

CHAP II : GENERALITES SUR LA CIRRHOSE HEPATIQUE

II.1. Définition

La cirrhose hépatique est définie histologiquement comme une maladie caractérisée par une fibrose hépatique diffuse avec formation de nodules (5,12). Dans ces nodules la structure normale des lobules a disparu et on parle de nodules de régénération ou nodules hyperplasiques (11).

II.2. Anatomie pathologique.

II.2.1. Macroscopie :

Le volume du foie cirrhotique peut être augmenté (cirrhose hypertrophique avec un foie pesant 2 à 3 kg), normal ou diminué (cirrhose atrophique de Laennec avec un foie pesant moins de 1 kg), parfois mixte (cirrhose atropho-hypertrophique) (2). Sa consistance est ferme, son bord inférieur tranchant avec une coloration variable allant du brun au roux par imprégnation biliaire, parfois jaune clair due à la stéatose associée (2). Sa surface est typiquement nodulaire. Selon la taille de nodules on distingue :

- La cirrhose macronodulaire où la plupart des nodules ont plus de 3 mm de diamètre.
- La cirrhose micronodulaire où la plupart des nodules ont moins de 3 mm de diamètre.
- La cirrhose mixte où il existe une proportion grossièrement égale de macro- et micronodules (2,5 ,11).

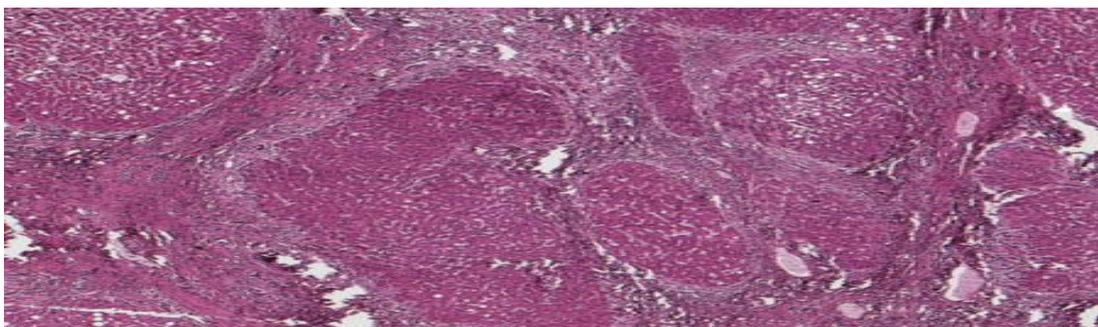
II.2.2. Microscopie :

La cirrhose se définit en anatomopathologie par l'association de trois lésions : lésions hépatocytaires, fibrose mutilante et nodules de régénération associés (2).

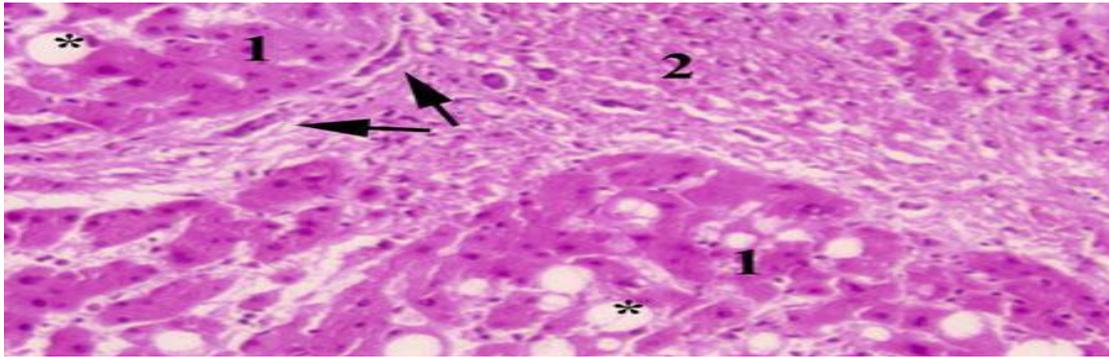
La fibrose correspond à une augmentation de la matrice extracellulaire. On distingue :

- une fibrose septale faite de tractus porto-centro-lobulaires ou interportaux. Ces septa sont d'épaisseur variable et contiennent des néo-vaisseaux artérialisés réalisant des shunts porto-systémiques.
- une fibrose post-nécrotique qui réalise de larges plages de tissu conjonctif en remplacement de plusieurs lobules hépatiques adjacents. Au sein de ces zones il existe des espaces portes résiduels ; proches les uns des autres et entourés d'un tissu fibreux riche en cholangioles.

Les nodules diffèrent histologiquement selon qu'il s'agit de micronodules ou de macronodules. Dans les cirrhoses micronodulaires les nodules dérivent d'un acinus ou d'une partie d'un acinus, alors que dans les cirrhoses macronodulaires les nodules englobent plusieurs acini. Dans ce dernier cas il est alors possible de retrouver des espaces portes au sein des nodules.



Désorganisation de l'architecture normale du foie



1 = Nodules de régénération 2 = Bande de fibrose mutilante

Rappaport a décrit trois types de nodules : atriadal, paratriadal ou triadal selon l'absence, la persistance partielle ou la conservation complète des connexions vasculaires normales.

