

Chapitre 15 - Item 276 - UE 8

Cirrhose et complications

- I. Diagnostiquer une cirrhose
- II. Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge
- III. Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient
- IV. Décrire les principes de la prise en charge au long cours

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Diagnostiquer une cirrhose.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours en abordant les problématiques techniques, relationnelles et éthiques en cas d'évolution défavorable.

I. Diagnostiquer une cirrhose

A- Définition

La cirrhose est définie histologiquement par une désorganisation diffuse de l'architecture hépatique, avec une fibrose annulaire délimitant des nodules d'hépatocytes en amas, appelés nodules de régénération (fig. 15.1 et 15.2 cahier quadri, planche 5).

Toutes les maladies chroniques du foie, quelles qu'en soient les causes, peuvent aboutir à la constitution d'une cirrhose lorsque leur évolution est prolongée. Habituellement, la cirrhose ne se constitue qu'après au moins 10 à 20 ans d'évolution d'une maladie chronique mais cela dépend de la cause de la cirrhose.

Des lésions histologiques plus ou moins spécifiques peuvent être associées à la cirrhose telles qu'une stéatose, un infiltrat inflammatoire ou des signes histologiques spécifiques de la maladie causale.

B- Les différents stades évolutifs et les complications de la cirrhose

À un stade précoce, la cirrhose est asymptomatique.

Les complications graves de la cirrhose peuvent être :

- des hémorragies digestives en rapport avec l'hypertension portale (rupture de varices œsophagiennes et/ou gastriques) ;
- une ascite (généralement associée à des œdèmes) ;
- des infections bactériennes (incluant les infections du liquide d'ascite) ;
- une encéphalopathie ;
- un syndrome hépato-rénal ;
- un carcinome hépato-cellulaire (incidence de 1 à 5 %/an).

C- Diagnostic de la cirrhose

Historiquement, le diagnostic de cirrhose reposait sur un examen histologique. Plus récemment, des tests non invasifs ont été mis au point et sont recommandés en première intention pour évaluer la fibrose pour les maladies chroniques les plus courantes (hépatites virales chroniques, maladie alcoolique du foie...). En pratique clinique courante, la cirrhose, diagnostiquée à un stade avancé (stade « décompensé », c'est-à-dire au cours d'une complication) s'accompagne souvent d'anomalies caractéristiques pouvant être mises en évidence par l'examen clinique, par des examens biologiques simples et par des examens d'imagerie. En cas de suspicion de cirrhose compensée, des méthodes non invasives peuvent être mises en œuvre en première intention comme le recommande la Haute Autorité de santé (Fibroscan®, FibroTest®, Fibromètre®, Hepascore®).

1. Examen clinique

L'examen clinique peut être normal. Cependant, on observe fréquemment :

- des signes d'insuffisance hépato-cellulaire :
 - angiomes stellaires prédominant à la partie supérieure du thorax,
 - érythrose palmaire,
 - ongles blancs,
 - ictère conjonctival ou cutané,
 - *foetor hepaticus*,
 - troubles de conscience qui débutent par une inversion du rythme nyctéméral et un astérisis,
 - hypogonadisme (atrophie des organes génitaux externes, gynécomastie chez l'homme, spanio- ou aménorrhée) ;
- et des signes d'hypertension portale :
 - ascite,
 - dilatation des veines sous-cutanées abdominales (circulation veineuse collatérale),
 - splénomégalie.

Lorsque le foie est palpable, il est de consistance ferme ou dure avec un bord inférieur irrégulier. En cas d'encéphalopathie, on peut observer un astérisis, une confusion ou, à un stade plus avancé, des troubles de la vigilance.

2. Anomalies biologiques

Les tests hépatiques peuvent être normaux. L'insuffisance hépatique se traduit par :

- une diminution des facteurs de coagulation (taux de prothrombine et facteur V) ;
- une élévation de l'INR ;
- une diminution de l'albumine ;
- une élévation de la bilirubine.

L'hypertension portale s'accompagne d'un hypersplénisme (thrombopénie le plus souvent, leucopénie ou anémie qui sont moins fréquentes).

Chez les malades qui ont une cirrhose secondaire à une consommation excessive d'alcool, on observe une macrocytose (dont la spécificité est limitée au stade de cirrhose) ainsi qu'un bloc β - γ

sur l'électrophorèse des protides (fusion entre les pics correspondant normalement aux β et γ -globulines).

Une importante élévation de la ferritinémie peut être observée (attention, elle ne traduit pas la présence d'une hémochromatose génétique associée). La saturation de la transferrine peut être augmentée, mais traduit la plupart du temps une baisse de synthèse de la transferrine, protéine synthétisée par le foie.

3. Examens d'imagerie et endoscopie

L'échographie est l'examen d'imagerie de première intention.

Elle doit être systématique. Les anomalies échographiques associées à la cirrhose sont une irrégularité des contours du foie, une dysmorphie avec une atrophie de certains secteurs (souvent le lobe droit) et une hypertrophie d'autres secteurs (souvent le lobe gauche), une ascite, une augmentation de la taille de la rate, la présence de voies de dérivation (circulation veineuse collatérale) (fig. 15.5).

Fig.

15.5

Aspect de cirrhose sur un examen tomodensitométrique avec une dysmorphie, des contours bosselés du foie et une ascite.

En cas d'hypertension portale sévère, le flux sanguin peut être inversé dans la veine porte (flux hépatofuge visualisé au Doppler).

