



République algérienne démocratique et populaire

Ministère de l'enseignement supérieur

Et de la recherche scientifique

Université aboubakr-belkaid-tlemcen

Faculté de médecine

Département de médecine

THÈME

HÉPATOPATHIES POST

VIRALE B ET C

AU STADE DE CIRRHOSE

Représenté par :

M.HABAB OUSSAMA

M.ZAIDI HICHAM

M.ATMANI AISSAM

Encadré par :

DR :BELKHATIR AMAL

CHU DE TLEMCCEN

SERVICE D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2014/2015

DEDICACES

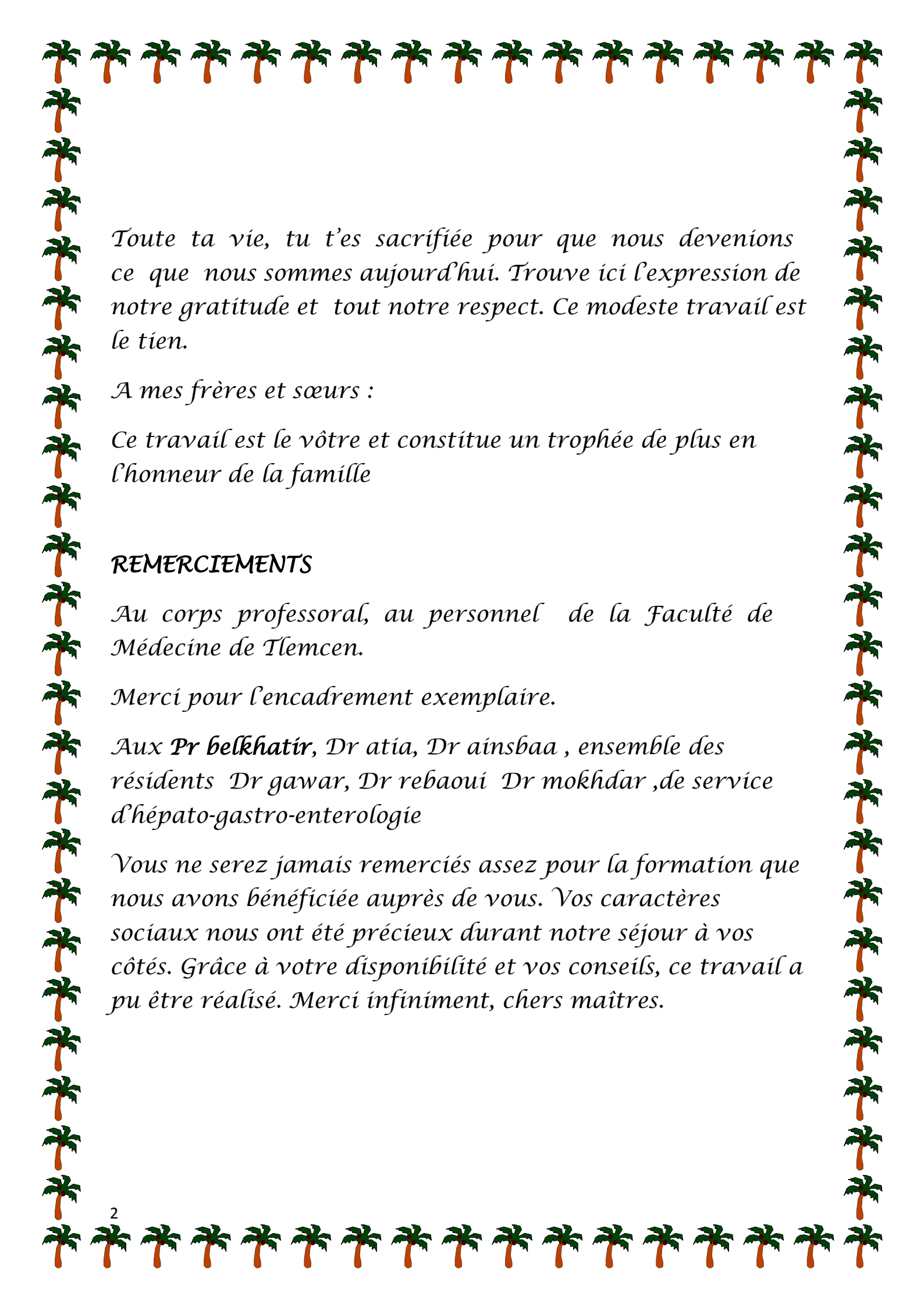
Au nom d'ALLAH le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux

- a. • Louange à ALLAH, Seigneur de l'Univers.*
- Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux,*
- Maître du Jour de la Rétribution.*
- C'est Toi « Seul » que nous adorons, et c'est Toi « Seul » dont nous implorons secours.*
- Guide nous dans le droit chemin,*
- Le chemin de ceux que tu as comblé de faveurs, non pas de ceux qui ont encouru ta colère, ni des égarés.*

A mon père :

Nous avons voulu que ce travail se fasse en ta présence, mais le dernier mot est revenu au Tout Puissant. Toi qui as tout œuvré pour notre réussite. Ton courage, ta sagesse et ta générosité font de toi un père exemplaire. Nous sommes fiers d'avoir un père comme toi. Que ce travail soit le témoignage de notre indéfectible affection.

A ma mère :



Toute ta vie, tu t'es sacrifiée pour que nous devenions ce que nous sommes aujourd'hui. Trouve ici l'expression de notre gratitude et tout notre respect. Ce modeste travail est le tien.

A mes frères et sœurs :

Ce travail est le vôtre et constitue un trophée de plus en l'honneur de la famille

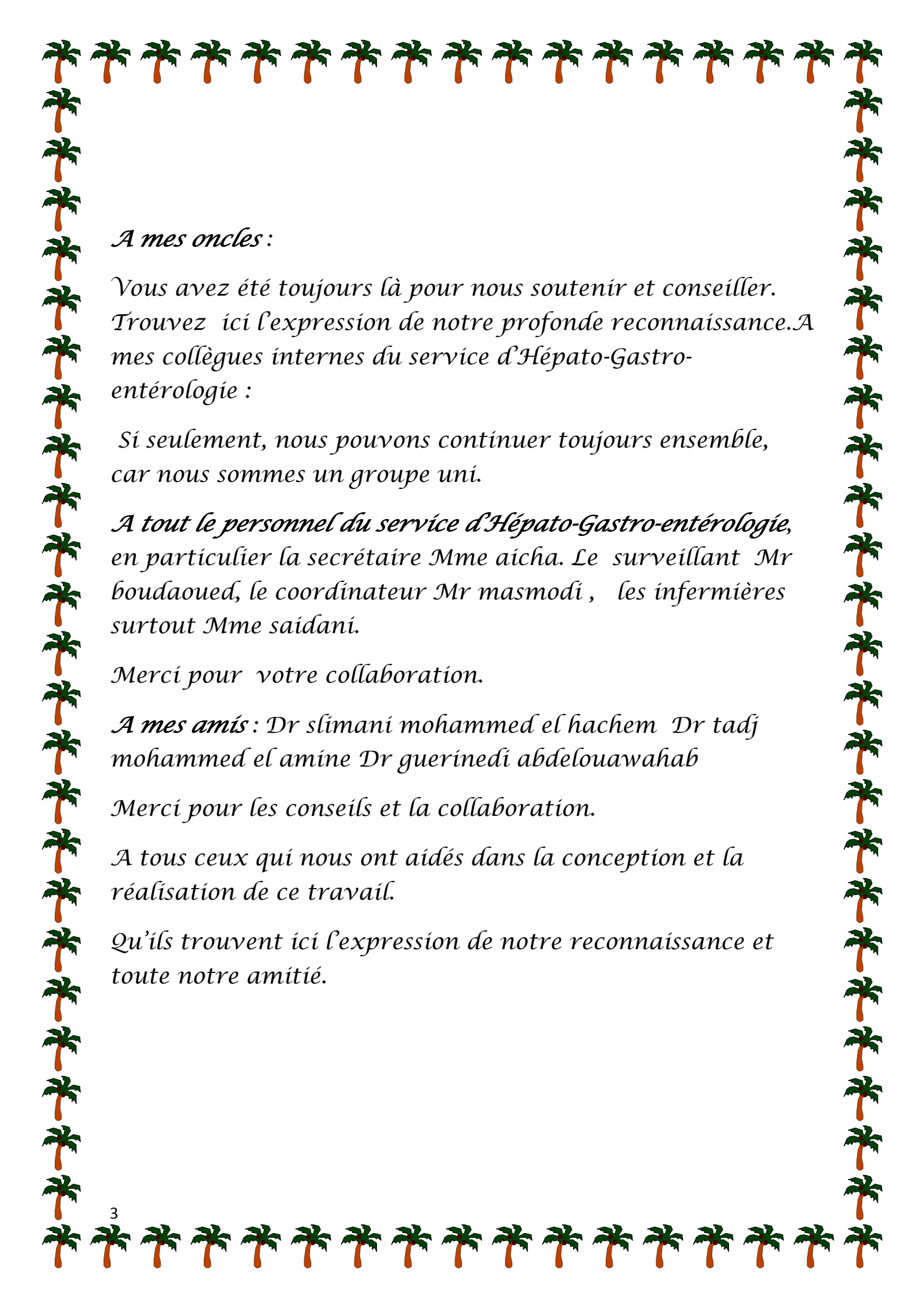
REMERCIEMENTS

Au corps professoral, au personnel de la Faculté de Médecine de Tlemcen.

Merci pour l'encadrement exemplaire.

Aux Pr belkhatir, Dr atia, Dr ainsbaa , ensemble des résidents Dr gawar, Dr rebaoui Dr mokhdar ,de service d'hépatogastro-entérologie

Vous ne serez jamais remerciés assez pour la formation que nous avons bénéficiée auprès de vous. Vos caractères sociaux nous ont été précieux durant notre séjour à vos côtés. Grâce à votre disponibilité et vos conseils, ce travail a pu être réalisé. Merci infiniment, chers maîtres.



A mes oncles :

Vous avez été toujours là pour nous soutenir et conseiller. Trouvez ici l'expression de notre profonde reconnaissance. A mes collègues internes du service d'Hépatogastro-entérologie :

Si seulement, nous pouvons continuer toujours ensemble, car nous sommes un groupe uni.

A tout le personnel du service d'Hépatogastro-entérologie, en particulier la secrétaire Mme aïcha. Le surveillant Mr boudaoued, le coordinateur Mr masmodi , les infirmières surtout Mme saïdani.

Merci pour votre collaboration.

A mes amis : Dr slïmani mohammed el hachem Dr tadj mohammed el amine Dr guerinedi abdelouawahab

Merci pour les conseils et la collaboration.

A tous ceux qui nous ont aidés dans la conception et la réalisation de ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre reconnaissance et toute notre amitié.

A decorative border of palm trees surrounds the text. The border consists of a top row of 18 palm trees, a bottom row of 18 palm trees, and two vertical columns of 18 palm trees each on the left and right sides.

Cher Maître Dr BELKHATIR

Vous avez Fournit un grand effort pour la réalisation de ce travail. Nous avons été séduits par votre Simplicité, votre gentillesse, votre grande amabilité et vos qualités scientifiques.

Recevez à travers ce travail l'expression de notre gratitude et respect.



SOMMAIRE

A :partie théorique :

<u>I- INTRODUCTION</u>	12
I.1. –OBJECTIFS	
I.2. –EPIDEMIOLOGIE	14
<u>II- GENERALITES</u>	17
<u>II. RAPPEL ANATOMIQUE</u>	
II.1. Anatomie descriptive.	
II.1.1. Situation.	
II.1.2. Couleur et consistance.	
II.1.3. Poids et dimensions.	
II.1.4. Configuration externe et rapports	
II.1.5. Moyens de fixité	
II.1.6. Vaisseaux et nerfs.	
II.2. Anatomie fonctionnelle	22
II.2.1. Systématisation fonctionnelle vasculaire .	
II.2.2. Segmentation hépatique.	
II.3- Histologie du foie	23
II.3.1. Organisation morphologique générale.	
II.3.2. Unité morphi fonctionnelle du foie: les différents concepts.	
II.3.3. Etude analytique des éléments structuraux du lobule hépatique.	
II.3.3.1.. Les hépatocytes .	

II.3.3.1.. Les sinusoides .	
<i>II.4. Définition et anatomie pathologie</i>	24
<i>II .5.-Physiopathologie de la fibrose hépatique et ses conséquences</i>	26
<i>II.6.Histiophysiologie de la fonction hépatique</i>	32
<u>III - Diagnostic positif :</u>	34
<u>1-examen clinique :</u>	
<u>2-examens biologique :</u>	37
<u>3-examens morphologiques :</u>	38
3.1. Place de l'imagerie dans le diagnostic des hépatopathies diffuses	39
3.2. PBH	43
3.3. FOBROSCAN	45
<u>04- Diagnostic étiologique</u>	46.
<u>05-Évaluation de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatites B et C</u>	48
<u>06- Diagnostic différentiel</u>	49
<u>7- Evolution et pronostic</u>	52
<u>8-La cardiomyopathie cirrhotique</u>	53
<u>9-Carcinome hépatocellulaire :</u>	61
9.1. Circonstance de découverte	
9.2. Signes cliniques	62
9.3. Signes biologiques	63
9.4 Élémentsdiagnostiques .	
9.5. Autre forme	64
9.6. Évolution	
<u>10- Cirrhose de l'HVC : le diabète, facteur d'aggravation</u>	65

<u>11- Complications</u>	65
<u>12- Traitement</u>	72
<u>13-Surveillance</u>	80

B/partie pratique :

IV. METHODOLOGIE.....	85
V- RESULTAS.....	87

1- : LISTE DES TABLEAUX /FIGURES :

-les hépatopathies virale au stade de cirrhose.....	figure1/ tableau 1(page : 88)
-répartition des cirrhoses selon le type.....	figure2/ .Tableau 2(page : 89)
-répartition des cirrhoses poste virale C selon le sexe.....	figure3/ tableau 3(page : 90)
--répartition des cirrhoses poste virale B selon le sexe	figure3/ Tableau 4(page : 91)
-répartition des cirrhoses poste virale B et C selon le sexe	figure3/ tableau5 (page : 91)
-repartirions des cirrhoses selon l'Age	figure4 (Page : 91)
-répartition des cirrhoses selon les communes	figure5/ tableau 6(page : 92)
-répartition des cirrhotique selon les années	figure6/.tableau 7(page : 93)
-Répartition des cirrhoses selon les portes d'entrées de l'hépatite virale.....	fugure7/ tableau 8(page :95)

-répartitions des cirrhoses selon le motif de consultation.....figure8

Tableau 8 (Page : 95)

-répartition des cirrhoses selon l'évolution.....figure9/
(page : 97)

VI.COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....98

VII- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS100

- REFERENCES

A decorative border of palm trees surrounds the page. The border consists of a top row of 15 palm trees, a bottom row of 15 palm trees, and two vertical columns of 15 palm trees each on the left and right sides.

LES CIRRHOSE POST

VIRALE B ET C

A decorative border of palm trees surrounds the page. The border consists of a top row of 15 palm trees, a bottom row of 15 palm trees, and two vertical columns of 15 palm trees each on the left and right sides. The palm trees are stylized with green fronds and brown trunks.

PARTIE THEORIQUE

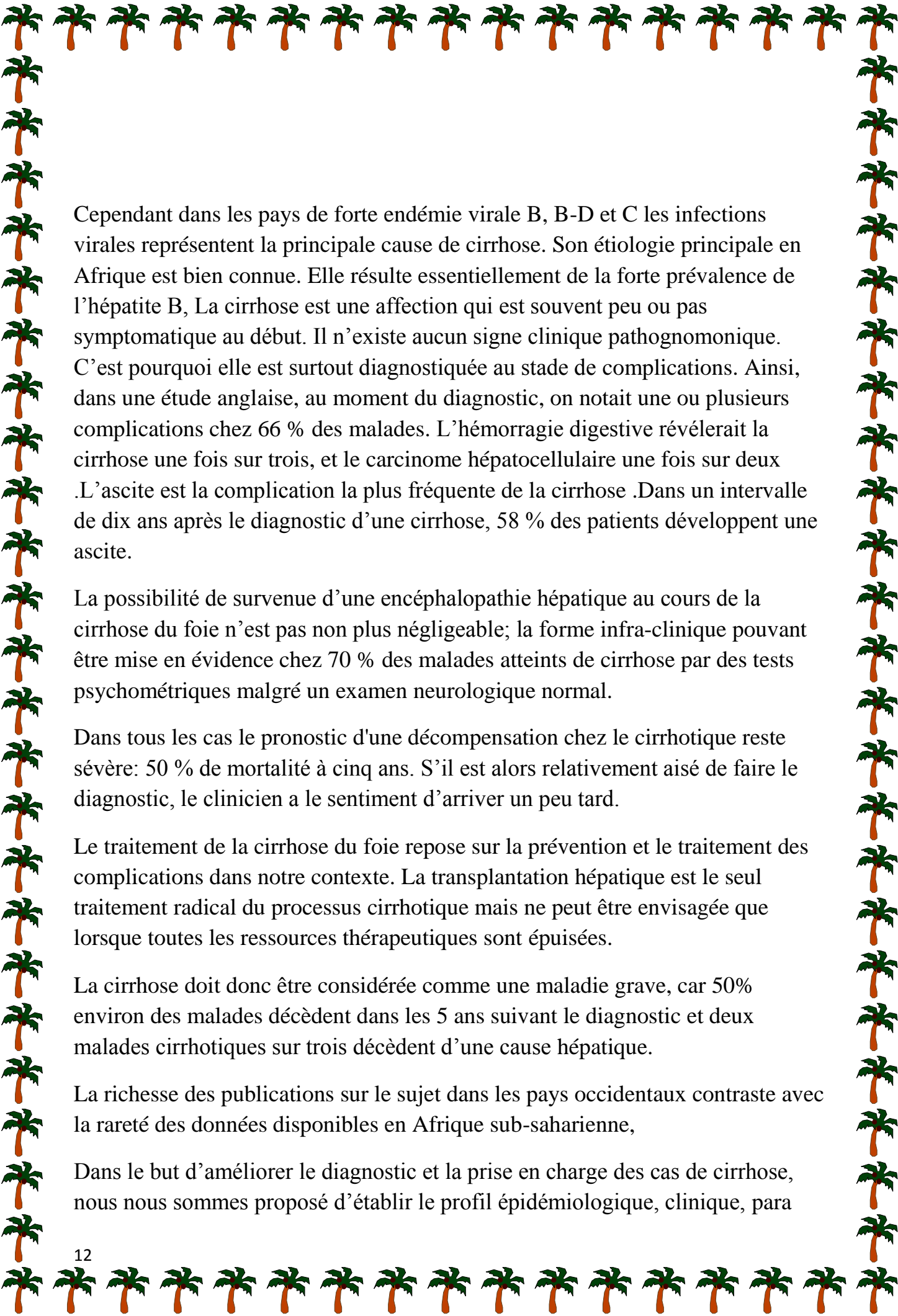


I. INTRODUCTION :

- Le terme de cirrhose a été utilisé pour la première fois en 1818 par LAENNEC pour définir une lésion atrophique de la glande hépatique .Mais plus tard elle sera définie comme un processus diffus caractérisé par une fibrose mutilante disséminée et une altération de l'architecture normale du foie dans des nodules ayant une structure anormale. C'est le stade terminal des grandes variétés des maladies chroniques actives du foie. La conséquence mécanique la plus évidente de cette maladie fibrosante est l'hypertension portale et la constitution en une dizaine d'années d'un shunt porto systémique. On dit que la cirrhose est décompensée quand survient une complication liée à cette évolution hépatique: ascite, rupture de varice œsophagienne, carcinome hépatocellulaire et encéphalopathie hépatique (EH) en sont les plus fréquentes.

La cirrhose pose par sa fréquence un véritable problème de santé publique dans le monde, particulièrement en Afrique. En effet, elle est l'une des principales causes de décès par maladie et des milliers de personnes en meurent chaque année .Cependant la prévalence de la cirrhose dans la population n'est pas exactement connue. On estime qu'une cirrhose sur trois demeure méconnues. Cela est dû au fait que beaucoup de cas sont cliniquement latents. Dans une étude de la population générale danoise, au moment du décès, on notait 4,5 % de cirrhoses, mais 3 % étaient connues, et 1,5 % étaient méconnues, dont 0,4 % symptomatiques

L'alcoolisme chronique est l'une des principales causes de cirrhose du foie dans la plupart des pays. En Europe il représente l'étiologie la plus fréquente avec une estimation approximative de 3000 cas par million d'habitants en France. Près de 15 % des personnes qui consomment beaucoup d'alcool depuis plus de dix ans sont sujettes à une cirrhose du foie.



Cependant dans les pays de forte endémie virale B, B-D et C les infections virales représentent la principale cause de cirrhose. Son étiologie principale en Afrique est bien connue. Elle résulte essentiellement de la forte prévalence de l'hépatite B, La cirrhose est une affection qui est souvent peu ou pas symptomatique au début. Il n'existe aucun signe clinique pathognomonique. C'est pourquoi elle est surtout diagnostiquée au stade de complications. Ainsi, dans une étude anglaise, au moment du diagnostic, on notait une ou plusieurs complications chez 66 % des malades. L'hémorragie digestive révélerait la cirrhose une fois sur trois, et le carcinome hépatocellulaire une fois sur deux .L'ascite est la complication la plus fréquente de la cirrhose .Dans un intervalle de dix ans après le diagnostic d'une cirrhose, 58 % des patients développent une ascite.

La possibilité de survenue d'une encéphalopathie hépatique au cours de la cirrhose du foie n'est pas non plus négligeable; la forme infra-clinique pouvant être mise en évidence chez 70 % des malades atteints de cirrhose par des tests psychométriques malgré un examen neurologique normal.

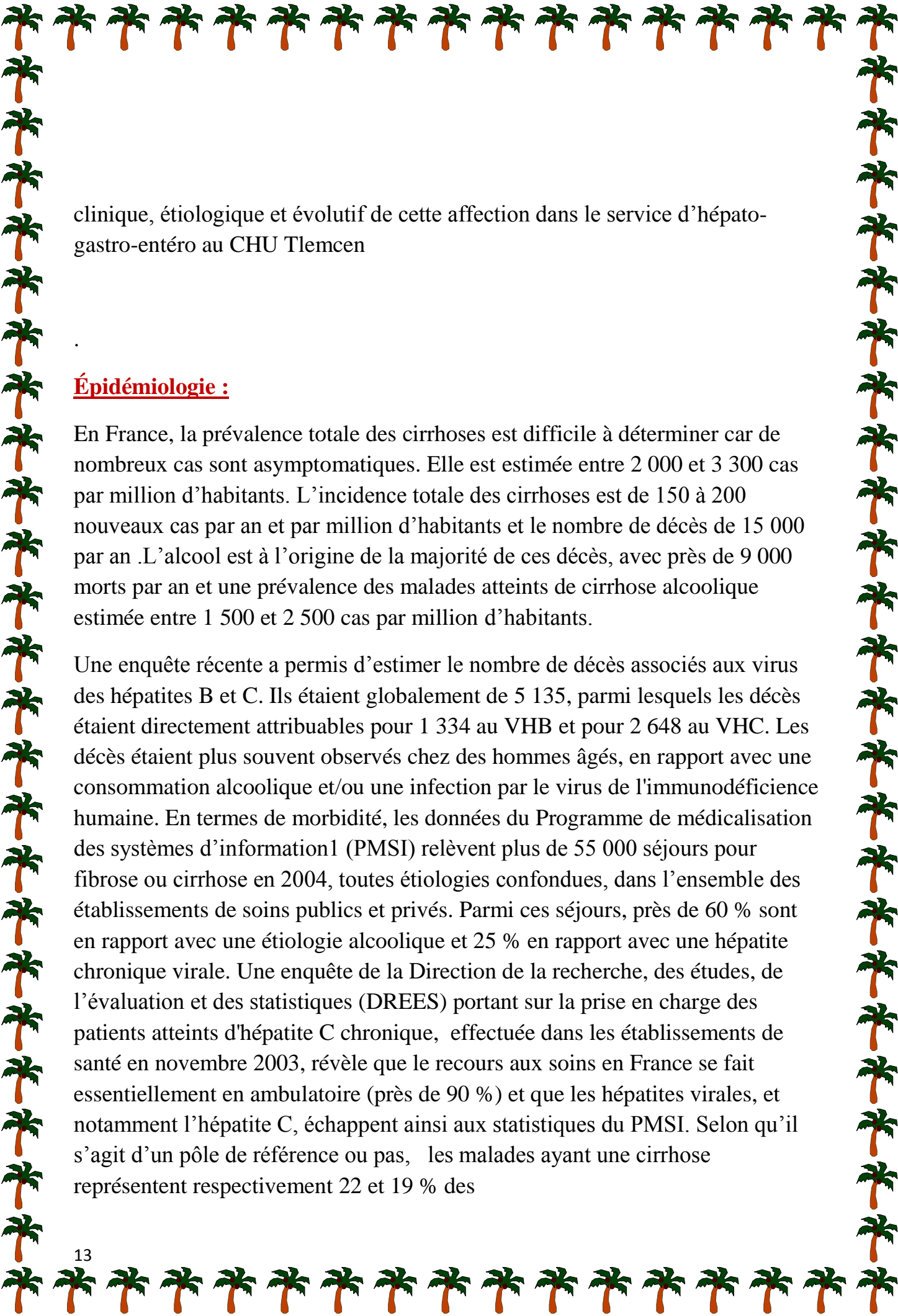
Dans tous les cas le pronostic d'une décompensation chez le cirrhotique reste sévère: 50 % de mortalité à cinq ans. S'il est alors relativement aisé de faire le diagnostic, le clinicien a le sentiment d'arriver un peu tard.

Le traitement de la cirrhose du foie repose sur la prévention et le traitement des complications dans notre contexte. La transplantation hépatique est le seul traitement radical du processus cirrhotique mais ne peut être envisagée que lorsque toutes les ressources thérapeutiques sont épuisées.

La cirrhose doit donc être considérée comme une maladie grave, car 50% environ des malades décèdent dans les 5 ans suivant le diagnostic et deux malades cirrhotiques sur trois décèdent d'une cause hépatique.

La richesse des publications sur le sujet dans les pays occidentaux contraste avec la rareté des données disponibles en Afrique sub-saharienne,

Dans le but d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des cas de cirrhose, nous nous sommes proposé d'établir le profil épidémiologique, clinique, para

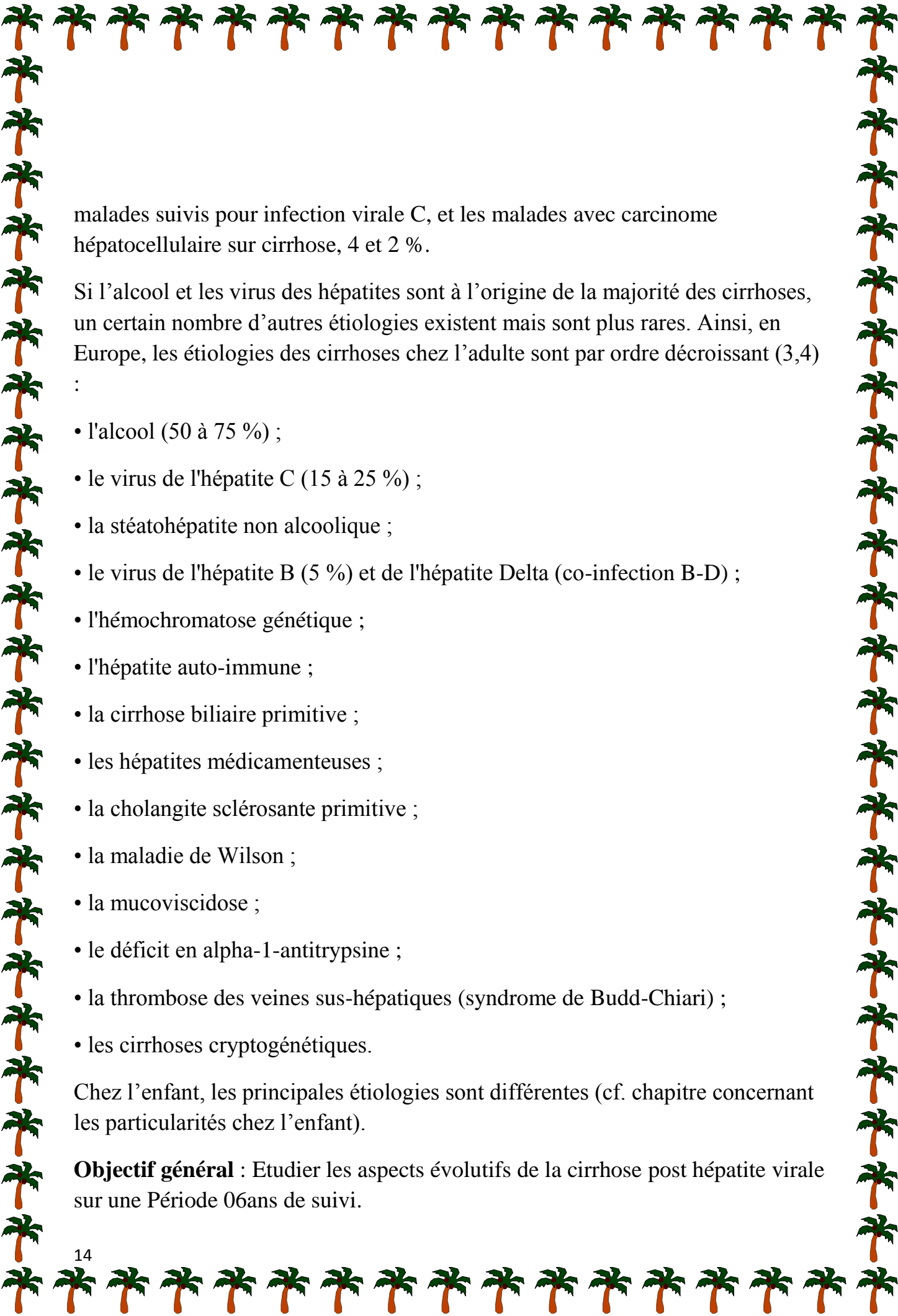


clinique, étiologique et évolutif de cette affection dans le service d'hépatogastro-entéro au CHU Tlemcen

Épidémiologie :

En France, la prévalence totale des cirrhoses est difficile à déterminer car de nombreux cas sont asymptomatiques. Elle est estimée entre 2 000 et 3 300 cas par million d'habitants. L'incidence totale des cirrhoses est de 150 à 200 nouveaux cas par an et par million d'habitants et le nombre de décès de 15 000 par an .L'alcool est à l'origine de la majorité de ces décès, avec près de 9 000 morts par an et une prévalence des malades atteints de cirrhose alcoolique estimée entre 1 500 et 2 500 cas par million d'habitants.