L'activité régénérative est marquée par des lésions architecturales et des lésions cytologiques. Dans les foyers de régénération les travées sont épaissies et désorganisées, elles comportent une ou plusieurs assises cellulaires. Les cellules régénératives sont de plus grande taille tout en conservant un rapport cytonucléaire normal.

Les hépatocytes subissent une transformation oncocytaire et prennent un aspect éosinophile et granité, surtout retrouvé au sein des macronodules régénératifs.

Les vaisseaux : Les sinusoides subissent des modifications dites « capillarisation ». Ces modifications associent une perte de l'aspect fenestré normal des cellules endothéliales et l'acquisition d'une membrane basale. Les veines centrolobulaires sont laminées voire effacées par la fibrose et les nodules expansifs.

Les nerfs : Les filets nerveux disparaissent du parenchyme cirrhotique, surtout des nodules régénératifs alors qu'ils persistent dans les espaces portes et la fibrose (2).

II.3. Etiologies

Toute situation qui conduit à une mort hépatocytaire persistante ou récurrente peut entraîner la survenue la cirrhose. Elle peut aussi survenir en cas de dommages ou obstruction prolongés du retour veineux hépatique (12). Si plusieurs causes sont associées le risque de survenue de la cirrhose est élevée et l'évolution est plus rapide (15).

II.3.1. Les cirrhoses alcooliques.

L'alcool constitue la première cause de cirrhose dans les pays développés (11). La consommation excessive d'alcool peut être à la base de différents types d'hépatopathies chroniques dont la stéatose (hépatique) alcoolique, l'hépatite alcoolique et la cirrhose alcoolique. En plus l'abus d'alcool peut contribuer à des lésions hépatiques causées par d'autres maladies telles que l'hépatite C, l'hémochromatose et la stéatose hépatique due à l'obésité. L'alcool peut entraîner une fibrose sans inflammation ni nécrose associée. A un certain degré de fibrose survient une rupture de l'architecture normale du foie avec micronodules. Après sevrage des macronodules peuvent se former, donnant une cirrhose mixte (5).

Le développement d'une cirrhose est corrélé à la fois avec l'importance e la durée de la consommation d'alcool. La dose moyenne « cirrhogénique » a été calculée comme étant de 180 g d'éthanol par jour consommé régulièrement pendant approximativement 10 à 25 ans (1,11). L'influence du mode de consommation régulière ou occasionnelle, et à jeun ou non à jeun, n'est pas

encore connue avec précision et on peut affirmer que le risque de cirrhose est fonction du type de boissons consommées (1).

II.3.2. Les cirrhoses post-hépatiques

Leur diagnostic repose sur les sérologies : AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBc, Ac anti-HBe, Ac anti-HBs, Ac anti-VHC et Ac anti-VHD (2).

Une cirrhose peut compliquer une hépatite chronique active quelle qu'en soit l'étiologie, médicamenteuse, auto-immune ou virale (11).

a. La cirrhose post-virale C.

La constitution de la cirrhose est un évènement tardif dans l'histoire naturelle de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) (1).

De tous les patients exposés au VHC à peu près 80 % développent une hépatite C, et de ces derniers près de 20 à 30 % développent une cirrhose dans 20 à 30 ans. La plupart de ces patients consomment concomitamment l'alcool, et la vraie incidence de la cirrhose due au VHC seul est inconnue (5). Le VHC est un virus non cytopathique et la lésion hépatique est probablement médiée par l'immunité. La progression de l'infection du foie vers la chronicité est caractérisée par une fibrose portale avec développement de nodules. Le foie est de petite taille, resserré, avec à la biopsie des micro- et macronodules. Il y a un infiltrat inflammatoire retrouvé dans l'espace porte avec une hépatite interstitielle et occasionnellement quelque lésion et inflammation lobulaire hépatocellulaire. Une stéatose est souvent retrouvée lors d'une infection au VHC de génotype 3(5). La coinfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) augmente la vitesse de progression vers la cirrhose chez les patients infectés au VHC (1).

b. La cirrhose post-virale B.

Plus de 350 millions de personnes dans le monde étaient porteuses chroniques du virus de l'hépatite B, dont près de 300 000 adultes en France. L'infection chronique se caractérise par une grande diversité allant du portage inactif du virus au développement dans les 2/3 des cas de lésions d'hépatite chronique, ou à l'apparition d'une cirrhose chez 20 % des patients (5,13).

Aux Etats-Unis il y a près de deux millions de porteurs d'hépatite B, tandis que dans d'autres parties du monde où le virus de l'hépatite B se propage sous un mode endémique (Asie, Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne) jusqu'à 15 % de la population peut en être infecté, ayant contracté l'infection à la naissance verticalement (5). On estime que la cirrhose survient en moyenne entre 20 et 30 ans après le contagion. Le risque de survenue de cirrhose est associé à une activité histologique initiale importante, à une multiplication virale persistante et à un âge avancé ; ce dernier reflétant probablement la durée de l'infection. L'évolution vers la cirrhose semble aussi associée à l'existence d'épisodes antérieurs de réactivations (1). Les autres facteurs associés à une progression plus rapide vers la cirrhose sont : l'immunodépression, la surinfection par le virus de l'hépatite D(VHD) ou le VHC et la présence d'un virus pré C (hépatite AgHBe négative) et l'intoxication éthylique (13).