L'échographie est l'examen à réaliser en première intention pour dépister le carcinome hépatocellulaire.

La tomodensitométrie et l'IRM sont des examens de seconde intention.

En dehors des examens d'imagerie, la mise en évidence de signes d'hypertension portale par la gastroscopie (varices œsophagiennes) est un argument fort en faveur d'une cirrhose s'il existe une maladie chronique du foie.

4. Examen histologique

L'examen histologique permet d'affirmer l'existence d'une cirrhose (fig. 15.2 cahier quadri, planche 5). Il peut être obtenu à partir d'une biopsie percutanée si :

- le taux de prothrombine est supérieur à 50 % ;
- les plaquettes sont supérieures à $60 \times 10^9/L$;
- s'il n'existe pas d'ascite volumineuse ;
- en l'absence de dilatation des voies biliaires intrahépatiques.

Dans les autres cas, la biopsie doit être réalisée par voie transjugulaire afin de limiter les risques, notamment l'hémorragie.

La biopsie hépatique est utile pour identifier certaines lésions histologiques surajoutées telles que l'hépatite alcoolique ou pour évaluer l'activité (réaction inflammatoire) en cas d'hépatite virale. Elle n'est pas indispensable pour le diagnostic si un faisceau d'arguments convergents obtenus par l'examen clinique, les tests biologiques et l'échographie suggèrent fortement une cirrhose.

5. Alternatives non invasives à la biopsie

Le degré de fibrose hépatique peut être estimé par une combinaison de tests biologiques sanguins (FibroTest®, Fibromètre®, Hepascore®) ou l'élastométrie impulsionnelle (FibroScan®). Les tests sanguins donnent une estimation semi-quantitative du degré de fibrose. L'élastométrie repose sur l'analyse d'une onde d'ultrasons propagée au foie par une sonde comparable à une

sonde d'échographie. Ces deux tests non invasifs sont recommandés par la Haute Autorité de santé pour l'hépatite C mais pas encore pour les autres causes de cirrhose.

D- Diagnostic de la cause de la cirrhose

Les causes les plus habituelles de cirrhose sont énumérées dans le tableau 15.1.

Tableau 15.1
Causes de cirrhose chez l'adulte

Causes de cirrhose	Arguments diagnostiques
Causes fréquentes	
Consommation excessive d'alcool	Antécédents d'alcoolisme, rapport ASAT/ALAT ≥ 2 , hépatite alcoolique en histologie
Hépatite chronique B	Présence de l'Ag HBs
Hépatite chronique C	Présence de l'Ac anti-VHC, présence d'ARN du VHC par PCR dans le sérum
Stéatopathie non alcoolique	Surcharge pondérale, syndrome métabolique, données histologiques
Causes rares	
Hépatite chronique B-delta	Présence de l'Ag HBs et d'ARN du virus D dans le sérum
Cirrhose biliaire primitive	Ac antimitochondries de type M2, données histologiques
Cholangite sclérosante primitive	Cholangite diffuse en imagerie (bili-IRM ou cholangiographie rétrograde), maladie inflammatoire chronique intestinale associée
Cirrhose biliaire secondaire	Antécédent d'obstacle prolongé sur les voies biliaires
Hépatite auto-immune	Présence d'Ac antitissus à un titre élevé, hypergammaglobulinémie, données histologiques
Hémochromatose génétique	Coefficient de saturation de la transferrine > 60 %, hyperferritinémie, mutation homozygote C282Y du gène <i>HFE</i>
Syndrome de Budd-Chiari	Obstruction des veines hépatiques en imagerie, affection prothrombotique
Causes très rares	
Maladie de Wilson	Céruleoplasmine abaissée, anneau de Kayser-Fleischer, cuprurie élevée, tests génétiques
Déficit en α -1 antitrypsine	Taux d' α -1 antitrypsine effondré, anomalies pulmonaires associées

II. Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge

Les complications graves de la cirrhose qui constituent potentiellement une menace vitale et justifient une prise en charge dans un contexte d'urgence sont les hémorragies digestives liées à l'hypertension portale, l'encéphalopathie, l'infection du liquide d'ascite et le syndrome hépato-rénal.

A- Hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes et/ou gastriques

Chez les patients atteints de cirrhose, il existe plusieurs causes de saignement digestif :

- la rupture de varices œsophagiennes (RVO) ;
- les ulcères peptiques gastriques ou duodénaux ;
- la gastropathie d'hypertension portale ;
- la rupture de varices gastriques ou ectopiques.

Les ulcères gastro-duodénaux ne sont pas spécifiques de la cirrhose et sont traités dans un autre chapitre (chapitre 9). La gastropathie d'hypertension portale peut conduire à une anémie chronique mais jamais à une hémorragie aiguë.

1. Diagnostic et appréciation de la gravité

L'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes se manifeste par une hématomèse et/ou un méléna, voire des rectorragies en cas d'hémorragie abondante. L'examen montre une pâleur cutanée et muqueuse.

Il existe une tachycardie (sauf en cas de prise de bêtabloquants).

En cas d'hémorragie massive, il peut exister une hypotension voire un état de choc avec des marbrures.

En l'absence d'extériorisation du saignement, on doit chercher le méléna par un toucher rectal.

La gravité de l'hémorragie est estimée par la baisse de la pression artérielle, la tachycardie, l'augmentation de la fréquence respiratoire et les troubles de la conscience. L'hématocrite mesuré très précocement (lors de la prise en charge au domicile par exemple) peut sous-estimer la gravité de l'hémorragie.