Une enquête récente a permis d'estimer le nombre de décès associés aux virus des hépatites B et C. Ils étaient globalement de 5 135, parmi lesquels les décès étaient directement attribuables pour 1 334 au VHB et pour 2 648 au VHC. Les décès étaient plus souvent observés chez des hommes âgés, en rapport avec une consommation alcoolique et/ou une infection par le virus de l'immunodéficience humaine. En termes de morbidité, les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information¹ (PMSI) relèvent plus de 55 000 séjours pour fibrose ou cirrhose en 2004, toutes étiologies confondues, dans l'ensemble des établissements de soins publics et privés. Parmi ces séjours, près de 60 % sont en rapport avec une étiologie alcoolique et 25 % en rapport avec une hépatite chronique virale. Une enquête de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) portant sur la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique, effectuée dans les établissements de santé en novembre 2003, révèle que le recours aux soins en France se fait essentiellement en ambulatoire (près de 90 %) et que les hépatites virales, et notamment l'hépatite C, échappent ainsi aux statistiques du PMSI. Selon qu'il s'agit d'un pôle de référence ou pas, les malades ayant une cirrhose représentent respectivement 22 et 19 % des



malades suivis pour infection virale C, et les malades avec carcinome hépatocellulaire sur cirrhose, 4 et 2 %.

Si l'alcool et les virus des hépatites sont à l'origine de la majorité des cirrhoses, un certain nombre d'autres étiologies existent mais sont plus rares. Ainsi, en Europe, les étiologies des cirrhoses chez l'adulte sont par ordre décroissant (3,4) :

- l'alcool (50 à 75 %) ;
- le virus de l'hépatite C (15 à 25 %) ;
- la stéatohépatite non alcoolique ;
- le virus de l'hépatite B (5 %) et de l'hépatite Delta (co-infection B-D) ;
- l'hémochromatose génétique ;
- l'hépatite auto-immune ;
- la cirrhose biliaire primitive ;
- les hépatites médicamenteuses ;
- la cholangite sclérosante primitive ;
- la maladie de Wilson ;
- la mucoviscidose ;
- le déficit en alpha-1-antitrypsine ;
- la thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) ;
- les cirrhoses cryptogénétiques.

Chez l'enfant, les principales étiologies sont différentes (cf. chapitre concernant les particularités chez l'enfant).

Objectif général : Etudier les aspects évolutifs de la cirrhose post hépatite virale sur une Période 06ans de suivi.

A decorative border of palm trees surrounds the page. The border consists of a top row of 15 palm trees, a bottom row of 15 palm trees, and two vertical columns of 15 palm trees each on the left and right sides.

Objectifs spécifiques :

- Décrire les complications de la cirrhose au cours du suivi
- Evaluer la survie à 06ans
- Identifier les circonstances de décès
- Identifier les facteurs de mauvais pronostic.



II- GENERALITES :

.II. RAPPEL ANATOMIQUE [9, 14, 16, 58]

Le foie est la plus volumineuse des glandes annexes du tube digestif. Il est doté de fonctions métaboliques complexes et indispensables à la vie qui sont: la détoxification des produits de déchets métaboliques, le métabolisme du glucose, la biosynthèse des protéines plasmatiques, la synthèse et l'excrétion de la bile.

II.1. Anatomie descriptive

II.1.1. Situation

Le foie occupe la loge sous-phrénique droite limitée par le diaphragme en haut et en dehors, le colon et le méso-colon transverse en bas et la région coélique en dedans. En d'autres termes, il occupe l'hypocondre droit et se prolonge dans l'épigastre et dans l'hypocondre gauche.

II.1.2. Couleur et consistance

Le foie est rouge brun et de consistance ferme. Il est constitué d'un parenchyme friable entouré d'une mince capsule fibreuse: la capsule de Glisson.

II.1.3. Poids et dimensions

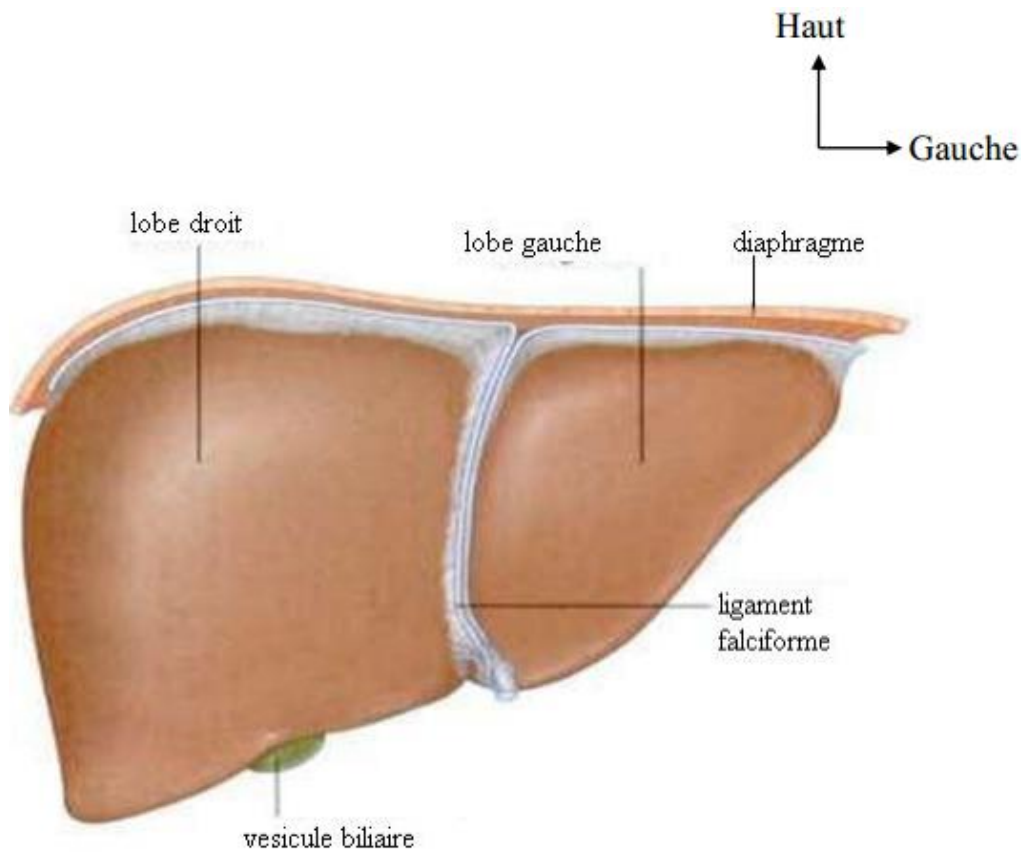


Figure 1: Face diaphragmatique du foie [24]

Le foie présente une extrême variabilité de volume, de dimensions, et de poids. Son poids est de 1400 à 1500 g chez le cadavre. Chez le vivant, il est gorgé de sang et son poids est de l'ordre de 2300 à 2500 g. Ses dimensions chez l'adulte sont d'environ 28 cm de longueur sur 15 cm dans le sens antéropostérieur et 8 cm d'épaisseur.

II.1.4. Configuration externe et rapports

La surface du foie est lisse. Elle est subdivisée en trois faces : supérieure ou diaphragmatique, inférieure ou viscérale et postérieure. Ces trois faces sont séparées par trois bords : antérieur, postéro-supérieur et postéro-inferieur.

a. Faces

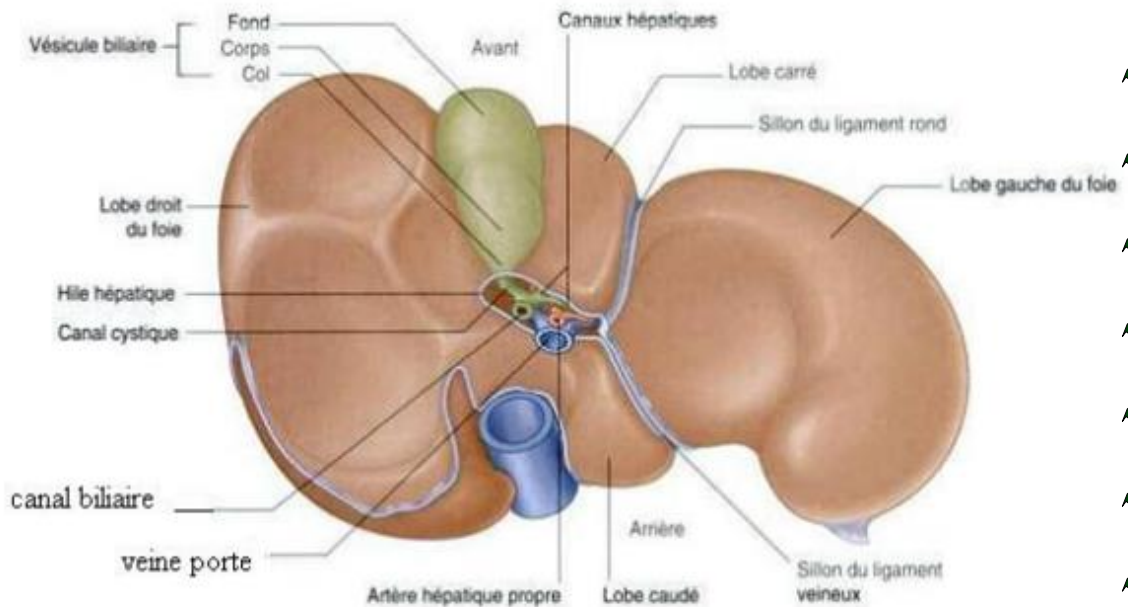


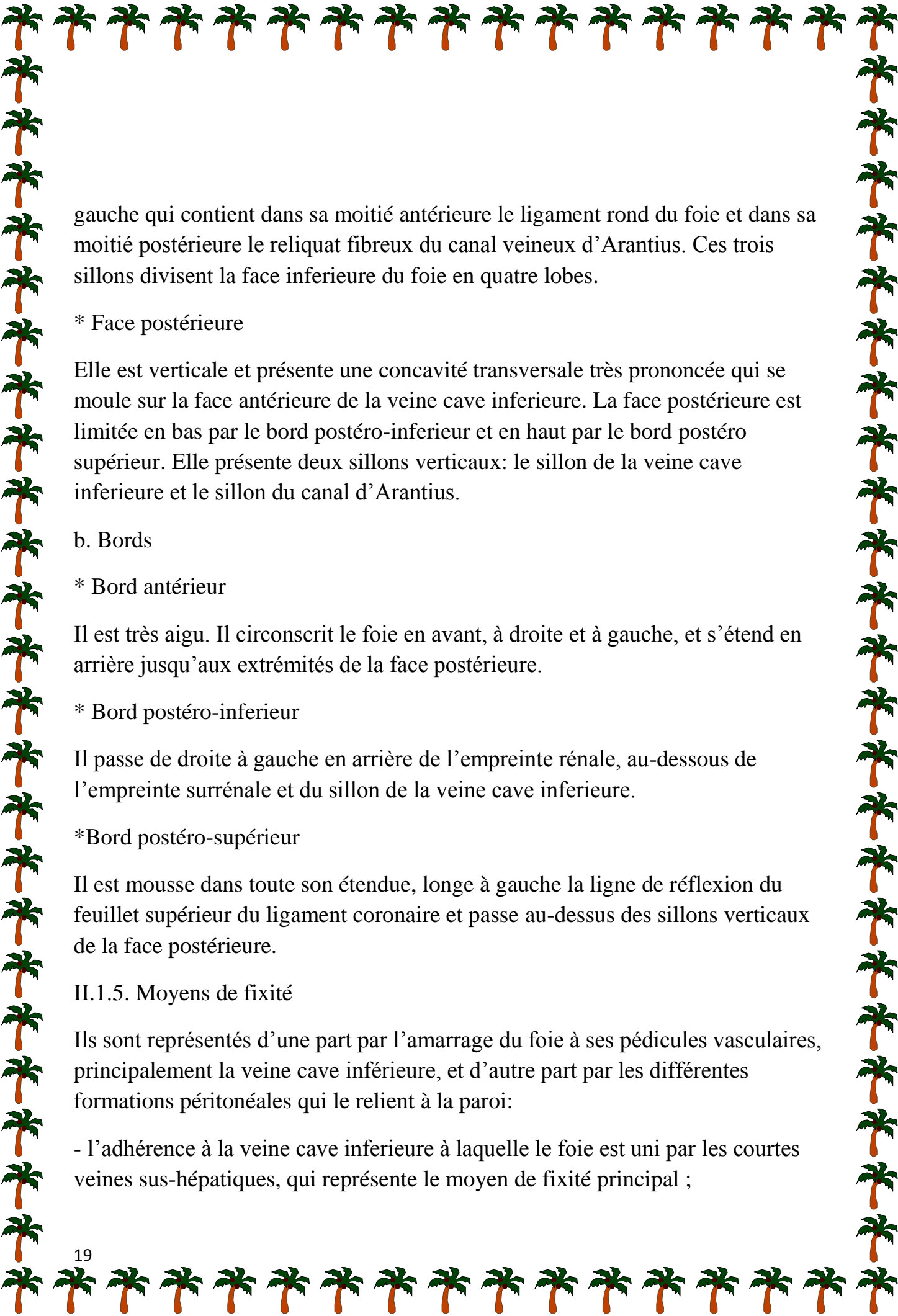
Figure 2: Face viscérale du foie [24]

* Face supérieure ou diaphragmatique

Elle est moulée sur le diaphragme. Elle est large dans sa partie droite progressivement, effilée vers la gauche. Sa limite antérieure est le bord antérieur et sa limite postérieure est la ligne de réflexion du feuillet supérieur du ligament coronaire. Cette face présente à l'union de ses deux tiers droit et de son tiers gauche, l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme qui relie le foie au diaphragme. Ce ligament sépare la glande en deux lobes, droit et gauche. Le lobe gauche est beaucoup plus petit que le lobe droit et présente une légère inflexion sur sa partie moyenne en regard du péricarde, appelée l'empreinte cardiaque.

* Face inférieure ou viscérale

Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H: un sillon transversal correspondant au hile hépatique, un sillon antéropostérieur droit correspondant au lit de la vésicule biliaire, un sillon antéropostérieur



gauche qui contient dans sa moitié antérieure le ligament rond du foie et dans sa moitié postérieure le reliquat fibreux du canal veineux d'Arantius. Ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre lobes.

* Face postérieure

Elle est verticale et présente une concavité transversale très prononcée qui se moule sur la face antérieure de la veine cave inférieure. La face postérieure est limitée en bas par le bord postéro-inférieur et en haut par le bord postéro-supérieur. Elle présente deux sillons verticaux: le sillon de la veine cave inférieure et le sillon du canal d'Arantius.

b. Bords

* Bord antérieur

Il est très aigu. Il circonscrit le foie en avant, à droite et à gauche, et s'étend en arrière jusqu'aux extrémités de la face postérieure.

* Bord postéro-inférieur

Il passe de droite à gauche en arrière de l'empreinte rénale, au-dessous de l'empreinte surrénale et du sillon de la veine cave inférieure.

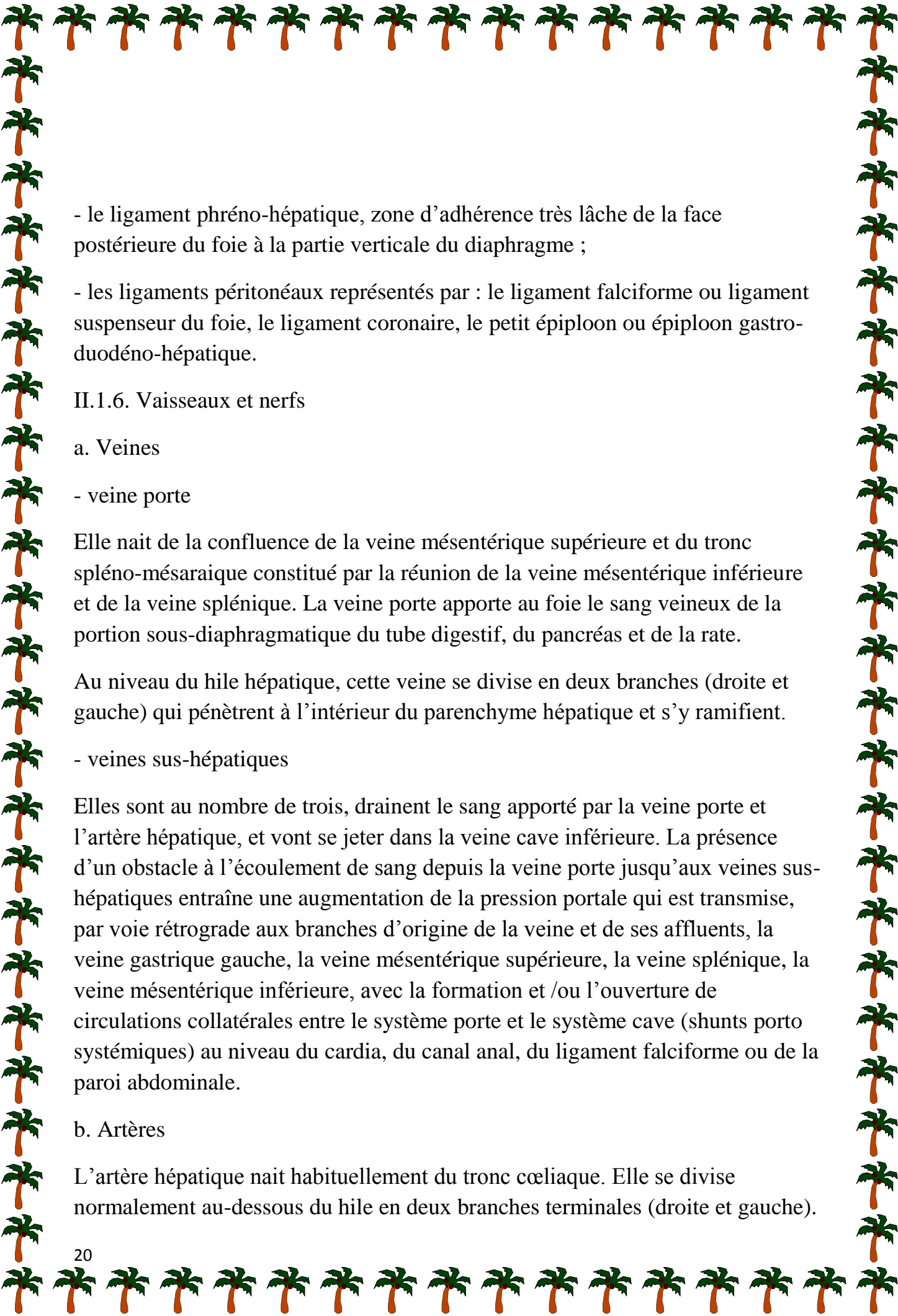
*Bord postéro-supérieur

Il est mousse dans toute son étendue, longe à gauche la ligne de réflexion du feuillet supérieur du ligament coronaire et passe au-dessus des sillons verticaux de la face postérieure.

II.1.5. Moyens de fixité

Ils sont représentés d'une part par l'amarrage du foie à ses pédicules vasculaires, principalement la veine cave inférieure, et d'autre part par les différentes formations péritonéales qui le relie à la paroi:

- l'adhérence à la veine cave inférieure à laquelle le foie est uni par les courtes veines sus-hépatiques, qui représente le moyen de fixité principal ;



- le ligament phréno-hépatique, zone d'adhérence très lâche de la face postérieure du foie à la partie verticale du diaphragme ;

- les ligaments péritonéaux représentés par : le ligament falciforme ou ligament suspenseur du foie, le ligament coronaire, le petit épiploon ou épiploon gastro-duodéno-hépatique.

II.1.6. Vaisseaux et nerfs

a. Veines

- veine porte

Elle naît de la confluence de la veine mésentérique supérieure et du tronc spléno-mésaraïque constitué par la réunion de la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique. La veine porte apporte au foie le sang veineux de la portion sous-diaphragmatique du tube digestif, du pancréas et de la rate.

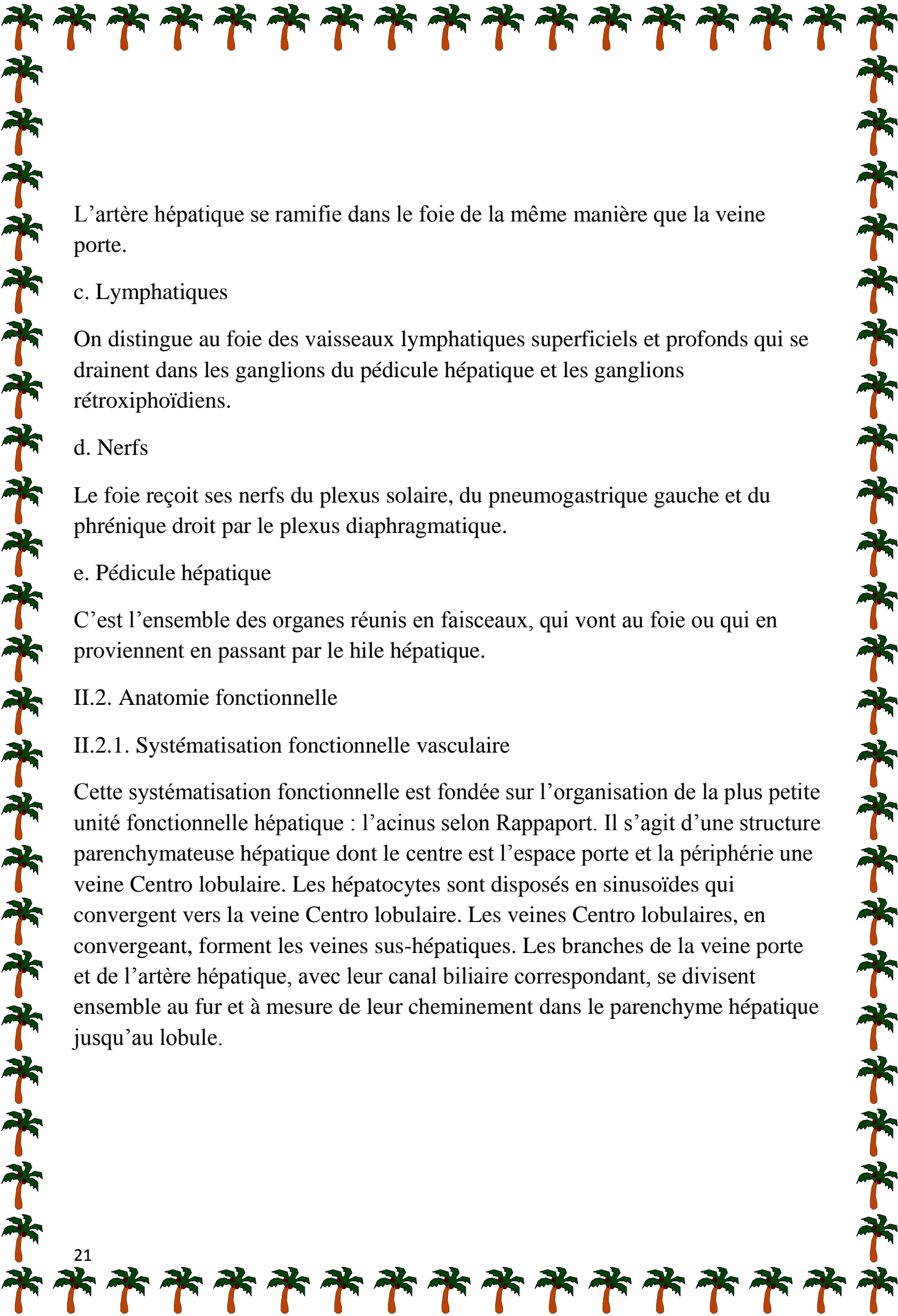
Au niveau du hile hépatique, cette veine se divise en deux branches (droite et gauche) qui pénètrent à l'intérieur du parenchyme hépatique et s'y ramifient.

- veines sus-hépatiques

Elles sont au nombre de trois, drainent le sang apporté par la veine porte et l'artère hépatique, et vont se jeter dans la veine cave inférieure. La présence d'un obstacle à l'écoulement de sang depuis la veine porte jusqu'aux veines sus-hépatiques entraîne une augmentation de la pression portale qui est transmise, par voie rétrograde aux branches d'origine de la veine et de ses affluents, la veine gastrique gauche, la veine mésentérique supérieure, la veine splénique, la veine mésentérique inférieure, avec la formation et /ou l'ouverture de circulations collatérales entre le système porte et le système cave (shunts porto systémiques) au niveau du cardia, du canal anal, du ligament falciforme ou de la paroi abdominale.

b. Artères

L'artère hépatique naît habituellement du tronc cœliaque. Elle se divise normalement au-dessous du hile en deux branches terminales (droite et gauche).



L'artère hépatique se ramifie dans le foie de la même manière que la veine porte.

c. Lymphatiques

On distingue au foie des vaisseaux lymphatiques superficiels et profonds qui se drainent dans les ganglions du pédicule hépatique et les ganglions rétroxiphoidiens.

d. Nerfs

Le foie reçoit ses nerfs du plexus solaire, du pneumogastrique gauche et du phrénique droit par le plexus diaphragmatique.

e. Pédicule hépatique

C'est l'ensemble des organes réunis en faisceaux, qui vont au foie ou qui en proviennent en passant par le hile hépatique.

II.2. Anatomie fonctionnelle

II.2.1. Systématisation fonctionnelle vasculaire

Cette systématisation fonctionnelle est fondée sur l'organisation de la plus petite unité fonctionnelle hépatique : l'acinus selon Rappaport. Il s'agit d'une structure parenchymateuse hépatique dont le centre est l'espace porte et la périphérie une veine Centro lobulaire. Les hépatocytes sont disposés en sinusoides qui convergent vers la veine Centro lobulaire. Les veines Centro lobulaires, en convergeant, forment les veines sus-hépatiques. Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique, avec leur canal biliaire correspondant, se divisent ensemble au fur et à mesure de leur cheminement dans le parenchyme hépatique jusqu'au lobule.



II.2.2. Segmentation hépatique

Cette division du parenchyme hépatique permet de distinguer huit portions indépendantes appelées segments. La numérotation de ces segments a été déterminée par Couinaud, en partant du centre vers la périphérie:

- * le segment I correspond au lobe de Spiegel;
- * le segment II correspond au secteur latéral gauche;
- * le segment III et IV constituent le secteur paramédian gauche;
- * le segment V inférieur et le segment VIII supérieur forme le secteur antérieur droit;
- * le segment VI inférieur et le segment VII supérieur constituent le secteur postérieur droit. Ainsi le foie gauche est composé des segments IV, III et II et le foie droit des segments VIII, VII, VI, V.


II3- Histologie du foie :

II.3.1. Organisation morphologique générale

Le foie apparaît sur coupe histologique comme un tissu homogène très richement vascularisé. Le parenchyme hépatique est constitué à 90% de travées unicellulaires d'hépatocytes, séparées les unes des autres par des capillaires sinusoides. Ces derniers forment un important réseau vasculaire, zone d'échange primordiale entre le sang circulant et les hépatocytes. La capsule de Glisson qui recouvre le foie est formée de faisceaux de collagène et de fibroblastes renfermant des vaisseaux sanguins.

II.3.2. Unité morpho fonctionnelle du foie: les différents concepts

La description de l'agencement microscopique des hépatocytes, des structures biliaires et du mésenchyme par rapport aux axes vasculaires correspond



classiquement au modèle du lobule hépatique de Kierman. Sur une coupe histologique, chaque lobule correspond à une zone de parenchyme polyédrique. Le centre est occupé par une veinule appelée veine Centro lobulaire ou veinule hépatique terminale. Entre les angles et le centre du lobule, les travées hépatocytaires se disposent de façon radiaire, séparées par les sinusoides qui confluent vers la veine centrale.

II.3.3. Etude analytique des éléments structuraux du lobule hépatique

II.3.3.1. Les hépatocytes

Ce sont des cellules polyédriques de 20µm de long sur 30 µm de large environ, représentant 80% de population cellulaire du foie. Elles comportent un noyau rond ou ovalaire, central, parfois deux. La durée de vie moyenne d'un hépatocyte est de 150 jours.