II.3.3. La cirrhose biliaire primitive.

Il s'agit d'une maladie chronique d'origine auto-immune, caractérisée par une destruction progressive des canaux biliaires interlobulaires, responsable d'une cholestase chronique (1). Elle survient le plus souvent chez une femme de plus de 40 ans. Il existe une cholestase clinique ou biologique. Elle n'est responsable d'une véritable cirrhose qu'à un stade évolué (2).

Elle se caractérise par une inflammation portale et nécrose des cholangiocytes des canaux biliaires de petit ou moyen diamètre. Des anticorps anti-mitochondriaux sont présents dans presque 90 % des cas de cirrhose biliaire primitive (5). Les lésions évoluent en quatre stades allant de l'infiltrat inflammatoire interlobulaire jusqu'à la cirrhose (1,5). La lésion initiale est nommée cholangite chronique destructrice non suppurée, elle consiste en un processus inflammatoire nécrosant des tractus portaux. Les canaux de petit et moyen calibres sont infiltrés de lymphocytes et subissent une destruction. Une fibrose fruste et parfois une stase biliaire peut se produire. Avec le temps l'infiltrat inflammatoire devient moins apparent mais le nombre de canaux biliaires diminue avec plutôt une prolifération des petits canalicules biliaires. La fibrose augmente avec expansion péri-portale. Finalement se développe une cirrhose micro- ou macronodulaire (5).

Le prurit est fréquent, à prédominance vespérale, avec fatigue. L'ictère, l'hépatomégalie, la splénomégalie, l'ascite et les œdèmes peuvent être retrouvés. L'apparition du prurit avant l'ictère est un signe de sévérité et de mauvais pronostic. L'hyperpigmentation, le xanthélasma et le xanthome traduisent un trouble du métabolisme du cholestérol. Les douleurs osseuses d'ostéopénie ou d'ostéoporose sont occasionnelles.

Les transaminases (ALAT, ASAT) sont élevées, ainsi que la gamma-glutamyl-transpeptidase (γ -GT) et la phosphatase alcaline (PAL). Les IgM anti-mitochondriaux sont particulièrement élevées ; la bilirubinémie augmente au stade de cirrhose. Le diagnostic est donné par la biopsie hépatique (5) après suspicion par des signes cliniques et biologiques ci-haut (1).

II.3.4. La cirrhose biliaire secondaire.

Elle succède à une cholestase extra-hépatique prolongée. Ses principales causes sont les calculs de la voie biliaire principale, les sténoses congénitales et post-opératoires du cholédoque, la cholangite sclérosante primitive et la pancréatite chronique (2).

II.3.5. La cirrhose secondaire à une cholangite sclérosante primitive (CSP).

Ici la cause est inconnue. La CSP est un syndrome de cholestase chronique caractérisé par une inflammation diffuse et une fibrose intéressant tout l'arbre biliaire avec comme résultat une cholestase chronique. Ce processus pathologique conduit finalement à une oblitération des voies biliaires intra- et extrahépatiques donnant lieu à une cirrhose, une hypertension portale et une insuffisance hépatique.

Le tableau clinique est celui d'une cholestase avec fatigue, prurit, stéatorrhée, déficience en vitamines liposolubles et leurs conséquences.

Le diagnostic est apporté par la cholangiographie à laquelle on associe les résultats de la biopsie hépatique (5).

II.3.5. Les cirrhoses d'origine cardiovasculaire.

a. La cirrhose cardiaque.

Les patients atteints d'une insuffisance cardiaque droite (ICD) congestive trainante peuvent développer une atteinte hépatique et une cirrhose cardiaque ; ceci même après traitement efficace de la cardiopathie (5,11).

L'hypertension créée par l'ICD se répercute sur la VCI, les veines sus-hépatiques et les sinusoides qui se dilatent et deviennent engorgés de sang. La congestion passive et l'ischémie relative due à la faible circulation entraînent à long terme une nécrose hépatocytaire centrolobulaire conduisant

à une fibrose péricentrale. Cette fibrose peut s'étendre à la périphérie du lobule et donner une cirrhose (5).

Le tableau clinique est celui d'une insuffisance cardiaque droite avec une hépatomégalie ferme et sensible. Les PAL sont élevées, les transaminases normales ou légèrement augmentées avec l'ASAT supérieure à l'ALAT (5).

b. Causes vasculaires.

Le syndrome de Budd-Chiari, cause très rare de cirrhose est dû à la thrombose des veines sus-hépatiques (11). La différence est faite à l'examen anatomopathologique par la présence de globules rouges extravasés, absents dans le foie cardiaque.

La maladie veno-occlusive est observée dans les circonstances comme les suites d'une greffe de la moelle osseuse avec radiothérapie et chimiothérapie (5) ; elle peut également conduire à une cirrhose (2, 5,12).

II.3.6. La cirrhose post-hépatite auto-immune.

Les hépatites auto-immunes sont un groupe hétérogène de maladies de cause inconnue, caractérisées par des lésions nécrotico-inflammatoires, la présence d'auto-anticorps particuliers, et une grande sensibilité au traitement corticoïde (1).