Une gastroscopie doit être pratiquée en urgence, dans les 12 heures, chez un malade conscient, coopérant et stable sur le plan hémodynamique.

2. Prise en charge d'une hémorragie digestive liée à l'hypertension portale

a- Mesures générales

Les malades cirrhotiques qui ont une hémorragie digestive haute doivent être transférés dans une unité de soins intensifs ou de réanimation.

En cas d'hypotension sévère ou de choc, la première étape de la prise en charge consiste à poser une ou deux voies veineuses périphériques de bon calibre puis à effectuer un remplissage vasculaire avec comme objectif d'obtenir une pression artérielle moyenne aux alentours de 65 mmHg. Un remplissage vasculaire excessif augmente la pression portale et favorise les récurrences hémorragiques. On peut utiliser soit des cristalloïdes (sérum salé par exemple) soit des colloïdes. Une transfusion globulaire est justifiée en cas de mauvaise tolérance de l'anémie ou si l'hématocrite est inférieur à 25 % et/ou si le taux d'hémoglobine est inférieur à 7 g/dL. L'objectif de la transfusion est d'obtenir un taux d'hémoglobine à 7 g/dL.

En parallèle, on doit réaliser des examens biologiques incluant une numération-formule sanguine et la détermination du groupe sanguin.

La mise en place d'une sonde naso-gastrique n'est pas systématique. L'alternative à la sonde naso-gastrique est la perfusion d'érythromycine avant la gastroscopie ; l'érythromycine permet en effet d'accélérer rapidement la vidange de l'estomac et d'améliorer les conditions de l'endoscopie. L'érythromycine est contre-indiquée en cas de syndrome du QT long.

La prise en charge doit être celle d'une hémorragie en rapport avec l'hypertension portale. Dans la plupart des cas, l'hémorragie s'est interrompue *spontanément* au moment de la prise en charge. L'objectif est alors de prévenir la récurrence précoce qui, en l'absence de traitement spécifique, est fréquente.

La correction des troubles de l'hémostase par des transfusions de plasma frais congelé ou d'autres produits dérivés du sang n'est pas recommandée.

b- Traitement vaso-actif

Un traitement vaso-actif destiné à réduire la pression portale doit être institué en urgence.

Il repose sur l'administration intraveineuse soit de somatostatine ou d'analogues de la somatostatine (octréotide) soit de dérivés de la vasopressine (terlipressine) :

- somatostatine : bolus de 250 µg suivi d'une perfusion continue de 250 µg/h ;
- octréotide : bolus de 50 µg suivi d'une perfusion continue de 25 µg/h ;
- terlipressine : 1 mg toutes les 4 heures en injection intraveineuse directe.

Ce traitement doit être administré entre 2 et 5 jours. Au-delà, un relais doit être pris par des bêtabloquants au long cours.

La terlipressine expose à un risque de complications liées à une vasoconstriction artérielle périphérique ; elle est contre-indiquée chez les malades ayant une coronaropathie et/ou une artériopathie oblitérante.

c- Antibio prophylaxie

Les épisodes d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes chez les patients cirrhotiques se compliquent fréquemment d'une infection bactérienne. Trente à 50 % des malades atteints de cirrhose présentant une hémorragie digestive haute ont ou vont développer une infection au cours de l'hospitalisation. Les infections bactériennes aggravent le pronostic.

Une antibio prophylaxie systématique réduit significativement la mortalité.

Elle repose sur une quinolone (norfloxacine) ou une céphalosporine de 3^e génération pour 7 jours.

d- Endoscopie

Une endoscopie digestive haute est indispensable (fig. 15.6 cahier quadri, planche 5). L'endoscopie a d'autant plus de chances d'établir le diagnostic qu'elle est réalisée dans de bonnes conditions. Le saignement digestif limite la visibilité. Une préparation reposant soit sur un lavage gastrique soit sur l'administration préalable d'érythromycine (250 mg) par voie intraveineuse 30 à 60 minutes avant l'endoscopie (traitement qui déclenche une vidange accélérée de l'estomac) est nécessaire. L'endoscopie peut être diagnostique (visualisation des varices œsophagiennes, d'une hémorragie active ou d'un clou plaquettaire adhérent à une varice comme témoin d'une hémorragie récente) ou thérapeutique, permettant l'arrêt d'une hémorragie active (*cf. infra*). Si l'hémorragie est contrôlée, elle permet également de réaliser des ligatures endoscopiques des varices, afin de réduire le risque de récurrence.

e- Cas particulier de l'hémorragie active

En l'absence de traitement spécifique, la mortalité liée à l'hémorragie est de 30 à 50 %. Le taux de mortalité a diminué au cours des dernières années en raison d'une amélioration de la prise en charge (15–20 % au cours des dernières années contre 30 % dans les années 1980).

L'hémostase peut être obtenue par un geste endoscopique : ligature élastique de la varice qui saigne activement au niveau œsophagien, ou plus rarement encollage d'une varice gastrique.

En cas d'échec, on peut avoir recours :

- soit à une sonde de tamponnement œsophagien (sonde de Blakemore) ;
- soit à la mise en place en urgence d'un shunt porto-cave intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS = *transjugular intrahepatic portosystemic shunt* = prothèse vasculaire mise en place dans un centre spécialisé). Dans cette situation, la mortalité est élevée.