II.3.3.2. Les sinusoides

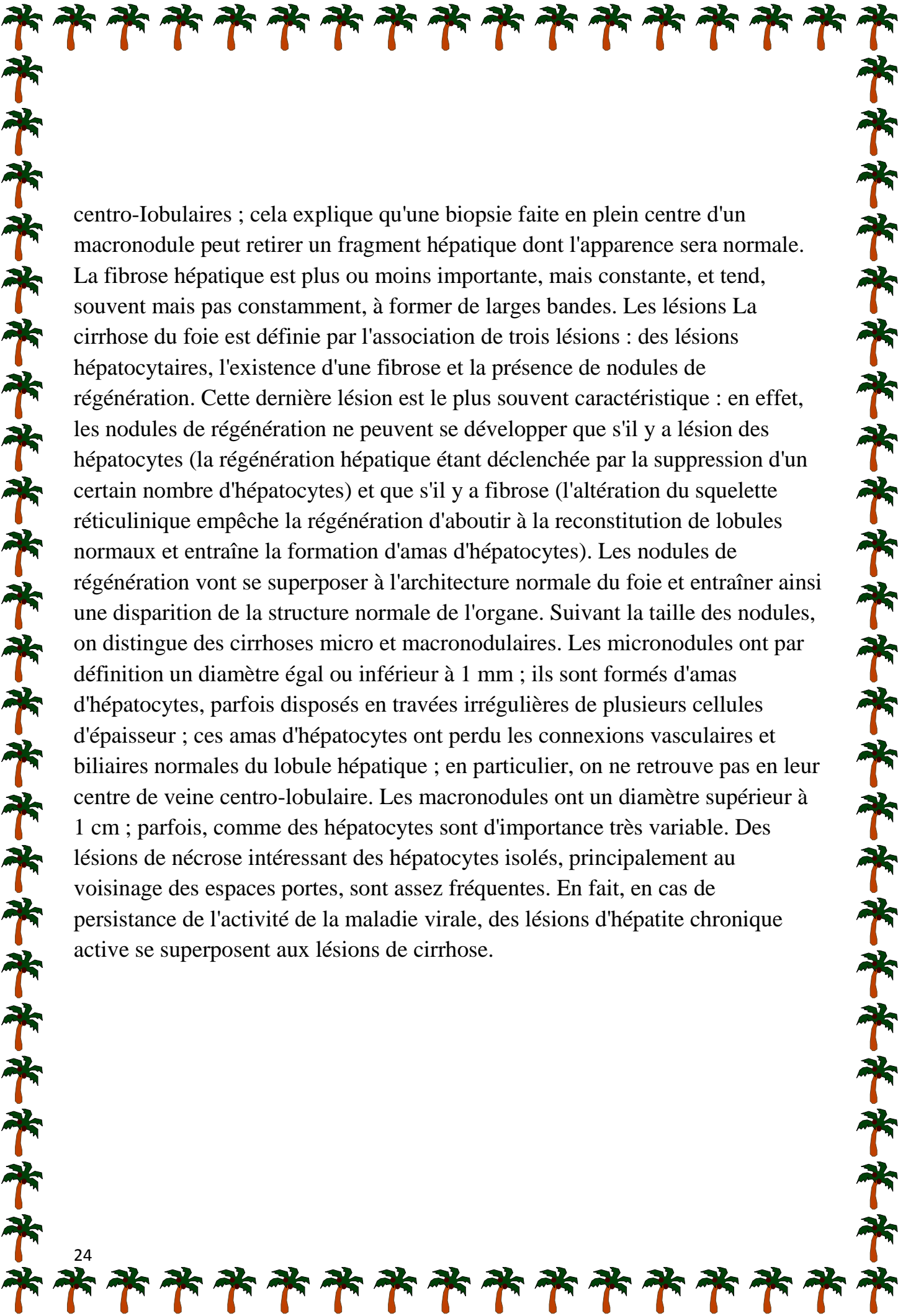
Les sinusoides diffèrent des autres capillaires habituels. Ils sont fenêtrés et ne sont pas entourés de membrane basale. Leur paroi est constituée de quatre types de cellules: les cellules endothéliales sinusoidales, les cellules de Kupffer, les cellules étoilées du foie, les lymphocytes associés au foie.

II.4. Définition et anatomie pathologie:

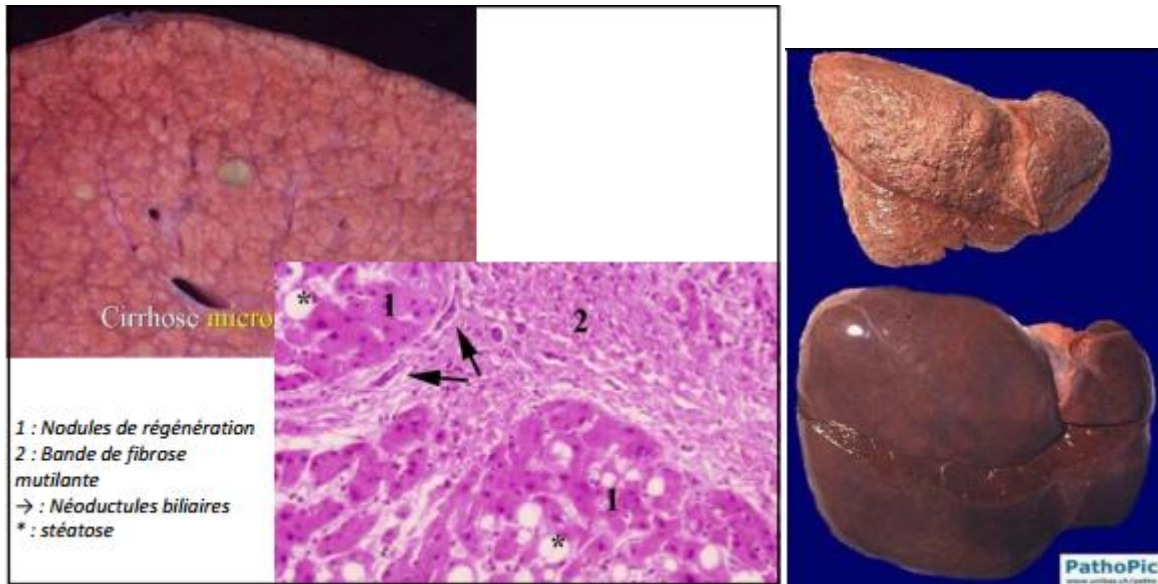
Syndrome anatomopathologique correspondant à l'évolution naturelle de la plupart des maladies chroniques du foie et associant :

- fibrose cicatricielle, irréversible, diffuse, annulaire entourant des
- nodules de régénération : macro ou micronodules (< 3mm) = nodules d'hépatocytes en amas
- Bouleversant l'organisation lobulaire habituelle

Les micronodules, ils sont formés d'amas d'hépatocytes ayant perdu leurs connexions vasculaires et biliaires normales ; parfois, surtout lorsqu'ils sont volumineux, on peut encore y trouver quelques espaces portes et quelques veines

A decorative border of palm trees surrounds the text. The border consists of a top row of 15 palm trees, a bottom row of 15 palm trees, and two vertical columns of 15 palm trees each on the left and right sides.

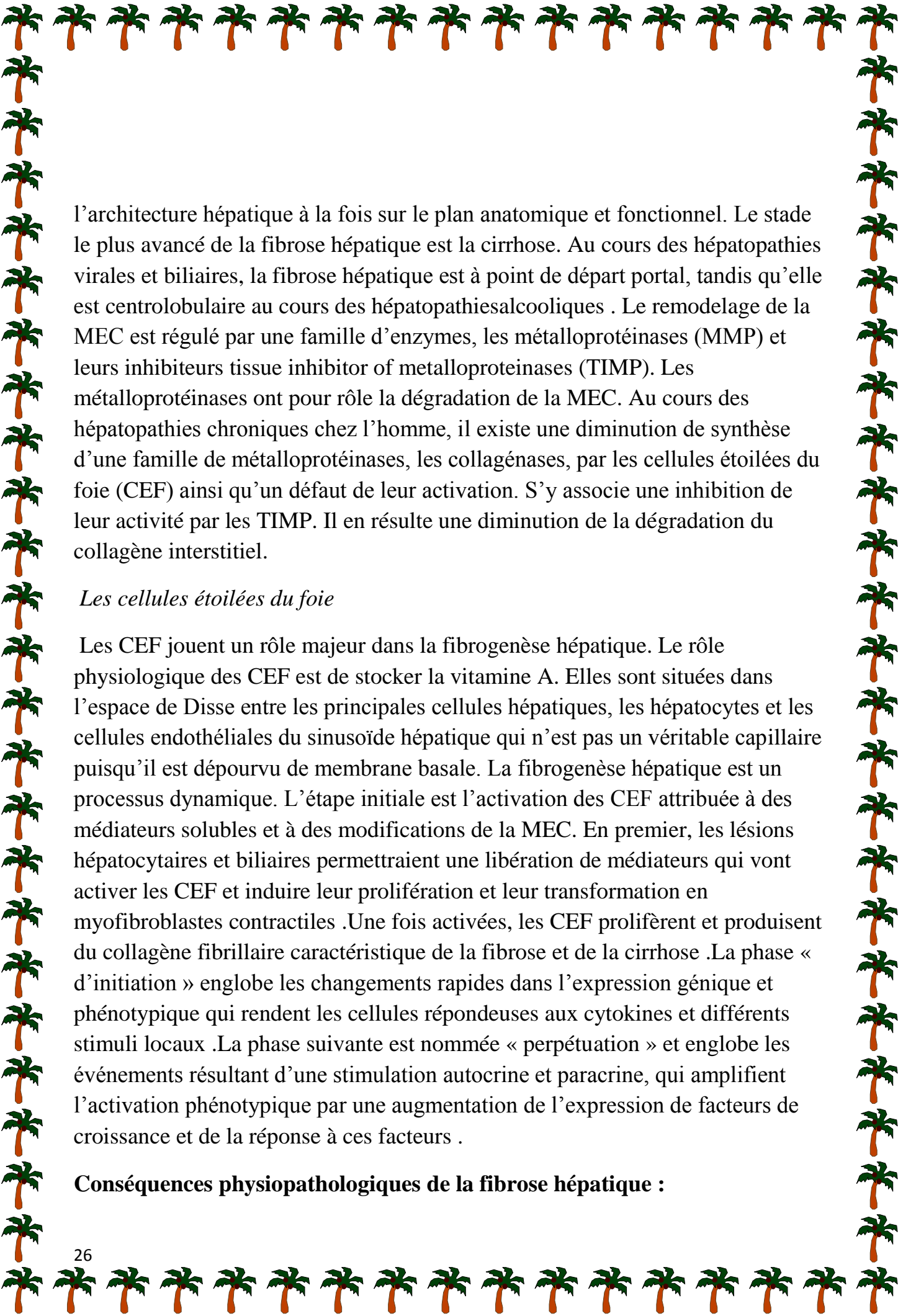
centro-lobulaires ; cela explique qu'une biopsie faite en plein centre d'un macronodule peut retirer un fragment hépatique dont l'apparence sera normale. La fibrose hépatique est plus ou moins importante, mais constante, et tend, souvent mais pas constamment, à former de larges bandes. Les lésions La cirrhose du foie est définie par l'association de trois lésions : des lésions hépatocytaires, l'existence d'une fibrose et la présence de nodules de régénération. Cette dernière lésion est le plus souvent caractéristique : en effet, les nodules de régénération ne peuvent se développer que s'il y a lésion des hépatocytes (la régénération hépatique étant déclenchée par la suppression d'un certain nombre d'hépatocytes) et que s'il y a fibrose (l'altération du squelette réticulinique empêche la régénération d'aboutir à la reconstitution de lobules normaux et entraîne la formation d'amas d'hépatocytes). Les nodules de régénération vont se superposer à l'architecture normale du foie et entraîner ainsi une disparition de la structure normale de l'organe. Suivant la taille des nodules, on distingue des cirrhoses micro et macronodulaires. Les micronodules ont par définition un diamètre égal ou inférieur à 1 mm ; ils sont formés d'amas d'hépatocytes, parfois disposés en travées irrégulières de plusieurs cellules d'épaisseur ; ces amas d'hépatocytes ont perdu les connexions vasculaires et biliaires normales du lobule hépatique ; en particulier, on ne retrouve pas en leur centre de veine centro-lobulaire. Les macronodules ont un diamètre supérieur à 1 cm ; parfois, comme des hépatocytes sont d'importance très variable. Des lésions de nécrose intéressant des hépatocytes isolés, principalement au voisinage des espaces portes, sont assez fréquentes. En fait, en cas de persistance de l'activité de la maladie virale, des lésions d'hépatite chronique active se superposent aux lésions de cirrhose.



II .5.-Physiopathologie de la fibrose hépatique et ses conséquences

Matrice extracellulaire

L'agression chronique du foie provoque une destruction de cellules hépatiques et une augmentation des constituants de la matrice extracellulaire (MEC). La fibrose hépatique est une réponse « de cicatrisation » excessive à cette agression. Elle résulte de l'accumulation de constituants nouveaux de la MEC due à un déséquilibre entre la synthèse, le dépôt et la dégradation de ses constituants. La MEC est le tissu d'échafaudage du foie normal et du foie fibrotique. Elle provient de l'assemblage de macromolécules appartenant à plusieurs familles : les collagènes (les collagènes I et III constituent 80 % du collagène total), les glycoprotéines (fibronectine, laminine), l'élastine, les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes (acide hyaluronique). La MEC est impliquée dans différents mécanismes : communication intercellulaire, adhésion des cellules, leur migration, leur différenciation, leur croissance et la régulation de leur gènes. Dans le foie normal, la MEC est surtout limitée à la capsule, autour des gros vaisseaux et dans les espaces portes. Il y existe un équilibre entre la fibrogenèse et la fibrolyse. Au cours des hépatopathies chroniques, sous l'effet des agressions, la fibrogenèse dépasse la fibrolyse ce qui conduit à une fibrose pathologique avec des modifications significatives quantitatives et qualitatives qui surviennent dans la MEC, responsables d'une désorganisation de

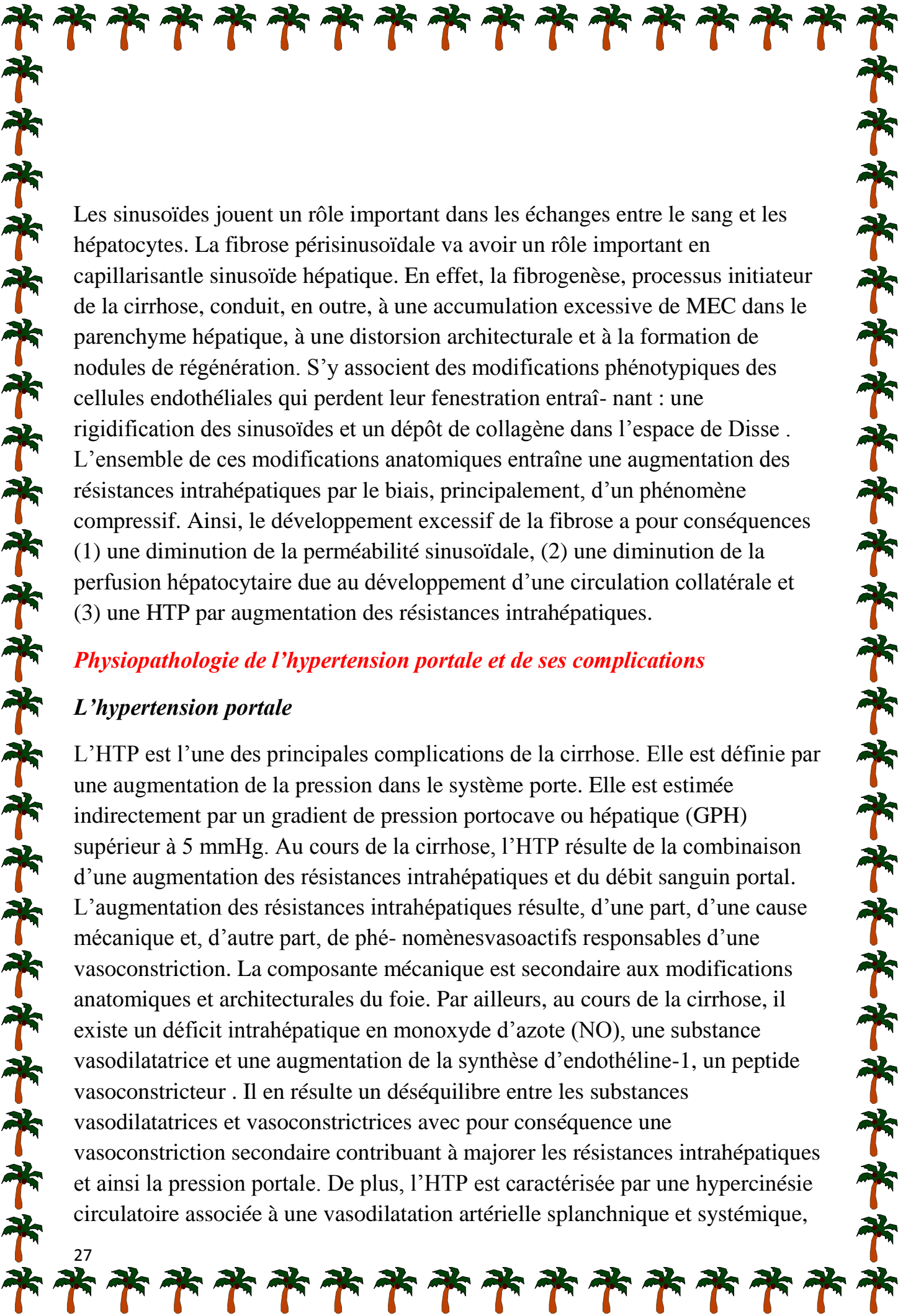


l'architecture hépatique à la fois sur le plan anatomique et fonctionnel. Le stade le plus avancé de la fibrose hépatique est la cirrhose. Au cours des hépatopathies virales et biliaires, la fibrose hépatique est à point de départ portal, tandis qu'elle est centrolobulaire au cours des hépatopathies alcooliques . Le remodelage de la MEC est régulé par une famille d'enzymes, les métalloprotéinases (MMP) et leurs inhibiteurs tissu inhibitor of metalloproteinases (TIMP). Les métalloprotéinases ont pour rôle la dégradation de la MEC. Au cours des hépatopathies chroniques chez l'homme, il existe une diminution de synthèse d'une famille de métalloprotéinases, les collagénases, par les cellules étoilées du foie (CEF) ainsi qu'un défaut de leur activation. S'y associe une inhibition de leur activité par les TIMP. Il en résulte une diminution de la dégradation du collagène interstitiel.

Les cellules étoilées du foie

Les CEF jouent un rôle majeur dans la fibrogenèse hépatique. Le rôle physiologique des CEF est de stocker la vitamine A. Elles sont situées dans l'espace de Disse entre les principales cellules hépatiques, les hépatocytes et les cellules endothéliales du sinusoiide hépatique qui n'est pas un véritable capillaire puisqu'il est dépourvu de membrane basale. La fibrogenèse hépatique est un processus dynamique. L'étape initiale est l'activation des CEF attribuée à des médiateurs solubles et à des modifications de la MEC. En premier, les lésions hépatocytaires et biliaires permettraient une libération de médiateurs qui vont activer les CEF et induire leur prolifération et leur transformation en myofibroblastes contractiles .Une fois activées, les CEF prolifèrent et produisent du collagène fibrillaire caractéristique de la fibrose et de la cirrhose .La phase « d'initiation » englobe les changements rapides dans l'expression génique et phénotypique qui rendent les cellules répondeuses aux cytokines et différents stimuli locaux .La phase suivante est nommée « perpétuation » et englobe les événements résultant d'une stimulation autocrine et paracrine, qui amplifient l'activation phénotypique par une augmentation de l'expression de facteurs de croissance et de la réponse à ces facteurs .

Conséquences physiopathologiques de la fibrose hépatique :

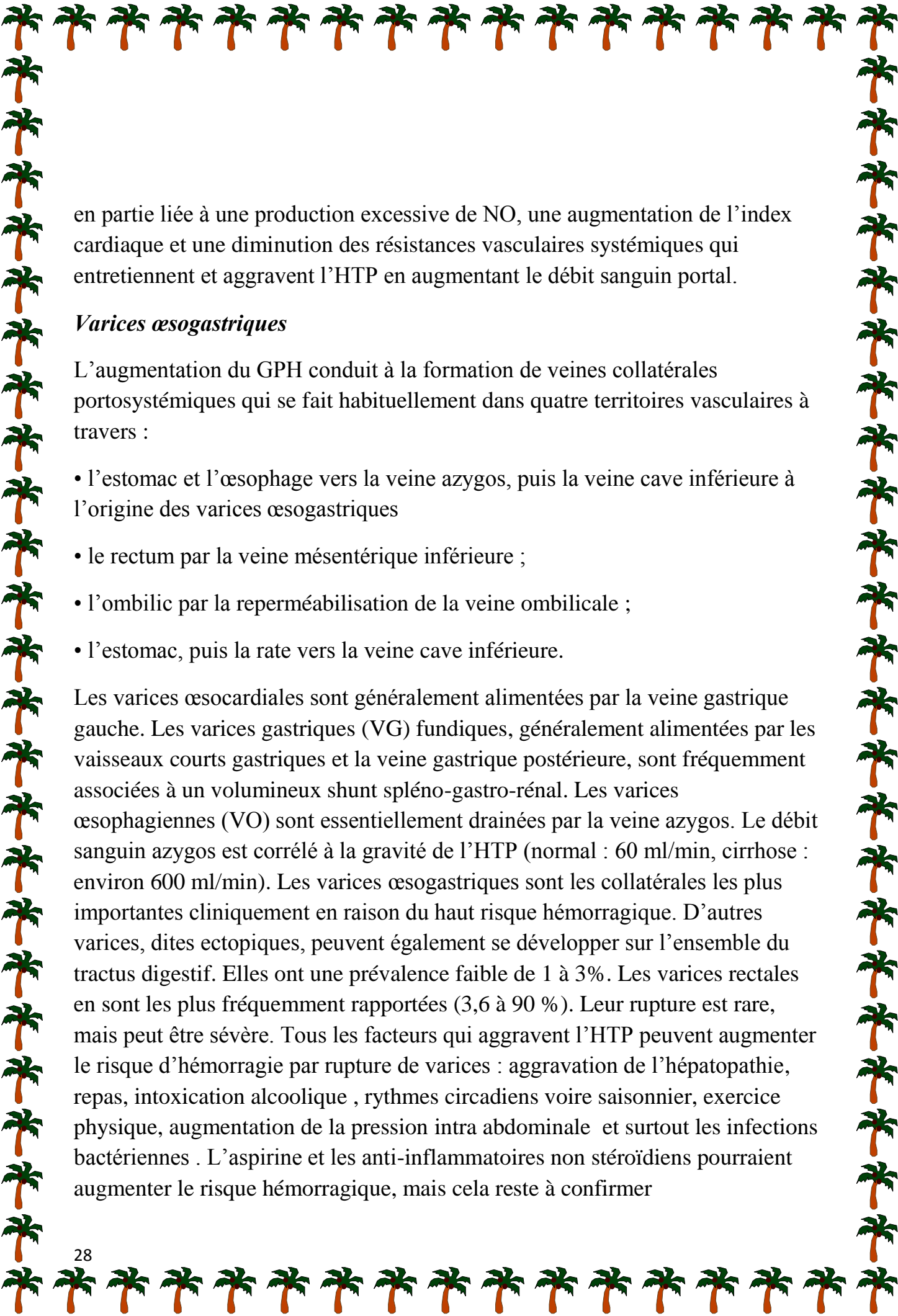


Les sinusoides jouent un rôle important dans les échanges entre le sang et les hépatocytes. La fibrose périsinusoidale va avoir un rôle important en capillarisant le sinusoides hépatique. En effet, la fibrogenèse, processus initiateur de la cirrhose, conduit, en outre, à une accumulation excessive de MEC dans le parenchyme hépatique, à une distorsion architecturale et à la formation de nodules de régénération. S'y associent des modifications phénotypiques des cellules endothéliales qui perdent leur fenestration entraînant : une rigidification des sinusoides et un dépôt de collagène dans l'espace de Disse . L'ensemble de ces modifications anatomiques entraîne une augmentation des résistances intrahépatiques par le biais, principalement, d'un phénomène compressif. Ainsi, le développement excessif de la fibrose a pour conséquences (1) une diminution de la perméabilité sinusoidale, (2) une diminution de la perfusion hépatocytaire due au développement d'une circulation collatérale et (3) une HTP par augmentation des résistances intrahépatiques.

Physiopathologie de l'hypertension portale et de ses complications

L'hypertension portale

L'HTP est l'une des principales complications de la cirrhose. Elle est définie par une augmentation de la pression dans le système porte. Elle est estimée indirectement par un gradient de pression portocave ou hépatique (GPH) supérieur à 5 mmHg. Au cours de la cirrhose, l'HTP résulte de la combinaison d'une augmentation des résistances intrahépatiques et du débit sanguin portal. L'augmentation des résistances intrahépatiques résulte, d'une part, d'une cause mécanique et, d'autre part, de phénomènes vasoactifs responsables d'une vasoconstriction. La composante mécanique est secondaire aux modifications anatomiques et architecturales du foie. Par ailleurs, au cours de la cirrhose, il existe un déficit intrahépatique en monoxyde d'azote (NO), une substance vasodilatatrice et une augmentation de la synthèse d'endothéline-1, un peptide vasoconstricteur . Il en résulte un déséquilibre entre les substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices avec pour conséquence une vasoconstriction secondaire contribuant à majorer les résistances intrahépatiques et ainsi la pression portale. De plus, l'HTP est caractérisée par une hypercinésie circulatoire associée à une vasodilatation artérielle splanchnique et systémique,



en partie liée à une production excessive de NO, une augmentation de l'index cardiaque et une diminution des résistances vasculaires systémiques qui entretiennent et aggravent l'HTP en augmentant le débit sanguin portal.

Varices œsogastriques

L'augmentation du GPH conduit à la formation de veines collatérales portosystémiques qui se fait habituellement dans quatre territoires vasculaires à travers :

- l'estomac et l'œsophage vers la veine azygos, puis la veine cave inférieure à l'origine des varices œsogastriques
- le rectum par la veine mésentérique inférieure ;
- l'ombilic par la reperméabilisation de la veine ombilicale ;
- l'estomac, puis la rate vers la veine cave inférieure.

Les varices œsocardiales sont généralement alimentées par la veine gastrique gauche. Les varices gastriques (VG) fundiques, généralement alimentées par les vaisseaux courts gastriques et la veine gastrique postérieure, sont fréquemment associées à un volumineux shunt spléno-gastro-rénal. Les varices œsophagiennes (VO) sont essentiellement drainées par la veine azygos. Le débit sanguin azygos est corrélé à la gravité de l'HTP (normal : 60 ml/min, cirrhose : environ 600 ml/min). Les varices œsogastriques sont les collatérales les plus importantes cliniquement en raison du haut risque hémorragique. D'autres varices, dites ectopiques, peuvent également se développer sur l'ensemble du tractus digestif. Elles ont une prévalence faible de 1 à 3%. Les varices rectales en sont les plus fréquemment rapportées (3,6 à 90 %). Leur rupture est rare, mais peut être sévère. Tous les facteurs qui aggravent l'HTP peuvent augmenter le risque d'hémorragie par rupture de varices : aggravation de l'hépatopathie, repas, intoxication alcoolique, rythmes circadiens voire saisonnier, exercice physique, augmentation de la pression intra abdominale et surtout les infections bactériennes. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient augmenter le risque hémorragique, mais cela reste à confirmer

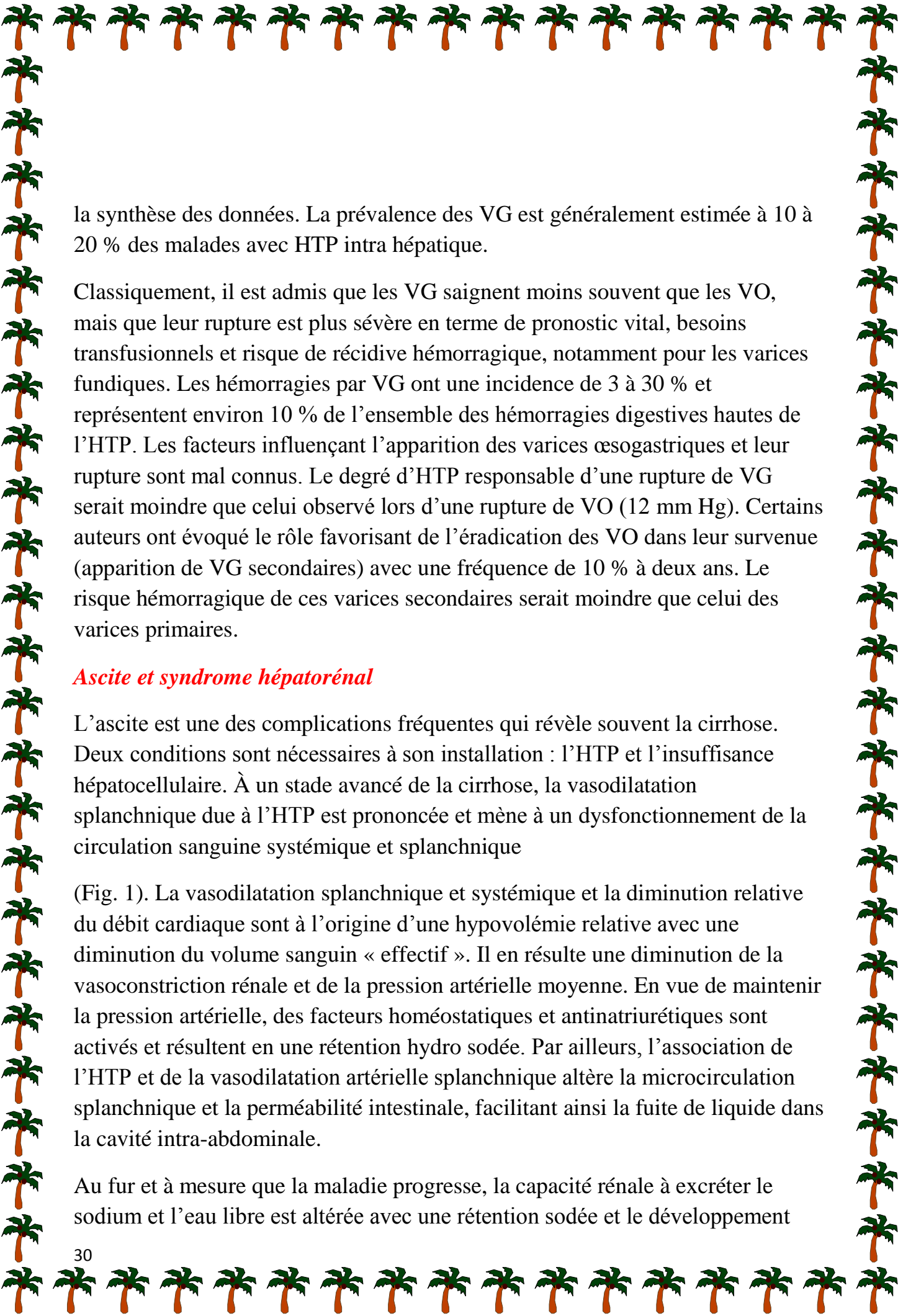


Varices œsophagiennes

Les VO sont présentes chez environ 55 % des patients au moment du diagnostic initial de cirrhose. Au cours de l'évolution, l'incidence de nouvelles VO est d'environ 5 % par an et la croissance des varices survient avec un taux de 5 à 12 % par an. La sévérité de l'atteinte de la fonction hépatique, basée sur le score de Child-Pugh, semble être prédictive de la croissance des varices. Une augmentation du GPH au-delà de 10 mm Hg est nécessaire au développement des VO. Plusieurs études ont suggéré que le risque hémorragique par rupture de varices est absent quand le GPH est inférieur à 12 mm Hg. Au-delà de ce seuil, une hémorragie peut survenir, mais il n'existe pas de corrélation entre la valeur du GPH et le risque de survenue de l'hémorragie. Les principaux facteurs prédictifs associés aux hémorragies variqueuses sont la taille des varices, la présence de signes rouges à leur surface et le score de Child-Pugh. La mortalité actuelle des hémorragies variqueuses est encore d'environ 15 % à six semaines (contre 50 % dans les années 1970) malgré les avancées thérapeutiques ; et 5 à 8 % des patients décèdent dans un délai de 48 heures par hémorragie non contrôlée.