La maladie touche principalement les femmes avec un sex-ratio de 4/1. Sa prévalence est estimée à 1.2 cas pour 100 000 personnes dans les pays occidentaux (1).

On distingue :

- L'hépatite auto-immune de type 1, caractérisée par la présence d'auto-anticorps anti-muscle lisse (dirigés contre l'actine) et anti-nucléaires.
- L'hépatite auto-immune de type 2, caractérisée par la présence d'anticorps anti-LKM1 (Liver – kidney microsome1) dirigés contre le cytochrome P-450 2D6.
- L'hépatite auto-immune de type 3, caractérisée par la présence d'anticorps dirigés contre des cytokératines (1,2).

Le diagnostic repose sur les critères suivants, en dehors du terrain :

- Cytolyse avec transaminases entre 2 et 50 fois la normale.
- Elévation des gammaglobulines entre 25 et 50 g/L ou des IgG supérieures à 1.5 fois la normale.
- Présence dans le sérum d'auto-anticorps différents selon le type d'hépatite auto-immune.
- Biopsie montrant une infiltration inflammatoire dense portale et périportale, une nécrose péri-portale et une fibrose.
- Absence d'autre cause (1).

II.3.7. Les cirrhoses métaboliques.

Elles regroupent des pathologies variées qui entraînent une infiltration intra- ou extracellulaire du foie (14).

On distingue :

- Les maladies de surcharge héréditaires dont la maladie de Wilson, l'hémochromatose génétique, les amyloses, les glycogénoses...

- La stéato-hépatite non alcoolique, hépatopathie acquise d'origine métabolique (1).

a. La maladie de Wilson

Affection héréditaire transmise sur un mode autosomique récessif. Elle est caractérisée par un défaut de l'excrétion biliaire du cuivre provoquant une accumulation de cuivre dans l'organisme, en particulier dans le foie, le système nerveux central et la cornée. La prévalence de la maladie est faible, environ 3/100 000 (1).

Deux perturbations majeures du métabolisme du cuivre sont à l'origine de la maladie : une diminution de l'excrétion biliaire du cuivre d'une part ; et une diminution de l'incorporation du cuivre dans la céruloplasmine d'autre part.

Le diagnostic repose sur :

- Le dosage de la céruloplasmine sérique, basse dans environ 90 % des cas (souvent élevée en cas de cirrhose active).
- Une élévation très importante du cuivre urinaire.
- L'existence de troubles nerveux de type extrapyramidal.
- La présence d'un anneau péricornéen de Kayser-Fleischer à l'examen à la lampe à fente.

Le diagnostic est confirmé par l'étude chromosomique. Une enquête génétique doit être entreprise dans la fratrie (13, 14,16).

b.L'hémochromatose.

La cirrhose est une complication tardive de l'hémochromatose génétique, mais aussi des surcharges en fer secondaires (transfusions multiples, thalassémies) ; cependant une surcharge en fer parfois importante peut apparaître au cours de l'évolution d'une cirrhose en particulier au stade terminal, quelle que soit l'étiologie (1).

L'hémochromatose génétique est une maladie autosomique récessive (gène HFE) s'exprimant par une hyperabsorption digestive de fer, responsable d'une accumulation progressive de fer dans l'organisme.

Deux mutations principales ont été décrites (C2824 et H63D). Seule la mutation C2824 est caractéristique de la maladie et est retrouvée de façon extrêmement fréquente dans les populations caucasiennes (1).

Les principaux arguments en faveur de l'hémochromatose devant une cirrhose sont :

- L'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (supérieure à 60 % après une semaine de l'abstention de boissons alcoolisées avec élévation importante de la ferritinémie.
- La présence de la mutation C2824 du gène HFE à l'état homozygote.
- Une surcharge ferrique massive, diffuse, hépatocytaire mais aussi dans les canaux biliaires et les artères portales (2,13).

c. La stéato-hépatite non alcoolique.

C'est une hépatopathie acquise d'origine métabolique multifactorielle (1). Les deux critères clés de la définition sont l'infiltrat inflammatoire à prédominance neutrophiles et l'altération des

hépatocytes sous forme d'une ballonnisation, voire une nécrose (1,13). Elle associe donc une stéatose le plus souvent macrovacuolaire, une inflammation constante, une nécrose et une fibrose d'intensité variable.

Elle est plus grave, à l'inverse de la stéatose isolée, puisqu'elle peut évoluer dans 15 à 30 % des cas vers la cirrhose (1).

Dans l'immense majorité des cas la stéato-hépatite non alcoolique est sous-tendue par une pathologie dysmétabolique acquise (obésité, diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle), elle-même liée à un syndrome d'insulinorésistance (17,18).

Les arguments en faveur d'une stéato-hépatite non alcoolique chez un patient cirrhotique sont les suivants :

- La recherche dans les antécédents d'une obésité sévère associée à un diabète de type 2 et/ou à un syndrome dysmétabolique avéré.
- Une consommation d'alcool inférieure à 30 g/jour chez l'homme et à 20 g/jour chez la femme.
- L'absence d'autres causes d'hépatopathie chronique (13).

La stéato-hépatite non alcoolique explique une part importante des cas de cirrhose jusqu'alors dites de cause indéterminée (cryptogénétiques). Avec l'accroissement de l'obésité et du diabète de type 2 dans les pays industrialisés la stéato-hépatite non alcoolique sera probablement dans quelques années l'une des principales causes de cirrhose (13).