Plus récemment, il a été suggéré de systématiquement discuter de la pose d'un TIPS dans les 72 heures suivant l'hospitalisation chez les malades les plus sévères, c'est-à-dire les malades avec cirrhose Child-Pugh C ou Child-Pugh B avec saignement actif. En effet, cette thérapeutique permet à la phase aiguë (« TIPS précoce ») d'améliorer le contrôle du saignement et de diminuer la récurrence hémorragique précoce. Elle pourrait aussi améliorer la mortalité.

B- Prise en charge de l'encéphalopathie

L'encéphalopathie hépatique (EH) résulte d'une part de l'insuffisance hépatique et d'autre part des shunts veineux porto-systémiques. Une encéphalopathie sévère peut survenir chez un patient cirrhotique même s'il n'existe pas d'insuffisance hépatique notable.

Les facteurs déclenchants les plus fréquents sont :

- les infections bactériennes ;
- les hémorragies digestives ;
- la prise de médicaments sédatifs ;
- l'insuffisance rénale ;
- l'hyponatrémie profonde ;
- la constipation.

La première étape de la prise en charge consiste à chercher l'un de ces facteurs déclenchants et à le corriger. Cette recherche est indispensable et le diagnostic d'encéphalopathie hépatique spontanée est un diagnostic d'exclusion.

En cas de troubles de la conscience sévères, la prise en charge consiste essentiellement à prévenir l'inhalation du contenu gastrique par la mise en place d'une sonde naso-gastrique et la position demi-assise. Si malgré ces mesures, un encombrement et une hypoxémie sévère apparaissent (ce qui est rare), l'intubation et la ventilation assistée peuvent être nécessaires.

Le lactulose peut être utilisé en traitement curatif de l'encéphalopathie hépatique ou en prévention secondaire. En cas d'échec, un antibiotique non absorbable doit être prescrit (rifaximine) de façon conjointe en prévention secondaire de la récurrence des épisodes d'encéphalopathie.

C- Prise en charge de l'infection du liquide d'ascite

L'infection du liquide d'ascite survient chez 10 à 30 % des malades hospitalisés avec une ascite cirrhotique. Elle peut se manifester par :

- une fièvre ;
- des douleurs abdominales ;
- une diarrhée ;
- une hyperleucocytose ;

- une encéphalopathie.

Au stade initial, l'infection peut être asymptomatique, d'où la nécessité de faire une ponction exploratrice systématique à chaque poussée d'ascite.

Le diagnostic repose sur la ponction exploratrice d'ascite qui montre un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 250/mm³.

L'examen bactériologique direct est positif dans moins de 50 % des cas. Les germes le plus souvent en cause sont des entérobactéries.

La bactériascite est définie par une culture positive avec un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 250/mm³ dans l'ascite. La prise en charge est la même que celle d'une infection du liquide d'ascite. Si elle est méconnue ou non traitée, l'infection du liquide d'ascite risque d'induire une encéphalopathie, une insuffisance rénale ou un sepsis grave avec une hypotension et la mort.

Le traitement repose sur l'administration d'antibiotiques et une perfusion d'albumine dont on a montré qu'elle diminue la mortalité. Les schémas suivants sont recommandés (au choix) :

- céfotaxime, 1 g × 4/j IV ;
- amoxicilline-acide clavulanique, 1 g-0,125 g × 3/j avec un relais oral possible après de 24 heures ;
- ofloxacine, 200 mg × 2/j *per os* ou intraveineux.

La durée du traitement est de 5 à 7 jours. Il est indispensable de vérifier l'efficacité du traitement par une seconde ponction exploratrice à 48 heures. Cette ponction doit montrer une diminution d'au moins 50 % du taux de polynucléaires neutrophiles.

L'albumine doit être administrée à la dose de 1,5 g/kg le premier jour puis 1 g/kg le troisième jour. Ceci améliore la survie et diminue le risque de survenue d'un syndrome hépato-rénal.

Une infection polymicrobienne doit conduire à chercher une perforation digestive.

Afin d'éviter la récurrence à distance d'une première infection, on doit proposer une prévention secondaire de l'infection d'ascite par de la norfloxacine 400 mg/j, pendant un temps indéfini : jusqu'au contrôle de l'ascite, ou jusqu'à la transplantation hépatique si celle-ci a lieu.

La mortalité hospitalière est désormais inférieure à 30 %.

D- Prise en charge du syndrome hépato-rénal

Le syndrome hépato-rénal correspond à une insuffisance rénale d'allure fonctionnelle, apparaissant à un stade avancé de la cirrhose, mais qui n'est pas corrigée par le remplissage vasculaire.

Il s'observe le plus souvent chez des malades qui ont une insuffisance hépatique sévère (taux de prothrombine < 50 %) et une ascite réfractaire.

Il se manifeste par une oligurie, une augmentation rapide de la créatininémie et de l'urée ainsi qu'une natriurèse effondrée.

Le pronostic est mauvais avec une espérance de vie de quelques semaines.

La terlipressine et la noradrénaline sont les seuls traitements pharmacologiques qui ont démontré leur efficacité.

Dans la majorité des cas, l'effet bénéfique de la terlipressine n'est que transitoire.

La transplantation hépatique est le seul traitement durablement efficace.

III. Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

A- Traitement de la cause

Chez les malades qui ont une cirrhose compensée, l'objectif est de maintenir l'état de compensation aussi longtemps que possible. Chez les malades qui ont une cirrhose décompensée, l'objectif est de revenir à une situation durable de cirrhose compensée (objectif qui ne peut pas toujours être atteint).

1. Cirrhose alcoolique et hépatite alcoolique

La première étape de la prise en charge est l'arrêt de l'alcool.

L'hépatite alcoolique aiguë sévère est une complication aiguë survenant le plus souvent sur foie de cirrhose. Cliniquement, elle doit être suspectée devant un ictère d'apparition récente, de moins de 3 mois, avec parfois une fièvre. Sur le plan biologique, il existe une élévation de la bilirubine totale > 50 µmol/L, une chute du TP et un syndrome inflammatoire biologique. La gravité de l'hépatite alcoolique est évaluée par le score de Maddrey :

$$\text{(Temp de Qucik malade - Temps de Quick témoin [en secondes])} \times 4,6 \\ + \text{Bilirubine totale (en } \mu\text{mol/L)} / 17$$

La sévérité est définie par un score de Maddrey > 32. Le score de Maddrey est un score de gravité et non pas un score diagnostique : l'hépatite alcoolique aiguë sévère, lorsqu'elle est suspectée, doit être confirmée par une biopsie hépatique. Celle-ci montrera : des corps de Mallory, un infiltrat à polynucléaires neutrophiles, une nécrose hépatocytaire, une ballonnisation des hépatocytes, et fréquemment de la stéatose. Lorsque l'hépatite alcoolique est prouvée par la biopsie, une corticothérapie (prednisolone, 40 mg/j pendant 4 semaines) est recommandée (après avoir écarté la possibilité d'une infection évolutive) car elle améliore le pronostic.

2. Cirrhose secondaire à une hépatite chronique B

La réplication virale doit être quantifiée par une recherche d'ADN du virus B dans le sérum. Quand l'hépatite B est parvenue au stade de cirrhose, un traitement antiviral doit être proposé même en cas de virémie faible pour limiter le risque de décompensation.

En cas de cirrhose décompensée, l'arrêt de la réplication du virus B par les traitements antiviraux peut s'accompagner d'une régression des complications et du retour au stade de cirrhose compensée.

3. Cirrhose secondaire à une hépatite chronique C

Le traitement antiviral de référence reposait sur l'association d'interféron pégylé et de ribavirine. La tolérance de ces traitements est en générale mauvaise chez les malades atteints de cirrhose ; ils sont strictement contre-indiqués chez les malades Child-Pugh B et C. Depuis 2014, de nouveaux antiviraux directs sont disponibles sur le marché ou en autorisation temporaire d'utilisation : le sofosbuvir, le daclatasvir et le siméprévir. Ils peuvent être prescrits sans être associés à l'interféron. Ils sont très efficaces, très bien tolérés, et doivent être administrés en priorité chez les malades les plus sévères, en l'occurrence atteints de cirrhose. Ces traitements doivent être discutés chez tous les malades atteints de cirrhose virale C.

L'arrêt complet de la consommation d'alcool est indispensable en cas de consommation associée à la maladie virale. L'alcool contribue en effet à l'aggravation des lésions.

4. Autres causes de cirrhose

En cas de stéato-hépatite non alcoolique, des mesures destinées à obtenir un contrôle de la surcharge pondérale, du diabète et de la dyslipidémie sont recommandées.

En cas de cirrhose biliaire primitive, l'administration d'acide ursodésoxycholique permet de ralentir l'évolution. Ce traitement est moins efficace dans la cholangite sclérosante primitive.

En cas d'hépatite auto-immune, l'association de corticoïdes et d'azathioprine est recommandée lorsque la maladie est active (ce dont témoignent l'augmentation des transaminases et l'abondance des infiltrats inflammatoires sur la biopsie hépatique). Au stade de cirrhose, ce traitement a une efficacité limitée.

En cas d'hémochromatose il faut initier une déplétion en fer par des saignées.

En cas de syndrome de Budd-Chiari (obstruction des veines hépatiques) il faut initier un traitement anticoagulant.

En cas de maladie de Wilson (exceptionnelle) : traiter par des chélateurs du cuivre (D-pénicillamine).

B- Traitement de l'ascite et des œdèmes

1. Prise en charge de l'ascite tendue

L'ascite tendue est traitée par une ponction évacuatrice.

Il n'y a pas d'obstacle à l'évacuation complète de l'ascite en une seule séance, mais des mécanismes complexes font que l'évacuation de l'ascite est suivie d'une activation des systèmes antinatriurétiques et d'une dysfonction circulatoire, contribuant à la détérioration de la fonction rénale. Ce dysfonctionnement doit être prévenu par une expansion volémique.

Une expansion volémique par albumine humaine concentrée est recommandée : 20 g pour 3 litres d'ascite évacués, au-delà du 2^e litre.

2. Traitement des poussées d'ascite

Le traitement repose sur le régime désodé et les diurétiques. Un régime désodé peu restrictif (2 à 3 g de sel par jour) doit être préféré à un régime plus restrictif qui risque d'être mal suivi et de conduire à une restriction alimentaire.

Les diurétiques peuvent être associés d'emblée. On débute généralement par la spironolactone, 75 mg/j. On peut augmenter la dose jusqu'à 400 mg/j en fonction de la réponse, mesurée par la perte de poids et la natriurèse. En l'absence de réponse suffisante avec la spironolactone, on peut associer du furosémide en débutant à la posologie de 40 mg/j. La dose de furosémide peut être augmentée. Il est recommandé de ne pas dépasser 160 mg/j.