Les principaux facteurs prédictifs d'échec du contrôle de l'hémorragie sont la dysfonction hépatique, l'hémorragie active à l'endoscopie, l'infection bactérienne et un GPH supérieur à 20 mm Hg mesuré précocement après l'admission. L'incidence naturelle de la récurrence hémorragique à six semaines est de 30 à 40 %. Les facteurs prédictifs d'une récurrence hémorragique sont la rupture des VG, une hémorragie active à l'endoscopie d'urgence, une albuminémie basse, une insuffisance rénale et un GPH supérieur à 20 mm Hg. Les facteurs pronostiques de la mortalité à six semaines sont la récurrence hémorragique précoce, l'hyperbilirubinémie, l'encéphalopathie hépatique, un intervalle court à l'admission, le log de l'urémie et l'insuffisance rénale. Les scores spécifiques de Child-Pugh ou de Mayo end stage liverdisease (MELD) ainsi que le score SOFA sont prédictifs de la mortalité globale.

L'histoire naturelle des VG est moins bien connue. Peu d'études prospectives ont été publiées et l'utilisation de différentes classifications endoscopiques gêne



la synthèse des données. La prévalence des VG est généralement estimée à 10 à 20 % des malades avec HTP intra hépatique.

Classiquement, il est admis que les VG saignent moins souvent que les VO, mais que leur rupture est plus sévère en terme de pronostic vital, besoins transfusionnels et risque de récurrence hémorragique, notamment pour les varices fundiques. Les hémorragies par VG ont une incidence de 3 à 30 % et représentent environ 10 % de l'ensemble des hémorragies digestives hautes de l'HTP. Les facteurs influençant l'apparition des varices œsogastriques et leur rupture sont mal connus. Le degré d'HTP responsable d'une rupture de VG serait moindre que celui observé lors d'une rupture de VO (12 mm Hg). Certains auteurs ont évoqué le rôle favorisant de l'éradication des VO dans leur survenue (apparition de VG secondaires) avec une fréquence de 10 % à deux ans. Le risque hémorragique de ces varices secondaires serait moindre que celui des varices primaires.

Ascite et syndrome hépatorénal

L'ascite est une des complications fréquentes qui révèle souvent la cirrhose. Deux conditions sont nécessaires à son installation : l'HTP et l'insuffisance hépatocellulaire. À un stade avancé de la cirrhose, la vasodilatation splanchnique due à l'HTP est prononcée et mène à un dysfonctionnement de la circulation sanguine systémique et splanchnique

(Fig. 1). La vasodilatation splanchnique et systémique et la diminution relative du débit cardiaque sont à l'origine d'une hypovolémie relative avec une diminution du volume sanguin « effectif ». Il en résulte une diminution de la vasoconstriction rénale et de la pression artérielle moyenne. En vue de maintenir la pression artérielle, des facteurs homéostatiques et antinatriurétiques sont activés et résultent en une rétention hydro sodée. Par ailleurs, l'association de l'HTP et de la vasodilatation artérielle splanchnique altère la microcirculation splanchnique et la perméabilité intestinale, facilitant ainsi la fuite de liquide dans la cavité intra-abdominale.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, la capacité rénale à excréter le sodium et l'eau libre est altérée avec une rétention sodée et le développement

d'une ascite quand l'excrétion rénale de sodium est inférieure à l'apport de sodium. La diminution de l'excrétion d'eau libre est à l'origine d'une hyponatrémie de dilution et éventuellement d'une altération de la perfusion rénale avec diminution du débit sanguin rénal par vasoconstriction intense menant au syndrome hépatorénal (SHR)

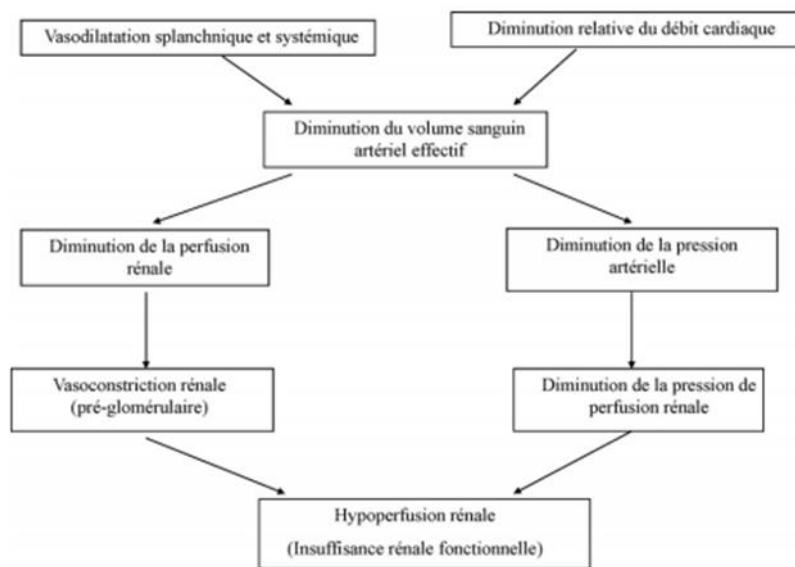


Figure 1 Physiologie du syndrome hépatorénal.

La vasodilatation splanchnique et systémique et la diminution relative du débit cardiaque sont à l'origine d'une hypovolémie relative avec une diminution du volume sanguin « effectif ». Il en résulte une diminution de la perfusion rénale et de la pression artérielle moyenne responsables d'une diminution de la perfusion rénale avec une insuffisance rénale fonctionnelle définissant le syndrome hépatorénal (SHR).


II.6.Histiophysiologie de la fonction hépatique :

La cellule hépatique est incontestablement l'élément cellulaire le plus adaptable de l'organisme. En même temps qu'elle possède des fonctions exocrines et endocrines, elle synthétise et stocke certaines substances, elle en détoxique d'autres, elle en transporte encore d'autres.

II.6.1. Synthèse protéique

La cellule hépatique assure la synthèse non seulement de ses protéines de structure, mais également de protéines destinées à être excrétées telles que l'albumine, la prothrombine, le fibrinogène du plasma sanguin qui sont libérés progressivement dans le sang.

II.6.2. Fonction métabolique



L'hépatocyte est capable de transformer les lipides et acides aminés en glucose grâce à un processus enzymatique complexe appelé néoglucogenèse. Il demeure également le principal site de la désamination des acides aminés dont la conséquence est la production d'urée. Il est le seul organe à éliminer le cholestérol suite à sa dégradation en acides biliaires.

II.6.3. Stockage des métabolites

Les lipides et les hydrates de carbone sont stockés dans le foie sous forme respectivement de graisses et de glycogène. Le foie est aussi le plus important régulateur de glycémie dans le sang. En effet il est le seul organe à passer de producteur à stockeur de glucose. Le foie est aussi considéré comme un compartiment important de stockage des vitamines.

II.6.4. Sécrétion de la bile

La production de bile réalise une fonction exocrine en ce sens que l'hépatocyte transforme et excrète dans les canalicules biliaires ses constituants puisés dans le sang.

II.6.5. Détoxification et inactivation

Divers médicaments peuvent être inactivés par oxydation, méthylation et conjugaison.

II.6.6. Fonction hématologique

Il détruit les hématies et les leucocytes vieillissants, ainsi que certaines bactéries présentes dans le sang. Il transforme la bilirubine libre (toxique) en bilirubine conjuguée (non toxique).

II.6.7. La régénération hépatique

Bien que les cellules hépatiques se renouvellent suivant un rythme assez lent, le foie possède une capacité de régénération extraordinaire. Une perte de tissu hépatique, due à une action toxique ou un acte chirurgical, déclenche un mécanisme caractérisé par une division des hépatocytes, jusqu'à la restitution complète.



III. DIAGNOSTIC POSITIVE :

1. Signes cliniques

L'histoire de la cirrhose peut être divisée en deux périodes : non compliquée et compliquée. Au cours de la période non compliquée, la cirrhose est découverte fortuitement ou à l'occasion d'un examen systématique ou dans le suivi d'une hépatite chronique active. Les signes cliniques et le pronostic de la cirrhose dépendent en fait de l'expression de l'hypertension portale, de l'expression de l'insuffisance hépatocellulaire et de la persistance d'une multiplication virale active.

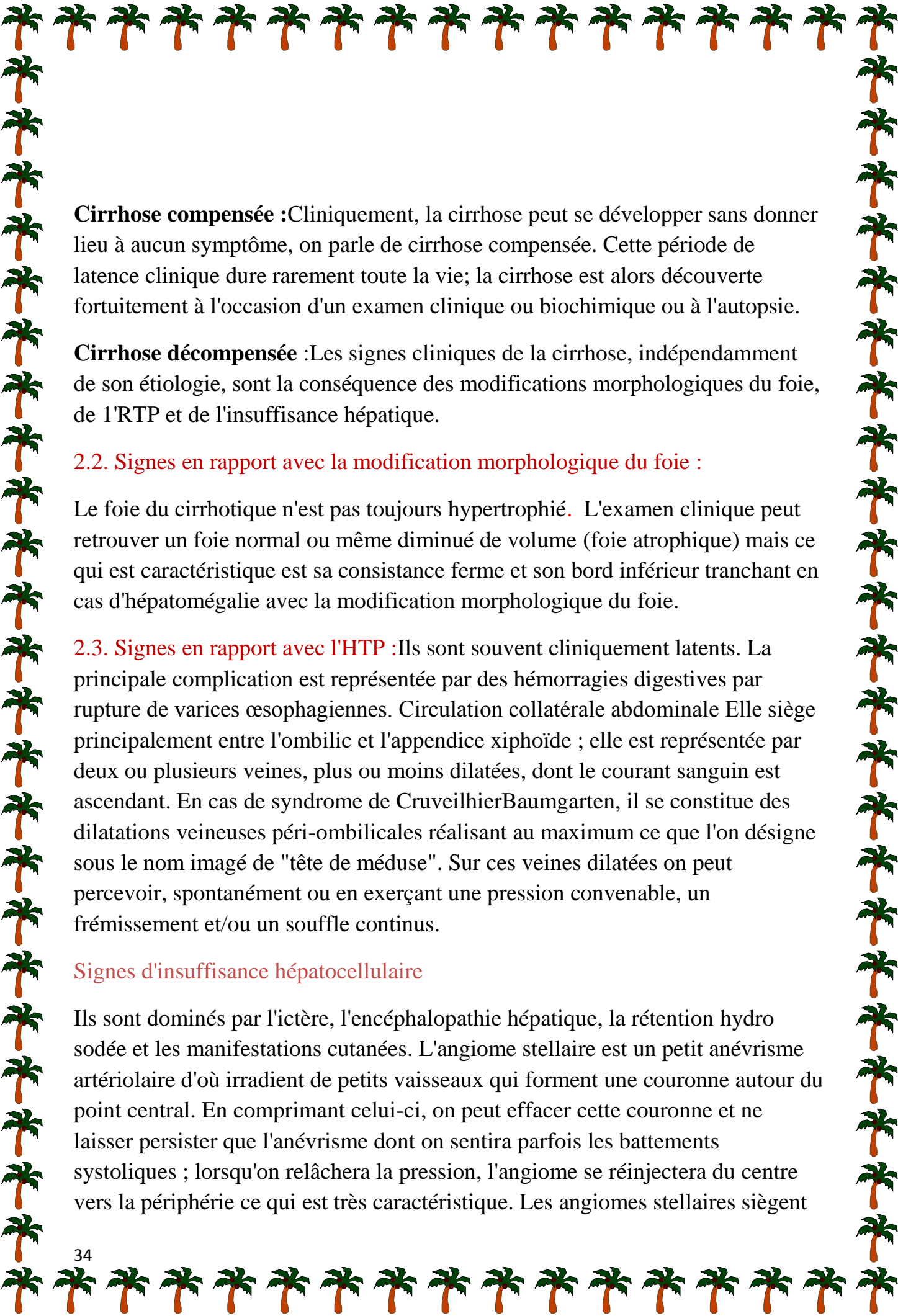
2. Examen clinique

Il recherche par l'interrogatoire une asthénie, un amaigrissement, les facteurs de risque viraux (qui ne sont présents que chez la moitié des patients), les antécédents familiaux (notamment d'infection par des virus hépatotropes), une prise médicamenteuse ou une exposition à des toxiques ; précise les caractères du foie ; recherche les signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale, souvent absents à ce stade.

2.1. Palpation du foie

Le volume de l'organe est tantôt normal, tantôt augmenté, tantôt diminué ; sa face antérieure est de consistance dure, généralement régulière (dans la majorité des cas, les nodules sont trop petits pour pouvoir être perceptibles par la palpation) ; le bord inférieur du foie est régulier, dur, et surtout tranchant ; ce dernier caractère représente un argument très important en faveur du diagnostic ; cependant il est quelquefois difficile d'apprécier l'état du bord inférieur, à cause de l'épaisseur de la paroi, de l'existence d'une ascite ou de l'atrophie hépatique (le bord inférieur ne pouvant être accessible à la palpation).

Aspects cliniques : L'évolution de la cirrhose peut être divisée en deux périodes : L'une asymptomatique (cirrhose compensée) et l'autre symptomatique (cirrhose décompensée)



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 cirrhose est alors découverte fortuitement à l'occasion d'un examen clinique ou biochimique ou à l'autopsie.

Cirrhose décompensée : Les signes cliniques de la cirrhose, indépendamment de son étiologie, sont la conséquence des modifications morphologiques du foie, de l'RTP et de l'insuffisance hépatique.

2.2. Signes en rapport avec la modification morphologique du foie :

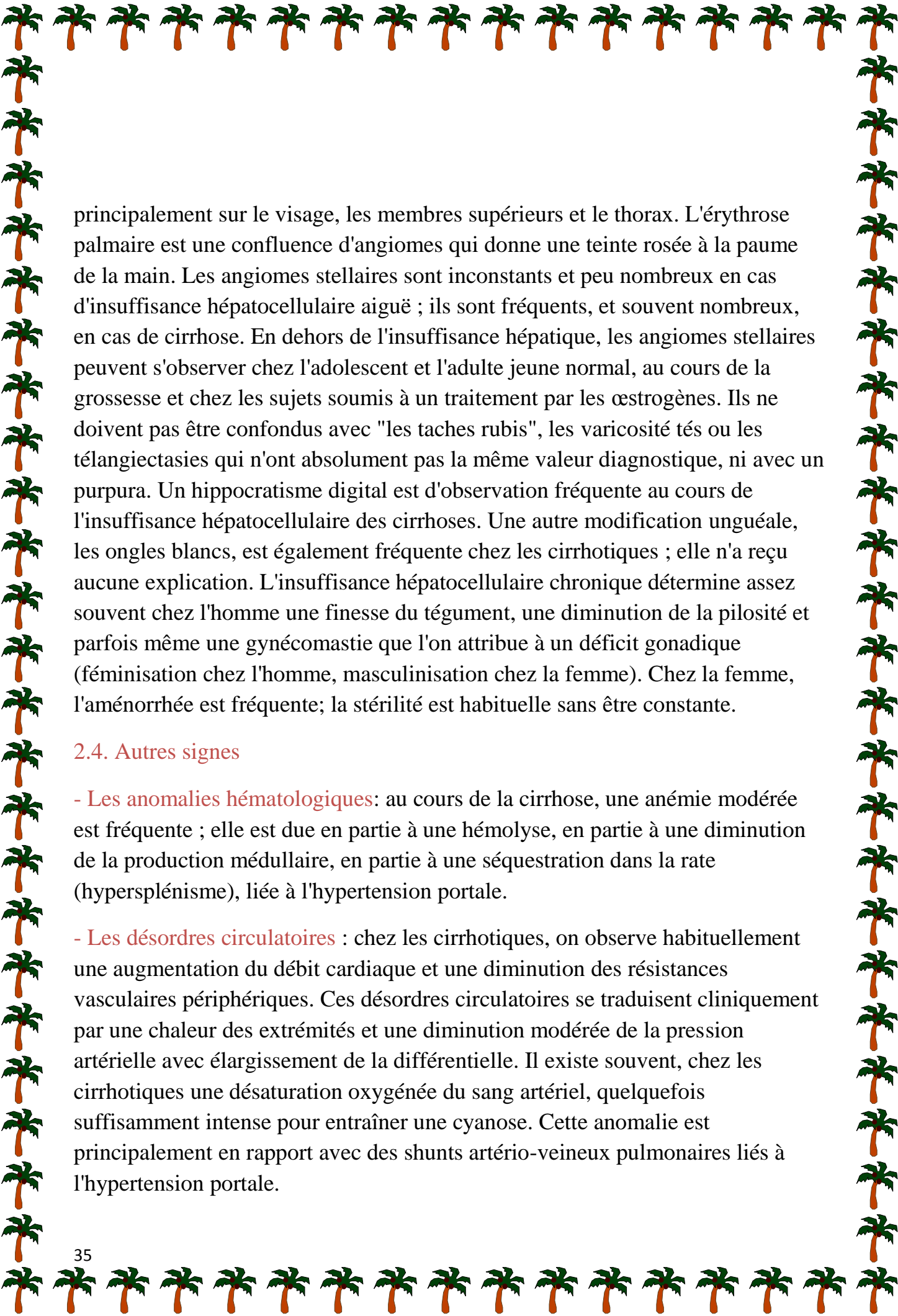
Le foie du cirrhotique n'est pas toujours hypertrophié. L'examen clinique peut retrouver un foie normal ou même diminué de volume (foie atrophique) mais ce qui est caractéristique est sa consistance ferme et son bord inférieur tranchant en cas d'hépatomégalie avec la modification morphologique du foie.

2.3. Signes en rapport avec l'HTP :

Ils sont souvent cliniquement latents. La principale complication est représentée par des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes. Circulation collatérale abdominale Elle siège principalement entre l'ombilic et l'appendice xiphoïde ; elle est représentée par deux ou plusieurs veines, plus ou moins dilatées, dont le courant sanguin est ascendant. En cas de syndrome de CruveilhierBaumgarten, il se constitue des dilatations veineuses péri-ombilicales réalisant au maximum ce que l'on désigne sous le nom imagé de "tête de méduse". Sur ces veines dilatées on peut percevoir, spontanément ou en exerçant une pression convenable, un frémissement et/ou un souffle continu.

Signes d'insuffisance hépatocellulaire

Ils sont dominés par l'ictère, l'encéphalopathie hépatique, la rétention hydro sodée et les manifestations cutanées. L'angiome stellaire est un petit anévrisme artériolaire d'où irradiant de petits vaisseaux qui forment une couronne autour du point central. En comprimant celui-ci, on peut effacer cette couronne et ne laisser persister que l'anévrisme dont on sentira parfois les battements systoliques ; lorsqu'on relâchera la pression, l'angiome se réinjectera du centre vers la périphérie ce qui est très caractéristique. Les angiomes stellaires siègent




principalement sur le visage, les membres supérieurs et le thorax. L'érythrose palmaire est une confluence d'angiomes qui donne une teinte rosée à la paume de la main. Les angiomes stellaires sont inconstants et peu nombreux en cas d'insuffisance hépatocellulaire aiguë ; ils sont fréquents, et souvent nombreux, en cas de cirrhose. En dehors de l'insuffisance hépatique, les angiomes stellaires peuvent s'observer chez l'adolescent et l'adulte jeune normal, au cours de la grossesse et chez les sujets soumis à un traitement par les œstrogènes. Ils ne doivent pas être confondus avec "les taches rubis", les varicosités ou les télangiectasies qui n'ont absolument pas la même valeur diagnostique, ni avec un purpura. Un hippocratisme digital est d'observation fréquente au cours de l'insuffisance hépatocellulaire des cirrhoses. Une autre modification unguéale, les ongles blancs, est également fréquente chez les cirrhotiques ; elle n'a reçu aucune explication. L'insuffisance hépatocellulaire chronique détermine assez souvent chez l'homme une finesse du tégument, une diminution de la pilosité et parfois même une gynécomastie que l'on attribue à un déficit gonadique (féminisation chez l'homme, masculinisation chez la femme). Chez la femme, l'aménorrhée est fréquente; la stérilité est habituelle sans être constante.

2.4. Autres signes

- **Les anomalies hématologiques**: au cours de la cirrhose, une anémie modérée est fréquente ; elle est due en partie à une hémolyse, en partie à une diminution de la production médullaire, en partie à une séquestration dans la rate (hypersplénisme), liée à l'hypertension portale.

- **Les désordres circulatoires** : chez les cirrhotiques, on observe habituellement une augmentation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques. Ces désordres circulatoires se traduisent cliniquement par une chaleur des extrémités et une diminution modérée de la pression artérielle avec élargissement de la différentielle. Il existe souvent, chez les cirrhotiques une désaturation oxygénée du sang artériel, quelquefois suffisamment intense pour entraîner une cyanose. Cette anomalie est principalement en rapport avec des shunts artério-veineux pulmonaires liés à l'hypertension portale.



- **Les infections bactériennes** : on observe parfois au cours des cirrhoses une fièvre modérée, insensible aux antibiotiques, et qui ne paraît pas de nature infectieuse. Toutefois, chez certains malades atteints de cirrhose, on peut voir survenir des septicémies, généralement à bacilles Gram négatif. Ces septicémies, souvent, s'associent à une infection du liquide d'ascite ; leur pronostic est des plus médiocres.

- **La sensibilité aux médicaments** : de nombreuses drogues étant métabolisées dans le foie, l'insuffisance hépatocellulaire a pour conséquence une sensibilité particulière à ces médicaments qui ne devront donc être employés qu'avec la plus grande prudence chez ces malades. C'est le cas notamment des anti vitamines K et des neuro-sédatifs.

Splénomégalie


La rate augmente progressivement de volume, son bord inférieur est ferme. C'est un signe très important d'hypertension portale. Des anomalies hématologiques y sont associées, principalement la pancytopénie portant sur les globules blancs et surtout les plaquettes, par "hypersplénisme".

Développement des veines hémorroïdales (hémorroïdes)

La banalité de ce symptôme ne lui laisse aucune valeur diagnostique. Bien plus important est le développement de varices œsophagiennes et/ou cardio-tubérositaires (voir complications) : c'est de loin le meilleur signe en pratique pour témoigner d'une hypertension portale, ce qui explique que la fibroscopie digestive haute sera quasi-systématique. De plus, la fibroscopie permettra de dépister avec une fréquence non négligeable chez le cirrhotique la présence d'une gastropathie d'hypertension portale, d'une gastrite congestive ou érosive et même d'ulcères latents, un syndrome de Mallory-Weiss, autant de lésions qu'il conviendra de traiter efficacement.

3..Examens de laboratoires

Même quand le diagnostic clinique est évident, il est raisonnable de le confirmer par des tests d'exploration fonctionnelle hépatique. Les anomalies les plus précoces sont l'augmentation fréquente de l'activité sérique de la gammaGT,



souvent modérée et l'augmentation poly clonale des immunoglobulines, prédominant sur les IgG. Dans quelques cas de cirrhoses, à la phase non compliquée, les modifications des immunoglobulines manquent totalement ; dans quelques très rares cas, l'augmentation des immunoglobulines au lieu d'être poly clonale intéresse plus particulièrement une seule d'entre elles et peut réaliser ainsi un aspect pseudomyéломateux. Les autres anomalies biochimiques sont l'hypertransaminasémie dans les cirrhoses actives, un taux de Quick (et de facteur V) généralement diminué, les phosphatases alcalines normales ou légèrement augmentées, et l'albumine normale ou diminuée. Evidemment, en cas d'ictère, élévation de la bilirubine, conjuguée surtout mais souvent avec une proportion non négligeable de bilirubine non conjuguée. L'oc-foetoprotéine sera en principe normale. Cependant, des élévations modérées (<100 ng/ml) peuvent être observées au cours des maladies virales actives.

Les examens mettent aussi souvent en évidence des anomalies hématologiques. Même en l'absence d'hémorragie digestive, il existe souvent une anémie modérée, autour de 3 500 000 hématies par millimètre cube ; généralement cette anémie est modérément macrocytaire ; il existe parfois des déformations des hématies dont la surface présente de nombreux spicules. Du fait de l'hypersplénisme, il existe assez souvent.

une neutropénie et une thrombopénie ; ces anomalies sont généralement modérées et n'entraînent habituellement aucune manifestation clinique ; dans quelques cas, elles sont suffisamment marquées pour faire envisager, surtout lorsque la rate est volumineuse et que les signes d'atteinte hépatique sont discrets ou absents, un diagnostic d'hémopathie. La vitesse de sédimentation est très variable ; parfois normale, souvent modérément augmentée, parfois très élevée. Rappelons que ces anomalies n'ont qu'une valeur indicative et que dans près de 10% des cirrhoses (usuellement inactives), les valeurs biologiques peuvent être strictement normales.

4. Examens morphologiques :



En pratique, les deux examens morphologiques les plus performants sont l'échographie et la biopsie.

A-Place de l'imagerie dans le diagnostic des hépatopathies diffuses :

Les moyens d'imagerie à notre disposition pour le diagnostic de cirrhose sont de plus en plus nombreux : échographie Doppler, scanner multi détecteur, IRM. A leur apport morphologique s'ajoute, de plus en plus, un apport fonctionnel, quantifiable, permis par le Doppler ou par la quantification de flux ou de perfusion en IRM, ou par l'imagerie de diffusion.

