hémorragique accru en cas de troubles graves de l'hémostase et en cas d'opérateur peu expérimenté.

Une seule étude randomisée a comparé la biopsie transveineuse transjugulaire et la biopsie avec embolisation du trajet de ponction (145) ; elle a confirmé : a) la supériorité de la biopsie avec embolisation du trajet de ponction concernant la taille du fragment obtenu et b) un taux de complications hémorragiques (3,5% vs 0%) supérieur au cours des biopsies avec embolisation du trajet de ponction.

Un avantage constant de la biopsie avec embolisation du trajet de ponction est la possibilité de réaliser des biopsies de lésions focales intra-hépatiques (143).

Actuellement la plupart des équipes ont abandonné la technique de biopsie hépatique avec embolisation du trajet de ponction principalement du fait de son risque hémorragique trop élevé. Certaines équipes ayant une grande expertise de la technique d'embolisation et ayant accumulé plusieurs milliers d'actes continuent la pratique de ces biopsies ; elles réservent cependant la biopsie avec embolisation du trajet de ponction aux patients n'ayant pas d'ascite et ayant des troubles modérés de l'hémostase (avis d'experts).

## **VIII. La ponction biopsie hépatique par voie transveineuse**

La ponction biopsie hépatique par voie transveineuse (transjugulaire) est une méthode qui permet de prélever un échantillon de foie sans traverser la capsule. Elle s'effectue dans une salle de cathétérisme vasculaire à l'aide d'une aiguille à travers la paroi d'une veine hépatique cathétérisée. Cette méthode peut donc être utilisée chez les malades avec des troubles de l'hémostase (146;147). L'efficacité est supérieure à 95% avec une personne expérimentée ; toutefois, les prélèvements peuvent être petits et fragmentés (99). Lorsqu'il

existe une fibrose extensive, l'architecture hépatique n'est appréciée que dans les deux tiers des cas et pratiquement dans tous les cas lorsque l'architecture est normale. Les complications sont rares (27;35;148), chez moins de 10% des malades il s'agit d'une légère douleur abdominale transitoire. La mortalité peut être estimée à moins de 0,5% ; elle est peut être attribuée à une perforation de la capsule du dedans en dehors. En conclusion, la biopsie hépatique transveineuse est une technique efficace, bien tolérée.

#### **A. Technique (15;27;149-153)**

La biopsie hépatique par voie transveineuse s'effectue dans une salle de cathétérisme vasculaire sous surveillance électrocardiographique. Elle se fait sous anesthésie locale chez des malades prémédiqués, à jeun et en decubitus dorsal. Une veine jugulaire interne, le plus souvent la droite, est ponctionnée et un cathéter préalablement courbé est introduit dans la veine en utilisant une technique modifiée de Seldinger. Le cathéter est ensuite guidé sous contrôle télévisé dans une veine hépatique droite. Une aiguille à biopsie de 45 cm de long est glissée jusqu'à l'extrémité distale du cathéter, et la position appropriée de l'extrémité de l'aiguille est contrôlée par injection de produit de contraste. L'aiguille est ensuite poussée dans le parenchyme hépatique de 1 cm environ ; une forte aspiration est alors effectuée à l'aide d'une seringue préalablement remplie de sérum physiologique. A l'instant de la ponction hépatique, le malade doit bloquer sa respiration. Le fragment hépatique est recueilli dans la seringue reliée à l'aiguille. Si le fragment biopsique est insuffisant, une autre tentative peut être effectuée de la même manière. Des aiguilles à section automatique peuvent améliorer l'efficacité de cette technique (154-160). Au cours de cet examen, avant ou après la biopsie, des mesures hémodynamiques et en particulier la mesure des pressions hépatiques libre et bloquée peuvent être réalisées permettant l'évaluation de la présence ou du degré de l'hypertension portale.

#### **B. Les indications de la biopsie transveineuse.**

Les indications de la PBH transveineuse sont les mêmes que celles de la biopsie transpariétale, lorsqu'il existe des contre-indications de la PBH transpariétale.

Les indications de la biopsie transveineuse sont notamment :

- les troubles de l'hémostase (cf. plus haut)
- une ascite abondante,
- la suspicion d'un foie cardiaque ou vasculaire, une péliose hépatique ou une maladie de Rendu-Osler
- le traitement anticoagulant ou antiagrégant, plaquettaire avec l'impossibilité d'arrêter le traitement
- l'hémodialyse et l'insuffisance rénale chronique
- la suspicion d'amylose
- la nécessité de vérifier l'existence d'une hypertension portale ou son degré.

#### **C. Les contre-indications de la PBH transveineuse (27)**

Ce sont :

- le kyste hydatique
- l'angiocholite
- les déficits constitutionnels de l'hémostase non corrigés
- en théorie, le foie atrophique, en particulier dans une ascite de grande abondance, est une contre-indication relative (avis du groupe de travail)
- l'absence de coopération du malade.

#### **D. Complications de la biopsie transveineuse.**

Les complications mineures sont :

- le saignement au niveau du point de ponction de la veine jugulaire interne,
- un hématome du cou,
- la douleur abdominale,
- un trouble du rythme cardiaque (tachycardie supra-ventriculaire) au passage du cathéter dans l'oreillette droite

- le syndrome de Claude Bernard-Horner
- la dysphonie
- la fistule artério-veineuse intrahépatique.

Les complications majeures sont :

- la perforation de la capsule, sur un foie atrophique, responsable d'une hémorragie intra-péritonéale. Le risque a été estimé de 0,8 % (161;162) à 3,4 % (163). La constatation de la perforation en cours d'examen doit faire envisager une embolisation artérielle (148;164;165).
- plus rarement, le pneumothorax.

La mortalité associée à la ponction biopsie transveineuse a été rapportée entre 0 et 0,5 % dans les séries de grands effectifs. Elle est surtout liée à un hémopéritoine par perforation d'un foie atrophique (27;35). En cas d'atrophie hépatique, des précautions doivent être prises : la distance entre l'extrémité de l'aiguille et la capsule du foie doit être évaluée et l'aiguille doit pénétrer le parenchyme hépatique sur moins de 15 mm. Malgré ces précautions, l'indication de la biopsie doit être discutée en cas de foie atrophique (avis d'experts).

## **IX. Quels sont les risques de la ponction biopsie hépatique de lésions focales guidées par imagerie radiologique?**

Ce sujet n'a fait l'objet d'aucune étude randomisée ou contrôlée. Il existe quelques études de cohorte et quelques séries comparatives non randomisées.

Malgré les progrès de l'imagerie, une preuve histopathologique est encore souvent nécessaire pour établir un diagnostic et entreprendre un traitement anti-cancéreux.

Plusieurs aspects doivent être discutés :

- la technique utilisée
- les risques de la biopsie de tumeur hépatique
- la méthode optimale
- les contre-indications de la biopsie échoguidée
- les indications de la PBH échoguidée de lésions focales

### **A. La technique utilisée**

#### **1. le type d'aiguille utilisé**

Deux types d'aiguilles ont été utilisés et comparés : les aiguilles tranchantes permettant d'obtenir un fragment tumoral pour une étude histopathologique (type TruCut éventuellement modifiées, Vim Silverman), ou des aiguilles de type aspiratif (Menghini, Klaskin, Jamshidi). La taille de l'aiguille varie de 14 G, (2,1mm) à 23 G, (< 0,8mm). Dans la littérature, les ponctions à l'aiguille fine (diamètre < 1 mm, 21-22-23 G) sont opposées aux biopsies de plus gros diamètre (18 G soit 1,6 mm, voire 16 G soit 1,8 mm et 14 G). De nombreuses études ont comparé la rentabilité respective de l'examen cytologique et de l'examen histopathologique en fonction du système et de la taille de l'aiguille, du type de tumeur et du diamètre du nodule.

La sensibilité et la spécificité sont excellentes pour déterminer la malignité : de 92% à 100% (166-168). Pour déterminer la nature de la tumeur maligne, les chiffres sont inférieurs : de 75 à 89%.

-

#### **2. Les facteurs essentiels de performance diagnostique sont :**

*2 – a la nature de la tumeur* (métastases ou tumeur primitive). L'examen cytologique pour les tumeurs secondaires semble très performant (169;170), plus que dans le carcinome hépatocellulaire (CHC). Elle n'a pas de place dans le diagnostic des tumeurs bénignes.

*2 – b - la taille de la tumeur* : Fornari et al. (171) ont étudié la sensibilité dans les petites lésions inférieures à 3 cm dans 385 cas : la sensibilité du système aspiratif 22 G était de 86,5% et la spécificité de 100% (chiffres différant peu selon la taille du nodule : 1, 2, 3 cm).

2 – c - la localisation du prélèvement : (166;172;173) Borzio et al. ayant rapporté une série de 100 nodules biopsiés (CHC, tumeur bénigne principalement) insistent sur le fait d'avoir du matériel à la fois tumoral et extra-tumoral, cela permettant une sensibilité de la méthode de 78% avec une spécificité de 95%.

#### 2 – d - l'expertise du cytologiste (174)

De nombreuses études ont comparé la performance de l'examen cytologique et de l'examen histopathologique. L'expertise du cytologiste est fondamentale et peut expliquer les résultats variables rapportés dans la littérature. Renard et al. (167) ont montré une sensibilité de la cytologie de 97% chez 58 patients lorsque la biopsie était réalisée par un opérateur entraîné avec un anatomopathologiste rompu aux techniques cytologiques. Dans le cas du CHC, Sbolli et al. (175) ont atteint une sensibilité de 95,6% et une spécificité de 100% dans une série de 138 CHC. Pour le diagnostic de CHC bien différencié et de macronodule de régénération, Longchamp et al. ont montré une supériorité, en terme de sensibilité, de l'examen cytologique (75%) sur l'examen histopathologique obtenu par microbiopsie (68%) (176). L'amélioration des techniques cytologiques en particulier immuno-histochimiques semble être un progrès notamment dans le CHC, les métastases coliques et les tumeurs neuroendocrines (175;177-180). Certains groupes ont suggéré que l'histopathologie ne serait requise qu'en cas d'échec de la cytologie (169), en particulier dans le CHC (181).

L'étude rétrospective de Buscarini et al (17) a porté sur 2091 biopsies de lésions focales et a comparé les biopsies par système aspiratif (23-21 G) au système tranchant (21-22 G). La performance diagnostique de ces techniques pour le CHC, les métastases ou les lymphomes était globalement excellente, que ce soit pour le système aspiratif (93,4%) ou pour le système tranchant (95,1%). La sensibilité de la méthode tranchante était meilleure pour le CHC et pour le lymphome. C'est en associant les deux systèmes que la sensibilité était proche de 100% pour ces deux lésions. Cela est trouvé par De Sio et al. (173) qui ont rapporté des chiffres très bons pour l'analyse cytologique (sensibilité: 81,3% spécificité : 97,6%) encore meilleurs pour l'analyse de microfragments (92,6%-100%) et excellents lorsque l'analyse par la cytologie et des fragments sont associés (96,4%-100%), résultats confirmés par d'autres groupes (182).

D'autres séries ont comparé l'examen cytologique avec l'examen histopathologique.

Une étude prospective (183) comparant la performance de l'examen cytologique par ponction aspirative et de l'examen histopathologique à l'aide d'un système Trucut avec des aiguilles de 20 et 21 G a montré la supériorité de la cytologie par rapport à la micro-histopathologie (85,6 versus 66,1%) quelle que soit la taille des lésions. Des résultats contraires ont été observés dans l'étude de Herszenyi et al. (184). Le point le plus important de ces études est que l'examen cytologique permet une lecture immédiate pour savoir si le matériel est analysable et nécessite une expertise particulière de l'histopathologiste (168).

Aucune recommandation ne peut être formulée, car la performance de l'examen cytologique est essentiellement fonction de l'expertise du cytologiste. Lorsque l'expertise cytologique est présente, il est probable que l'association des deux techniques offre la plus grande chance de succès.

## **B. Quels sont les risques et les limites de la ponction biopsie guidée de lésions focales ?**

Certaines complications, déjà traitées dans le chapitre concernant la biopsie des atteintes diffuses du foie, sont non spécifiques. Le contrôle échographique systématique pour les biopsies des tumeurs permet probablement de diminuer les complications connues des ponctions sans repérage. Les risques plus spécifiques liés à la biopsie de tumeur hépatique sont de trois ordres : l'hémorragie, le risque carcinologique, la possibilité de faux négatif.