II.3.8. La cirrhose médicamenteuse.

Dans la grande majorité des cas d'atteinte hépatique médicamenteuse l'évolution se fait de façon aigüe ou subaiguë, mais quelques réactions évoluent de façon insidieuse vers la chronicité (1).

L'interrogatoire retrouve une notion de prise de médicament au long cours en l'absence d'autres causes d'hépatopathie (2).

Les médicaments incriminés sont nombreux ; on peut citer outre les décoctions traditionnelles, les analgésiques, les antibiotiques, les antiviraux, les psychotropes, les antidiabétiques oraux, les agents de chimiothérapie (méthotrexate), certains composés arsenicaux ou des doses énormes de vitamine A...

Certaines cholestases prolongées médicamenteuses (durée supérieure à 6 mois) peuvent simuler cliniquement et histologiquement une cirrhose biliaire primitive (2,13).

II.3.9. La cirrhose cryptogénétique.

Exceptionnellement aucune cause n'est retrouvée. La cirrhose est dite idiopathique ou cryptogénétique (2,15). C'est un diagnostic d'exclusion.

La prévalence des hépatopathies d'étiologie indéterminée est très variable selon les études. Elles représentent 3 à 31 % des hépatopathies évoluées et sont à l'origine de 7 à 14 % des transplantations hépatiques (19).

Plusieurs hypothèses étiologiques ont été avancées :

- Une consommation excessive et inavouée de boissons alcoolisées.
- Une stéato-hépatite non alcoolique.

- Une dysimmunité atypique.
- Et l'infection chronique et occulte du foie par un agent viral non identifié.

Le diagnostic est alors rendu difficile parce qu'au stade de cirrhose évoluée la plupart des anomalies histologiques disparaissent habituellement (1,19).

II.4. Physiopathologie.

La caractéristique principale de la cirrhose est l'association d'une augmentation de tissu fibreux, mort progressive et diffuse des hépatocytes et l'inflammation qui conduisent à une perte de l'architecture normale du foie.

A la suite d'une lésion hépatique les cellules stellaires (étoilées) situées dans l'espace de Disse sont activées par des cytokines produites par les cellules de Kupffer et les hépatocytes. Ceci transforme les cellules étoilées en cellules myofibroblastes-like capables de produire du collagène, des cytokines pro-inflammatoires et des médiateurs qui aggravent les lésions et provoquent la fibrose.

La perte de l'architecture entraîne une distorsion et perte de la vascularisation normale du foie avec développement de nodules.

Ces altérations histologiques affectent la totalité du parenchyme hépatique, mais elles peuvent être irrégulièrement réparties dans la cirrhose biliaire (12).

II.5. Aspects cliniques

Le tableau clinique de la cirrhose est largement variable. Son évolution peut être divisée en deux périodes : une période asymptomatique dite phase de cirrhose compensée et une période symptomatique dite phase de cirrhose décompensée (11).

II.5.1. Cirrhose compensée.

Cliniquement la cirrhose peut se développer sans donner lieu à aucun symptôme, on parle de cirrhose compensée. Cette période de latence clinique dure rarement toute la vie ; la découverte est alors fortuite à l'occasion d'un examen clinique, biochimique, échographique ou à l'autopsie (11, 12,15).

II.5.2. Cirrhose décompensée.

Dans cette phase les signes cliniques de la cirrhose, indépendamment de son étiologie, sont la conséquence des modifications morphologiques du foie, de l'hypertension portale (HTP) et de l'insuffisance hépatocellulaire (IHC) (11).

II.5.2.1. Signes en rapport avec la modification morphologique du foie.

L'examen clinique retrouve un foie de volume normal ou même diminué (foie atrophique), mais ce qui est caractéristique est sa consistance ferme et son bord inférieur tranchant en cas d'hépatomégalie.

II.5.2.2.2. Signes en rapport avec l'HTP.

- L'ascite : Elle se développe progressivement et attire l'attention quand elle devient abondante, elle est indolore et associe souvent un œdème des membres inférieurs. Elles ne se constituent qu'en présence s'une IHC.
- La circulation veineuse collatérale.
- La splénomégalie : Sa taille n'est pas étroitement liée à l'importance de l'HTP.

II.5.2.3. Signes en rapport avec l'insuffisance hépatocellulaire.

- L'ictère : De type rétionnel, il s'accompagne d'émission d'urine foncée et de prurit.
- Les troubles cutanés : Angiomes stellaires, hippocratisme digital, érythrose palmaire,
- Les troubles endocriniens : Féminisation, hypogonadisme, hypoglycémie (11).

II.6. Evolution.

On considère habituellement qu'une fois constituée une cirrhose est définitive. Cependant des observations suggèrent qu'après traitement de la cause la fibrose peut régresser dans certains cas : cela a été observé au cours de la maladie de Wilson, de l'hémochromatose, de la cirrhose biliaire secondaire ou de la cirrhose virale. Il s'agit alors de cirrhoses « jeunes » non compliquées (1,12).

La survenue d'une complication au cours d'une cirrhose marque un tournant dans l'évolution de la maladie ; elle est un élément péjoratif. Cependant si un traitement étiologique peut être réalisé le pronostic est bon. Mais les malades sont toujours exposés au risque de développer un CHC (1).