1 – Diagnostic de cirrhose

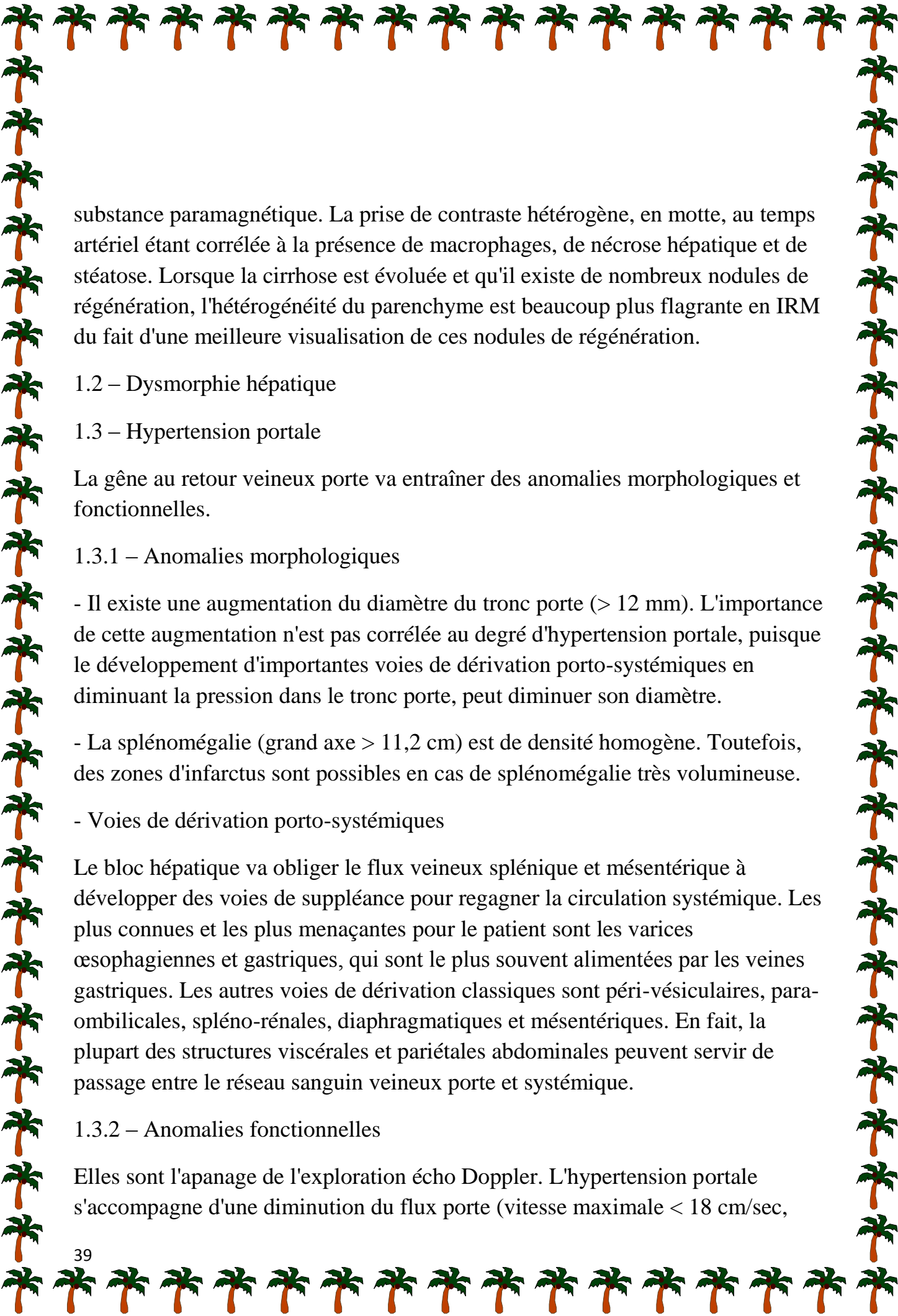
Le diagnostic de cirrhose en imagerie repose sur trois types de signes : la visualisation directe du tissu fibreux et de nodules de régénération, la dysmorphie hépatique, les signes d'hypertension portale).

1.1 – Fibrose hépatique et nodules

En échographie, l'écho structure hépatique est modifiée avec un foie qui apparaît granité du fait de la fibrose séparant les nodules de régénération millimétriques, et accentuant les interfaces et la diffraction des ultrasons. A la surface du foie ces bandes fibreuses vont rétracter la capsule hépatique et être ainsi avec la présence des nodules de régénération responsable de l'aspect irrégulier de la surface hépatique. Un aspect hyperéchogène, diffus, ou plus souvent hétérogène peut être rencontré, notamment dans les cirrhoses d'origine alcoolique ou stéatosique, en rapport avec une surcharge stéatosique associée.

Le scanner est moins performant pour détecter les modifications de la structure hépatique. Lorsque la fibrose est importante, elle peut être visualisée sous forme de prise de contraste de forme linéaire, volontiers rétractile à un temps tardif après injection de produit de contraste. Les macro nodules apparaissent alors hypodense. L'association d'une stéatose peut parfois accentuer l'hétérogénéité du foie.

En IRM, comme au scanner, la présence de fibrose hépatique peut être visualisée sous forme d'un rehaussement linéaire tardif, après injection de



substance paramagnétique. La prise de contraste hétérogène, en motte, au temps artériel étant corrélée à la présence de macrophages, de nécrose hépatique et de stéatose. Lorsque la cirrhose est évoluée et qu'il existe de nombreux nodules de régénération, l'hétérogénéité du parenchyme est beaucoup plus flagrante en IRM du fait d'une meilleure visualisation de ces nodules de régénération.

1.2 – Dismorphie hépatique

1.3 – Hypertension portale

La gêne au retour veineux porte va entraîner des anomalies morphologiques et fonctionnelles.

1.3.1 – Anomalies morphologiques

- Il existe une augmentation du diamètre du tronc porte (> 12 mm). L'importance de cette augmentation n'est pas corrélée au degré d'hypertension portale, puisque le développement d'importantes voies de dérivation porto-systémiques en diminuant la pression dans le tronc porte, peut diminuer son diamètre.

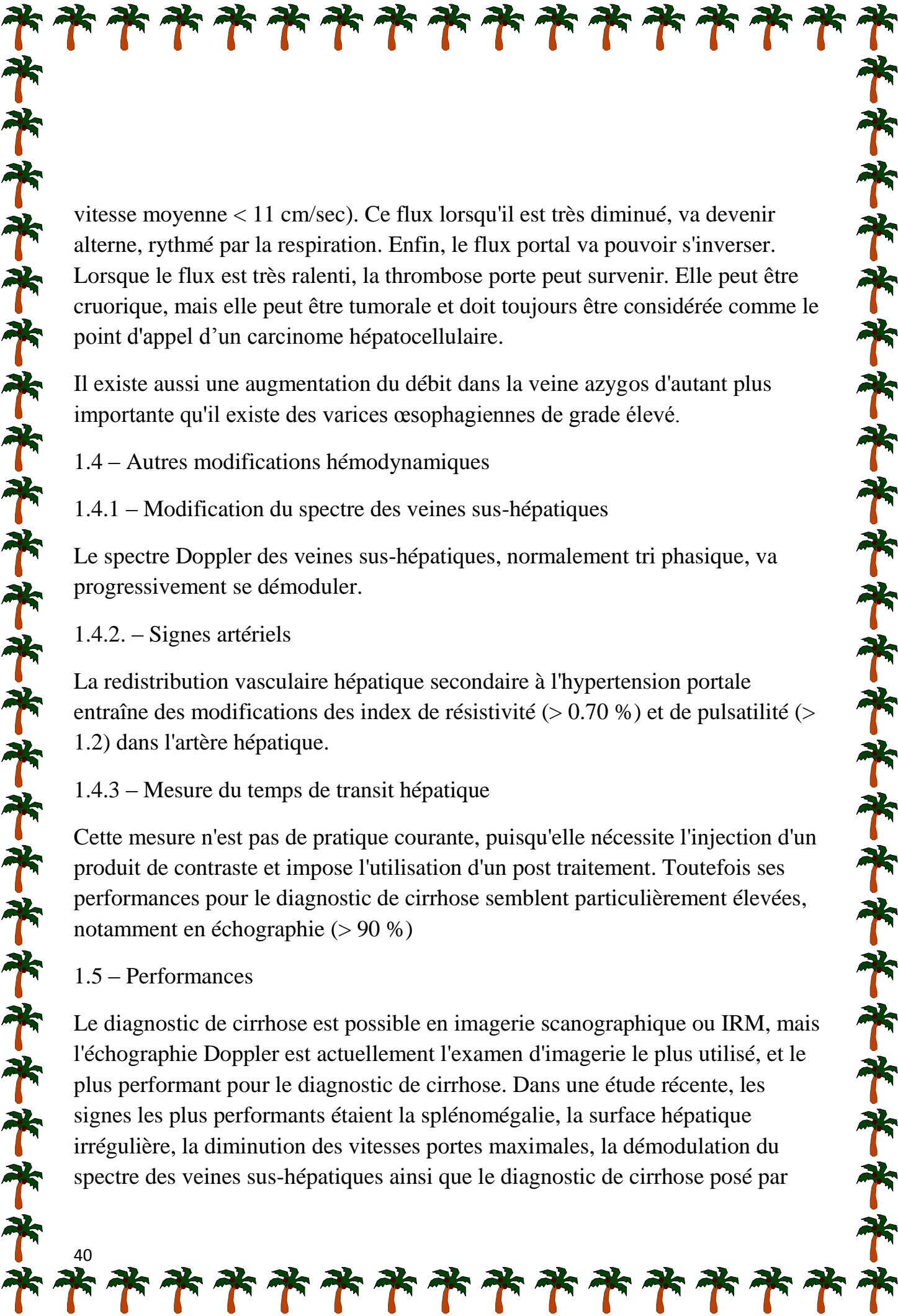
- La splénomégalie (grand axe $> 11,2$ cm) est de densité homogène. Toutefois, des zones d'infarctus sont possibles en cas de splénomégalie très volumineuse.

- Voies de dérivation porto-systémiques

Le bloc hépatique va obliger le flux veineux splénique et mésentérique à développer des voies de suppléance pour regagner la circulation systémique. Les plus connues et les plus menaçantes pour le patient sont les varices œsophagiennes et gastriques, qui sont le plus souvent alimentées par les veines gastriques. Les autres voies de dérivation classiques sont péri-vésiculaires, para-ombilicales, spléno-rénales, diaphragmatiques et mésentériques. En fait, la plupart des structures viscérales et pariétales abdominales peuvent servir de passage entre le réseau sanguin veineux porte et systémique.

1.3.2 – Anomalies fonctionnelles

Elles sont l'apanage de l'exploration écho Doppler. L'hypertension portale s'accompagne d'une diminution du flux porte (vitesse maximale < 18 cm/sec,



vitesse moyenne < 11 cm/sec). Ce flux lorsqu'il est très diminué, va devenir alterne, rythmé par la respiration. Enfin, le flux portal va pouvoir s'inverser. Lorsque le flux est très ralenti, la thrombose porte peut survenir. Elle peut être cruorique, mais elle peut être tumorale et doit toujours être considérée comme le point d'appel d'un carcinome hépatocellulaire.

Il existe aussi une augmentation du débit dans la veine azygos d'autant plus importante qu'il existe des varices œsophagiennes de grade élevé.

1.4 – Autres modifications hémodynamiques

1.4.1 – Modification du spectre des veines sus-hépatiques

Le spectre Doppler des veines sus-hépatiques, normalement tri phasique, va progressivement se démoduler.

1.4.2. – Signes artériels

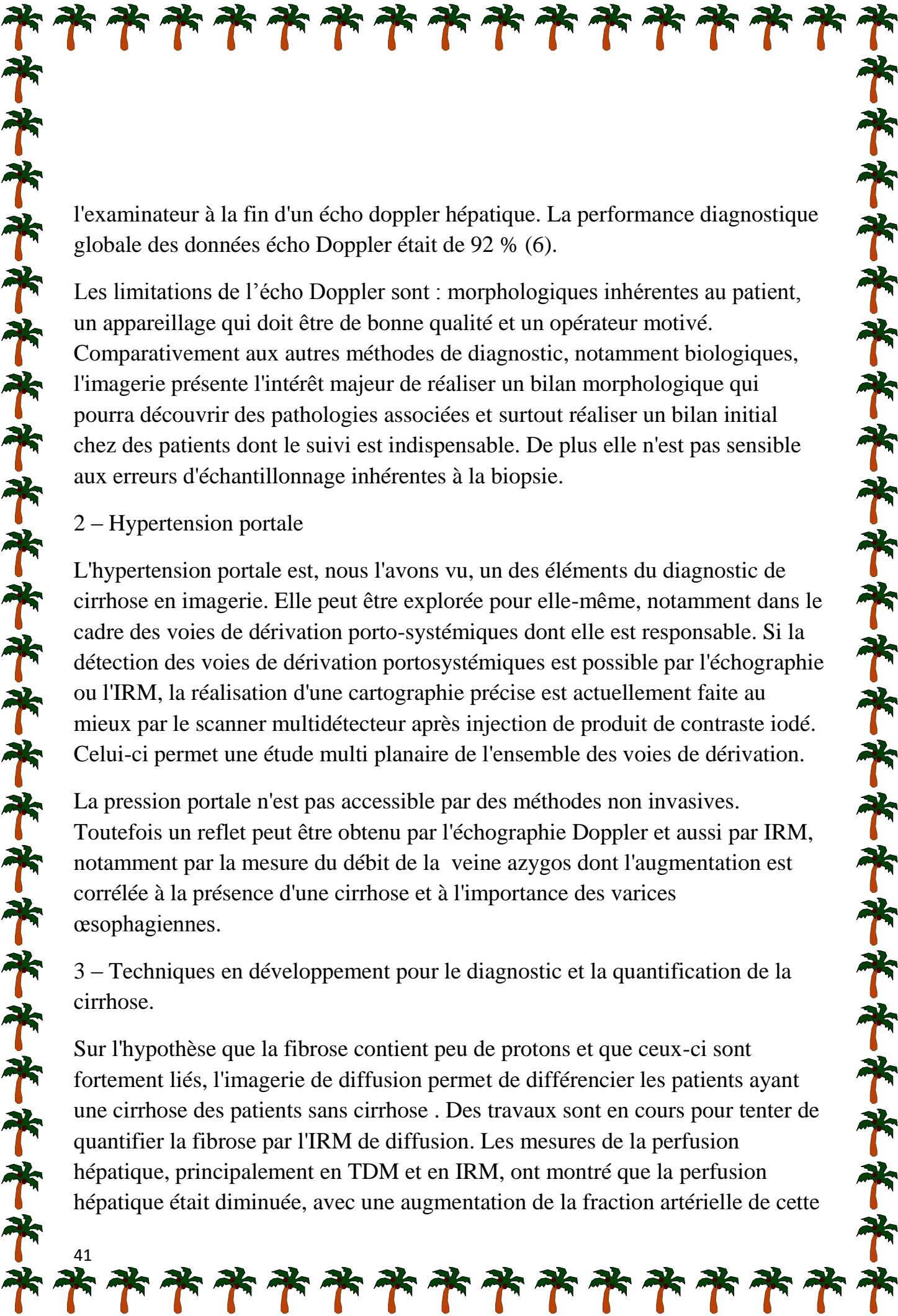
La redistribution vasculaire hépatique secondaire à l'hypertension portale entraîne des modifications des index de résistivité (> 0.70 %) et de pulsativité (> 1.2) dans l'artère hépatique.

1.4.3 – Mesure du temps de transit hépatique

Cette mesure n'est pas de pratique courante, puisqu'elle nécessite l'injection d'un produit de contraste et impose l'utilisation d'un post traitement. Toutefois ses performances pour le diagnostic de cirrhose semblent particulièrement élevées, notamment en échographie (> 90 %)

1.5 – Performances

Le diagnostic de cirrhose est possible en imagerie scanographique ou IRM, mais l'échographie Doppler est actuellement l'examen d'imagerie le plus utilisé, et le plus performant pour le diagnostic de cirrhose. Dans une étude récente, les signes les plus performants étaient la splénomégalie, la surface hépatique irrégulière, la diminution des vitesses portes maximales, la démodulation du spectre des veines sus-hépatiques ainsi que le diagnostic de cirrhose posé par



l'examineur à la fin d'un écho doppler hépatique. La performance diagnostique globale des données écho Doppler était de 92 % (6).

Les limitations de l'écho Doppler sont : morphologiques inhérentes au patient, un appareillage qui doit être de bonne qualité et un opérateur motivé. Comparativement aux autres méthodes de diagnostic, notamment biologiques, l'imagerie présente l'intérêt majeur de réaliser un bilan morphologique qui pourra découvrir des pathologies associées et surtout réaliser un bilan initial chez des patients dont le suivi est indispensable. De plus elle n'est pas sensible aux erreurs d'échantillonnage inhérentes à la biopsie.

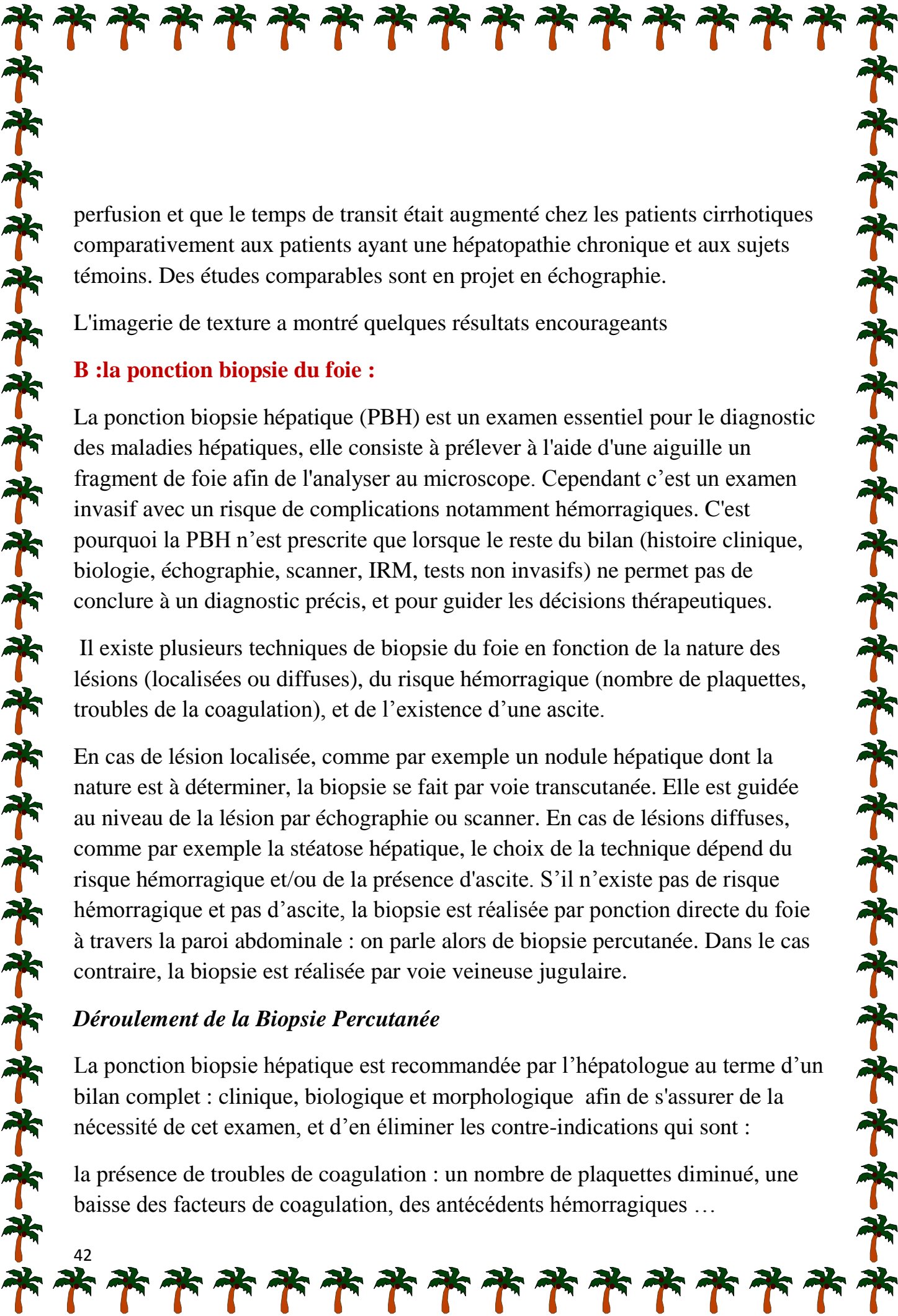
2 – Hypertension portale

L'hypertension portale est, nous l'avons vu, un des éléments du diagnostic de cirrhose en imagerie. Elle peut être explorée pour elle-même, notamment dans le cadre des voies de dérivation porto-systémiques dont elle est responsable. Si la détection des voies de dérivation portosystémiques est possible par l'échographie ou l'IRM, la réalisation d'une cartographie précise est actuellement faite au mieux par le scanner multidétecteur après injection de produit de contraste iodé. Celui-ci permet une étude multi planaire de l'ensemble des voies de dérivation.

La pression portale n'est pas accessible par des méthodes non invasives. Toutefois un reflet peut être obtenu par l'échographie Doppler et aussi par IRM, notamment par la mesure du débit de la veine azygos dont l'augmentation est corrélée à la présence d'une cirrhose et à l'importance des varices œsophagiennes.

3 – Techniques en développement pour le diagnostic et la quantification de la cirrhose.

Sur l'hypothèse que la fibrose contient peu de protons et que ceux-ci sont fortement liés, l'imagerie de diffusion permet de différencier les patients ayant une cirrhose des patients sans cirrhose . Des travaux sont en cours pour tenter de quantifier la fibrose par l'IRM de diffusion. Les mesures de la perfusion hépatique, principalement en TDM et en IRM, ont montré que la perfusion hépatique était diminuée, avec une augmentation de la fraction artérielle de cette



perfusion et que le temps de transit était augmenté chez les patients cirrhotiques comparativement aux patients ayant une hépatopathie chronique et aux sujets témoins. Des études comparables sont en projet en échographie.

L'imagerie de texture a montré quelques résultats encourageants

B :la ponction biopsie du foie :

La ponction biopsie hépatique (PBH) est un examen essentiel pour le diagnostic des maladies hépatiques, elle consiste à prélever à l'aide d'une aiguille un fragment de foie afin de l'analyser au microscope. Cependant c'est un examen invasif avec un risque de complications notamment hémorragiques. C'est pourquoi la PBH n'est prescrite que lorsque le reste du bilan (histoire clinique, biologie, échographie, scanner, IRM, tests non invasifs) ne permet pas de conclure à un diagnostic précis, et pour guider les décisions thérapeutiques.

Il existe plusieurs techniques de biopsie du foie en fonction de la nature des lésions (localisées ou diffuses), du risque hémorragique (nombre de plaquettes, troubles de la coagulation), et de l'existence d'une ascite.

En cas de lésion localisée, comme par exemple un nodule hépatique dont la nature est à déterminer, la biopsie se fait par voie transcutanée. Elle est guidée au niveau de la lésion par échographie ou scanner. En cas de lésions diffuses, comme par exemple la stéatose hépatique, le choix de la technique dépend du risque hémorragique et/ou de la présence d'ascite. S'il n'existe pas de risque hémorragique et pas d'ascite, la biopsie est réalisée par ponction directe du foie à travers la paroi abdominale : on parle alors de biopsie percutanée. Dans le cas contraire, la biopsie est réalisée par voie veineuse jugulaire.

Déroulement de la Biopsie Percutanée

La ponction biopsie hépatique est recommandée par l'hépatologue au terme d'un bilan complet : clinique, biologique et morphologique afin de s'assurer de la nécessité de cet examen, et d'en éliminer les contre-indications qui sont :

la présence de troubles de coagulation : un nombre de plaquettes diminué, une baisse des facteurs de coagulation, des antécédents hémorragiques ...



des anomalies des voies biliaires

la présence d'une ascite.

Avant la biopsie, il faut interrompre les traitements anticoagulants ou antiagrégant plaquettaires (aspirine). La PBH peut se réaliser en hôpital de jour (le patient rentre à son domicile en fin de journée) si le domicile du patient n'est pas trop éloigné de l'hôpital (< 150 Km) et que le patient est accompagné la nuit suivant l'examen.

La biopsie percutanée est un examen très rapide : il prend moins de 5 minutes. Cependant, il peut être un peu douloureux. Pour cette raison, une prémédication peut être proposée au patient en cas d'anxiété importante, voire une anesthésie générale. Dans ce cas, une consultation préalable avec un anesthésiste est requise.

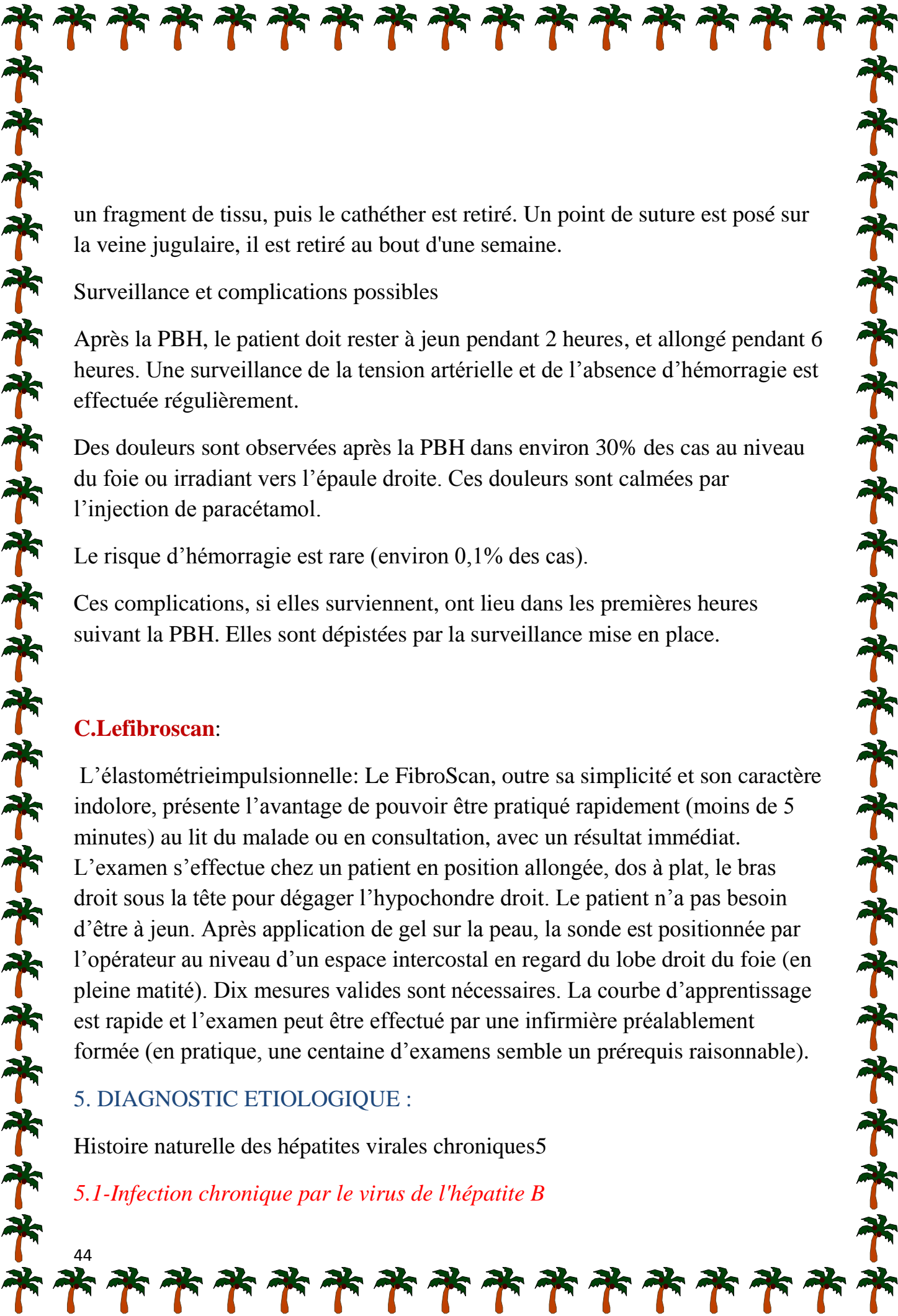
Avant de débiter l'examen, une perfusion est mise en place pour permettre l'injection d'antalgique en cas de besoin.

Le patient étant couché sur le dos, on réalise un repérage échographique du foie pour déterminer la zone de la ponction. Après une désinfection cutanée, on pratique une anesthésie locale (Xylocaïne) de la paroi au niveau d'un espace intercostal inférieur droit. La ponction hépatique est pratiquée par un trajet dans le foie avec une aiguille permettant de prélever par aspiration un échantillon de foie.

La Biopsie Transjugulaire

La PBH par voie transjugulaire est une méthode permettant de prélever un fragment de foie à travers une veine à l'intérieur du foie sans traverser la paroi abdominale et la capsule du foie ce qui permet de diminuer le risque hémorragique. L'examen prend environ 15 minutes. Il n'est pas douloureux.

Elle s'effectue sous contrôle radiologique. Après désinfection cutanée et anesthésie locale, un cathéter est introduit dans la veine jugulaire droite au niveau du cou: le médecin fait descendre le cathéter dans la veine cave puis une veine sus-hépatique. Arrivé au niveau du foie, il effectue la ponction en aspirant



un fragment de tissu, puis le cathéter est retiré. Un point de suture est posé sur la veine jugulaire, il est retiré au bout d'une semaine.

Surveillance et complications possibles

Après la PBH, le patient doit rester à jeun pendant 2 heures, et allongé pendant 6 heures. Une surveillance de la tension artérielle et de l'absence d'hémorragie est effectuée régulièrement.

Des douleurs sont observées après la PBH dans environ 30% des cas au niveau du foie ou irradiant vers l'épaule droite. Ces douleurs sont calmées par l'injection de paracétamol.

Le risque d'hémorragie est rare (environ 0,1% des cas).

Ces complications, si elles surviennent, ont lieu dans les premières heures suivant la PBH. Elles sont dépistées par la surveillance mise en place.

C.Lefibroscan:


L'élastométrieimpulsionnelle: Le FibroScan, outre sa simplicité et son caractère indolore, présente l'avantage de pouvoir être pratiqué rapidement (moins de 5 minutes) au lit du malade ou en consultation, avec un résultat immédiat.

L'examen s'effectue chez un patient en position allongée, dos à plat, le bras droit sous la tête pour dégager l'hypochondre droit. Le patient n'a pas besoin d'être à jeun. Après application de gel sur la peau, la sonde est positionnée par l'opérateur au niveau d'un espace intercostal en regard du lobe droit du foie (en pleine matité). Dix mesures valides sont nécessaires. La courbe d'apprentissage est rapide et l'examen peut être effectué par une infirmière préalablement formée (en pratique, une centaine d'examens semble un prérequis raisonnable).

5. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

Histoire naturelle des hépatites virales chroniques⁵

5.1-Infection chronique par le virus de l'hépatite B



La fréquence des hépatites chroniques liées au virus de l'hépatite B varie considérablement suivant les pays : par exemple l'antigène de surface du virus (Ag HBs) a été détecté dans le sérum de seulement 3% de malades australiens atteints d'hépatite chronique active alors qu'il est identifié chez 50 à 60% des malades dans certains pays d'Asie (Corée, Chine du Sud) et dans le bassin méditerranéen (Italie du Sud, Grèce, Afrique du Nord). En France, d'une façon générale, le portage chronique du virus survient dans l'évolution d'environ 5 à 10% des hépatites aiguës B de l'adulte ; il est beaucoup plus fréquent chez le nouveau-né et chez les patients immunodéprimés. De plus les hommes restent nettement plus souvent porteurs chroniques du virus que les femmes. Le portage chronique du VHB n'est pas constamment synonyme d'hépatite chronique. Environ 30% des porteurs chroniques sont des porteurs "sains", c'est-à-dire, n'ayant pas d'hépatopathie histologique : ces patients ont une activité normale des transaminases, des marqueurs viraux témoignant de l'absence de multiplication virale (anticorps antiHBe présents, ADN du VHB absent du sérum) et un foie histologiquement normal. Cependant, l'absence d'histologie hépatique ne permet qu'un diagnostic de présomption du portage sain : 10 à 20% des patients ayant les caractéristiques biologiques et virologiques du porteur sain ont en fait une hépatite chronique.

Soixante-dix pour cent des porteurs chroniques du VHB développeront une hépatite chronique dont 20% évolueront vers la cirrhose. Celle-là expose, particulièrement chez le sujet de sexe masculin, à un risque de développement d'un carcinome hépatocellulaire de 10 à 30 %. Après une phase de multiplication active du VHB durant 5 à 20 ans, la multiplication cessera spontanément : une séroconversion e/ anti HBe contemporaine d'une disparition de l'ADN du VHB sérique survient avec une probabilité de 15% par an chez un porteur chronique. Cette séroconversion spontanée, parfois bruyante voire fulminante, coïncide généralement avec la constitution de la cirrhose. La maladie deviendra inactive avec possibilité de clairance de l'Ag HBs et risque de carcinome hépatocellulaire. Tant que l'Ag HBs est présent, des "réactivations" (reprises de la multiplication virale avec hypertransaminasémie), sont possibles, spontanées ou favorisées par une immunosuppression.



5.2-Infection par le virus de l'hépatite C

La fréquence des hépatites chroniques varie également considérablement en fonction de l'origine géographique et des facteurs de risque viraux. La survenue d'une hépatite chronique Non-A, Non-B est fréquente dans l'évolution des hépatites aiguës Non-A, Non-B (30 à 50% des cas) qu'elle soit post-transfusionnelle ou sporadique. Certains auteurs considèrent que le risque d'hépatite chronique est de 60% en cas d'hépatite transfusionnelle. Son diagnostic repose sur la notion de contage, la mise en évidence des anticorps antiVHC dans le sérum ou de la virémie C et la confirmation histologique de l'hépatite chronique. Si le couple hypertransaminasémie-anticorps antiVHC signifie dans plus de 90% des cas hépatite chronique liée au VHC, le diagnostic sera au mieux affirmé par l'objectivation du VHC dans le sérum ou dans le foie, et par l'examen histologique de la biopsie hépatique. La notion de portage "sain" du VHC n'est pas aujourd'hui certaine. La confrontation des données virologiques sériques et hépatiques d'une part et des données histologiques d'autre part permettra de mieux préciser cette notion.

Vingt pour cent des hépatites chroniques liées au VHC évolueront vers la cirrhose dans un délai variable de 5 à 20 ans. Les facteurs prédisposant à une telle évolution sont encore inconnus, mais l'âge de la primo-infection et certaines souches virales semblent avoir une influence. Nous avons le sentiment que certains patients évoluent d'un seul tenant vers une hépatopathie sévère alors que d'autres gardent longtemps voire définitivement une maladie d'activité minimale : cela pourrait aussi être le fait de certains génotypes du VHC (sévérité associée au type II). La possibilité d'une extinction spontanée de la multiplication du VHC est très improbable puisque la clairance annuelle de la virémie C a été calculée à moins de 0,5% par an.

6. EVALUATION DE LA FIBROSE HEPATIQUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE B ET C :

La fibrose hépatique est un processus associé aux maladies chroniques du foie. Une accumulation de matrice extracellulaire suit une réaction inflammatoire, et


si les mécanismes de dégradation de cette matrice deviennent insuffisants, cela peut aboutir progressivement à une fibrose.¹ La fibrose peut évoluer vers une cirrhose, une insuffisance hépatique et une hypertension portale.² Le pronostic et la gravité d'une hépatopathie chronique sont corrélés au développement de cette fibrose. Il s'agit donc d'un paramètre important pour le suivi clinique et l'application de mesures préventives des complications. Histologiquement, on évalue la fibrose à l'aide de scores semi-quantitatifs comme le score METAVIR.³ Détecter la présence d'une fibrose et en surveiller l'évolution améliorent la prise en charge de patients atteints d'hépatopathie chronique.

*la classification de Metavir (utilisée en Europe) qui tient compte de la fibrose et de l'activité inflammatoire de l'hépatite.

	Fibrose		Activité
F0	Pas de fibrose	A0	Pas d'activité
F1	Fibrose portale	A1	Activité minime
F2	Quelques <u>septa</u> *	A2	Activité modérée
F3	Nombreux septa	A3	Activité sévère
F4	Cirrhose		

ponction-biopsie hépatique

La ponction-biopsie hépatique (PBH) est actuellement l'examen de référence pour apprécier d'une part la présence et l'étendue de la fibrose, et d'autre part pour faire le diagnostic de lésions hépatocytaires, vasculaires et biliaires.⁴ Le score METAVIR quantifie deux paramètres : l'activité de l'hépatite (inflammation et nécrose), qui est représentée par la lettre A et est échelonnée de 0 à 3, et la fibrose, représentée par la lettre F, qui est gradée de 0 à 4 (absence de fibrose à présence d'une cirrhose).



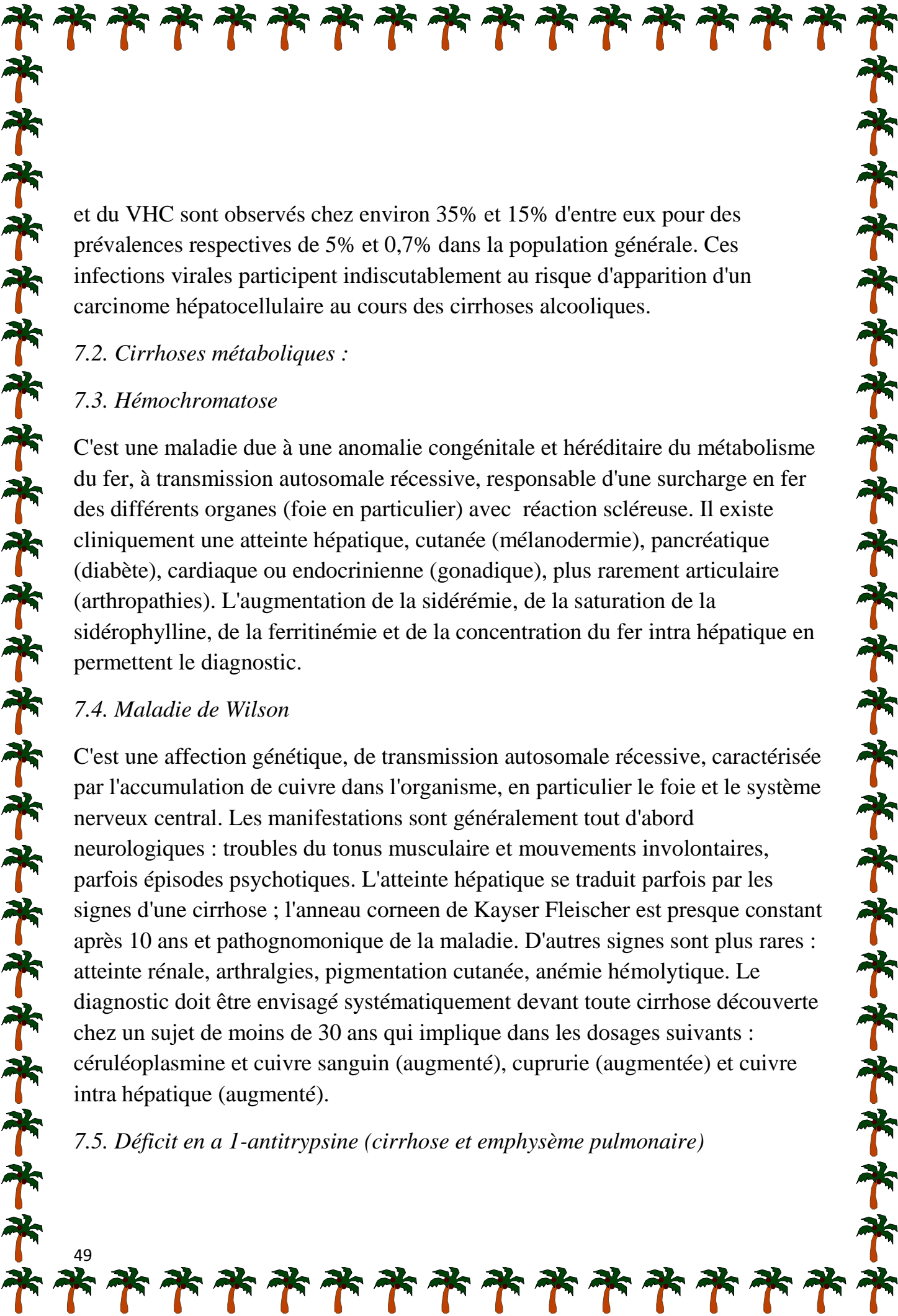
La PBH par voie percutanée est un geste invasif, grevée d'une morbidité de 1/100 et d'une mortalité de 1/10 000.⁵ C'est une procédure diagnostique qui n'est pas toujours bien acceptée par les patients et que l'on peut ainsi difficilement appliquer de façon systématique pour le suivi d'une hépatopathie.⁶ Sa fiabilité est soumise à de possibles erreurs d'échantillonnage (une biopsie du foie n'examinant que 1/50 000 de la masse hépatique), à un certain degré de variabilité interobservateur et à la taille du prélèvement. Les lésions histologiques peuvent effectivement varier d'une région à l'autre dans des maladies hétérogènes du foie comme typiquement dans les maladies biliaires. La taille de la biopsie importe également et on estime qu'un échantillon est interprétable à partir d'une taille de 20-25 mm avec au minimum onze espaces portes. Dès lors, on comprend l'intérêt porté aux méthodes non invasives pour détecter une fibrose hépatique. Connaissant les limites de la PBH, il apparaît impossible d'arriver à une concordance parfaite entre l'histologie et un test non invasif de fibrose.

7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic de cirrhose virale repose sur l'anamnèse, les marqueurs viraux et la biopsie hépatique. Il est rare qu'avec ces éléments persistent des doutes avec les autres étiologies de cirrhoses, mais des formes "associées" sont possibles.

7.1. Cirrhoses alcooliques

La fréquence des cirrhoses alcooliques dans les différents pays dépend évidemment de la fréquence et de l'intensité de l'intoxication éthylique. Il semble bien que le risque de cirrhose commence à apparaître avec une ingestion quotidienne relativement modérée d'alcool, surtout chez la femme ; toutefois, il existe certainement de grandes différences individuelles, et chez certains sujets, malgré une consommation excessive d'alcool, une cirrhose ne se développe pas. En France, on estime que l'alcoolisme est responsable d'environ 70% des cirrhoses, quoique assez nettement moins chez la femme que chez l'homme. On se souviendra que les alcooliques chroniques sont fréquemment exposés aux virus hépatotropes, pour des raisons encore imprécises : les marqueurs du VHB



et du VHC sont observés chez environ 35% et 15% d'entre eux pour des prévalences respectives de 5% et 0,7% dans la population générale. Ces infections virales participent indiscutablement au risque d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire au cours des cirrhoses alcooliques.

7.2. Cirrhoses métaboliques :

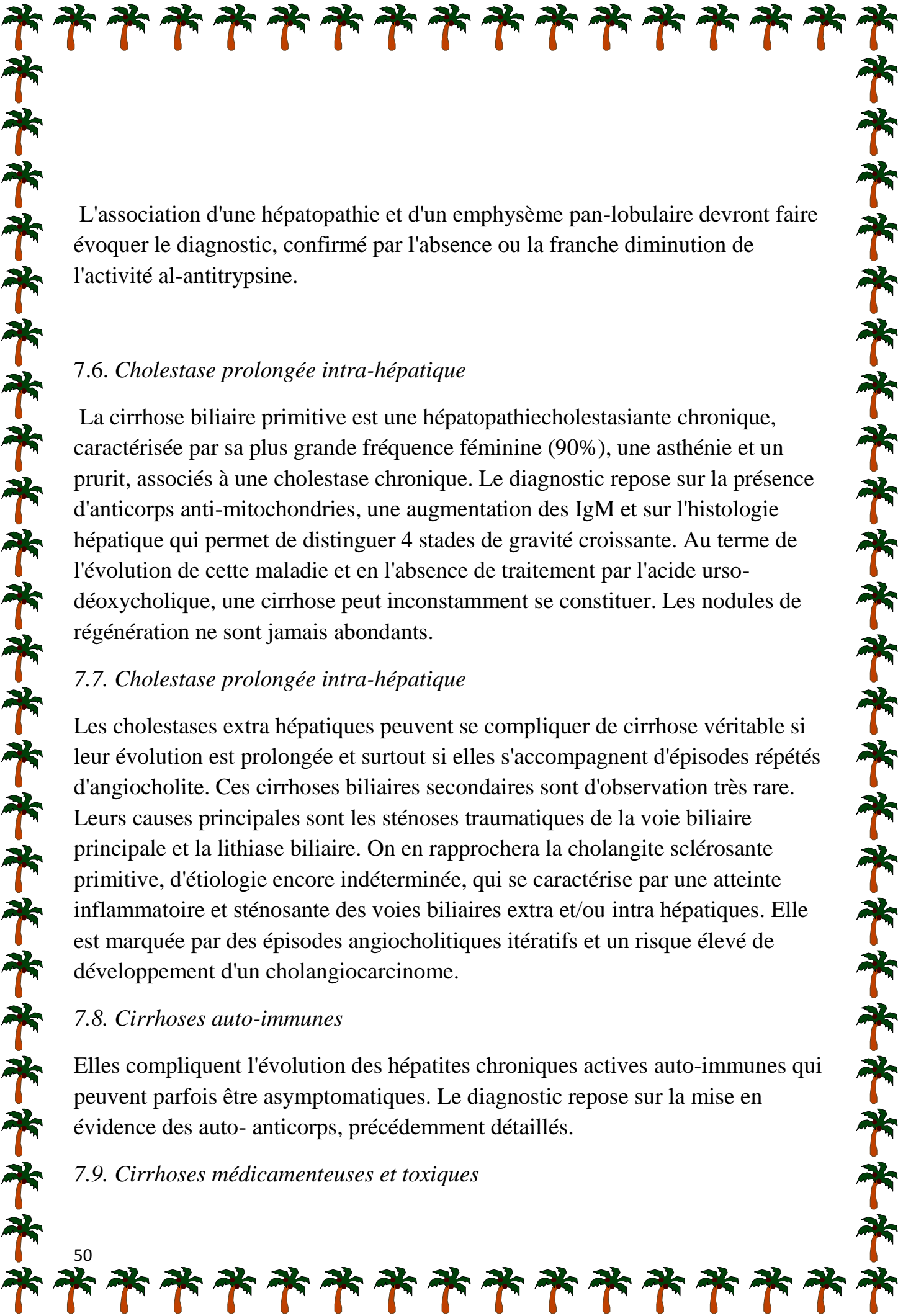
7.3. Hémochromatose

C'est une maladie due à une anomalie congénitale et héréditaire du métabolisme du fer, à transmission autosomale récessive, responsable d'une surcharge en fer des différents organes (foie en particulier) avec réaction scléreuse. Il existe cliniquement une atteinte hépatique, cutanée (mélanodermie), pancréatique (diabète), cardiaque ou endocrinienne (gonadique), plus rarement articulaire (arthropathies). L'augmentation de la sidérémie, de la saturation de la sidérophylline, de la ferritinémie et de la concentration du fer intra hépatique en permettent le diagnostic.

7.4. Maladie de Wilson

C'est une affection génétique, de transmission autosomale récessive, caractérisée par l'accumulation de cuivre dans l'organisme, en particulier le foie et le système nerveux central. Les manifestations sont généralement tout d'abord neurologiques : troubles du tonus musculaire et mouvements involontaires, parfois épisodes psychotiques. L'atteinte hépatique se traduit parfois par les signes d'une cirrhose ; l'anneau corneen de Kayser Fleischer est presque constant après 10 ans et pathognomonique de la maladie. D'autres signes sont plus rares : atteinte rénale, arthralgies, pigmentation cutanée, anémie hémolytique. Le diagnostic doit être envisagé systématiquement devant toute cirrhose découverte chez un sujet de moins de 30 ans qui implique dans les dosages suivants : céruléoplasmine et cuivre sanguin (augmenté), cuprurie (augmentée) et cuivre intra hépatique (augmenté).

7.5. Déficit en α 1-antitrypsine (cirrhose et emphysème pulmonaire)



L'association d'une hépatopathie et d'un emphysème pan-lobulaire devront faire évoquer le diagnostic, confirmé par l'absence ou la franche diminution de l'activité al-antitrypsine.

7.6. Cholestase prolongée intra-hépatique

La cirrhose biliaire primitive est une hépatopathiecholestasiente chronique, caractérisée par sa plus grande fréquence féminine (90%), une asthénie et un prurit, associés à une cholestase chronique. Le diagnostic repose sur la présence d'anticorps anti-mitochondries, une augmentation des IgM et sur l'histologie hépatique qui permet de distinguer 4 stades de gravité croissante. Au terme de l'évolution de cette maladie et en l'absence de traitement par l'acide urso-déoxycholique, une cirrhose peut inconstamment se constituer. Les nodules de régénération ne sont jamais abondants.

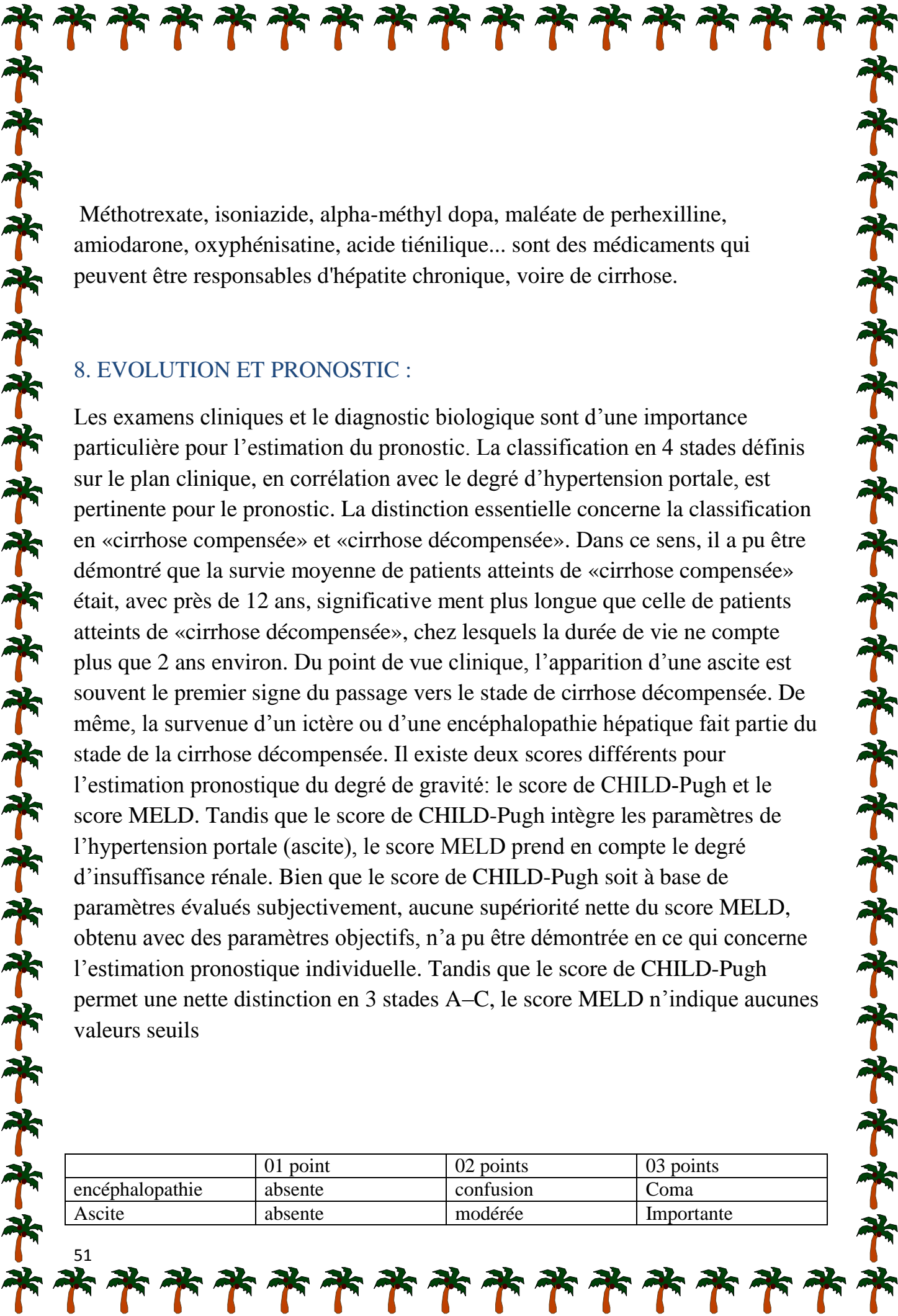
7.7. Cholestase prolongée intra-hépatique

Les cholestases extra hépatiques peuvent se compliquer de cirrhose véritable si leur évolution est prolongée et surtout si elles s'accompagnent d'épisodes répétés d'angiocholite. Ces cirrhoses biliaires secondaires sont d'observation très rare. Leurs causes principales sont les sténoses traumatiques de la voie biliaire principale et la lithiase biliaire. On en rapprochera la cholangite sclérosante primitive, d'étiologie encore indéterminée, qui se caractérise par une atteinte inflammatoire et sténosante des voies biliaires extra et/ou intra hépatiques. Elle est marquée par des épisodes angiocholitiques itératifs et un risque élevé de développement d'un cholangiocarcinome.

7.8. Cirrhoses auto-immunes

Elles compliquent l'évolution des hépatites chroniques actives auto-immunes qui peuvent parfois être asymptomatiques. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des auto- anticorps, précédemment détaillés.

7.9. Cirrhoses médicamenteuses et toxiques



Méthotrexate, isoniazide, alpha-méthyl dopa, maléate de perhexilline, amiodarone, oxyphénisatine, acide tiénilique... sont des médicaments qui peuvent être responsables d'hépatite chronique, voire de cirrhose.

8. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

Les examens cliniques et le diagnostic biologique sont d'une importance particulière pour l'estimation du pronostic. La classification en 4 stades définis sur le plan clinique, en corrélation avec le degré d'hypertension portale, est pertinente pour le pronostic. La distinction essentielle concerne la classification en «cirrhose compensée» et «cirrhose décompensée». Dans ce sens, il a pu être démontré que la survie moyenne de patients atteints de «cirrhose compensée» était, avec près de 12 ans, significativement plus longue que celle de patients atteints de «cirrhose décompensée», chez lesquels la durée de vie ne compte plus que 2 ans environ. Du point de vue clinique, l'apparition d'une ascite est souvent le premier signe du passage vers le stade de cirrhose décompensée. De même, la survenue d'un ictère ou d'une encéphalopathie hépatique fait partie du stade de la cirrhose décompensée. Il existe deux scores différents pour l'estimation pronostique du degré de gravité: le score de CHILD-Pugh et le score MELD. Tandis que le score de CHILD-Pugh intègre les paramètres de l'hypertension portale (ascite), le score MELD prend en compte le degré d'insuffisance rénale. Bien que le score de CHILD-Pugh soit à base de paramètres évalués subjectivement, aucune supériorité nette du score MELD, obtenu avec des paramètres objectifs, n'a pu être démontrée en ce qui concerne l'estimation pronostique individuelle. Tandis que le score de CHILD-Pugh permet une nette distinction en 3 stades A–C, le score MELD n'indique aucunes valeurs seuils

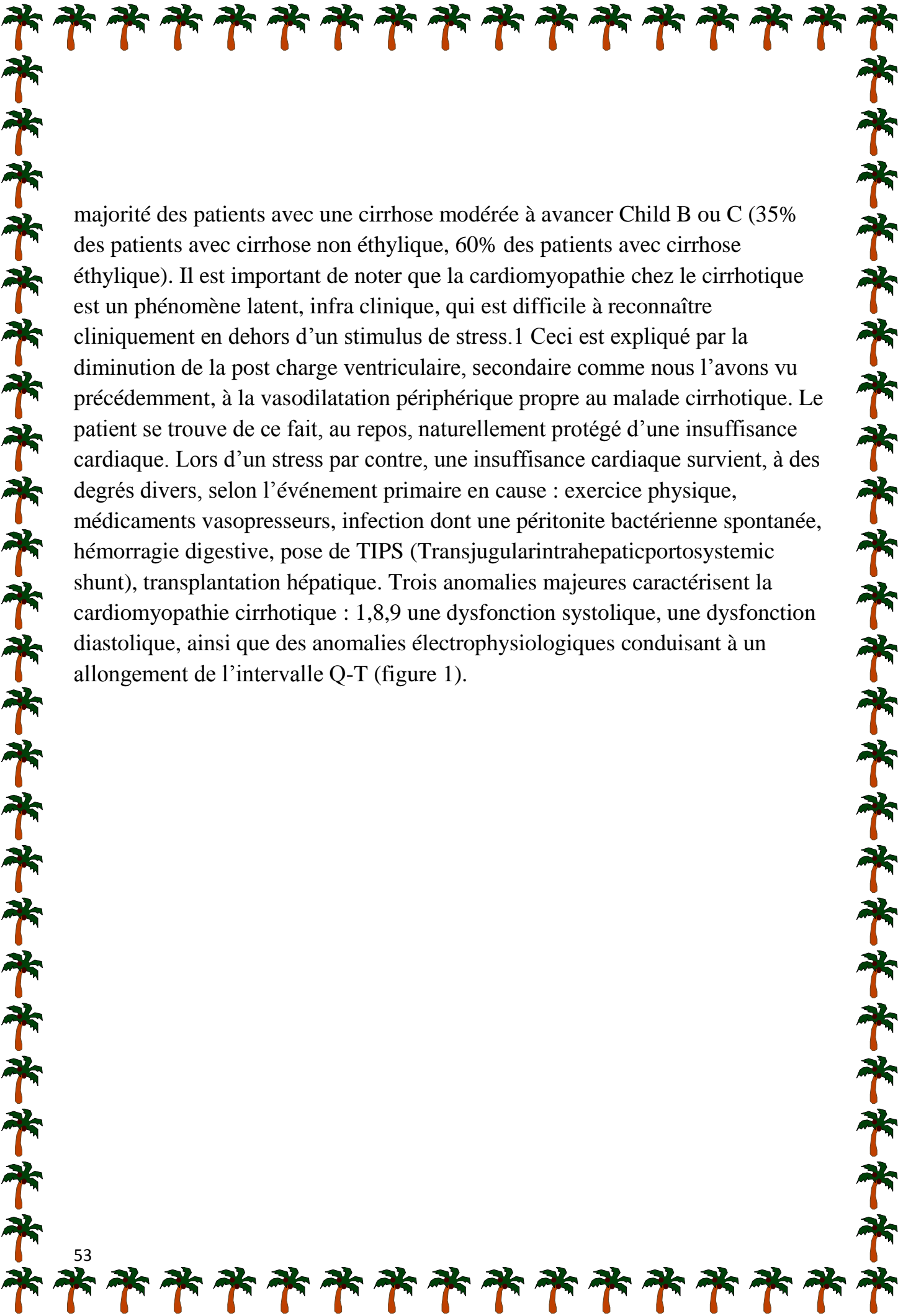
	01 point	02 points	03 points
encéphalopathie	absente	confusion	Coma
Ascite	absente	modérée	Importante

bilirubine	< 35 µmol/l	35-60 µmol/l	> 60 µmol/l
Albumine	> 35 g/l	28-35 g/l	< 28 g/l
prothrombine	> 50 %	40 – 50 %	< 40%

*Pour chaque malade, on calcule un score en additionnant les points. La classe A correspond aux patients ayant un score de 5 ou 6 ; La classe B aux patients ayant un score de 7, 8 ou 9 ; la classe C aux patients ayant un score ≥ 10

9-La cardiomyopathie cirrhotique :

La cirrhose est associée à des anomalies cardio-circulatoires comprenant un débit cardiaque augmenté (circulation hyper-dynamique),¹ une pression artérielle diminuée et des résistances vasculaires abaissées.^{2,3} Malgré une élévation du débit cardiaque, le patient atteint de cirrhose peut avoir une fonction systolique et diastolique altérée, ainsi que des troubles électrophysiologiques de la conduction, l'exposant à une insuffisance cardiaque lors de stress physiologique ou chirurgical. Cette situation est décrite comme la cardiomyopathie du cirrhotique (tableau 1). Cette entité a été décrite pour la première fois à la fin des années 1960, à l'issue de plusieurs études hémodynamiques portant sur des patients diagnostiqués pour une cirrhose d'origine éthylique. Chez ces patients, toutes les études mettaient en évidence le même constat : une réponse altérée de la contractilité cardiaque aux stimuli de stress⁴ et toutes sans exception attribuaient de façon erronée ces anomalies à une cardiotoxicité alcoolique. Il a fallu attendre quelques années avant que cette fausse idée ne soit remise en question, notamment par Lee et coll.⁵ qui ont en effet démontré que c'est la cirrhose per se plutôt que l'alcool, qui contribue à cette dysfonction cardiaque. Depuis lors, de nombreuses études ont confirmé que cette diminution de la contractilité au stress est propre à toutes formes de cirrhose, alcoolique ou non alcoolique, et que le degré d'altération est similaire quelle que soit l'étiologie de la maladie hépatique. A titre d'exemple, une cirrhose sur hémochromatose s'accompagne d'une mortalité par cardiomyopathie qui n'est pas négligeable.⁶ La prévalence exacte de la cardiomyopathie cirrhotique reste inconnue, néanmoins une des anomalies caractéristiques de cette affection, l'allongement QTc, semble présente chez la

A decorative border of palm trees surrounds the text. The border consists of a top row of 15 palm trees, a bottom row of 15 palm trees, and two vertical columns of 15 palm trees each on the left and right sides.

majorité des patients avec une cirrhose modérée à avancée Child B ou C (35% des patients avec cirrhose non éthylique, 60% des patients avec cirrhose éthylique). Il est important de noter que la cardiomyopathie chez le cirrhotique est un phénomène latent, infra clinique, qui est difficile à reconnaître cliniquement en dehors d'un stimulus de stress.¹ Ceci est expliqué par la diminution de la post charge ventriculaire, secondaire comme nous l'avons vu précédemment, à la vasodilatation périphérique propre au malade cirrhotique. Le patient se trouve de ce fait, au repos, naturellement protégé d'une insuffisance cardiaque. Lors d'un stress par contre, une insuffisance cardiaque survient, à des degrés divers, selon l'événement primaire en cause : exercice physique, médicaments vasopresseurs, infection dont une péritonite bactérienne spontanée, hémorragie digestive, pose de TIPS (Transjugularintrahepaticportosystemic shunt), transplantation hépatique. Trois anomalies majeures caractérisent la cardiomyopathie cirrhotique : 1,8,9 une dysfonction systolique, une dysfonction diastolique, ainsi que des anomalies électrophysiologiques conduisant à un allongement de l'intervalle Q-T (figure 1).