### **1. Risque hémorragique**

Plusieurs études rétrospectives sont disponibles. Le risque hémorragique est évalué entre 0% (séries avec de petits effectifs) et 2,5%.

Auteur	Tumeur	Aiguille	Nombre de complications	Taux de complications (%)
Bedenne 1990 (185)	divers	TruCut 14 G + chiba 22 G	1/45	2,22%
Seitz 1990 (186)	divers	Surecut 18 G Chiba 22 G	0/66	0%
Yu 1997 (187)	CHC	18 G	2/129	1,5%
Caturelli 1996 (183)	CHC	Histocut 20-22 G	0/131	0%
Bret 1988 (166)	CHC	22 G	4/159	2,5%
Sbolli 1990 (175)	CHC	22 G	1/170	0,5%
Fornari 1994 (171)	divers	22 G	0/385	0%
Huang 1996 (181)	CHC	18 G	5/420	1,2%
Piccinino 1986 (18)	tumeurs malignes	18-16 G	5/1755	0,285%
Buscarini 1990 (17)	divers	21-23 G	8/2091	0,3%

1 – a - Sa gravité est variable. L'hémorragie est la première cause de mortalité de la procédure. Mac Gill et al. (8) ont rapporté un risque hémorragique fatal de 0,4 % en cas de biopsie de tumeurs malignes.

### 1 – b - Les facteurs de risque hémorragique

On doit distinguer les risques liés à la biopsie de métastases, et ceux liés à la biopsie d'un CHC. Les facteurs de risque peuvent être cumulés lors de la biopsie d'un CHC sur cirrhose : troubles de l'hémostase, caractère hypervascularisé de la tumeur.

*Les troubles de l'hémostase* ont été décrits au chapitre 1.1.

#### *Le nombre de passages*

Le nombre de passages est un facteur clairement établi dans l'analyse multivariée de Mac Gill et al. (8), également dans les analyses de Fornari et al. et Andersson et al. (171;188).

#### *Le type d'aiguille utilisée*

Il semble que l'aiguille tranchante comporte un risque hémorragique plus important que l'aiguille aspirative (12;17;18).

#### *Le calibre de l'aiguille.*

Certains auteurs ont suggéré une augmentation du risque avec des aiguilles de 14 à 16 G par rapport à des aiguilles de plus fin calibre (18;181;189) ; d'autres auteurs n'ont pas observé d'augmentation du risque de complication avec des aiguilles de 18 G (190).

#### *Le caractère hypervascularisé de la tumeur*

Le risque lié au caractère hypervascularisé de la tumeur est très discuté. Ce risque est théoriquement plus important, comme le suggèrent de nombreuses observations (191).

Quatre types de lésions hypervasculaires peuvent être concernés si le diagnostic n'a pu être établi par les examens d'imagerie:

1. L'hémangiome a longtemps été considéré comme une tumeur à ne pas biopsier compte tenu, entre autres, du risque hémorragique, et du fait que le diagnostic est habituellement établi par l'IRM. Les données de la littérature récente ne semblent pas confirmer ce point puisque plusieurs séries (Caldironi et al : 114 cas, Solbiati et al : 33 cas, Heilo et al : 47 cas, Taavitsainen et al : 36 cas, Cronan et al : 15 cas (192-194;194;194-196), comportant de 15 à 114 hémangiomes ponctionnés, ne trouvaient pas d'hémorragie mortelle et ont observé des hémorragies non fatales dans 0 à 3% des cas. Cela a conduit plusieurs radiologues à conclure qu'une tumeur dont l'aspect évoque un hémangiome peut être ponctionné avec un risque mineur en utilisant une aiguille fine si le diagnostic n'a pas été établi par les examens d'imagerie (197), ce qui est rare, le but étant surtout de ne pas méconnaître une tumeur maligne.
2. Les tumeurs hépatocytaires bénignes (adénomes et HNF) sont également hypervascularisées. Le diagnostic est habituellement établi par l'imagerie dans environ 75 % des cas (Cherqui, Vilgrain). Aucune étude n'est disponible quant au risque hémorragique de ponction de ces lésions, même si certains postulent un risque plus élevé justifiant une approche laparoscopique (198).
3. Le carcinome hépatocellulaire. Le risque est souligné par certains auteurs (199). Le risque hémorragique apparaît un peu plus élevé dans les grandes séries de ponction de CHC (0,5 % à 2,5 %) (166;175;181;187) que dans les séries de ponction d'autres tumeurs malignes (0 % à 0,3 %) (17;18;169;171;186).

4. *Les tumeurs neuro-endocrines*. Une série portant sur 186 patients (188) a montré un taux de 1,6% d'hémorragies non mortelles. La ponction de tumeur carcinoïde peut également comporter un risque de crise carcinoïde : une crise carcinoïde fatale été rapportée après biopsie (200).

#### *La localisation sous-capsulaire de la lésion*

L'absence de possibilité d'interposition de parenchyme sain permettant la compression est reconnue comme un facteur de risque hémorragique (174;187;201) et probablement carcinologique.

## **2. Risque carcinologique**

La ponction trans-pariétale d'une tumeur peut provoquer un essaimage tumoral sur le trajet de la ponction. Les travaux expérimentaux l'ont démontré.

Les études cliniques sont de trois ordres :

- des études multicentriques de ponction de tumeur abdominale variées (201) montrant un taux d'essaimage de 0,005%, toutes tumeurs confondues,
- des études multicentriques ou unicentriques de ponction de lésion hépatique, soit CHC, soit tumeur maligne autre, avec des pourcentages de dissémination variables. Certaines séries multicentriques dont le recueil des données a été fait par questionnaire ne rapportent aucune dissémination (17;166;202). En revanche d'autres séries axées sur ce problème font état de taux de 2 à 5%.

Tableau 6. Taux d'essaimage tumoral sur le trajet de la ponction après ponction biopsie guidée de lésions tumorales malignes du foie.

Auteurs, année	Tumeur	Aiguille	N ( taux)
Huang et al., 1996 (181)	420 CHC	14-16 G	9 (2 %)
Chapoutot et al., 1999 (203)	150 CHC	18-20 G	4 (2,66 %)
Kim et al., 2000 (204)	205 CHC	19,5 G	7 (3,4 %)
Takamori et al., 2000 (205)	59 CHC	? (1 alcoolisé)	3 (5,1 %)
Dumortier et al., 2000 (206)	31 CHC transplantés	?	1 (3,22%)
Durand et al., 2001 (207)	137 CHC enlevés ou transplantés	16-18 G	2 (1,6 %)

L'alcoolisation de CHC a la particularité de comporter des ponctions à l'aiguille fine mais de nombreux passages et une série a rapporté un taux de 1,1% (4/348) (206).

**Le délai d'apparition** de cette dissémination varie de 2 semaines à 72 mois.

**Le type de dissémination.** L'essaimage tumoral est généralement considéré comme un essaimage tumoral sur le trajet de la ponction notamment à la paroi abdominale (203). Le risque d'essaimage intra-péritonéal et intra-hépatique est difficile à quantifier lorsque les malades sont soumis à un traitement non chirurgical. Les facteurs de risque d'essaimage sont la localisation sous-capsulaire de la lésion ponctionnée de façon directe, la taille de l'aiguille, le nombre de passages et le type de la tumeur, en particulier son caractère peu différencié.

**L'aspect le plus important est l'impact de cette dissémination sur le pronostic.** Ces disséminations, dans les diverses revues de la littérature, sont traitées par chirurgie d'exérèse ou radiothérapie externe. Leur impact sur le pronostic global de la maladie est difficilement évaluable ; peu d'études s'y sont vraiment consacrées (203). Quelques observations de tumeur sur le trajet de ponction ont été rapportées après transplantation hépatique (207), démontrant la réalité de l'essaimage tumoral (1,6 %). L'impact de l'essaimage sur le pronostic n'a pas été établi. La protection du trajet de l'aiguille par une gaine insérée jusqu'au nodule a été proposée (208) ; dans cette série de 105 malades, la mortalité était de 0,95 %, relativement élevée en comparaison avec la chirurgie. L'augmentation théorique du risque hémorragique lié au calibre de ce système doit être comparé au risque opératoire.

Le risque carcinologique systémique a été évoqué par Louha et al. (209). La recherche par PCR de l'ARNm de l'alpha-foetoprotéine était positive chez les 2 malades ayant eu une biopsie de CHC, et négative chez les 20 malades ayant eu une biopsie pour une atteinte non tumorale du foie, suggérant le passage de cellules tumorales dans le sang après biopsie, comme cela a été montré après chirurgie hépatique (209).

**Au total**, le risque carcinologique est réel et encore difficilement mesurable. Il n'existe pas de données provenant d'études prospectives à grands effectifs. Il est vraisemblable que ce risque dépend de facteurs multiples : calibre de l'aiguille, nombre de passages, épaisseur de parenchyme interposé entre la tumeur et la capsule.

L'interposition d'une épaisseur d'au moins 1 cm de parenchyme non tumoral entre la capsule du foie et la tumeur semble diminuer le risque (203). Il faut donc comparer le risque aux avantages des renseignements obtenus grâce à la biopsie.

### **3. La possibilité de faux négatif**

Le faux négatif n'est pas spécifique de la pathologie tumorale, mais il peut avoir un impact dans la prise en charge thérapeutique et le caractère souvent incontesté de l'examen histopathologique. Cela souligne l'importance de la méthode lors de la ponction et l'importance de l'interprétation critique des résultats de l'examen anatomo-pathologique (210). Bru et al. ont rapporté une excellente performance de la biopsie des CHC mais un taux de faux négatif élevé (211). Certains auteurs recommandent la pratique d'une deuxième ponction si le résultat de la première ponction est négative.

## **C. Méthode optimale**

### **Technique**

La méthode optimale devrait être celle qui permet d'obtenir suffisamment de matériel analysable pour obtenir un diagnostic avec les meilleures sensibilités et spécificités au prix d'un risque minime. Dans la littérature, la référence est la ponction échoguidée. Le repérage échographique est essentiel : l'opérateur doit être entraîné, la progression de l'aiguille suivie en temps réel jusqu'à la lésion, en interposant au moins 1 cm de parenchyme sain. L'utilisation de guide et l'amélioration des appareils d'échographie améliorent la rentabilité du geste. Selon l'expertise du radiologue et, dans les cas où la lésion est peu ou mal visible en échographie et visible en tomodensitométrie, le repérage tomodensitométrique peut être recommandable.

Le matériel à utiliser dépend de l'expertise de l'anatomopathologiste, de la question posée quant à la tumeur et du patient (cirrhose, morphotype).

D'autres éléments doivent être pris en compte : la taille et la localisation de la tumeur. La sensibilité de la biopsie diminue fortement pour les nodules de moins de 2 cm, sauf dans quelques séries rapportées par des opérateurs très expérimentés (171;187).

Les ponctions avec de petites aiguilles comportent le moins de risque, mais nécessitent la collaboration d'un anatomopathologiste rompu à la cytologie. Cette technique est souvent mise en défaut au cours du CHC bien différencié.

L'utilisation d'aiguilles de plus gros calibre dans les cas correspondant aux limites de l'examen cytologique permet probablement de diminuer le risque de faux négatifs au prix de risques plus élevés. La taille de 18 G semble être le meilleur compromis (212).

## **D. Contre-indications de la biopsie pour tumeur hépatique**

Les contre-indications de la biopsie d'une tumeur hépatique comportent celles de la biopsie pour atteinte diffuse du foie (cf. Chapitre I.1.). Des contre-indications plus spécifiques liées à la tumeur sont développées.

### **1- Patient non coopérant.**

La coopération du malade peut être essentielle pour la ponction de petits nodules. Cette contre-indication est relative, car la biopsie peut être réalisée sous anesthésie générale.

### **2- L'ascite doit inciter à la prudence en cas de biopsie de nodule.** Une ascite abondante est une contre-indication formelle quelle que soit la voie d'abord. L'ascite doit être évacuée autant que possible. Une lame d'ascite repérable à l'échographie est une contre-indication relative (52).

### 3- Mauvaises conditions échographiques de repérage.

Certains segments sont difficiles à biopsier (dôme du foie, lésion très profonde). Les facteurs d'échec de la biopsie ont été résumés dans 2 publications (181;213) : petite tumeur, mal localisée (dôme, lobe gauche mobile), lésion diffuse ou infiltrative et tumeur nécrosée.