II.6.1. Stadification.

Des scores évaluant la gravité d'une cirrhose ont été proposés. Le plus utilisé est celui de Child-Pugh. Parmi les autres scores, le MELD (Model for End stage of Liver Disease) est particulièrement utilisé par les transplantateurs (1).

Plus le score de Child-Pugh est élevé moins le pronostic est favorable. Ce score est utilisé en pratique pour évaluer le pronostic et guider les indications thérapeutiques, en particulier dans la prise en charge des hémorragies digestives et la réalisation de transplantation hépatique (11).

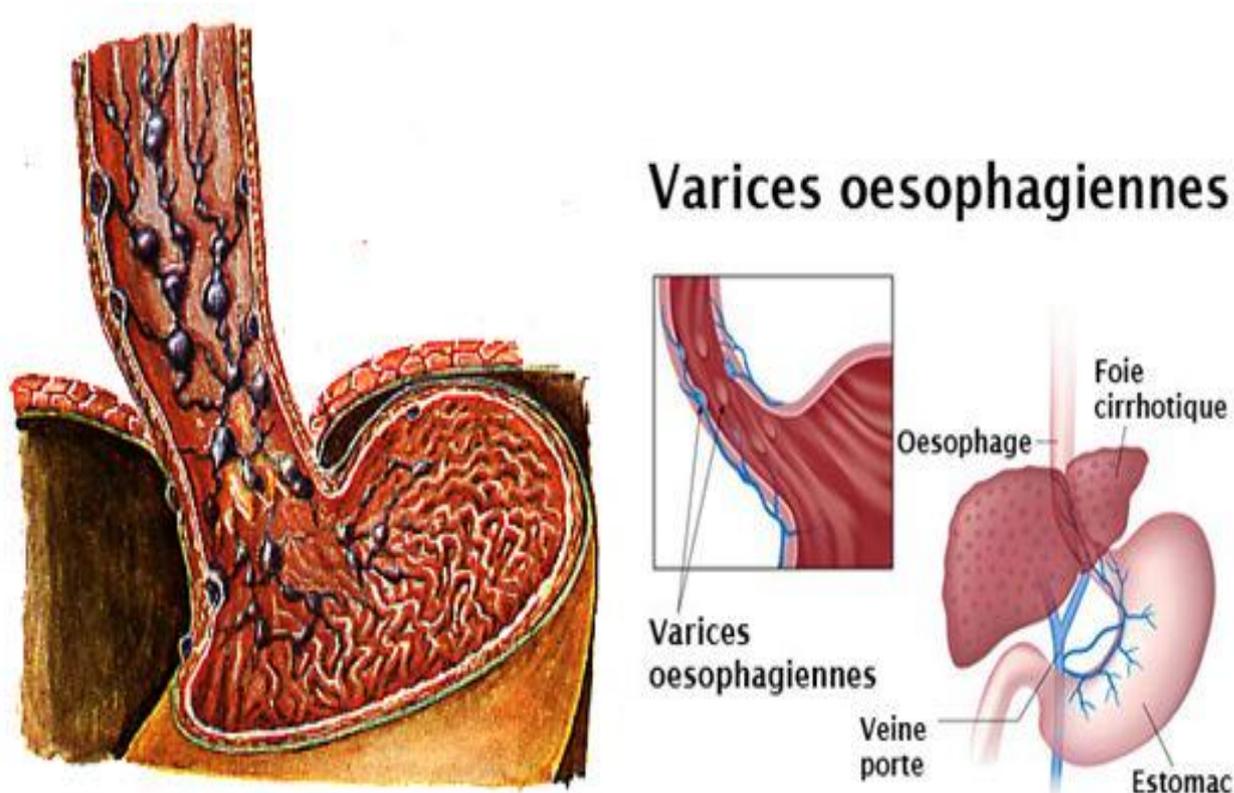
Tableau I : Classification de CHILD-PUGH.

	1 P O I N T	2 P O I N T S	3 P O I N T S
ENCÉPHALOPATHIE	A b s e n t e	C o n f u s i o n	C o m a
A S C I T E	A b s e n t e	D i s c r è t e	I m p o r t a n t e
BILIRUBINÉMIE	< 3 5 μ m o l / L	3 5 - 5 0 μ m o l / L	> 1 5 0 μ m o l / L
ALBUMINÉMIE	> 3 5 g / L	2 8 - 3 5 g / L	< 2 8 g / L
PROTHROMBINÉMIE	> 5 5 %	4 5 - 5 5 %	< 4 5 %

Classe A : Score de 5 ou 6 ; Classe B : Score de 7,8 ou 9 ; Classe C : Score supérieur à 10 (11).

II.6.2. Complications des cirrhoses.

- L'hémorragie digestive : Complication grave, elle met en jeu le pronostic vital. Elle est habituellement la conséquence d'une rupture des varices œsophagiennes (VO) ou gastriques, d'un saignement des ulcérations aiguës de la muqueuse gastrique ou de la gastropathie hypertensive (11). L'HTP est la cause directe de l'hémorragie par rupture des varices œsophagiennes ou gastriques. Les hémorragies dont l'incidence est de 14.5 pour 100 000 habitants en France représentent la cause principale de décès au cours de la cirrhose. La mortalité liée à l'épisode hémorragique est de 30 à 50 % en l'absence de traitement (1,20).