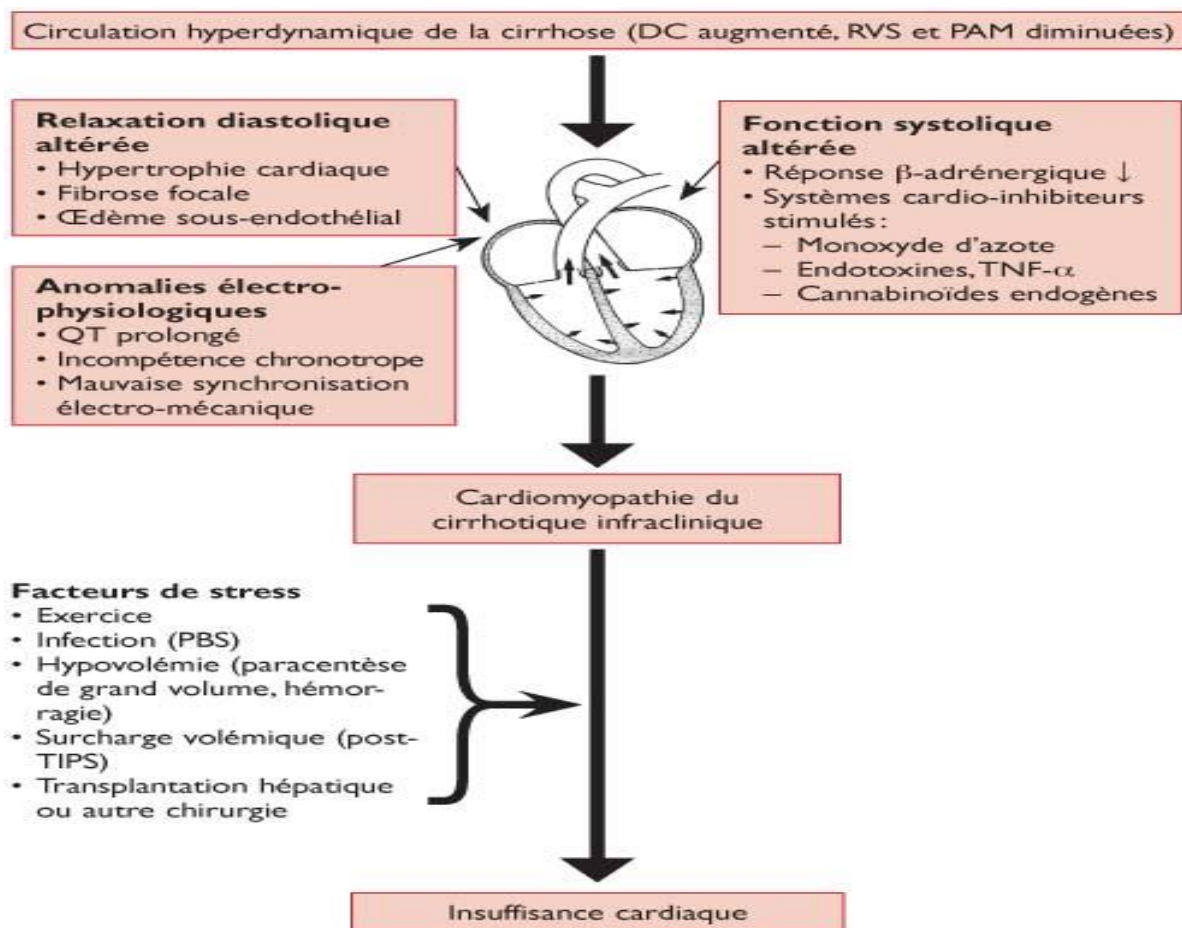



Figure 1

Représentation schématique des anomalies associées à la physiopathologie de la cardiomyopathie cirrhotique, et des facteurs pouvant être à l'origine d'une décompensation cardiaque

Dysfonction systolique

La dysfonction systolique dans la cardiomyopathie cirrhotique se manifeste au cours d'un stress, par une élévation de la pression télédiastolique du ventricule gauche (VG) ne s'accompagnant pas de l'augmentation attendue de l'index cardiaque ni de la fraction d'éjection du VG. En d'autres termes, les patients cirrhotiques montrent une réponse β -adrénergique inotrope et chronotrope diminuée. Cette hyporéactivité ventriculaire est par ailleurs plus importante selon les études chez les patients avec une ascite,¹⁰ suggérant une corrélation entre la sévérité des anomalies cardiaques et celle de la cirrhose (figure 2 A).



Des anomalies morphologiques des cavités cardiaques sont également mises en évidence à l'échocardiographie, comprenant essentiellement une hypertrophie ventriculaire G et un épaississement du septum inter ventriculaire, secondaire à la surcharge hémodynamique et à l'activation du système neuroendocrine.

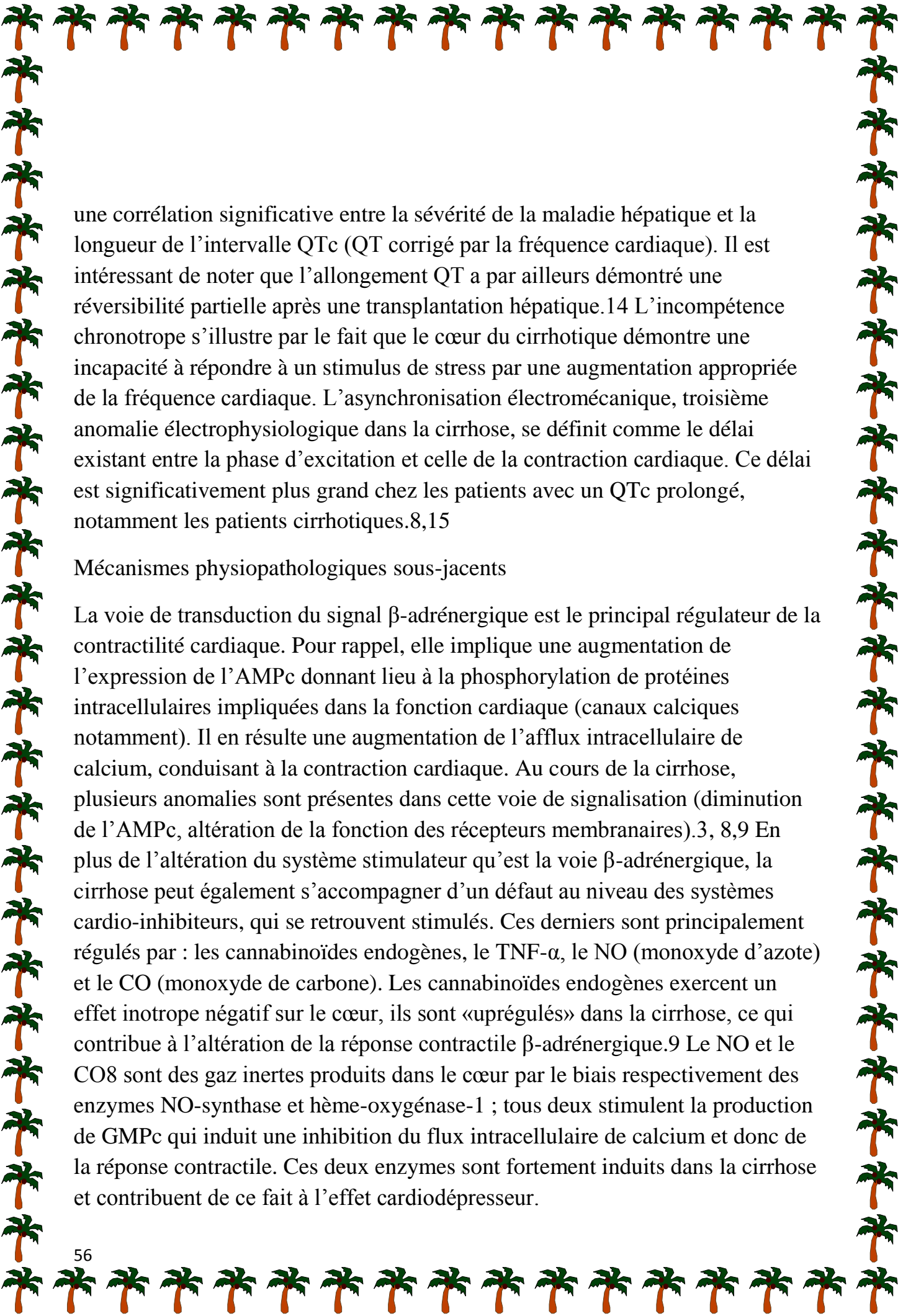
Dysfonction diastolique

La dysfonction diastolique se manifeste par une rigidité accrue ainsi que par une hypertrophie du ventricule G, soit une diminution de la compli-
ance ventriculaire, affectant ainsi son remplissage. Sur le plan histopathologique, plusieurs anomalies contribuent à cette rigidité (hypertrophie musculaire cardiaque, fibrose, œdème sous-endothélial). La fonction diastolique s'évalue en échocardiographie par la mesure du ratio E/A, exprimant le rapport de vélocité du flux sanguin pendant la phase précoce de diastole (onde E) et la phase tardive (onde A). Normalement supérieur à un, ce ratio est diminué chez les patients cirrhotiques,8,9,11 témoignant ainsi d'un défaut de relaxation diastolique et par voie de conséquence d'une altération du remplissage ventriculaire. Ce ratio est aussi significativement plus diminué chez les patients avec une ascite sous tension,9,12 soit dans les cirrhoses décompensées. Le bénéfice de paracentèses évacuatrices avec substitution en albumine a été clairement démontré chez ces patients, chez qui souvent la dysfonction diastolique se retrouve améliorée (diminution de la pression intrathoracique, meilleure expansion ventriculaire). Là encore, une corrélation semble claire entre le degré de gravité de la cirrhose et la sévérité de la cardiomyopathie. Enfin, Rabie et coll.13 ont récemment démontré qu'un ratio E/A inférieur à 1 était prédictif d'un mauvais contrôle de l'ascite et d'un risque de décès post-TIPS significatif (HR 4,7).

Anomalies électrophysiologiques

Trois anomalies électrophysiologiques sont observées chez le patient cirrhotique : un allongement de l'intervalle QT, une incompétence chronotrope, ainsi qu'une dissociation électro-mécanique.1,8,9


L'allongement de l'intervalle QT se retrouve chez environ 30 à 60% des patients cirrhotiques,4 il résulte d'une repolarisation anormale du myocarde et est associé à un risque accru de torsades de pointes. Plusieurs études7 ont démontré



une corrélation significative entre la sévérité de la maladie hépatique et la longueur de l'intervalle QTc (QT corrigé par la fréquence cardiaque). Il est intéressant de noter que l'allongement QT a par ailleurs démontré une réversibilité partielle après une transplantation hépatique.¹⁴ L'incompétence chronotrope s'illustre par le fait que le cœur du cirrhotique démontre une incapacité à répondre à un stimulus de stress par une augmentation appropriée de la fréquence cardiaque. L'asynchronisation électromécanique, troisième anomalie électrophysiologique dans la cirrhose, se définit comme le délai existant entre la phase d'excitation et celle de la contraction cardiaque. Ce délai est significativement plus grand chez les patients avec un QTc prolongé, notamment les patients cirrhotiques.^{8,15}

Mécanismes physiopathologiques sous-jacents

La voie de transduction du signal β -adrénergique est le principal régulateur de la contractilité cardiaque. Pour rappel, elle implique une augmentation de l'expression de l'AMPC donnant lieu à la phosphorylation de protéines intracellulaires impliquées dans la fonction cardiaque (canaux calciques notamment). Il en résulte une augmentation de l'afflux intracellulaire de calcium, conduisant à la contraction cardiaque. Au cours de la cirrhose, plusieurs anomalies sont présentes dans cette voie de signalisation (diminution de l'AMPC, altération de la fonction des récepteurs membranaires).^{3, 8,9} En plus de l'altération du système stimulateur qu'est la voie β -adrénergique, la cirrhose peut également s'accompagner d'un défaut au niveau des systèmes cardio-inhibiteurs, qui se retrouvent stimulés. Ces derniers sont principalement régulés par : les cannabinoïdes endogènes, le TNF- α , le NO (monoxyde d'azote) et le CO (monoxyde de carbone). Les cannabinoïdes endogènes exercent un effet inotrope négatif sur le cœur, ils sont «uprégulés» dans la cirrhose, ce qui contribue à l'altération de la réponse contractile β -adrénergique.⁹ Le NO et le CO⁸ sont des gaz inertes produits dans le cœur par le biais respectivement des enzymes NO-synthase et hème-oxygénase-1 ; tous deux stimulent la production de GMPc qui induit une inhibition du flux intracellulaire de calcium et donc de la réponse contractile. Ces deux enzymes sont fortement induits dans la cirrhose et contribuent de ce fait à l'effet cardiodépresseur.




Conséquences cliniques de la cardiomyopathie cirrhotique

TIPS (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt)

La mise en place d'un TIPS dans le contexte d'une ascite réfractaire ou pour traiter une hémorragie digestive sur hypertension portale après échec de traitement endoscopique, est associée à une augmentation brusque de la précharge, allant jusqu'à doubler le débit cardiaque. Cette dérivation du flux porte vers la circulation veineuse systémique peut donc avoir des répercussions hémodynamiques majeures sur le cœur d'un cirrhotique, qui souvent présente un dysfonctionnement à l'état latent, infraclinique. Certaines études ont mis en évidence une décompensation cardiaque post-TIPS chez 12% à 13% des malades.¹⁶ Il convient donc de retenir que ce geste représente un stress hémodynamique considérable et peut démasquer une cardiomyopathie latente chez le patient cirrhotique. Il est dès lors indiqué d'effectuer des investigations cardiologiques (ECG, échocardiographie) à la recherche d'une cardiomyopathie avant d'envisager un TIPS.

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique représente la situation clinique la plus lourde, en termes de stress cardiovasculaire, que peut rencontrer un patient cirrhotique. Plusieurs types de complications peuvent survenir en phase peropératoire ou postopératoire, liées essentiellement à des changements hémodynamiques et métaboliques.^{8, 9, 17} En phase peropératoire, les complications peuvent résulter d'une déplétion volémique, du clampage des principaux axes vasculaires (diminution de la précharge) ou d'un remplissage trop agressif. Des anomalies métaboliques (acidose, hypocalcémie, hypokaliémie, hypothermie) peuvent quant à elles altérer la contractilité cardiaque. En phase postopératoire immédiate, c'est essentiellement le syndrome de post-reperfusion, survenant chez environ 30% des patients, qui peut gravement compromettre l'évolution, en menant à une hypotension, une bradycardie, voire un arrêt cardiaque.⁸ Son étiologie exacte reste peu claire ; néanmoins l'hypothèse d'une acidose métabolique avec relargage par le greffon de médiateurs cardiopresseurs tels que le TNF- α semble plausible. En postopératoire plus tardif, du fait de la



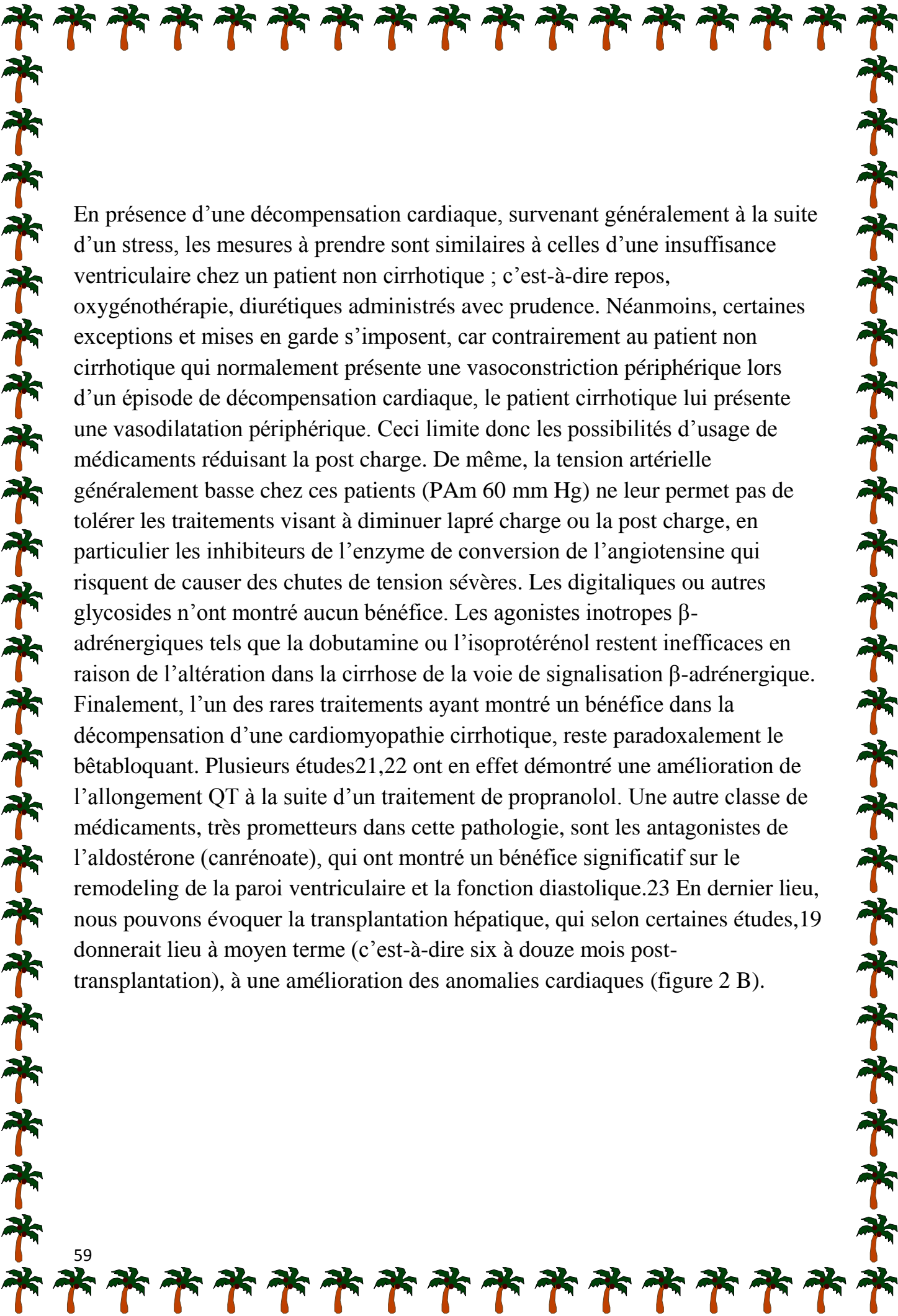
restauration de la pression portale et de la fonction hépatique, de l'effet probablement hypertenseur de certains médicaments immunosuppresseurs, une élévation importante des résistances vasculaires systémiques peut se produire, conduisant à une hausse de la tension artérielle et de la post charge, avec pour conséquence un œdème pulmonaire.

A moyen terme, les anomalies cardiaques peuvent persister plusieurs mois après la transplantation hépatique, 18 mais une certaine réversibilité de la cardiomyopathie a pu être observée, notamment dans l'étude de Torregrosa et coll.19 qui a mis en évidence une amélioration significative de la fonction diastolique ainsi qu'une normalisation de la réponse systolique au stress chez des patients cirrhotiques suivis jusqu'à six à douze mois après transplantation hépatique.

Syndrome hépatorénal

Le syndrome hépatorénal est une insuffisance rénale secondaire à une vasoconstriction rénale survenant au cours de la cirrhose décompensée avec ascite. Deux types existent. Le type I est caractérisé par une insuffisance rénale sévère d'installation rapidement progressive et résulte le plus souvent d'une infection du liquide d'ascite ou d'une hépatite alcoolique. Le type II est caractérisé par une insuffisance rénale d'intensité plus modérée, d'installation plus insidieuse ; il apparaît au cours d'une maladie du foie avancée avec ascite, il est souvent réfractaire au traitement. Du point de vue physiopathologique, c'est la vasodilatation artérielle systémique qui semble être au premier plan. Afin de maintenir la pression artérielle, une stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone s'ensuit, conduisant à une vasoconstriction artérielle notamment du lit vasculaire rénal, qui va donner lieu à l'installation du syndrome hépatorénal.1 Des études récentes20 suggèrent que la cardiomyopathie cirrhotique contribue à l'installation d'un syndrome hépatorénal, et ce par le biais notamment d'une contractilité cardiaque altérée et d'un débit cardiaque de base diminué chez ces patients.

Prise en charge thérapeutique

A decorative border of palm trees surrounds the text. The border consists of a top row of 18 palm trees, a bottom row of 18 palm trees, and two vertical columns of 18 palm trees each on the left and right sides.

En présence d'une décompensation cardiaque, survenant généralement à la suite d'un stress, les mesures à prendre sont similaires à celles d'une insuffisance ventriculaire chez un patient non cirrhotique ; c'est-à-dire repos, oxygénothérapie, diurétiques administrés avec prudence. Néanmoins, certaines exceptions et mises en garde s'imposent, car contrairement au patient non cirrhotique qui normalement présente une vasoconstriction périphérique lors d'un épisode de décompensation cardiaque, le patient cirrhotique lui présente une vasodilatation périphérique. Ceci limite donc les possibilités d'usage de médicaments réduisant la post charge. De même, la tension artérielle généralement basse chez ces patients (PAm 60 mm Hg) ne leur permet pas de tolérer les traitements visant à diminuer la pré charge ou la post charge, en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine qui risquent de causer des chutes de tension sévères. Les digitaliques ou autres glycosides n'ont montré aucun bénéfice. Les agonistes inotropes β -adrénergiques tels que la dobutamine ou l'isoprotérénol restent inefficaces en raison de l'altération dans la cirrhose de la voie de signalisation β -adrénergique. Finalement, l'un des rares traitements ayant montré un bénéfice dans la décompensation d'une cardiomyopathie cirrhotique, reste paradoxalement le bêtabloquant. Plusieurs études^{21,22} ont en effet démontré une amélioration de l'allongement QT à la suite d'un traitement de propranolol. Une autre classe de médicaments, très prometteurs dans cette pathologie, sont les antagonistes de l'aldostérone (canrénoate), qui ont montré un bénéfice significatif sur le remodeling de la paroi ventriculaire et la fonction diastolique.²³ En dernier lieu, nous pouvons évoquer la transplantation hépatique, qui selon certaines études,¹⁹ donnerait lieu à moyen terme (c'est-à-dire six à douze mois post-transplantation), à une amélioration des anomalies cardiaques (figure 2 B).

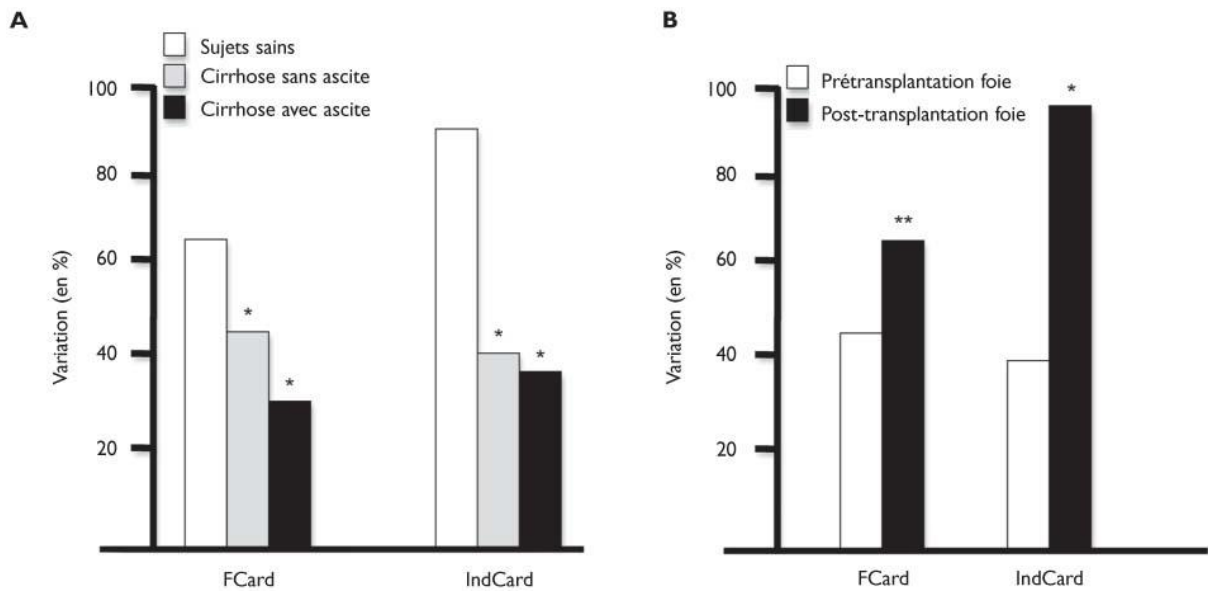


Figure 2

Illustration de la dysfonction systolique chez des patients atteints de cirrhose de gravité variable (A) et chez des patients avec cirrhose avant et après transplantation hépatique (B)


9-CARCINOME HEPATOCELLULAIRE :

Il s'agit de tumeurs développées à partir des hépatocytes. Ils représentent environ 80 à 90 % des cancers primitifs du foie. En France ils sont développés sur une cirrhose préexistante plus de 9 fois sur 10 (cirrhose d'origine alcoolique, virale (virus B et C), ou secondaire à une hémochromatose génétique). Ils surviennent à 80 % chez l'homme et donc à 20% chez la femme. Leur incidence en France est faible, mais ils sont très fréquents en Afrique Noire et en Extrême Orient (8ème tumeur mondiale).

Parmi les facteurs jouant très probablement un rôle dans leur survenue :

L'infection chronique par les virus des hépatites B et C, la prise prolongée d'androgènes, l'absorption (en Afrique Tropicale) de mycotoxines dans l'alimentation (Aflatoxine). La recherche d'autres facteurs cocarcinogènes est en cours.

Sur le plan anatomopathologique, il peut y avoir une ou plusieurs tumeurs dans le foie ; l'envahissement de la veine porte est fréquent (l'envahissement des



veines sus-hépatiques est rare) ; la tumeur est souvent hyper vascularisée ; le carcinome hépatocellulaire métastase surtout aux poumons et à l'os.

9.1. Circonstances de découverte

En pratique on n'évoque guère la survenue d'un carcinome hépatocellulaire que s'il existe une cirrhose préexistante accompagnée des signes cliniques et biologiques suivants :

9.2. Signes cliniques

- Hypochondre droit douloureux ou nodule pierreux douloureux à la palpation du foie.
- Souffle dans l'aire hépatique (tumeur hyper vasculaire).
- Existence d'une ascite lorsqu'elle est hyper protidique et/ou hémorragique (alors souvent riche en lymphocytes ; la cytologie est généralement négative ; le dosage de l'alphafoetoprotéine dans le liquide d'ascite est inutile : il n'a de signification que dans le sérum).
- Altération de l'état général.
- Apparition d'une complication de la cirrhose sans facteur déclenchant (ascite, hémorragie digestive ou ictère).