4- La localisation sous-capsulaire de la tumeur est une contre-indication relative. Il faut éviter la ponction directe d'un nodule sous-capsulaire ou réaliser une ponction tangentielle. Si l'on ne peut éviter la ponction directe d'un nodule, il faut réévaluer le risque de la ponction et l'intérêt du diagnostic histopathologique.

5- Nature de la tumeur. Seul le kyste hydatique non préalablement traité (54;55) est considéré comme une contre-indication formelle en raison du risque de dissémination dans la cavité abdominale et de choc anaphylactique.

## **E. Indications de la biopsie de lésion tumorale hépatique**

L'indication d'une biopsie de lésion tumorale doit être posée en réponse à plusieurs questions

- quel est le problème diagnostique posé ? : nature bénigne ou maligne, type de tumeur bénigne, type de tumeur maligne, nodule sur cirrhose
- quelle est la conséquence thérapeutique ?
- quelle est la probabilité de la rentabilité de la ponction ?
- Quels sont les risques potentiels ?

Il faut intégrer d'une part les progrès de la radiologie avec le scanner hélicoïdal, l'IRM et le PET Scan qui ont des sensibilités et spécificités comparables, voire supérieures à celles de la biopsie, d'autre part la prise en compte d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (marqueurs) et radiologiques pour atteindre une performance diagnostique proche de l'examen histopathologique. Peu d'études ont évalué le gain diagnostique de la biopsie après exploration radiologique. Dumas et al. ne l'ont comparé qu'à l'échographie (214). Torzilli et al. (215) ont montré qu'en utilisant tous les éléments du diagnostic pré-opératoire, cliniques, biologiques et d'imagerie, les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative sont proches de 100% pour le diagnostic de CHC ou de métastase. Ces approches permettent de réduire les indications de la biopsie hépatique.

On peut distinguer les indications selon que les données cliniques et paracliniques évoquent une tumeur bénigne ou une tumeur maligne.

### **Tumeur supposée bénigne**

Les indications de ponction pour tumeur supposée bénigne sont rares et concernent les tumeurs pour lesquelles le diagnostic n'a pas été suggéré par l'échographie et/ou la tomodensitométrie et/ou l'IRM.

- lorsque le diagnostic d'hémangiome ou d'hyperplasie nodulaire focale est fortement suggéré par l'ensemble des données cliniques, biologiques et de l'imagerie, il n'y a pas lieu d'effectuer de biopsie (216).
- lorsqu'il persiste un doute diagnostique, même après réalisation de l'IRM, entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne, une biopsie peut être indiquée. L'indication de la biopsie doit être mise en balance avec l'implication thérapeutique et les risques, en particulier le risque hémorragique. La biopsie percutanée peut être envisagée si les conditions le permettent, notamment si l'on peut interposer au moins 1 cm de parenchyme hépatique non tumoral. Dans les cas difficiles, une biopsie par voie laparoscopique peut être discutée (199) ; de plus, l'acte chirurgical peut éventuellement se faire par coelioscopie dans le même temps (198).

### **Tumeur dont l'aspect évoque une tumeur maligne**

En l'absence de tumeur cancéreuse connue, la biopsie est indiquée à la recherche d'une tumeur chimio-sensible (en particulier cancer colique, lymphome, cancer testiculaire, tumeur neuro-endocrine) ou hormono-sensible (cancer du sein, de la thyroïde, de la prostate) ou d'une tumeur résécable (CHC ou cholangiocarcinome peu évolués).

En cas de tumeur cancéreuse connue, la biopsie d'une tumeur hépatique peut être indiquée :

- lorsque le diagnostic de métastase hépatique est peu cohérent avec le stade d'extension loco-régional du cancer
- lorsqu'il existe un autre antécédent de cancer
- en cas d'apparition d'une tumeur hépatique, après un traitement présumé curatif du cancer.

En cas de tumeur survenant sur foie cirrhotique, l'indication de la biopsie doit être discutée en fonction du choix thérapeutique proposé.

- En cas de petite tumeur évocatrice de CHC (nodule de plus de 2 cm, hypervascularisé au temps artériel), si le malade peut être transplanté, la décision de réaliser une biopsie hépatique doit être discutée avec l'équipe de transplantation. Le risque de dissémination tumorale sur le trajet de ponction est réel, récemment estimé à 2 % (207). Le risque de dissémination à distance n'a pas été étudié après transplantation.
- En cas de petite tumeur, si le malade ne peut pas être transplanté, la biopsie est indiquée si le traitement de la tumeur est susceptible d'améliorer la survie du malade (exérèse chirurgicale, destruction percutanée par alcoolisation, acide acétique ou radiofréquence). Il s'agit dans la majorité des cas de malades ayant une cirrhose au stade A ou B dans la classification de Child-Pugh. Si le pronostic de la cirrhose semble plus défavorable que celui de la tumeur (stade C de Child-Pugh), la biopsie doit être refusée ; les risques de la biopsie dépassent souvent le bénéfice pour le patient, en raison du risque hémorragique. Pour des nodules de plus de 2 cm, les techniques d'imagerie, et éventuellement un marqueur tumoral positif (taux d'alpha foeto-protéine supérieur à 400 ng/ml), peuvent raisonnablement établir le diagnostic de CHC sans confirmation histopathologique (217).
- En cas de tumeur de grande taille, la preuve histopathologique est parfois nécessaire à la décision thérapeutique. Les risques de la biopsie doivent être pesés en fonction de la probabilité de réponse au traitement proposé.

## **IX. La biopsie hépatique chez l'enfant**

### **A. Indications**

Les principales indications de la PBH chez l'enfant sont, en l'absence d'autre moyen de certitude, le diagnostic étiologique des maladies hépatiques et le diagnostic des complications liées à la transplantation hépatique. La PBH est habituellement réalisée par voie transpariétale.

### **B. Contre-indications**

Les contre-indications sont globalement identiques à celles mentionnées chez l'adulte. Le geste doit avoir été précédé d'une échographie hépatique de qualité. Les pré-requis sont plus restrictifs chez l'enfant que chez l'adulte, mais les différences ne reposent que sur des avis d'experts. Une PBH transpariétale est contre-indiquée si : le temps de Quick est inférieur à 70 % ou le TCA est allongé à plus d'1,5 fois le temps du témoin, ou si le nombre des plaquettes est inférieur à 100 Giga/L ou si le temps de saignement est anormal (supérieur à 4 minutes par la méthode d'Ivy 3 points ou supérieur à 10 minutes par la méthode d'Ivy incision) (avis d'experts).

Lorsqu'il existe des anomalies minimes de l'hémostase, elles peuvent être corrigées par une perfusion de plasma frais ou une transfusion de plaquettes permettant, après vérification de la correction des anomalies, de réaliser la PBH par voie transpariétale (19).

En cas de contre-indication ou chez certains enfants avec un grand risque hémorragique (hémopathie maligne, greffe de moelle osseuse, maladie de l'hémostase, insuffisance rénale chronique dialysée) une PBH par voie transveineuse (voire chirurgicale) doit être discutée (218;219).

Chez l'enfant transplanté avec un greffon hépatique réduit ou partagé, il est indispensable de faire un repérage échographique avant la PBH transpariétale (220). Un repérage échographique est indispensable en cas de difficulté de repérage clinique du foie, en particulier en cas de foie atrophique ou en cas d'obésité.

### **C. Technique**

La PBH est effectuée par un médecin expérimenté, avec une aiguille de type aspiratif (1,4 mm de diamètre, 17 G, avant l'âge de 3 mois et 1,8 mm de diamètre, 15 G, au delà de 3 mois). Chez l'enfant de moins de 10 kg, il est conseillé de réduire la longueur de l'aiguille à biopsie de façon adaptée. En plus des techniques habituelles de conditionnement de l'échantillon de foie, il est parfois recommandé, pour des études

enzymatiques ou moléculaires, de congeler un fragment dans l'azote liquide ou de fixer un échantillon dans la glutaraldéhyde pour la microscopie électronique.

### Modalités

La PBH transpariétale est le plus souvent réalisée en hospitalisation conventionnelle et le plus souvent sous anesthésie générale. Les pré-requis sont les mêmes que pour l'adulte, en particulier concernant les prises médicamenteuses et l'arrêt des anti-agrégants plaquettaires 10 jours avant le geste. Une première détermination du groupe sanguin et Rhésus doit être réalisée.

Une information orale doit être délivrée au(x) parent(s) et il est recommandé d'y joindre une information écrite (cf. document en annexe proposé à titre d'exemple par le service d'Hépatologie de l'hôpital de Bicêtre).

En cas d'anesthésie générale, une consultation d'anesthésie est faite dans un délai de 3 mois à 48 heures avant le geste et l'enfant doit être revu par un anesthésiste juste avant le geste. L'enfant est hospitalisé la veille de la PBH et peut quitter le service hospitalier 24 heures après le geste. L'anesthésie générale est faite avec du Diprivan® par voie intraveineuse, chez un enfant ayant une voie veineuse périphérique et à jeun. Une ventilation au masque est suffisante. Une anesthésie locale au point de ponction (lidocaïne à 1 %, en l'absence d'allergie connue), plan par plan jusqu'à la capsule de Glisson, est systématiquement pratiquée, à visée d'antalgie après le réveil. Une incision cutanée est effectuée, puis l'aiguille est introduite. La dépression est effectuée lorsque l'aiguille est dans l'espace intercostal, puis l'aiguille est rapidement enfoncée dans le foie.

Après la biopsie, une compression manuelle d'au moins 10 minutes est recommandée, suivie d'un pansement compressif. L'enfant est surveillé par cardioscope et tensiomètre automatique pendant les 12 heures suivantes et doit rester allongé au lit pendant les 6 heures qui suivent la biopsie. La reprise de l'alimentation est faite selon les consignes de l'anesthésiste.

### Autres modalités

La PBH transpariétale peut aussi être réalisée sans anesthésie générale avec une sédation à base de midazolam administré par voie intra-rectale (0,5 mg/kg, maximum de 15 mg). Chez le grand enfant coopérant, l'administration de protoxyde d'azote au masque peut être suffisante. Dans ces cas, une consultation d'anesthésie n'est pas nécessaire avant la PBH, mais la biopsie doit aussi être réalisée avec une voie veineuse périphérique.

L'absence d'anesthésie générale permet de réaliser la PBH transpariétale en hôpital de jour (221), où l'enfant est surveillé au lit pendant 10 heures après la biopsie selon les modalités décrites. Il est indispensable qu'il réside la nuit suivante sur le site de l'hôpital, dans une structure type résidence hospitalière. Il est recommandé de ne pas pratiquer une PBH en hôpital de jour chez le nourrisson (âgé de moins de 2 ans).

Quelles que soient les modalités, une prémédication par de l'hydroxyzine (Atarax®), une à deux heures avant le geste est préconisée (avis d'experts).

## D. Complications

La mortalité secondaire à une PBH transpariétale est évaluée entre 0,1 % et 0,6 % et la morbidité peut atteindre 14 % (19;218-222). L'utilisation d'aiguilles semi-automatiques semble augmenter les complications hémorragiques chez l'enfant de moins de 5 ans (220). La pratique d'une PBH transpariétale avec embolisation du trajet de biopsie ne semble pas diminuer le taux de complications hémorragiques (219). Les complications observées chez l'enfant sont les mêmes que celles observées chez l'adulte (19;222).

## Texte court

### 1°) Conditions techniques optimales pour réaliser une PBH transpariétale d'une hépatopathie diffuse.

La pertinence de l'indication de la biopsie hépatique doit être bien définie et le bénéfice pour le malade des renseignements attendus par la biopsie doit être supérieur aux risques et coûts de l'examen. L'indication de la biopsie est appropriée quand une décision thérapeutique ou l'établissement d'un diagnostic dépend du résultat de l'examen histopathologique. La biopsie n'est pas appropriée quand la décision thérapeutique ou le diagnostic ou la surveillance ne dépendent pas des conclusions de l'examen histopathologique (Grade D).

L'examen doit être proposé à un malade coopérant capable de comprendre les instructions données par le médecin pendant l'examen et par le personnel soignant pour la surveillance. En l'absence de coopération du malade, l'indication de la biopsie doit être revue ou l'examen proposé sous anesthésie générale. (Grade D).

Une information claire, orale et écrite, doit être apportée au malade avant la ponction biopsie. Il est indispensable que le dossier médical porte la trace des informations données au patient.