- *L'encéphalopathie hépatique* : Elle peut aller de l'astérisis au coma profond, elle survient soit spontanément soit à la suite d'un facteur déclenchant. Les facteurs déclenchants les plus connus sont : une hémorragie digestive, une infection bactérienne, l'administration de diurétique chez les patients ayant une ascite, l'administration de neuroleptiques notamment ceux de la famille des benzodiazépines (11).

Sur le plan physiopathologique l'encéphalopathie hépatique est liée à l'insuffisance hépatocellulaire et favorisée par le développement d'anastomoses porto-systémiques. Elle serait la conséquence de l'effet des substances neurotoxiques produites par l'intestin et normalement détruites par le foie, mais qui échappent à la destruction hépatique du fait de l'IHC ou en empruntant des anastomoses porto-caves (2).

- *L'ascite* : L'ascite n'apparaît que si deux conditions sont réunies : une HTP et une rétention hydrosodée. La rétention stimule l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), et donc un hyperaldostéronisme. Ce dernier entraîne une réabsorption du sodium et de l'eau au niveau du tubule distal du rein. L'HTP localise la rétention hydrosodée dans la cavité péritonéale (2).

Une ascite peut encore se compliquer de :

- Hernie ombilicale/ rupture de l'ombilic.
- Infection du liquide d'ascite.
- Ascite réfractaire : on en rencontre de deux sous-types :
 - 1) L'ascite résistante aux diurétiques, où l'association restriction hydrosodée et diurétiques est inefficace.
 - 2) L'ascite intraitable, où l'utilisation de diurétiques est inefficace mais induit des complications sévères qui contre-indiquent leur utilisation (2).

- **Troubles rénaux :** L'insuffisance rénale fonctionnelle (IRF) est fréquente spontanément ou après administration de diurétiques. Deux types d'IRF peuvent se développer chez le cirrhotique :
 - 1) Le premier type se caractérise par une augmentation rapide de l'azotémie et de la créatininémie, une oligurie progressive, une hyponatrémie et une hyperkaliémie. Cette IRF rapidement progressive est encore appelée syndrome hépatorénal. Elle survient chez des patients qui ont des fonctions hépatiques très altérées qui, en plus de l'ascite ont d'autres complications de la cirrhose comme l'ictère ou l'encéphalopathie hépatique. Son pronostic est sombre, les malades en meurent pour la plupart en quelques jours ou en quelques semaines.
 - 2) Le second type est caractérisé par une augmentation modérée de l'urémie et de la créatininémie dont les taux restent stables pendant quelques mois (11).
- **Le carcinome hépatocellulaire (CHC) :** Il s'agit d'une tumeur primitive du foie développée à partir des hépatocytes. Elle est unique ou multiple, plus ou moins bien limitée, nodulaire ou massive. Dans la majorité des cas le CHC se développe sur un foie cirrhotique. Il complique 10 à 25 % des cirrhoses, en particulier la cirrhose due au VHB, au VHC, à l'hémochromatose, à un déficit en alpha-1-antitrypsine et la cirrhose alcoolique (2,11).
- **Complications pulmonaires :** On observe une hypertension artérielle pulmonaire dans environ 1 % des cas. Elle se manifeste par une dyspnée, des syncopes, des douleurs précordiales et rarement des hémoptysies (2,11).
- **Complications cardiaques :** 30 à 60 % des cirrhotiques développent un état circulatoire hyperdynamique caractérisé par une augmentation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques avec pour conséquence un pouls bondissant, une augmentation de la température des mains, une tachycardie et une diminution modérée de la pression artérielle diastolique (11).
- **L'ictère :** Il est habituellement en rapport avec une aggravation de l'IHC ou favorisé par une autre complication (hémorragie digestive, infection du liquide d'ascite). L'ictère est de mauvais pronostic, et il faut toujours éliminer les autres causes d'ictère (2).
- **Les complications endocriniennes :** Elles peuvent consister en une intolérance au glucose, rarement un diabète de type 2, l'hypogonadisme avec chez l'homme une impuissance sexuelle, une atrophie testiculaire, une dépilation, une gynécomastie, et chez la femme une aménorrhée avec presque toujours une stérilité (2).

II.7. Traitement de la cirrhose hépatique.

II.7.1. Mesures générales.

Elles comportent :

- Un sevrage alcoolique définitif et complet quelle que soit la cause.
- La proscription des sédatifs, des anticoagulants (AVK), des œstrogénostatifs et tous les autres médicaments hépatotoxiques.
- La nutrition, car la dénutrition est un facteur de mauvais pronostic chez le cirrhotique.

II.7.2. Traitement de la cause.

- **Hémochromatose :** Le traitement est la diminution de la surcharge ferrique par des saignées hebdomadaires jusqu'à normalisation des stocks en fer.
- **La maladie de Wilson :** Le traitement médical est représenté par la D-penicillamine qui est un chélateur du cuivre et permet son élimination urinaire.