Les principaux effets secondaires des diurétiques sont l'hyperkaliémie (spironolactone), l'hypokaliémie (furosémide), l'hyponatrémie, la gynécomastie (spironolactone) et l'insuffisance rénale fonctionnelle en cas de déplétion excessive.

La restriction hydrique est proscrite car elle ne favorise pas le contrôle de l'ascite et, en revanche, majore le risque d'insuffisance rénale fonctionnelle. L'hyponatrémie est fréquente en cas d'ascite. Elle est bien tolérée jusqu'à 125 mmol/L environ. En dessous de cette valeur ou en cas de mauvaise tolérance clinique, les doses de diurétiques doivent être réduites. En l'absence de traitement spécifique, la mortalité liée à l'hémorragie est de 30 à 50 %. Le taux de mortalité a diminué au cours des dernières années en raison d'une amélioration de la prise en charge (15-20 % au cours des dernières années contre 30 % dans les années 1980).

Lorsque l'ascite est contrôlée, les doses de diurétiques peuvent être progressivement diminuées jusqu'à un arrêt complet. Le régime désodé doit être maintenu. La reprise des diurétiques n'est justifiée que si l'ascite réapparaît.

L'efficacité du traitement de l'ascite est jugée par la diminution du périmètre abdominal, la diminution de la gêne fonctionnelle, la perte de poids, la diurèse et la natriurèse.

L'institution de diurétiques impose une surveillance régulière du ionogramme sanguin dans le but de rechercher une hyponatrémie sévère, une augmentation de la créatininémie, une hyperkaliémie ou une hypokaliémie. Un ionogramme sanguin doit être réalisé au moins toutes les 2 semaines après l'initiation du traitement. Lorsque le traitement est équilibré, la surveillance peut être espacée.

Le traitement des œdèmes est le même que celui de l'ascite. L'évolution des œdèmes est parallèle à celle de l'ascite.

3. Traitement de l'ascite réfractaire

L'ascite réfractaire est définie par une ascite qui persiste ou récidive malgré un traitement médical optimal.

L'impossibilité de conduire un traitement optimal en raison d'effets secondaires aboutit également au diagnostic d'ascite réfractaire.

L'ascite réfractaire témoigne généralement d'une insuffisance hépatique sévère. L'apparition d'une ascite réfractaire correspond à une diminution significative de l'espérance de vie (de l'ordre de 40–60 % à 1 an).

Les différentes options thérapeutiques sont :

- les ponctions évacuatrices itératives suivies d'une expansion volumique par albumine ;
- le shunt porto-cave intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS) qui permet de contrôler l'ascite dans 50–70 % des cas environ mais n'apporte pas de bénéfice en termes de survie par rapport aux ponctions évacuatrices ;
- la transplantation hépatique.

4. Hernie ombilicale

La hernie ombilicale est une des complications fréquentes de l'ascite réfractaire. Les risques principaux sont l'étranglement herniaire et la rupture.

Ils constituent une indication chirurgicale malgré le risque élevé de mortalité.

C- Encéphalopathie chronique

L'encéphalopathie chronique est une complication rare de la cirrhose. Elle survient préférentiellement chez les malades qui ont développé de volumineuses dérivations porto-systémiques spontanées, qui ont reçu un TIPS ou qui ont une insuffisance rénale chronique concomitante.

L'administration de laxatifs osmotiques ou d'antibiotiques non absorbables type rifaximine peut conduire à une amélioration partielle.

La transplantation hépatique est le seul traitement radical.

D- Prise en charge des comorbidités

Les comorbidités sont fréquentes chez les patients cirrhotiques. Elles peuvent être liées aux conséquences de la consommation excessive d'alcool, au tabagisme, à la surcharge pondérale voire à une toxicomanie active ou passée.

Chez les malades qui ont une cirrhose alcoolique et/ou qui ont eu un tabagisme, il est recommandé de réaliser un bilan détaillé ORL, stomatologique et œsophagien afin de chercher des lésions prénéoplasiques ou néoplasiques. Un bilan cardio-vasculaire doit également être

réalisé chez les malades tabagiques. Le cas échéant, la prise en charge d'un diabète doit être optimisée.

E- Orientation vers la transplantation

La transplantation hépatique reste le seul traitement radical et durable en cas de cirrhose décompensée et sans possibilité d'amélioration des fonctions hépatiques par un traitement spécifique. La transplantation apporte de bons résultats en termes de survie et de qualité de vie.

Les principales complications qui doivent conduire à envisager une transplantation sont :

- une insuffisance hépatique sévère avec une diminution du taux de prothrombine au-dessous de 50 % (ou une élévation de l'INR au-dessus de 1,7) ;
- un ictère ;
- une ascite réfractaire ;
- une infection du liquide d'ascite ;
- des épisodes répétés d'encéphalopathie ou une encéphalopathie chronique ;
- des épisodes répétés d'hémorragie digestive malgré un traitement adapté ;
- un carcinome hépato-cellulaire.

Chez les malades qui ont une cirrhose alcoolique, la transplantation n'est en principe envisagée qu'après plusieurs mois d'arrêt complet de l'alcool (afin de s'assurer que l'insuffisance hépatique ne s'améliore pas spontanément).

En cas de cirrhose virale B, un traitement antiviral est un préalable indispensable.