Une échographie abdominale doit être systématiquement proposée avant la réalisation de la biopsie dans les 6 mois précédant le geste. Elle permet de détecter des anomalies anatomiques, d'évaluer le volume du foie et de repérer des lésions focales. De plus, il est recommandé un repérage échographique immédiatement avant une biopsie transpariétale. (Grade B).

Les examens biologiques avant la ponction doivent être effectués dans la semaine précédant l'examen en cas de pathologie chronique, supposant que la maladie du foie est stable. Ils doivent impérativement être précédés d'un interrogatoire à la recherche d'antécédents hémorragiques personnels ou familiaux, de la prise de médicaments anti-agrégants plaquettaires ou d'anticoagulants, et à la recherche d'une ingestion d'une quantité élevée d'alcool. Ils doivent comporter au minimum :

- numération plaquettaire
- temps de Quick (TQ)
- temps de céphaline + activateur (TCA)

Une première détermination du groupe sanguin et Rhésus est recommandée.

La PBH transpariétale est contre-indiquée si :

- le nombre des plaquettes est inférieur à 60 Giga/L
- le temps de Quick est inférieur à 50 %
- il existe un allongement isolé du TCA (sauf si cet allongement isolé est expliqué par un déficit en facteur XII ou la présence d'antiphospholipides).

Si le temps de Quick est supérieur ou égal à 60 %, la PBH transpariétale peut être réalisée.

Si le temps de Quick est inférieur à 60 % la mesure du taux des facteurs II, V, VII + X doit être effectuée. En l'absence de déficit isolé en facteur de coagulation, un temps de Quick à 50 % autorise une PBH transpariétale à condition que le TCA mesuré simultanément soit inférieur à 1,5 fois le temps du témoin.

En cas de thrombopénie, le risque hémorragique dépend du mécanisme physiopathologique. Une thrombopénie périphérique (en cas d'hypersplénisme par exemple) est associée à un risque hémorragique moindre qu'une thrombopénie centrale avec insuffisance médullaire.

Il est donc recommandé de mesurer le temps de saignement de façon sélective s'il existe à l'interrogatoire et à l'examen clinique des arguments en faveur d'un déficit de l'hémostase primaire (antécédents personnels ou familiaux de saignements notamment cutanéomuqueux, hématomes, purpura, ingestion de quantité élevée d'alcool) et ce, quel que soit le nombre de plaquettes.

Si le temps de saignement est allongé (supérieur à 10 minutes par la méthode d'Ivy incision), il faut envisager une autre voie de ponction.

Si le nombre de plaquettes est supérieur à 60 Giga/L, en l'absence de tout élément en faveur d'une tendance hémorragique, la PBH transpariétale peut être effectuée.

Chez les sujets à risque hémorragique particulier (antécédents hémorragiques personnels ou familiaux) la mesure du temps de saignement selon la méthode d'Ivy, du TCA, du TQ et une consultation d'un spécialiste de l'hémostase sont recommandées.

(Grade C).

En cas de contre-indication à la ponction biopsie transpariétale, la ponction biopsie transveineuse peut être envisagée, sauf en cas d'anomalie constitutionnelle de l'hémostase ou de fibrinolyse non corrigées.

La prise d'acide acétylsalicylique ou d'anti-agrégants plaquettaires non salicylés (ticlopidine, clopidogrel) doit être arrêtée au moins 10 jours avant la PBH.

(Grade B)

Il n'y a pas de recommandation pour la pose systématique d'un accès veineux. Il n'existe pas d'élément pour justifier le jeûne strict.

L'intérêt d'une sédation légère avant le geste n'a été évalué qu'avec le midazolam et semble améliorer l'acceptabilité de l'examen. Cependant, l'injection intra-veineuse de midazolam est considérée par les médecins anesthésistes, en France, comme un acte d'anesthésie.

L'administration de sulfate d'atropine, en dehors de ses contre-indications, ne supprime pas le risque de malaise vagal, mais semble éviter les malaises sévères.

(Grade C).

La biopsie doit être réalisée par un médecin expérimenté (qui a effectué plus de 100 biopsies). En cas de biopsie par un médecin moins expérimenté, la présence d'un médecin expérimenté est recommandée.

(Grade C).

Un passage est habituellement suffisant pour obtenir un fragment biopsique de qualité satisfaisante. Un fragment d'au moins 1 cm de long et de 1,4 mm de diamètre est considéré comme informatif. En cas de fragment de taille insuffisante, un passage supplémentaire peut être nécessaire, sachant que le risque de complication augmente significativement à partir de 2 passages biopsiques. Si la biopsie est effectuée sans aide échographique, il est recommandé après une ponction blanche d'effectuer le deuxième passage avec repérage échographique.

La carotte biopsique doit être rapidement immergée dans le formol tamponné à 10 % et doit parvenir dans les heures qui suivent au laboratoire. Dans certaines situations cliniques (en particulier, en cas de suspicion de lymphome, de tumeur rare, de maladie métabolique) une concertation préalable avec l'anatomopathologiste est nécessaire pour des conditionnements spéciaux. Les conditionnements alors le plus souvent utiles sont la congélation et la fixation au glutaraldéhyde.

(Grade B).

En cas de biopsie pratiquée en hospitalisation ambulatoire, les critères suivants sont nécessaires : a) indication pour une atteinte diffuse du foie ; b) l'absence de cirrhose connue ou présumée ; c) bilan d'hémostase normal ; d) l'absence de maladie associée susceptible d'augmenter le risque ; e) l'information préalable détaillée au malade, en particulier de la possibilité de prolongation de l'hospitalisation en cas de problème ; f) la surveillance de 6 heures dans un établissement équipé pour prendre en charge une complication ; g) le patient doit être hospitalisé en cas de complication survenant dans les heures suivant la biopsie ; h) la possibilité pour le malade de revenir à l'hôpital ou à la clinique dans les 30 minutes ; i) la surveillance par un proche jusqu'au lendemain matin.

Une période de surveillance minimale de 6 heures est nécessaire après la ponction biopsie. Si à la fin de cette période, aucune complication n'a été observée, le lever du malade est autorisé. Le malade n'est autorisé à retourner à son domicile que si les critères mentionnés ci-dessus pour la biopsie ambulatoire sont respectés.

Le rythme précis de la surveillance ne peut être déterminé, mais doit comporter une surveillance étroite de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque pendant les 2 premières heures, plus espacée pendant les 4 heures suivantes, puis sur prescription médicale pour la période suivante selon l'appréciation de l'état du malade.

(Grade D)

## **2°) Conditions techniques optimales pour réaliser une PBH transpariétale d'une lésion focale**

La pertinence de l'indication de la biopsie hépatique doit être bien définie et le bénéfice pour le malade des renseignements donnés par la biopsie doit être significativement supérieur aux risques et coûts de l'examen. L'indication de la biopsie est appropriée quand une décision thérapeutique ou l'établissement d'un diagnostic dépend du résultat de l'examen histopathologique. La biopsie n'est pas appropriée quand la décision thérapeutique ou le diagnostic ou la surveillance ne dépendent pas des conclusions de l'examen histopathologique (Grade D).

L'examen doit être proposé à un malade coopérant capable de comprendre les instructions données par le médecin pendant l'examen et par le personnel soignant pour la surveillance. En l'absence de coopération du malade, l'indication de la biopsie doit être revue ou l'examen proposé sous anesthésie générale. (Grade D).

Une information claire, orale et écrite, doit être apportée au malade avant la ponction biopsie. Il est indispensable que le dossier médical porte la trace des informations données au patient.

La biopsie doit être réalisée par un médecin expérimenté (qui a effectué plus de 50 biopsies de lésion focale). En cas de biopsie par un médecin en formation, la présence d'un médecin expérimenté est impérative (grade D).

La biopsie de lésion focale est idéalement réalisée sous guidage échographique en tentant d'interposer au moins 1 cm de parenchyme hépatique sain. Le guidage scannographique est limité aux lésions non ou mal visibles en échographie (grade D).

L'impossibilité d'interposer 1 cm de parenchyme hépatique sain ne constitue pas une contre-indication absolue à la biopsie directe du nodule mais doit faire réévaluer le rapport bénéfice/ risque de la ponction.

La biopsie de lésion focale est contre-indiquée en cas d'ascite abondante ou restant abondante après évacuation. Une lame d'ascite est une contre-indication relative (grade D).

En cas de biopsie d'un nodule tumoral suspect d'être une lésion primitive, il est fortement recommandé d'effectuer un prélèvement dans le foie non tumoral (grade D).

La suspicion d'un hémangiome, d'une hyperplasie nodulaire focale, ne sont pas des contre-indications à la biopsie de lésion focale, si le diagnostic n'a pas pu être établi par l'imagerie (grade C).

Le choix d'une analyse cytologique ou histopathologique dépend des expertises locales. Aucune recommandation générale ne peut être faite, la cytologie à l'aiguille fine ayant des résultats au moins équivalents à l'histopathologie dans le diagnostic des tumeurs malignes primitives ou secondaires à la condition d'une grande expertise du cytologiste.

En cas de suspicion de tumeur rare, de lymphome ou de tumeur bénigne, l'étude histopathologique, potentiellement supérieure à la cytologie, est recommandée (grade D).

La carotte biopsique doit être rapidement immergée dans le formol tamponné à 10 % et doit parvenir dans les heures qui suivent au laboratoire. Dans de rares situations cliniques (en particulier, en cas de suspicion de lymphome, de tumeur rare) une concertation préalable avec l'anatomopathologiste est nécessaire pour des conditionnements spéciaux. Les conditionnements le plus souvent utiles sont la congélation et la fixation au glutaraldéhyde (grade D).

Annexe 1. A titre d'exemple. *La fiche ci-dessous a été réalisée en 1999 avec le concours des experts de la SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie), de l'AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie), l'ANGH (Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux) et du CREGG (Club de Réflexion et d'Etudes des Gastroentérologues exerçant en Groupe). Elle est en cours d'actualisation.*

## **Information médicale avant la réalisation d'une biopsie hépatique transpariétale**

Madame, Monsieur,

Afin que vous soyez clairement informé du déroulement de cet acte médical qui vous est proposé, nous vous demandons de lire attentivement ce document d'information. Le Docteur..... est à votre disposition pour vous exposer en complément toute autre précision que vous souhaiterez.

### **Pourquoi choisir la biopsie hépatique ?**

C'est actuellement l'examen de référence pour diagnostiquer la cause et préciser le traitement et le pronostic (stade de fibrose par exemple) de nombreuses maladies du foie ou de maladies générales retentissant sur le foie. Cet examen est parfois indispensable pour recevoir un traitement (cas de l'hépatite C notamment).

### **Comment se préparer ?**

Il est indispensable de ne pas prendre de médicament modifiant la coagulation, comme par exemple l'aspirine, dans les 10 jours précédant la biopsie.

Avant la biopsie, le médecin se sera assuré de la réalisation d'une échographie du foie et d'un bilan sanguin de coagulation. S'il le juge nécessaire, le médecin vous proposera l'administration d'un médicament calmant ou contre la douleur.

Il faut être à jeun strict durant les 6 heures précédant l'examen ; cependant, on pourra vous autoriser à prendre une boisson sucrée avant l'examen dans certains cas. Il est recommandé d'uriner juste avant l'examen.

### **Comment va se dérouler la biopsie ?**

Vous serez hospitalisé pour la journée, voire 24 h si le médecin l'estime nécessaire.

L'examen se fera allongé sur le dos ou sur le côté gauche. Ensuite, une anesthésie locale avec une injection sous la peau sera réalisée entre deux côtes droites.

La biopsie elle-même consiste à prélever un fragment de foie à travers la peau anesthésiée avec une aiguille à usage unique dont le diamètre est entre 1 et 2 mm.

### **Les suites de la biopsie**

Après la biopsie, vous resterez alité pendant 6 heures dont les deux premières heures couché sur le côté droit. Un(e) infirmier(e) surveillera régulièrement votre pouls et votre tension.

La ponction ne laisse pas de cicatrice et le pansement pourra être enlevé le lendemain. Dès la fin de la biopsie, une douleur peut survenir au niveau du foie ou au niveau de l'épaule droite. Prévenez l'infirmier(e) qui vous surveille afin de recevoir un médicament pour vous soulager. Pour ceux dont la sortie est autorisée le soir même, il vous est demandé de ne pas vous éloigner à plus de 20 minutes de l'hôpital, de rester accompagné par un adulte et de ne pas effectuer d'activité physique intense.