- *L'hépatite alcoolique* : Arrêt complet et définitif de l'intoxication qui permet parfois d'interrompre l'évolution de la maladie.
- *L'hépatite virale C* : La bithérapie par l'interféron et la ribavirine.
- *L'hépatite virale B ou B/D* : Un traitement par interféron est possible, seulement à un stade non compliqué, un traitement par lamivudine ou adéfovir est possible.
- *L'hépatite auto-immune* : Le traitement repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs dont principalement l'azathioprine.
- *La cirrhose biliaire primitive* : L'acide ursodésoxycholique ralentit l'évolution de la maladie.
- *La cirrhose biliaire secondaire* : La levée de l'obstacle peut avoir un effet favorable (2).

La transplantation hépatique est le seul traitement radical du processus cirrhotique. Elle doit être envisagée lorsque toutes les ressources thérapeutiques sont épuisées et la vie du patient menacée (2).

II.7.3. Prévention

- Vaccination contre l'hépatite B.
- Rapports sexuels protégés.
- Transfusion de sang sécurisé.
- Traitement d'une hépatite chronique.
- Eviction de la consommation d'alcool et la toxicomanie intraveineuse (2).

II.7.4. Traitement des complications

II.4.1. Hémorragie digestive

La prévention primaire de la rupture des varices œsophagiennes (VO) fait intervenir des méthodes de traitement médicamenteux, endoscopique, et chirurgical, utilisées isolément ou en association (11).

- *Le traitement médicamenteux* : Bêtabloquant [Propranolol (Avlocardyl ®)] per os, à une dose qui réduit la fréquence cardiaque de 25 %.
- *Traitement endoscopique* : Sclérothérapie et ligature des VO. La sclérothérapie est réalisée par injections répétées intravariqueuses ou périvariqueuses de produit sclérosant (Etoxisclérox ®, Kinureat ®). Elle s'accompagne de risque de sténose œsophagienne.
- *Traitement chirurgical* : Réalisation d'anastomoses directes entre le système porte et les systèmes caves (anastomoses porto-cave, spléno-rénale, mésentérico-rénale). Le but de ces anastomoses est de baisser la pression portale. Ce traitement augmente le risque d'encéphalopathie hépatique, d'où sa contre-indication aux patients présentant une IHC (11).

La prise en charge de l'hémorragie digestive par rupture des VO comprend :

- ✓ *Le traitement d'urgence* : Maintien des fonctions vitales par réanimation efficace ; hémostase par sonde à ballonnets (sonde de Blackmore ou sonde de Linton). Si la pose de la sonde échoue on recourt à la sclérothérapie ou ligature des VO en urgence.
- ✓ *Prévention des récurrences (prévention secondaire)* : Elle recourt aux mêmes méthodes que la prévention primaire (11).

7.4.2. L'encéphalopathie hépatique (EH).

S'il s'agit d'un épisode aigu d'EH il faut rechercher et traiter le facteur déclenchant éventuel : hémorragie digestive, infection, déséquilibre hydro-électrolytique, prise médicamenteuse.

S'il s'agit d'une forme chronique, le but est d'améliorer la fonction neuropsychiatrique et éviter les récives. On fait recours aux antagonistes des benzodiazépines et des traitements agissant sur le tube digestif, reposant sur l'hypothèse ammoniacale :

- Régime hypoprotéinique : L'apport protéinique est limité à 40 à 80 g/jour.
- Antibiotiques : Streptomycine, métronidazole et néomycine. Par destruction de certaines populations microbiennes les antibiotiques diminuent la synthèse d'ammoniaque.
- Le lactulose (Duphalac ®) : Favorise l'élimination d'ammoniaque dans les selles.
- Les médicaments augmentant l'élimination urinaire de l'ammoniaque, la stimulation du cycle de l'urée par deux précurseurs de l'urée, l'arginine et l'ornithine pourrait augmenter l'élimination urinaire de l'ammoniaque. Leur utilisation dans l'EH du cirrhotique n'a pas donné de résultats satisfaisants (11).

II.7.4.3. L'ascite.

- Ponction d'ascite : On draine une quantité quelconque de liquide d'ascite pour soulager le patient.
- Traitement médicamenteux (diurétique) : On utilise les épargneurs du potassium ou anti-aldostérones (Spironolactone), les diurétiques de l'anse (Furosémide), avec une association possible selon le rapport 10/4.
- La transplantation hépatique (2).

II.7.4.4. Le syndrome hépatorénal

Le traitement repose sur celui d'une éventuelle cause déclenchante, l'expansion volémique (le plus souvent par albumine), les analogues de la vasopressine (Terlipressine) et le shunt porto-systémique intra-hépatique transjugulaire (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt : TIPS).

Le meilleur traitement est la prévention et le traitement des facteurs favorisants (infection bactérienne, hémorragie digestive, hépatite alcoolique aigue, paracentèse totale, cholestase), l'exclusion de médicaments néphrotoxiques et l'utilisation prudente des diurétiques (2).

II.7.4.5. Le carcinome hépatocellulaire

- *Traitement chirurgical* : La résection tumorale est le traitement de choix pour le CHC unique sur foie sain. Malheureusement les malades sont souvent vus à un stade tardif. La transplantation hépatique a l'avantage de traiter à la fois la tumeur hépatique et la maladie sous-jacente (2).

II.4.6. Complications infectieuses

Le traitement recourt à l'antibiothérapie (2).