Les principales contre-indications à la transplantation sont l'âge avancé (au-delà de 65–70 ans), une affection extrahépatique grave, non traitable et qui constitue un risque opératoire notable, un antécédent récent de cancer autre qu'hépatique, des troubles psychologiques ou psychiatriques qui compromettraient le suivi. En cas de contre-indication à la transplantation, et lorsque l'état du patient se dégrade, il faut prévoir un accompagnement psychologique pour le patient et sa famille, et la mise en place de soins palliatifs afin d'éviter toute souffrance inutile.

IV. Décrire les principes de la prise en charge au long cours

Indépendamment du traitement de la maladie causale, la prise en charge au long cours des patients cirrhotiques a comme principaux objectifs :

- de prévenir les hémorragies digestives en rapport avec l'hypertension portale ou leur récurrence ;
- de contrôler l'ascite et les œdèmes ;
- de prévenir l'infection du liquide d'ascite chez les malades à risque ;
- de prévenir les épisodes d'encéphalopathie ;
- de réaliser un dépistage systématique du carcinome hépato-cellulaire.

A- Hypertension portale : prévention des hémorragies digestives

1. Prévention primaire

Une endoscopie digestive haute doit systématiquement être réalisée lors de la prise en charge initiale des cirrhotiques.

Les principaux facteurs prédictifs d'une hémorragie par rupture de varices œsophagiennes sont :

- la taille des varices ;
- la présence de signes rouges ;
- la sévérité de l'insuffisance hépatique.

Une simple surveillance peut être proposée aux malades qui n'ont pas de varices œsophagiennes ou qui ont des varices œsophagiennes de grade I. L'endoscopie doit être répétée :

- après 3 ans chez les malades qui initialement n'avaient pas de varices ;
- après 1 an chez les malades qui ont des varices œsophagiennes de grade I (de petite taille).

Chez les malades qui ont des varices œsophagiennes de grade II ou III (ne s'effaçant pas à l'insufflation ou confluentes, respectivement), un traitement préventif des hémorragies digestives est justifié. En première intention, il repose sur l'administration de bêtabloquants non cardio-sélectifs (propranolol, 80 à 160 mg/j ou nadolol, 80 mg/j). L'objectif est d'obtenir une réduction de 25 % de la fréquence cardiaque ou une diminution de la fréquence cardiaque au-dessous de 55 battements/min.

Le traitement de seconde intention est l'éradication endoscopique des varices par des ligatures élastiques. L'efficacité est comparable à celle des bêtabloquants. Toutefois, ce traitement est plus complexe et plus contraignant. Les ligatures élastiques peuvent être utilisées chez les malades qui ont une mauvaise observance aux bêtabloquants ou bien en cas de signes rouges au niveau des varices.

2. Prévention des récurrences chez les malades qui ont déjà eu une hémorragie (prévention secondaire)

Les bêtabloquants doivent être introduits pour prévenir les récurrences chez tous les malades, en l'absence de contre-indication. Leur efficacité dans cette indication est démontrée. Ils sont associés aux ligatures de varices œsophagiennes itératives toutes les 2 à 3 semaines.

Lorsque les varices ont été éradiquées, des examens endoscopiques de contrôle doivent être réalisés (tous les 6 mois à 1 an) car les varices ont tendance à se reconstituer.

Chez les malades les plus sévères (Child-Pugh C ou Child-Pugh B avec saignement actif à l'endoscopie), lorsque l'hémorragie est traitée efficacement par le traitement classique, un TIPS peut être posé de façon précoce avant 72 heures en prophylaxie secondaire de la récurrence hémorragique (*cf.* chapitre 32).

Chez des malades bénéficiant déjà d'une double prophylaxie bien menée et qui présentent un nouvel épisode de rupture de varices œsophagiennes, un TIPS doit être mis en place.

B- Contrôle de l'ascite

Chez les patients qui ont eu au moins une poussée d'ascite, il est recommandé de maintenir un régime pauvre en sodium.

Lorsque l'ascite a été contrôlée, il est préférable d'arrêter les diurétiques.

Chez certains malades, l'ascite ne réapparaît pas à l'arrêt des diurétiques.

Si l'ascite réapparaît, l'objectif est de déterminer la dose minimale de diurétiques qui permet son contrôle. Un traitement diurétique au long cours nécessite une surveillance régulière de la natrémie, de la kaliémie et de la créatininémie (toutes les 2 à 4 semaines).

Les malades qui ont une concentration de protéines inférieure à 10 g/L dans l'ascite ont un risque significativement plus élevé de développer une infection du liquide d'ascite. L'intérêt d'une

antibioprophylaxie (norfloxacine 400 mg/j) systématique au long cours dans cette population est discuté.

C- Prévention de l'encéphalopathie

Le traitement de l'encéphalopathie est essentiellement préventif.

Les malades doivent être informés du risque d'encéphalopathie après la prise de médicaments sédatifs qui sont contre-indiqués (anxiolytiques et hypnotiques en particulier). Le régime pauvre en protides doit être évité en raison de son inefficacité et du risque de favoriser une dénutrition.

D- Dépistage du carcinome hépato-cellulaire

L'incidence annuelle du carcinome hépato-cellulaire (CHC) au cours de la cirrhose est de l'ordre de 1 à 5 %.

Le dépistage repose sur :

- l'échographie hépatique ;
- le dosage de l'alphafoetoprotéine (AFP), répété au moins tous les 6 mois. L'utilité du dosage de l'AFP est actuellement remise en question (*cf.* chapitre 28).