Dans la semaine qui suit la biopsie, il est recommandé de ne pas prendre de médicament modifiant la coagulation comme par exemple l'aspirine. Durant cette semaine, vous pourrez procéder à vos occupations habituelles. Cependant, il est déconseillé de faire un effort physique intense ou d'entreprendre un voyage dans un pays à faible niveau sanitaire.

### **Quelles complications peuvent survenir ?**

Tout acte médical, investigation, exploration, intervention sur le corps humain, même conduit dans des conditions de compétence et de sécurité conformes aux données actuelles de la science et de la réglementation en vigueur, recèle un risque de complication.

Les complications de la biopsie hépatique sont rares. Il s'agit essentiellement d'une hémorragie dont la fréquence est inférieure à 1 cas sur 1000. D'autres complications sont possibles mais restent exceptionnelles. Ces complications peuvent être favorisées par vos antécédents médico-chirurgicaux (d'où la réalisation d'une échographie et d'un bilan de coagulation préalables) ou par la prise de certains traitements.

Ces rares complications apparaissent le plus souvent dans les 6 heures qui suivent l'examen mais peuvent exceptionnellement se révéler quelques jours après l'examen (douleur abdominale, fatigue, pâleur) d'où les précautions précédentes. Il est alors très important de contacter immédiatement le médecin, ou un de ses collègues, qui a réalisé la biopsie au numéro de téléphone suivant : .....

En cas d'impossibilité de prendre contact avec eux, il est très important de prendre contact très rapidement avec votre médecin traitant.

# Questionnaire à remplir par le patient avant la réalisation d'une ponction biopsie hépatique <sup>1</sup>

(barrer les réponses inutiles)

Nom du patient : .....

Date : .....

Faites-vous des bleus facilement sans vous en rendre compte ?

OUI NON

Saignez-vous abondamment des gencives lorsque vous vous brossez les dents ?

OUI NON

Les soins dentaires entraînent-ils des hémorragies ?

OUI NON

Lorsque vous vous coupez superficiellement, saignez-vous plus de cinq minutes ?

OUI NON

Y a-t-il eu des accidents hémorragiques lors d'une précédente intervention ?

OUI NON

Avez-vous pris des médicaments pouvant modifier la coagulation dans les 10 derniers jours (aspirine, héparine, anti-vitamine K, anti-agrégant plaquettaire) ?

OUI NON

Pour les femmes :

Vos règles semblent-elles abondantes ?

OUI NON

Lors de vos accouchements, y a-t-il eu des accidents hémorragiques, des saignements prolongés ?

OUI NON

<sup>1</sup> Document à conserver dans le dossier médical

## LA BIOPSIE DU FOIE A L'AIGUILLE

### Information à l'intention des parents et de leurs enfants

La biopsie du foie à l'aiguille consiste à aspirer une quantité minimale de foie à l'aide d'une aiguille que l'on fait entrer dans le foie à travers la peau. Le fragment obtenu a généralement la forme d'un petit cylindre de 10 à 20 mm de long et de 1,5 mm de diamètre.

Le but de la biopsie du foie, dans la plupart des cas, est de permettre un examen du foie au microscope: le petit cylindre de foie est plongé dans un liquide qui le rend très dur ce qui permet de le couper en fines lamelles (d'une épaisseur de 5 microns) qui sont examinées au microscope après une coloration spéciale. Dans quelques cas, le fragment de foie est utilisé pour des études chimiques (mesure de l'activité d'enzymes supposées insuffisantes), génétiques (recherche de mutations sur des gènes responsables de maladies), ou pour la recherche de microbes.

La biopsie du foie est un examen d'une grande importance car elle permet d'étudier de façon directe l'intérieur du foie malade ; elle donne des informations précises et souvent essentielles au diagnostic et au traitement de la maladie. Cependant, compte tenu des risques qu'elle comporte, la biopsie n'est utilisée que lorsque les autres examens n'ont pas apporté les informations nécessaires et après avoir bien pesé les avantages des informations attendues et les risques de la biopsie.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une opération chirurgicale, la biopsie du foie à l'aiguille est, chez l'enfant, le plus souvent faite sous anesthésie générale. Sauf situation d'urgence, une consultation avec un médecin anesthésiste a lieu au moins deux jours avant la date prévue pour la biopsie. Pour limiter le risque de complication, une échographie du foie et une étude de la coagulation du sang sont faites dans les jours précédant la biopsie. Pour la même raison, il est essentiel de ne prendre aucun médicament pouvant modifier la coagulation du sang (aspirine en particulier) dans les dix jours avant la biopsie.

Une biopsie du foie à l'aiguille nécessite une hospitalisation de 48 heures (entrée à l'hôpital la veille de l'examen et sortie en général le lendemain de l'examen). Un jeûne strict est indispensable pendant la nuit précédant la biopsie. Sauf cas particulier, la biopsie a lieu pendant la matinée. Une perfusion intraveineuse est mise en place, qui permet l'injection des produits anesthésiants. Des petits adhésifs sont placés sur la poitrine pour la surveillance continue du cœur pendant l'anesthésie. Une surveillance continue de la tension artérielle est également faite avec un brassard spécial.

Une fois l'anesthésie générale commencée, une injection d'un produit d'anesthésie locale est faite à l'endroit où l'aiguille traversera la peau. Ceci a pour but de limiter la douleur à cet endroit après le réveil. Le point d'entrée de l'aiguille est en général situé sur le côté droit, entre deux côtes, à la partie basse du thorax. Dans d'autres cas, la biopsie peut utiliser un autre trajet, sous contrôle de l'échographie, lorsqu'il est nécessaire d'étudier une partie spéciale du foie ou lorsque la disposition du foie est modifiée (après greffe du foie par exemple). La durée de l'anesthésie est en général de 10 à 20 minutes. La biopsie elle-même dure moins d'une seconde.

Une surveillance étroite est nécessaire après la fin de l'anesthésie, d'abord en salle de réveil, puis dans le service d'hospitalisation jusqu'au lendemain matin, et comporte le contrôle de la fréquence des battements du cœur, de la tension artérielle et de l'état général, et le dépistage de douleurs pouvant nécessiter un traitement. Il est recommandé de demeurer couché sur le côté droit pendant 2 heures. L'alimentation (y compris les boissons) n'est reprise qu'au moins six heures après la biopsie. Dans la semaine qui suit la biopsie, il est recommandé de ne prendre aucun médicament pouvant modifier la coagulation du sang et de ne pas faire d'effort physique intense. Le résultat de l'examen du foie au microscope peut, selon les cas, être disponible de 6 heures à une semaine après l'examen. Il vous sera communiqué ainsi qu'au médecin qui suit votre enfant.

Malgré les précautions prises, il peut arriver qu'une complication survienne. Dans certains cas il s'agit de complications désagréables mais non graves, comme une douleur ou un hématome au point d'entrée de

l'aiguille. Dans d'autres cas, heureusement très rares (moins d'un cas sur mille biopsies), il s'agit d'une complication grave, qui peut, si elle n'est pas traitée, mettre la vie en jeu :

- un saignement peut se produire au point d'entrée de l'aiguille dans le foie ; le sang qui circule en abondance dans le foie peut s'écouler alors dans le ventre et nécessiter une intervention chirurgicale urgente pour obturer la plaie.
- Un hématome peut se produire à l'intérieur du foie ; il se résorbe habituellement spontanément.
- Si l'aiguille a traversé la plèvre, enveloppe située autour du poumon et qui peut être au contact du foie, un pneumothorax (entrée d'air massive dans la plèvre) peut se produire. Un traitement urgent permet d'aspirer l'air et de guérir rapidement la complication.
- Une plaie de la vésicule biliaire ou d'un autre organe au contact du foie peut nécessiter une intervention chirurgicale d'urgence.
- Une infection du foie par un microbe, favorisée par la pénétration de l'aiguille, peut nécessiter un traitement antibiotique ou l'évacuation d'un abcès.
- Des microbes déjà présents dans le foie malade peuvent parfois passer dans le sang à l'occasion de la biopsie.

Ces complications, heureusement très rares, justifient une surveillance très rigoureuse dans les 24 heures suivant la biopsie et une concertation très attentive avant de décider qu'une biopsie est nécessaire.

**INFORMATIONS MEDICALES AVANT LA REALISATION D'UNE BIOPSIE  
HEPATIQUE PAR VOIE TRANSVEINEUSE (TRANSJUGULAIRE)  
(Pavillon Abrami, Hôpital Beaujon)**

Madame, Monsieur,

La biopsie hépatique consiste à recueillir un échantillon de foie qui sera examiné au microscope. Vous trouverez ci-dessous des informations concernant cet examen. Nous vous demandons de les lire avec attention puis de signer au verso le récépissé d'information indiquant que vous avez reçu toutes les explications que vous souhaitez.

**POURQUOI FAIRE UNE BIOPSIE HEPATIQUE ?**

Votre médecin cherche par ce moyen des informations sur : la cause de la maladie du foie, l'intensité de la maladie du foie et les conséquences de la maladie sur la structure du foie et donc sur son fonctionnement. Ces données permettront d'envisager le traitement le plus adéquat.

**COMMENT FAIT-ON UNE BIOPSIE HEPATIQUE PAR VOIE TRANSVEINEUSE ?**

Cette méthode consiste à prélever un échantillon de foie à travers une veine.

**REALISATION**

Dix jours avant cet examen, vous devez arrêter certains médicaments, en particulier l'aspirine. Vous serez hospitalisé(e) la veille de l'examen. Le matin, après une prémédication avec un sédatif, vous serez transporté(e) dans une salle d'examen. Une anesthésie locale sera faite au niveau du cou afin de ponctionner une veine ; plusieurs tentatives sont parfois nécessaires. Un petit tuyau (cathéter) sera alors introduit dans cette veine jusqu'à une veine du foie sous contrôle télévisé (radiologie). Une aiguille sera introduite dans le tuyau afin d'aspirer un fragment de tissu hépatique ; cette manœuvre doit souvent être répétée plusieurs fois. Une fois prélevé, le fragment est coloré et techniqué avant son examen au microscope. Cette préparation explique que les résultats de la biopsie ne peuvent être obtenus immédiatement. Avant ou après cette biopsie, des pressions veineuses et des débits sanguins peuvent être mesurés si cela est nécessaire.

Après cet examen, il sera nécessaire de rester au lit, en position semi-assise, pendant 24 heures mais vous pourrez boire et manger 1 heure après la fin de l'examen. Votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque seront surveillées régulièrement. Si vous n'avez rien de particulier à signaler, vous pourrez sortir dès le lendemain matin.

**QUELLES COMPLICATIONS PEUVENT SURVENIR ?**

Habituellement cet examen est indolore. Une douleur abdominale peut toutefois survenir au cours de l'examen, celle-ci est le plus souvent modérée et transitoire.

Exceptionnellement (1/1000 à 1/10 000) un accident, le plus souvent une hémorragie, peut survenir. Ce risque est comparable à celui d'une anesthésie générale. Cette complication peut être fatale, mais en général elle est traitée par une intervention radiologique ou chirurgicale sur le site hospitalier de Beaujon.

P.S. Vous pourrez poser toutes les questions que vous désirez, dès la lecture de ce texte et bien sûr le jour de l'examen au médecin qui effectuera la biopsie.

**REFERENCES**

- (1) Van Os EC, Kamath PS, Gostout CJ, Heit JA. Gastroenterological procedures among patients with disorders of hemostasis: evaluation and management recommendations. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:536-543.
- (2) Buckley A, Petrunia D. Practice guidelines for liver biopsy. *Canadian Association of Gastroenterology. Can J Gastroenterol* 2000; 14:481-482.
- (3) Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology* 1978; 74:103-106.

- (4) Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Ann Intern Med* 1993; 118:150-153.
- (5) Sue M, Caldwell SH, Dickson RC, Macalindong C, Rourk RM, Charles C et al. Variation between centers in technique and guidelines for liver biopsy. *Liver* 1996; 16:267-270.
- (6) Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med* 1993; 118:96-98.
- (7) Vivas S, Palacio MA, Rodriguez M, Lomo J, Cadenas F, Giganto F et al. Ambulatory liver biopsy: complications and evolution in 264 cases. *Rev Esp Enferm Dig* 1998; 90:175-182.
- (8) McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990; 99:1396-1400.
- (9) Craxi A, Camma C, Giunta M. Clinical aspects of bleeding complications in cirrhotic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11 Suppl 1:S75-9.
- (10) Ahmed MM, Mutimer DJ, Elias E, Linin J, Garrido M, Hubscher S et al. A combined management protocol for patients with coagulation disorders infected with hepatitis C virus. *Br J Haematol* 1996; 95:383-388.
- (11) Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981; 26:388-393.
- (12) Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995; 36:437-441.
- (13) Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K, Weir K, Keeney M, Boyle E et al. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Haemost* 1994; 71:727-730.
- (14) Robert A, Chazouilleres O. Prothrombin time in liver failure: time, ratio, activity percentage, or international normalized ratio? *Hepatology* 1996; 24:1392-1394.
- (15) Colapinto RF. Transjugular biopsy of the liver. *Clin Gastroenterol* 1985; 14:451-467.
- (16) Caturelli E, Squillante MM, Andriulli A, Siena DA, Cellerino C, De Luca F et al. Fine-needle liver biopsy in patients with severely impaired coagulation. *Liver* 1993; 13:270-273.
- (17) Buscarini L, Fornari F, Bolondi L, Colombo P, Livraghi T, Magnolfi F et al. Ultrasound-guided fine-needle biopsy of focal liver lesions: techniques, diagnostic accuracy and complications. A retrospective study on 2091 biopsies. *J Hepatol* 1990; 11:344-348.
- (18) Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2:165-173.
- (19) Lachaux A, Le Gall C, Chambon M, Regnier F, Loras-Duclaux I, Bouvier R et al. Complications of percutaneous liver biopsy in infants and children. *Eur J Pediatr* 1995; 154:621-623.
- (20) Chuah SY, Moody GA, Wicks AC, Mayberry JF. A nationwide survey of liver biopsy--is there a need to increase resources, manpower and training? *Hepatogastroenterology* 1994; 41:4-8.
- (21) Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344:495-500.
- (22) Cadranel 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 (AFEF). *Hepatology* 2000; 32:477-481.

- (23) Denninger MH. Haemostasis in liver disease. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. Oxford textbook of Clinical Hepatology. Oxford: Oxford University Press, 1999: 1795-1815.
- (24) Hunt CM, Carson KL, Ortel TL. Combined factor IX and XI deficiency discovered at liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1731-1733.
- (25) Froehlich F, Lamy O, Fried M, Gonvers JJ. Practice and complications of liver biopsy. Results of a nationwide survey in Switzerland. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1480-1484.
- (26) Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Pratiques de la ponction-biopsie hépatique transpariétale en France. Résultats d'une étude nationale rétrospective. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25:77-80.
- (27) Lebrech D, Goldfarb G, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Transvenous liver biopsy: an experience based on 1000 hepatic tissue samplings with this procedure. *Gastroenterology* 1982; 83:338-340.
- (28) Dillon JF, Simpson KJ, Hayes PC. Liver biopsy bleeding time: an unpredictable event. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9:269-271.
- (29) Bonnard P, Vitte RL, Barbare JC, Denis J, Stepani P, Di M, V et al. Is bleeding time measurement useful for choosing the liver biopsy route? The results of a pragmatic, prospective multicentric study in 219 patients. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29:347-349.
- (30) Sharma P, McDonald GB, Banaji M. The risk of bleeding after percutaneous liver biopsy: relation to platelet count. *J Clin Gastroenterol* 1982; 4:451-453.
- (31) Degos F, Benhamou JP. Liver biopsy. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press, 1999: 541-545.
- (32) Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, Egge T, Schruppf E. Is a prolonged bleeding time associated with an increased risk of hemorrhage after liver biopsy? *Thromb Haemost* 1999; 81:378-381.
- (33) Blake JC, Sprengers D, Grech P, McCormick PA, McIntyre N, Burroughs AK. Bleeding time in patients with hepatic cirrhosis. *BMJ* 1990; 301:12-15.
- (34) Mikhailidis DP, Jenkins WJ, Barradas MA, Jeremy JY, Dandona P. Platelet function defects in chronic alcoholism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:715-718.
- (35) McAfee JH, Keeffe EB, Lee RG, Rosch J. Transjugular liver biopsy. *Hepatology* 1992; 15:726-732.
- (36) Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. *J Lab Clin Med* 2001; 138:152-163.
- (37) Huber K, Kirchheimer JC, Korninger C, Binder BR. Hepatic synthesis and clearance of components of the fibrinolytic system in healthy volunteers and in patients with different stages of liver cirrhosis. *Thromb Res* 1991; 62:491-500.
- (38) Forestier F, Boisson J, Samama M. Contre-indications de la ponction biopsie hépatique. *Sem Hop* 1975; 51:2815-2817.
- (39) Scott DA, Netchvolodoff CV, Bacon BR. Delayed subcapsular hematoma after percutaneous liver biopsy as a manifestation of warfarin toxicity. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:503-505.
- (40) anonymous. Guidelines on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:672-675.
- (41) McMahan C, Pilkington R, Shea EO, Kelleher D, Smith OP. Liver biopsy in Irish hepatitis C-infected patients with inherited bleeding disorders. *Br J Haematol* 2000; 109:354-359.

- (42) Fried MW. Management of hepatitis C in the hemophilia patient. *Am J Med* 1999; 107:85S-89S.
- (43) Giangrande PL. Hepatitis in haemophilia. *Br J Haematol* 1998; 103:1-9.
- (44) Wong VS, Baglin T, Beacham E, Wight DD, Petrik J, Alexander GJ. The role for liver biopsy in haemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Br J Haematol* 1997; 97:343-347.
- (45) Hanley JP, Jarvis LM, Andrews J, Dennis R, Lee R, Simmonds P et al. Investigation of chronic hepatitis C infection in individuals with haemophilia: assessment of invasive and non-invasive methods. *Br J Haematol* 1996; 94:159-165.
- (46) Fukuda Y, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Imoto M, Takamatsu J et al. Assessment and treatment of liver disease in Japanese haemophilia patients. *Haemophilia* 1998; 4:595-600.
- (47) Cohen LJ, McWilliams NB, Neuberger R, Zinkham W, Bauer K, Gribble TJ et al. Prophylaxis and therapy with factor VII concentrate (human) immuno, vapor heated in patients with congenital factor VII deficiency: a summary of case reports. *Am J Hematol* 1995; 50:269-276.
- (48) Aledort LM, Levine PH, Hilgartner M, Blatt P, Spero JA, Goldberg JD et al. A study of liver biopsies and liver disease among hemophiliacs. *Blood* 1985; 66:367-372.
- (49) Beurton I, Bertrand MA, Bresson-Hadni S, Parquet-Gernez A, Goudemand J, Paris JC et al. Interferon alpha therapy in haemophilic patients with chronic hepatitis C: a French multicentre pilot study of 58 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:859-864.
- (50) Morris JS, Gallo GA, Scheuer PJ, Sherlock S. Percutaneous liver biopsy in patients with large bile duct obstruction. *Gastroenterology* 1975; 68(4 Pt 1):750-754.
- (51) Le Frock JL, Ellis CA, Turchik JB, Zawacki JK, Weinstein L. Transient bacteremia associated with percutaneous liver biopsy. *J Infect Dis* 1975; 131 Suppl:S104-7.
- (52) Little AF, Ferris JV, Dodd GD, III, Baron RL. Image-guided percutaneous hepatic biopsy: effect of ascites on the complication rate. *Radiology* 1996; 199:79-83.
- (53) Murphy FB, Barefield KP, Steinberg HV, Bernardino ME. CT- or sonography-guided biopsy of the liver in the presence of ascites: frequency of complications. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151:485-486.
- (54) Filice C, Pirola F, Brunetti E, Dughetti S, Strosselli M, Foglieni CS. A new therapeutic approach for hydatid liver cysts. Aspiration and alcohol injection under sonographic guidance. *Gastroenterology* 1990; 98(5 Pt 1):1366-1368.
- (55) Khuroo MS, Wani NA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH et al. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *N Engl J Med* 1997; 337:881-887.
- (56) Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology* 1997; 25:118-121.
- (57) Dao T, Davy A, Verwaerde JC, Galateau F, Valla A. Amylose hépatique. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14:534-543.
- (58) Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary [AL], immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988; 85:73-80.
- (59) Zambon G, Prandoni P, Maragno I, Breda A, Franch R, Scatigna M. [Hepatic injury in mitral valvular cardiopathy. Clinical and diagnostic aspects]. *Minerva Med* 1987; 78:79-87.
- (60) Garcia-Tsao G, Korzenik JR, Young L, Henderson KJ, Jain D, Byrd B et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000; 343:931-936.

- (61) Weik C, Greiner L. The liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia (Weber-Rendu-Osler disease). *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:1241-1246.
- (62) Lindner H. [Hazards of percutaneous liver biopsy]. *Med Klin* 1971; 66:924-929.
- (63) Remuzzi G, Rossi C. Effect of renal failure on hemostasis. In: Brenner BM, editor. *The kidney*. Philadelphia: Saunders, 1996.
- (64) Stiles KP, Yuan CM, Chung EM, Lyon RD, Lane JD, Abbott KC. Renal biopsy in high-risk patients with medical diseases of the kidney. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:419-433.
- (65) Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med* 1994; 96:168-179.
- (66) Ozdogan M, Ozgur O, Boyacioglu S, Coskun M, Kart H, Ozdal S et al. Percutaneous liver biopsy complications in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1996; 74:442-443.
- (67) Falck-Ytter Y, McCullough AJ. The risks of percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 2001; 33:764.
- (68) Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1996; 23:1079-1083.
- (69) Minuk GY, Sutherland LR, Wiseman DA, MacDonald FR, Ding DL. Prospective study of the incidence of ultrasound-detected intrahepatic and subcapsular hematomas in patients randomized to 6 or 24 hours of bed rest after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1987; 92:290-293.
- (70) Lichtenstein DR, Kim D, Chopra S. Delayed massive hemobilia following percutaneous liver biopsy: treatment by embolotherapy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1833-1838.
- (71) Cacho G, Abreu L, Calleja JL, Prados E, Albillos A, Chantar C et al. Arterioportal fistula and hemobilia with associated acute cholecystitis: a complication of percutaneous liver biopsy. *Hepatogastroenterology* 1996; 43:1020-1023.
- (72) Larson AM, Chan GC, Wartelle CF, McVicar JP, Carithers RL, Jr., Hamill GM et al. Infection complicating percutaneous liver biopsy in liver transplant recipients. *Hepatology* 1997; 26:1406-1409.
- (73) Riley TR, III. How often does ultrasound marking change the liver biopsy site? *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3320-3322.
- (74) Okuda K, Musha H, Nakajima Y, Takayasu K, Suzuki Y, Morita M et al. Frequency of intrahepatic arteriovenous fistula as a sequela to percutaneous needle puncture of the liver. *Gastroenterology* 1978; 74:1204-1207.
- (75) Sato M, Ishida H, Konno K, Komatsuda T, Hamashima Y, Naganuma H et al. Longstanding arterioportal fistula after laparoscopic liver biopsy. *Abdom Imaging* 1999; 24:383-385.
- (76) Lim JH, Lee SJ, Lee WJ, Lim HK, Choo SW, Choo IW. Iodized oil retention due to postbiopsy arterioportal shunt: a false positive lesion in the investigation of hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 1999; 24:165-170.
- (77) Pisani RJ, Zeller FA. Bilioid pleural effusion following liver biopsy. *Chest* 1990; 98:1535-1537.
- (78) Verhille MS, Munoz SJ. Acute biliary-vascular fistula following needle aspiration of the liver. *Gastroenterology* 1991; 101:1731-1733.