La suspicion de carcinome hépato-cellulaire repose sur les éléments suivants : apparition d'un nodule sur foie de cirrhose ; nodule hétérogène avec alternance de plages hypoéchogènes et hyperéchogènes. En cas de doute, l'échographie doit donc être complétée par un examen avec injection de produit de contraste : tomodensitométrie avec injection d'iode (fig. 15.7) et/ou une IRM avec injection de gadolinium. Les caractéristiques du CHC en imagerie sont son aspect hypervasculaire au temps artériel et hypovasculaire au temps veineux (portal) par rapport au parenchyme hépatique adjacent.

Fig.
15.7

Carcinome hépato-cellulaire en tomodensitométrie (flèche) caractérisé par une prise de contraste au temps artériel.

Lorsque le comportement du ou des nodules en imagerie n'est pas caractéristique, une biopsie écho-guidée peut être nécessaire (*cf.* chapitre 28).

Une concentration d'AFP supérieure à 500 ng/mL est presque spécifique du CHC chez les sujets cirrhotiques. Il est rare que des patients aient une élévation de l'AFP supérieure à 500 ng/mL en l'absence de nodule visible en échographie.

E- Utilisation de scores pronostiques

Deux scores sont couramment utilisés pour évaluer le pronostic au cours de l'évolution de la cirrhose : le score de Child-Pugh et le score MELD, d'introduction plus récente.

Score de Child-Pugh

Le score de Child-Pugh est résumé dans le tableau 15.2.

Tableau 15.2
Score de Child-Pugh

	Cotation		
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Abondante
Bilirubine (µmol/L)	< 35	35–50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28–35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40–50	< 40

Le score de Child-Pugh correspond à la somme des points pour tous les items. La classe A correspond aux malades dont le score est de 5 ou 6. La classe B correspond aux malades dont le score est compris entre 7 et 9. La classe C correspond aux malades dont le score est compris entre 10 et 15.

Score MELD

Les 3 variables prises en compte pour le calcul du score MELD sont la bilirubine, l'INR et la créatininémie (encadré 15.1 Encadré 15.1 Score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*))

Le score MELD est un moyen d'évaluer la gravité d'une maladie chronique du foie. Il est calculé selon la formule suivante (des sites en ligne permettent le calcul des logarithmes) :

$$\text{MELD} = (3,8 \times \ln [\text{bilirubine mg/dL}]) + (11,2 \times \ln [\text{INR}]) + (9,6 \times \ln [\text{créatinine mg/dL}]) + 6,43$$

Dans ce calcul :

- toute valeur inférieure à 1 reçoit la valeur 1 (c'est-à-dire si la bilirubine est à 0,8, une valeur de 1,0 est utilisée) ;
- si le patient a été dialysé à deux reprises au cours des 7 derniers jours, la valeur de la créatinine sérique doit être donnée à 4,0 mg/dL.

À l'inverse du score de Child-Pugh, le score MELD est un score continu variant de 6 à 40 points. L'avantage de la transplantation hépatique n'est démontré que chez les malades dont le score excède 15 (sauf en cas de carcinome hépato-cellulaire).

POINTS CLEFS

- Bien que la cirrhose corresponde à une définition histologique, le diagnostic de cirrhose peut raisonnablement être posé sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, complétés par des données échographiques, et par des tests non invasifs de fibrose sans avoir recours à une biopsie.
- L'association de signes d'hypertension portale et d'insuffisance hépatique permet de porter le diagnostic de cirrhose dans la grande majorité des cas.

- La normalité des tests hépatiques n'exclut pas l'existence d'une cirrhose.
- En cas d'hémorragie digestive liée à l'hypertension portale il faut : corriger l'hypovolémie et maintenir une pression artérielle moyenne aux alentours de 65 mmHg, préparer l'estomac à la fibroscopie haute ; transfuser des concentrés érythrocytaires si l'hématocrite est < 25 % et/ou le taux d'hémoglobine est < 7 g/dL ; débuter un traitement vaso-actif par des dérivés de la somatostatine ou des dérivés de la vasopressine ; débuter une antibioprofylaxie.
- Les facteurs déclenchants les plus fréquents de l'encéphalopathie hépatique sont : les infections bactériennes, les hémorragies digestives, la prise de médicaments sédatifs, l'insuffisance rénale, l'hyponatrémie profonde.
- Devant une poussée d'ascite, il faut : ponctionner l'ascite avec examen cyto bactériologique, instaurer un régime désodé (2 à 3 g de sel par jour) en association à des diurétiques.
- Après ponction d'ascite évacuatrice, réaliser une expansion volémique par albumine concentrée.
- Le diagnostic d'infection du liquide d'ascite repose sur la ponction exploratrice d'ascite qui montre un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 250/mm³. La culture n'est pas toujours positive.
- En cas d'ascite infectée il faut : démarrer en urgence une antibiothérapie par bêta-lactamines ou quinolones ; une perfusion systématique d'albumine (1,5 g/kg à J1 puis 1 g/kg à J3) ; faire une ponction exploratrice de contrôle à 48 heures. Si le traitement est efficace, le taux de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite doit avoir diminué de 50 % au moins.
- En cas d'ascite réfractaire, les différentes alternatives sont : les ponctions itératives associées à une expansion volémique, le TIPS, la transplantation hépatique.