- (79) Papini E, Pacella CM, Rossi Z, Bizzarri G, Fabbrini R, Nardi F et al. A randomized trial of ultrasound-guided anterior subcostal liver biopsy versus the conventional Menghini technique. *J Hepatol* 1991; 13:291-297.
- (80) Joly JP, Khouani S, Decrombecque C, Razafimahaleo A, Sevestre H, Capron JP. La ponction-biopsie hépatique échoguidée pourrait remplacer la ponction-biopsie à l'aveugle dans les hépatopathies diffuses. Une étude rétrospective chez 1293 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19:703-706.
- (81) Caturelli E, Giacobbe A, Facciorusso D, Bisceglia M, Villani MR, Siena DA et al. Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1318-1321.
- (82) Farrell RJ, Smiddy PF, Pilkington RM, Tobin AA, Mooney EE, Temperley IJ et al. Guided versus blind liver biopsy for chronic hepatitis C: clinical benefits and costs. *J Hepatol* 1999; 30:580-587.
- (83) Ahmad M, Riley TR, III. Can one predict when ultrasound will be useful with percutaneous liver biopsy? *Am J Gastroenterol* 2001; 96:547-549.
- (84) Dixon AK, Nunez DJ, Bradley JR, Seymour CA. Failure of percutaneous liver biopsy: anatomical variation. *Lancet* 1987; 2:437-439.
- (85) Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1999; 45 Suppl 4:IV1-IV11.
- (86) Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999; 30:1529-1530.
- (87) Brouillette DE, Yoo YK, Chien MC, Rabinovitz M, Tarter RE, Van Thiel DH. Use of midazolam for percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1553-1558.
- (88) Alexander JA, Smith BJ. Midazolam sedation for percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1993; 38:2209-2211.
- (89) Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Patient-administered nitrous oxide/oxygen inhalation provides safe and effective analgesia for percutaneous liver biopsy: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1553-1557.
- (90) Caldwell SH. Controlling pain in liver biopsy, or "we will probably need to repeat the biopsy in a year or two to assess the response". *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1327-1329.
- (91) Bateson MC, Hopwood D, Duguid HL, Bouchier IA. A comparative trial of liver biopsy needles. *J Clin Pathol* 1980; 33:131-133.
- (92) Vargas-Tank L, Martinez V, Jiron MI, Soto JR, Armas-Merino R. Tru-cut and Menghini needles: different yield in the histological diagnosis of liver disease. *Liver* 1985; 5:178-181.
- (93) Colombo M, Del Ninno E, de Franchis R, De Fazio C, Festorazzi S, Ronchi G et al. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy: superiority of the Tru-Cut over the Menghini needle for diagnosis of cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 95:487-489.
- (94) Schiedermaier P, Neubrand M, Hansen S, Sauerbruch T. Variability of gallbladder emptying after oral stimulation. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:719-724.
- (95) Holund B, Poulsen H, Schlichting P. Reproducibility of liver biopsy diagnosis in relation to the size of the specimen. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15:329-335.
- (96) Schlichting P, Holund B, Poulsen H. Liver biopsy in chronic aggressive hepatitis. Diagnostic reproducibility in relation to size of specimen. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18:27-32.

- (97) Callard P, Sibony M. Comment traiter une biopsie hépatique? La biopsie hépatique en pathologie non tumorale du foie. Groupe METAVIR. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris., 2000: 2-12.
- (98) Hegarty JE, Williams R. Liver biopsy: techniques, clinical applications, and complications. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:1254-1256.
- (99) Meng HC, Lin HC, Huang CC, Liao DM, Lee FY, Lee SD et al. Transjugular liver biopsy: comparison with percutaneous liver biopsy. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9:457-461.
- (100) Baunsgaard P, Sanchez GC, Lundborg CJ. The variation of pathological changes in the liver evaluated by double biopsies. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1979; 87:51-57.
- (101) Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM. The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. *Hepatology* 1998; 28:323-331.
- (102) Demetris AJ, Belle SH, Hart J, Lewin K, Ludwig J, Snover DC et al. Intraobserver and interobserver variation in the histopathological assessment of liver allograft rejection. The Liver Transplantation Database (LTD) Investigators. *Hepatology* 1991; 14:751-755.
- (103) Baggenstoss AH. Morphologic and etiologic diagnoses from hepatic biopsies without clinical data. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45:435-443.
- (104) Scheuer P, Lefkowitz JH. General considerations. In: Scheuer P, Lefkowitz JH, editors. *Liver biopsy interpretation*. London: Hartcourt Publisher Limited, 2000: 1-11.
- (105) West AB, Chatila R. Differential diagnosis of bile duct injury and ductopenia. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15:270-284.
- (106) Ludwig J, Wiesner RH, LaRusso NF. Idiopathic adulthood ductopenia. A cause of chronic cholestatic liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1988; 7:193-199.
- (107) Wiesner RH, Ludwig J, van Hoek B, Krom RA. Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. *Hepatology* 1991; 14(4 Pt 1):721-729.
- (108) Solis Herruzo JA. [Liver biopsy]. *Rev Clin Esp* 1989; 184:117-120.
- (109) Lee R. General principles. In: Lee RG, editor. *Diagnostic liver pathology*. St Louis: Mosby, 1994: 1-21.
- (110) Sherlock S, Dooley J. Needle biopsy of the liver. In: Sherlock S, Dooley J, editors. *Diseases of the liver and biliary system*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993: 33-43.
- (111) Thung SN, Shaffner F. Liver biopsy. In: Mac Sween RSP, Anthony PP, Scheuer P, Brunt AD, Portmann B, editors. *Pathology of the liver*. Edinburgh: 1994: 787-796.
- (112) Degott C. La biopsie hépatique. *Act Med Int-Gastroentérol* 1991; 8:135-137.
- (113) Abdi W, Millan JC, Mezey E. Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 1979; 139:667-669.
- (114) Labayle D, Chaput JC, Albuissou F, Buffet C, Martin E, Etienne JP. Analyse histologique comparative des biopsies du lobe droit et du lobe gauche dans les lésions alcooliques du foie. *Gastroenterol Clin Biol* 1979; 3:235-240.
- (115) Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D et al. Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986; 1:523-525.

- (116) Soloway RD, Baggenstoss AH, Schoenfield LJ, Summerskill WH. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. *Am J Dig Dis* 1971; 16:1082-1086.
- (117) Littlewood ER, Gilmore IT, Murray-Lyon IM, Stephens KR, Paradinas FJ. Comparison of the Trucut and Surecut liver biopsy needles. *J Clin Pathol* 1982; 35:761-763.
- (118) Thung SN, Gerber MA. Liver. In: Sternberg SS, editor. *Histology for pathologists*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 575-591.
- (119) Sherlock S. Needle biopsy of the liver. *J Clin Pathol* 1962; 15:291-304.
- (120) Walters JR, Paton A. Procedures in practice. Liver biopsy. *Br Med J* 1980; 280:776-778.
- (121) Ishak KG, Schiff ER. Needle biopsy of the liver. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. London: JB Lippincott Company, 1987: 399-441.
- (122) Millward-Sadler GH, Whorwell PJ. Liver biopsy: methods, diagnostic value and interpretation. In: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, editors. *Wright's liver and biliary disease. Physiopathology, diagnosis and management*. London: WB Saunders Company Ltd, 1992: 476-497.
- (123) Ishak KG, Markin RS. Liver. In: Damjanov I, Linder J, editors. *Anderson's pathology*. St Louis: Mosby, 1996: 1779-1843.
- (124) Brown KE, Janney CG, et al. Liver biopsy: indications, technique, complications and interpretation. In: Bacon DBA, Di Bisceglie AM, editors. *Liver diseases: diagnosis and management*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 47-75.
- (125) Galian A, Zafrani ES. La biopsie hépatique, son intérêt en pathologie. *Ann Pathol* 1982; 2:71-78.
- (126) Desmet VJ. What more can we ask from the pathologist? *J Hepatol* 1996; 25 Suppl 1:25-9.
- (127) Finn LS, Kinsley AS. Recommendations for handling of pediatric liver biopsy specimens. *Sem Diagn Pathol* 1998; 15:300-305.
- (128) Ruebner BH, Montgomery CK. A general approach to hepatic pathology. In: Ruebner BH, Montgomery CK, editors. *Pathology of the liver and biliary tract*. New York: John Wiley and Sons, 1982: 1-32.
- (129) O'Brien BD. Blood transfusion requirements after liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000; 14:901-902.
- (130) Tobin MV, Gilmore IT. Plugged liver biopsy in patients with impaired coagulation. *Dig Dis Sci* 1989; 34:13-15.
- (131) Knauer CM. Percutaneous biopsy of the liver as a procedure for outpatients. *Gastroenterology* 1978; 74:101-102.
- (132) Westaby D, MacDougall BR, Williams R. Liver biopsy as a day-case procedure: selection and complications in 200 consecutive patients. *Br Med J* 1980; 281:1331-1332.
- (133) Jacobs WH, Goldberg SB. Statement on outpatient percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1989; 34:322-323.
- (134) Nouel O, Boutroux D, Ibn MN. Biopsie hépatique en ambulatoire: un procédé utile et sûr? *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18:1047-1048.
- (135) Pasha T, Gabriel S, Therneau T, Dickson ER, Lindor KD. Cost-effectiveness of ultrasound-guided liver biopsy. *Hepatology* 1998; 27:1220-1226.

- (136) Guyader D, Jacquelinet C, Moirand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J et al. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous hemochromatosis. *Gastroenterology* 1998; 115:929-936.
- (137) Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Chappard D, Oberti F, Rifflet H et al. Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores. Comparison with serum markers. *J Hepatol* 1998; 28:439-446.
- (138) Guechot J, Poupon RE, Poupon R. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis. *J Hepatol* 1995; 22(2 Suppl):103-106.
- (139) Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113:1609-1616.
- (140) Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357:1069-1075.
- (141) Riley SA, Ellis WR, Irving HC, Lintott DJ, Axon AT, Losowsky MS. Percutaneous liver biopsy with plugging of needle track: a safe method for use in patients with impaired coagulation. *Lancet* 1984; 2:436.
- (142) Chuang VP, Alspaugh JP. Sheath needle for liver biopsy in high-risk patients. *Radiology* 1988; 166(1 Pt 1):261-262.
- (143) Zins M, Vilgrain V, Gayno S, Rolland Y, Arrive L, Denninger MH et al. US-guided percutaneous liver biopsy with plugging of the needle track: a prospective study in 72 high-risk patients. *Radiology* 1992; 184:841-843.
- (144) Smith TP, McDermott VG, Ayoub DM, Suhocki PV, Stackhouse DJ. Percutaneous transhepatic liver biopsy with tract embolization. *Radiology* 1996; 198:769-774.
- (145) Sawyerr AM, McCormick PA, Tennyson GS, Chin J, Dick R, Scheuer PJ et al. A comparison of transjugular and plugged-percutaneous liver biopsy in patients with impaired coagulation. *J Hepatol* 1993; 17:81-85.
- (146) Velt PM, Choy OG, Shimkin PM, Link RJ. Transjugular liver biopsy in high-risk patients with hepatic disease. *Radiology* 1984; 153:91-93.
- (147) Azoulay D, Raccuia JS, Roche B, Reynes M, Bismuth H. The value of early transjugular liver biopsy after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61:406-409.
- (148) Papatheodoridis GV, Patch D, Watkinson A, Tibballs J, Burroughs AK. Transjugular liver biopsy in the 1990s: a 2-year audit. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:603-608.
- (149) Lebrec D, Buysschaert M, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. La ponction-biopsie hépatique par voie transjugulaire. *Nouv Presse Med* 1976; 5:2135-2137.
- (150) Lebrec D. La biopsie hépatique par voie transveineuse. *Gastroenterol Clin Biol* 1977; 1:741-743.
- (151) Brousse N, Solal-Celigny P, Degott C, Lebrec D. Biopsie hépatique par voie transveineuse dans les hémopathies avec troubles de la coagulation. *Presse Med* 1983; 12:2439-2441.
- (152) Colapinto RF, Blendis LM. Liver biopsy through the transjugular approach. Modification of instruments. *Radiology* 1983; 148:306.
- (153) Gilmore IT, Bradley RD, Thompson RP. Improved method of transvenous liver biopsy. *Br Med J* 1978; 2:249.

- (154) Gorriz E, Reyes R, Lobrano MB, Pulido-Duque JM, San Roman JL, Lonjedo E et al. Transjugular liver biopsy: a review of 77 biopsies using a spring-propelled cutting needle (biopsy gun). *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19:442-445.
- (155) Little AF, Zajko AB, Orons PD. Transjugular liver biopsy: a prospective study in 43 patients with the Quick-Core biopsy needle. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7:127-131.
- (156) Kardache M, Soyer P, Boudiaf M, Cochand-Priollet B, Pelage JP, Rymer R. Transjugular liver biopsy with an automated device. *Radiology* 1997; 204:369-372.
- (157) Sada PN, Ramakrishna B, Thomas CP, Govil S, Koshi T, Chandy G. Transjugular liver biopsy: a comparison of aspiration and trucut techniques. *Liver* 1997; 17:257-259.
- (158) Gonzalez-Tutor A, Garcia-Valtuille R, Cerezal L, Bustamante M. Transjugular biopsy of the liver with an automated device. *Acta Radiol* 1998; 39:686-689.
- (159) Choh J, Dolmatch B, Safadi R, Long P, Geisinger M, Lammert G et al. Transjugular core liver biopsy with a 19-gauge spring-loaded cutting needle. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21:88-90.
- (160) De Hoyos A, Loredó ML, Martínez-Ríos MA, Gil MR, Kuri J, Cardenas M. Transjugular liver biopsy in 52 patients with an automated Trucut-type needle. *Dig Dis Sci* 1999; 44:177-180.
- (161) Trejo R, Alvarez W, Garcia-Pagan JC, Feu F, Escorsell A, Bruguera M et al. [The applicability and diagnostic effectiveness of transjugular liver biopsy]. *Med Clin (Barc)* 1996; 107:521-523.
- (162) Gamble P, Colapinto RF, Stronell RD, Colman JC, Blendis L. Transjugular liver biopsy: a review of 461 biopsies. *Radiology* 1985; 157:589-593.
- (163) Brenard R, Horsmans Y, Rahier J, Druetz P, Descamps C, Geubel A. Transjugular liver biopsy. An experience based on 500 procedures. *Acta Gastroenterol Belg* 1997; 60:138-141.
- (164) Braillon A, Revert R, Remond A, Auderbert M, Capron JP. Transcatheter embolization of liver capsule perforation during transvenous liver biopsy. *Gastrointest Radiol* 1986; 11:277-279.
- (165) Corr P, Beningfield SJ, Davey N. Transjugular liver biopsy: a review of 200 biopsies. *Clin Radiol* 1992; 45:238-239.
- (166) Bret PM, Labadie M, Bretagnolle M, Paliard P, Fond A, Valette PJ. Hepatocellular carcinoma: diagnosis by percutaneous fine needle biopsy. *Gastrointest Radiol* 1988; 13:253-255.
- (167) Renard P, Minault S, Aucouturier JP, Pluot M, Faroux MJ, Zeitoun P. Ponctions échoguidées des masses hépatiques: la cytologie n'est-elle pas suffisante? *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16:473-474.
- (168) Glenthoj A, Sehested M, Torp-Pedersen S. Diagnostic reliability of histological and cytological fine needle biopsies from focal liver lesions. *Histopathology* 1989; 15:375-383.
- (169) Fornari F, Civardi G, Cavanna L, Rossi S, Buscarini E, Di Stasi M et al. Ultrasonically guided fine-needle aspiration biopsy: a highly diagnostic procedure for hepatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1009-1013.
- (170) Farnum JB, Patel PH, Thomas E. The value of Chiba fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of hepatic malignancy: a comparison with Menghini needle biopsy. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11:101-109.
- (171) Fornari F, Filice C, Rapaccini GL, Caturelli E, Cavanna L, Civardi G et al. Small (< or = 3 cm) hepatic lesions. Results of sonographically guided fine-needle biopsy in 385 patients. *Dig Dis Sci* 1994; 39:2267-2275.

- (172) Borzio M, Borzio F, Macchi R, Croce AM, Bruno S, Ferrari A et al. The evaluation of fine-needle procedures for the diagnosis of focal liver lesions in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20:117-121.
- (173) de S, I, Castellano L, Calandra M, Vecchio-Blanco C. Ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma--a study based on 420 patients. *J Hepatol* 1997; 26:1155-1156.
- (174) Labadie H, Seror O, Beaugrand M. Faut-il biopsier les petits nodules du foie? *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:540-543.
- (175) Sbolli G, Fornari F, Civardi G, Di Stasi M, Cavanna L, Buscarini E et al. Role of ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gut* 1990; 31:1303-1305.
- (176) Longchamp E, Patriarche C, Fabre M. Accuracy of cytology vs. microbiopsy for the diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma and macroregenerative nodule. Definition of standardized criteria from a study of 100 cases. *Acta Cytol* 2000; 44:515-523.
- (177) Lee MJ, Mueller PR, Dawson SL, McLaughlin DT, Kinney T, Hahn PF et al. Measurement of tissue carcinoembryonic antigen levels from fine-needle biopsy specimens: technique and clinical usefulness. *Radiology* 1992; 184:717-720.
- (178) Gottschalk-Sabag S, Ron N, Glick T. Use of CD34 and factor VIII to diagnose hepatocellular carcinoma on fine needle aspirates. *Acta Cytol* 1998; 42:691-696.
- (179) Takenaka A, Kaji I, Kasugai H, Sasaki Y, Ishiguro S, Wada A et al. Usefulness of diagnostic criteria for aspiration cytology of hepatocellular carcinoma. *Acta Cytol* 1999; 43:610-616.
- (180) de Boer WB, Segal A, Frost FA, Sterrett GF. Can CD34 discriminate between benign and malignant hepatocytic lesions in fine-needle aspirates and thin core biopsies? *Cancer* 2000; 90:273-278.
- (181) Huang GT, Sheu JC, Yang PM, Lee HS, Wang TH, Chen DS. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma--a study based on 420 patients. *J Hepatol* 1996; 25:334-338.
- (182) Bell DA, Carr CP, Szyfelbein WM. Fine needle aspiration cytology of focal liver lesions. Results obtained with examination of both cytologic and histologic preparations. *Acta Cytol* 1986; 30:397-402.
- (183) Caturelli E, Bisceglia M, Fusilli S, Squillante MM, Castelvetero M, Siena DA. Cytological vs microhistological diagnosis of hepatocellular carcinoma: comparative accuracies in the same fine-needle biopsy specimen. *Dig Dis Sci* 1996; 41:2326-2331.
- (184) Herszenyi L, Farinati F, Cecchetto A, Marafin C, de Maria N, Cardin R et al. Fine-needle biopsy in focal liver lesions: the usefulness of a screening programme and the role of cytology and microhistology. *Ital J Gastroenterol* 1995; 27:473-478.
- (185) Bedenne L, Mottot C, Courtois B, Meny B, Cauvin JM, Hillon P et al. L'aiguille Tru-Cut est-elle plus efficace que l'aiguille fine dans le diagnostic des lésions hépatiques? *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14:62-66.
- (186) Seitz JF, Giovannini M, Monges G, Rosello R, Hassoun J, Mazel C et al. Etude comparative de la cytologie à l'aiguille fine et de la biopsie à l'aiguille de fort calibre sous contrôle échographique dans le diagnostic des tumeurs abdominales. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14:529-533.
- (187) Ch YS, Metreweli C, Lau WY, Leung WT, Liew CT, Leung NW. Safety of percutaneous biopsy of hepatocellular carcinoma with an 18 gauge automated needle. *Clin Radiol* 1997; 52:907-911.

- (188) Andersson T, Eriksson B, Lindgren PG, Wilander E, Oberg K. Percutaneous ultrasonography-guided cutting biopsy from liver metastases of endocrine gastrointestinal tumors. *Ann Surg* 1987; 206:728-732.
- (189) Charboneau JW, Reading CC, Welch TJ. CT and sonographically guided needle biopsy: current techniques and new innovations. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:1-10.
- (190) Reix N, Joly JP, Sevestre H, Capron JP. Ponction des tumeurs solides du foie à l'aiguille de gros calibre guidée par l'échographie. Etude de 70 ponctions. *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12:508-511.
- (191) Drinkovic I, Brkljacic B. Two cases of lethal complications following ultrasound-guided percutaneous fine-needle biopsy of the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996; 19:360-363.
- (192) Caldironi MW, Mazzucco M, Aldinio MT, Paccagnella D, Zani S, Pontini F et al. [Echo-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of hepatic angioma. A report on 114 cases]. *Minerva Chir* 1998; 53:505-509.
- (193) Solbiati L, Livraghi T, De Pra L, Ierace T, Masciadri N, Ravetto C. Fine-needle biopsy of hepatic hemangioma with sonographic guidance. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144:471-474.
- (194) Heilo A, Stenwig AE. Liver hemangioma: US-guided 18-gauge core-needle biopsy. *Radiology* 1997; 204:719-722.
- (195) Taavitsainen M, Airaksinen T, Kreula J, Paivansalo M. Fine-needle aspiration biopsy of liver hemangioma. *Acta Radiol* 1990; 31:69-71.
- (196) Cronan JJ, Esparza AR, Dorfman GS, Ridlen MS, Paoletta LP. Cavernous hemangioma of the liver: role of percutaneous biopsy. *Radiology* 1988; 166(1 Pt 1):135-138.
- (197) Menu Y. Biopsie guidée des tumeurs du foie: peut-on espérer un consensus? *Gastroenterol Clin Biol* 1988; 12:505-507.
- (198) Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, Boulahdour H, Metreau JM, Meignan M et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations. *Hepatology* 1995; 22:1674-1681.
- (199) Souto E, Gores GJ. When should a liver mass suspected of being a hepatocellular carcinoma be biopsied? *Liver Transpl* 2000; 6:73-75.
- (200) Bissonnette RT, Gibney RG, Berry BR, Buckley AR. Fatal carcinoid crisis after percutaneous fine-needle biopsy of hepatic metastasis: case report and literature review. *Radiology* 1990; 174(3 Pt 1):751-752.
- (201) Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review. *Radiology* 1991; 178:253-258.
- (202) Nolsoe C, Nielsen L, Torp-Pedersen S, Holm HH. Major complications and deaths due to interventional ultrasonography: a review of 8000 cases. *J Clin Ultrasound* 1990; 18:179-184.
- (203) Chapoutot C, Perney P, Fabre D, Taourel P, Bruel JM, Larrey D et al. Essaimages tumoraux sur le trajet de ponctions échoguidées de carcinomes hépatocellulaires. Etude de 150 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:552-556.
- (204) Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Cho JM, Jang HJ. Needle-tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun. *Abdom Imaging* 2000; 25:246-250.
- (205) Takamori R, Wong LL, Dang C, Wong L. Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: is needle biopsy of the liver always necessary? *Liver Transpl* 2000; 6:67-72.

- (206) Dumortier J, Lombard-Bohas C, Valette PJ, Boillot O, Scoazec JY, Berger F et al. Needle tract recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Gut* 2000; 47:301.
- (207) Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001; 35:254-258.
- (208) Azoulay D, Johann M, Raccuia JS, Castaing D, Bismuth H. "Protected" double needle biopsy technique for hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 1996; 183:160-163.
- (209) Louha M, Nicolet J, Zylberberg H, Sabile A, Vons C, Vona G et al. Liver resection and needle liver biopsy cause hematogenous dissemination of liver cells. *Hepatology* 1999; 29:879-882.
- (210) Stewart ET. Is a single negative core biopsy, clearly obtained from a suspicious lesion in the cirrhotic liver, sufficient to exclude the diagnosis of hepatocellular carcinoma as the cause of the lesion? *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:1525.
- (211) Bru C, Maroto A, Bruix J, Faus R, Bianchi L, Calvet X et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1765-1769.
- (212) Yu SC, Lau WY, Leung WT, Liew CT, Leung NW, Metreweli C. Percutaneous biopsy of small hepatic lesions using an 18 gauge automated needle. *Br J Radiol* 1998; 71:621-624.
- (213) Taourel P, Benkirane K, Barneon G, Larrey D, Blanc F, Pradel J et al. Facteurs d'échec de la ponction guidée des masses hépatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17:892-896.
- (214) Dumas O, Roget L, Coppere H, David A, Richard P, Barthelemy C et al. Etude comparée des données de la cytoponction à l'aiguille fine et des aspects échographiques des formations tumorales hépatiques en fonction des circonstances de découverte. A propos de 206 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14:67-73.
- (215) Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, Inoue K, Hui AM, Kubota K et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30:889-893.
- (216) Vilgrain V, Flejou JF, Arrive L, Belghiti J, Najmark D, Menu Y et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR imaging and pathologic correlation in 37 patients. *Radiology* 1992; 184:699-703.
- (217) Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35:421-430.
- (218) Furuya KN, Burrows PE, Phillips MJ, Roberts EA. Transjugular liver biopsy in children. *Hepatology* 1992; 15:1036-1042.
- (219) Hoffer FA. Liver biopsy methods for pediatric oncology patients. *Pediatr Radiol* 2000; 30:481-488.
- (220) Scheimann AO, Barrios JM, Al Tawil YS, Gray KM, Gilger MA. Percutaneous liver biopsy in children: impact of ultrasonography and spring-loaded biopsy needles. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:536-539.
- (221) Gonzalez-Vallina R, Alonso EM, Rand E, Black DD, Whittington PF. Outpatient percutaneous liver biopsy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:370-375.
- (222) Cohen MB, Kader HH, Lambers D, Heubi JE. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology* 1992; 102:629-632.