En fait lorsqu'existent des signes cliniques patents de carcinome Hépatocellulaire surajouté à la cirrhose le pronostic reste toujours fatal. Le parti à prendre doit donc être de surveiller systématiquement tout cirrhotique à la recherche de signe en faveur d'un cancer surajouté (seul un diagnostic précoce permettant parfois une thérapeutique d'exérèse à visée curatrice) : cette surveillance repose sur le contrôle échographique et de

L'alpha-foetoprotéine tous les quatre à six mois de tout patient ayant une cirrhose.



9.3. Signes biologiques

- Syndrome inflammatoire sans cause évidente.
- Cholestase non expliquée.

9.4. Eléments du diagnostic

Dosage de l'alphafoetoprotéine: Une élévation de l'alphafoetoprotéine dans le sérum supérieure à 500 ng/ml est quasi-pathognomonique mais ne survient que dans environ 50% des cas. Dans 30% des cas des chiffres situés entre 20 et 500 ng/ml sont observés. Dans 20% des cas environ la valeur est normale. Au cours de la surveillance d'un cirrhotique la mise en évidence d'une élévation modérée de l'alphafoetoprotéine doit faire pratiquer des dosages répétés (pour confirmer l'évolution progressive) ainsi qu'une échographie abdominale. Le dosage de la décarboxyprothrombine a été proposé pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire. Sa sensibilité et sa spécificité sont comparables à celles de l'alphafoetoprotéine. Environ 10 % des carcinomes hépatocellulaires à alphafoetoprotéine normale s'accompagne d'une élévation de la décarboxyprothrombine (et 10 % de ceux à décarboxyprothrombine normale, d'une élévation de l'alphafoetoprotéine).

Echographie abdominale

Son interprétation est techniquement difficile car l'écho structure du foie est déjà remaniée par la cirrhose : l'examen cherche un ou plusieurs nodules différenciés au sein d'un parenchyme inhomogène. Le deuxième signe échographique très suspect de carcinome hépatocellulaire surajouté à la cirrhose est l'existence d'une thrombose portale. L'échographie permet enfin une ponction biopsie hépatique dirigée (seul l'examen histologique permettant de faire un diagnostic de certitude).

D'autres examens morphologiques du foie peuvent être utilisés, soit dans le cadre du dépistage d'un carcinome hépatocellulaire surajouté à la cirrhose



(généralement pratiqués après une échographie abdominale) soit lors du bilan d'opérabilité :

tomodensitométrie abdominale, angioscanner ou artériographie hépatique et mésentérique supérieure.

9.5. Autres formes cliniques

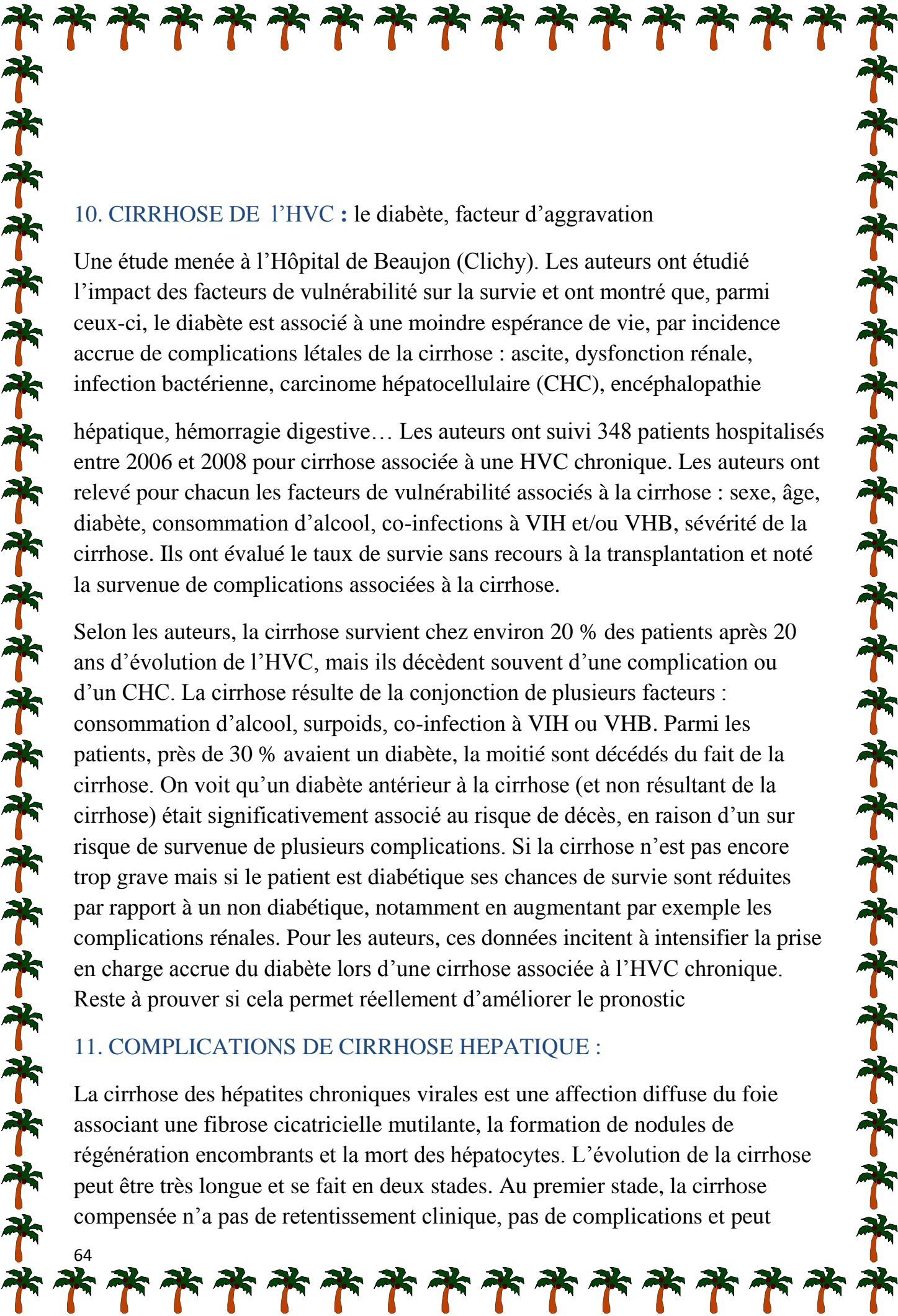
Elles sont rares :

- hémopéritoine aigu (par rupture tumorale intra péritonéale) ;
- métastases patentes ;
- carcinomes hépatocellulaires sur foie non cirrhotique ;
- hématomèse révélatrice liée à la rupture de varices œsophagiennes secondaires à la thrombose portale ;
- syndrome paranéoplasique : hypoglycémie, polyglobulie, hypercalcémie ;
- hémobilie (secondaire à un envahissement tumoral des voies biliaires).

9.6. Evolution

Elle est fatale en quelques semaines ou mois (la survie moyenne à partir du diagnostic est actuellement de six mois).

En conclusion, on retiendra que la cirrhose virale est une maladie grave en raison de ses complications qui méritent d'être recherchées car elles peuvent être prévenues par des traitements prophylactiques. Il importe de chercher devant toute complication d'une cirrhose jusqu'alors stable un ou des facteur(s) déclenchant(s) : exacerbation de la maladie virale (réactivation ou séroconversion spontanées ou induites par un traitement, surinfection), carcinome hépatocellulaire, hémorragie digestive, infection, notamment du liquide d'ascite.



10. CIRRHOSE DE L'HVC : le diabète, facteur d'aggravation

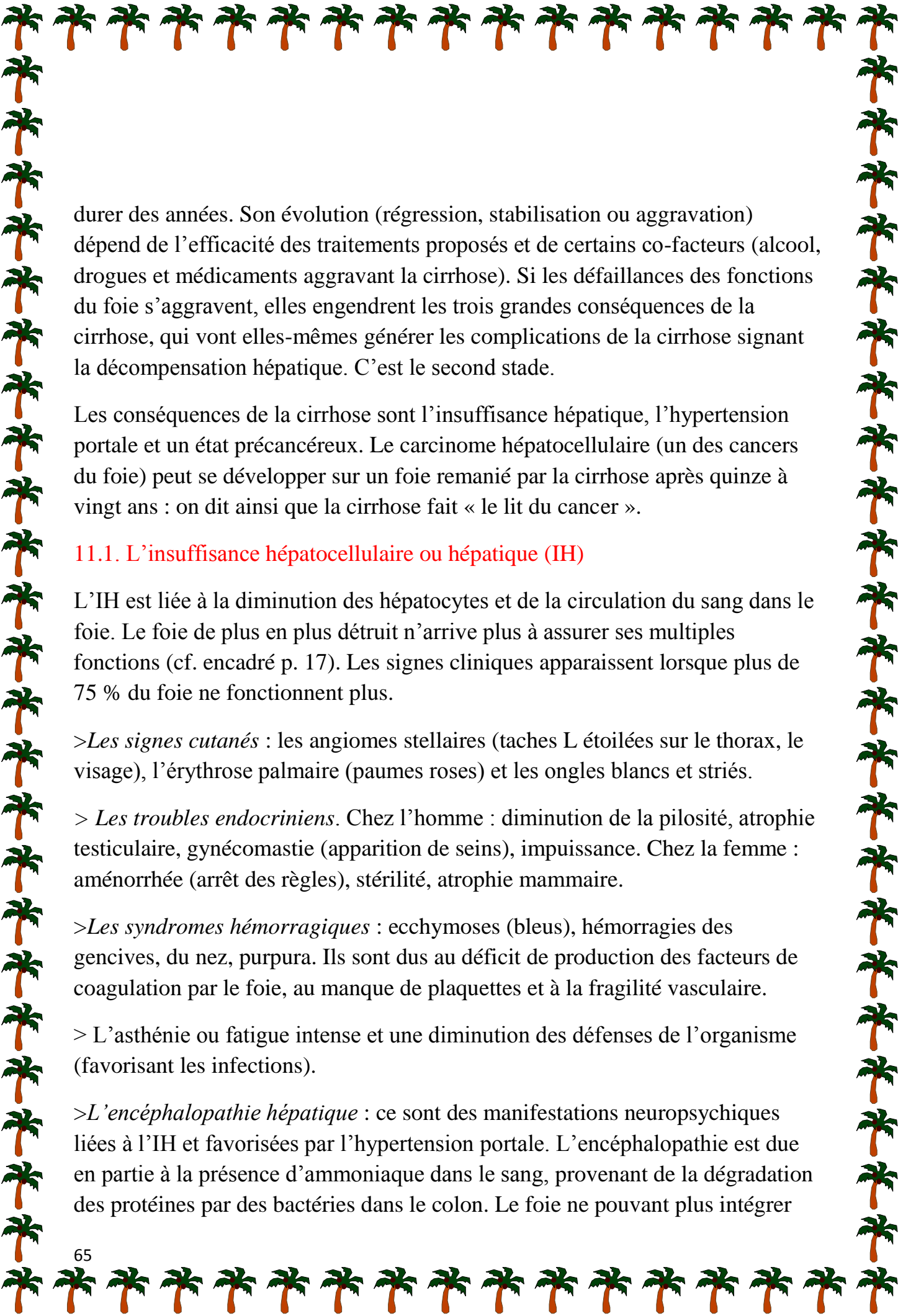
Une étude menée à l'Hôpital de Beaujon (Clichy). Les auteurs ont étudié l'impact des facteurs de vulnérabilité sur la survie et ont montré que, parmi ceux-ci, le diabète est associé à une moindre espérance de vie, par incidence accrue de complications létales de la cirrhose : ascite, dysfonction rénale, infection bactérienne, carcinome hépatocellulaire (CHC), encéphalopathie

hépatique, hémorragie digestive... Les auteurs ont suivi 348 patients hospitalisés entre 2006 et 2008 pour cirrhose associée à une HVC chronique. Les auteurs ont relevé pour chacun les facteurs de vulnérabilité associés à la cirrhose : sexe, âge, diabète, consommation d'alcool, co-infections à VIH et/ou VHB, sévérité de la cirrhose. Ils ont évalué le taux de survie sans recours à la transplantation et noté la survenue de complications associées à la cirrhose.

Selon les auteurs, la cirrhose survient chez environ 20 % des patients après 20 ans d'évolution de l'HVC, mais ils décèdent souvent d'une complication ou d'un CHC. La cirrhose résulte de la conjonction de plusieurs facteurs : consommation d'alcool, surpoids, co-infection à VIH ou VHB. Parmi les patients, près de 30 % avaient un diabète, la moitié sont décédés du fait de la cirrhose. On voit qu'un diabète antérieur à la cirrhose (et non résultant de la cirrhose) était significativement associé au risque de décès, en raison d'un sur-risque de survenue de plusieurs complications. Si la cirrhose n'est pas encore trop grave mais si le patient est diabétique ses chances de survie sont réduites par rapport à un non diabétique, notamment en augmentant par exemple les complications rénales. Pour les auteurs, ces données incitent à intensifier la prise en charge accrue du diabète lors d'une cirrhose associée à l'HVC chronique. Reste à prouver si cela permet réellement d'améliorer le pronostic

11. COMPLICATIONS DE CIRRHOSE HEPATIQUE :

La cirrhose des hépatites chroniques virales est une affection diffuse du foie associant une fibrose cicatricielle mutilante, la formation de nodules de régénération encombrants et la mort des hépatocytes. L'évolution de la cirrhose peut être très longue et se fait en deux stades. Au premier stade, la cirrhose compensée n'a pas de retentissement clinique, pas de complications et peut



durer des années. Son évolution (régression, stabilisation ou aggravation) dépend de l'efficacité des traitements proposés et de certains co-facteurs (alcool, drogues et médicaments aggravant la cirrhose). Si les défaillances des fonctions du foie s'aggravent, elles engendrent les trois grandes conséquences de la cirrhose, qui vont elles-mêmes générer les complications de la cirrhose signant la décompensation hépatique. C'est le second stade.

Les conséquences de la cirrhose sont l'insuffisance hépatique, l'hypertension portale et un état précancéreux. Le carcinome hépatocellulaire (un des cancers du foie) peut se développer sur un foie remanié par la cirrhose après quinze à vingt ans : on dit ainsi que la cirrhose fait « le lit du cancer ».

11.1. L'insuffisance hépatocellulaire ou hépatique (IH)

L'IH est liée à la diminution des hépatocytes et de la circulation du sang dans le foie. Le foie de plus en plus détruit n'arrive plus à assurer ses multiples fonctions (cf. encadré p. 17). Les signes cliniques apparaissent lorsque plus de 75 % du foie ne fonctionnent plus.

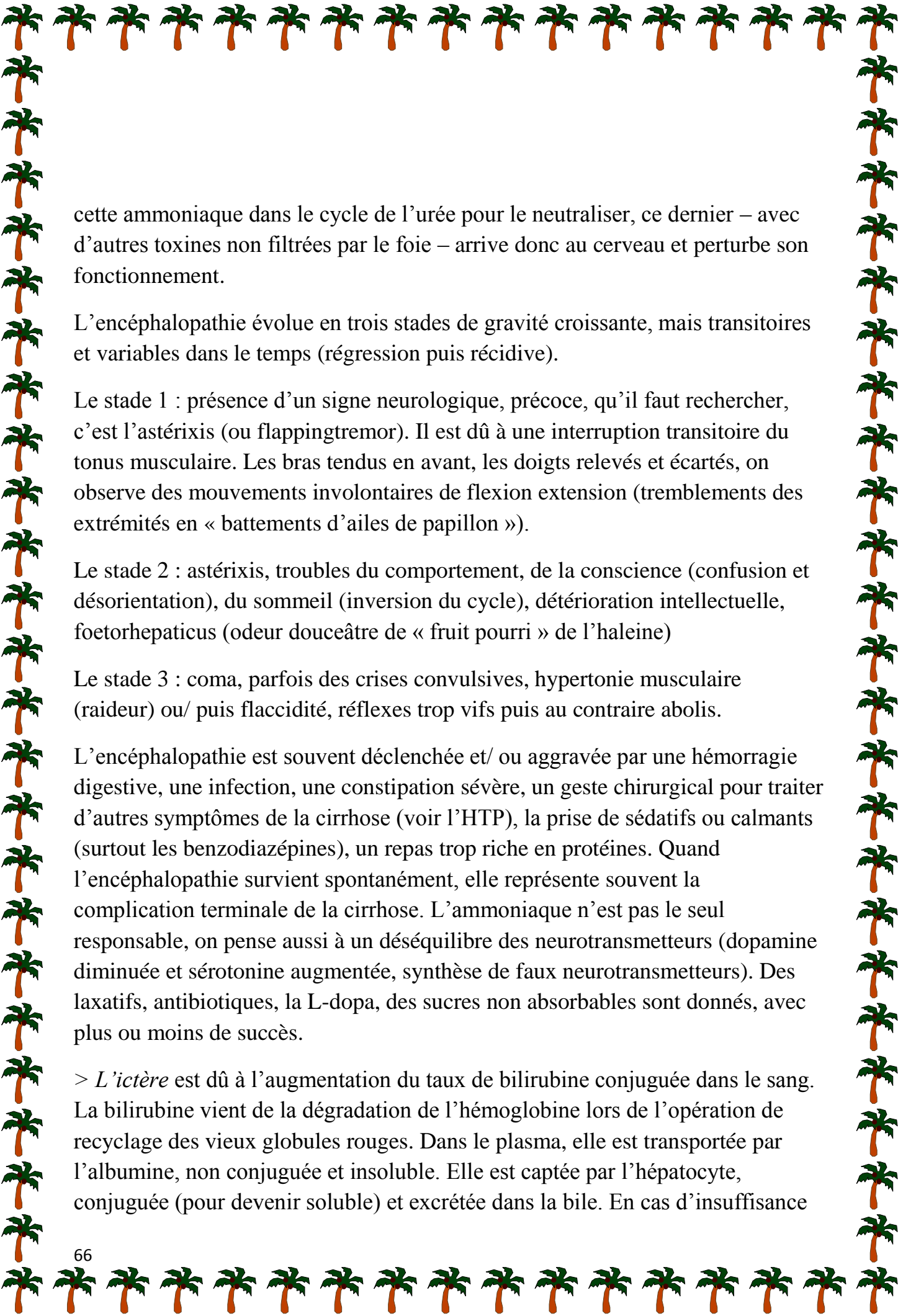
> *Les signes cutanés* : les angiomes stellaires (taches L étoilées sur le thorax, le visage), l'érythrose palmaire (paumes roses) et les ongles blancs et striés.

> *Les troubles endocriniens*. Chez l'homme : diminution de la pilosité, atrophie testiculaire, gynécomastie (apparition de seins), impuissance. Chez la femme : aménorrhée (arrêt des règles), stérilité, atrophie mammaire.

> *Les syndromes hémorragiques* : ecchymoses (bleus), hémorragies des gencives, du nez, purpura. Ils sont dus au déficit de production des facteurs de coagulation par le foie, au manque de plaquettes et à la fragilité vasculaire.

> L'asthénie ou fatigue intense et une diminution des défenses de l'organisme (favorisant les infections).

> *L'encéphalopathie hépatique* : ce sont des manifestations neuropsychiques liées à l'IH et favorisées par l'hypertension portale. L'encéphalopathie est due en partie à la présence d'ammoniaque dans le sang, provenant de la dégradation des protéines par des bactéries dans le colon. Le foie ne pouvant plus intégrer



cette ammoniacque dans le cycle de l'urée pour le neutraliser, ce dernier – avec d'autres toxines non filtrées par le foie – arrive donc au cerveau et perturbe son fonctionnement.

L'encéphalopathie évolue en trois stades de gravité croissante, mais transitoires et variables dans le temps (régression puis récurrence).

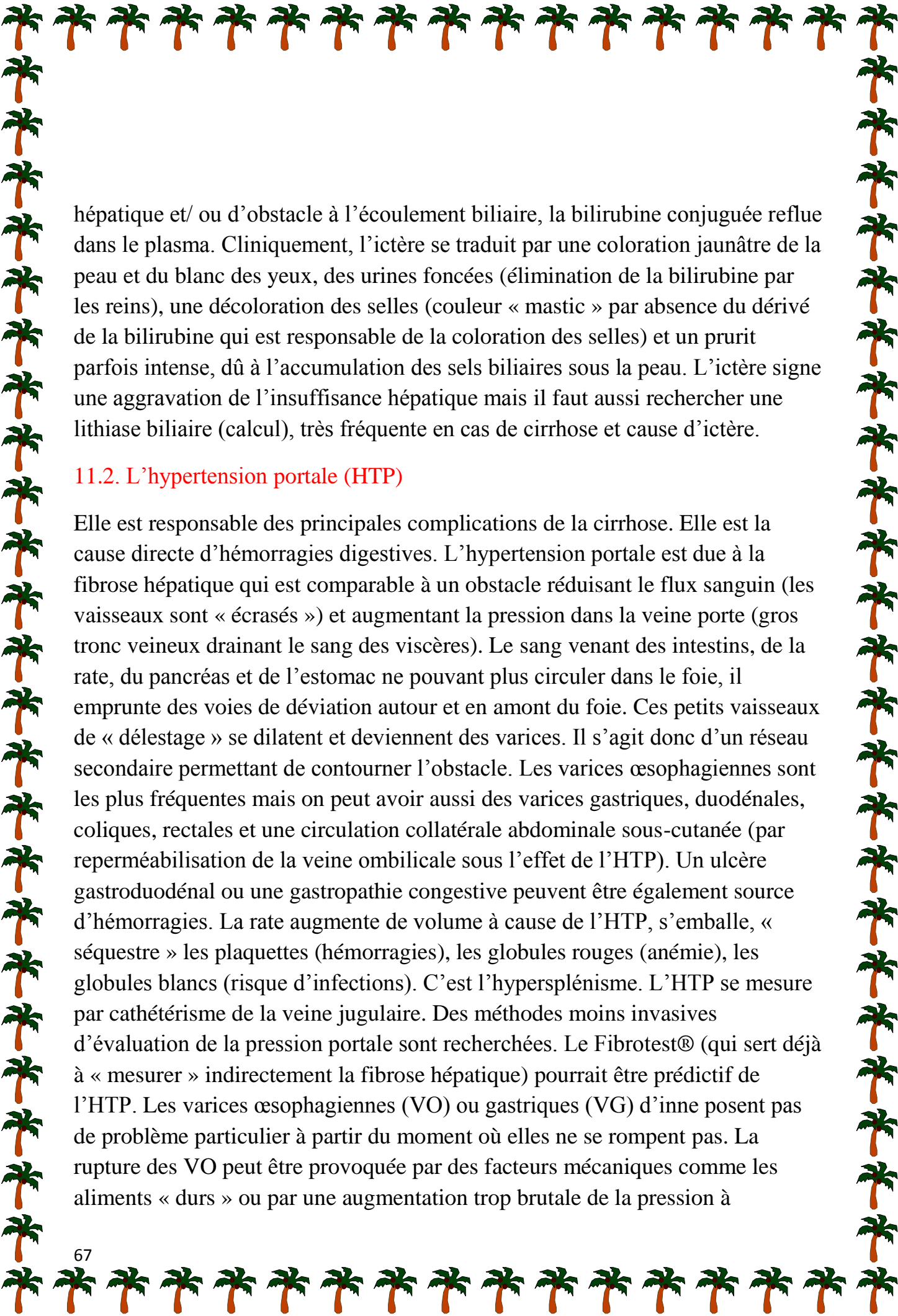
Le stade 1 : présence d'un signe neurologique, précoce, qu'il faut rechercher, c'est l'astérisis (ou flappingtremor). Il est dû à une interruption transitoire du tonus musculaire. Les bras tendus en avant, les doigts relevés et écartés, on observe des mouvements involontaires de flexion extension (tremblements des extrémités en « battements d'ailes de papillon »).

Le stade 2 : astérisis, troubles du comportement, de la conscience (confusion et désorientation), du sommeil (inversion du cycle), détérioration intellectuelle, foetorhepaticus (odeur douceâtre de « fruit pourri » de l'haleine)

Le stade 3 : coma, parfois des crises convulsives, hypertonie musculaire (raideur) ou/ puis flaccidité, réflexes trop vifs puis au contraire abolis.

L'encéphalopathie est souvent déclenchée et/ ou aggravée par une hémorragie digestive, une infection, une constipation sévère, un geste chirurgical pour traiter d'autres symptômes de la cirrhose (voir l'HTP), la prise de sédatifs ou calmants (surtout les benzodiazépines), un repas trop riche en protéines. Quand l'encéphalopathie survient spontanément, elle représente souvent la complication terminale de la cirrhose. L'ammoniacque n'est pas le seul responsable, on pense aussi à un déséquilibre des neurotransmetteurs (dopamine diminuée et sérotonine augmentée, synthèse de faux neurotransmetteurs). Des laxatifs, antibiotiques, la L-dopa, des sucres non absorbables sont donnés, avec plus ou moins de succès.

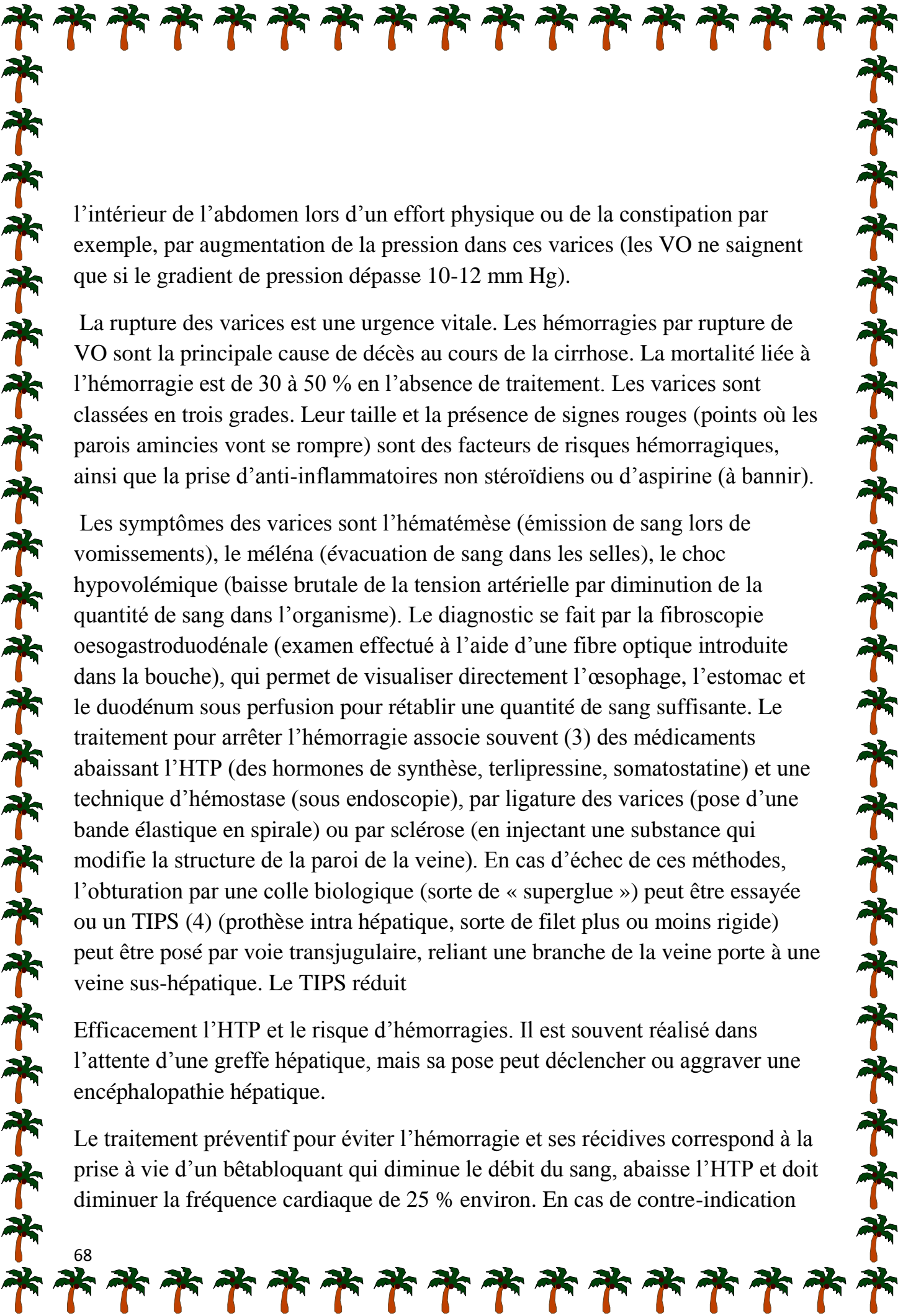
> *L'ictère* est dû à l'augmentation du taux de bilirubine conjuguée dans le sang. La bilirubine vient de la dégradation de l'hémoglobine lors de l'opération de recyclage des vieux globules rouges. Dans le plasma, elle est transportée par l'albumine, non conjuguée et insoluble. Elle est captée par l'hépatocyte, conjuguée (pour devenir soluble) et excrétée dans la bile. En cas d'insuffisance



hépatique et/ ou d'obstacle à l'écoulement biliaire, la bilirubine conjuguée reflue dans le plasma. Cliniquement, l'ictère se traduit par une coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux, des urines foncées (élimination de la bilirubine par les reins), une décoloration des selles (couleur « mastic » par absence du dérivé de la bilirubine qui est responsable de la coloration des selles) et un prurit parfois intense, dû à l'accumulation des sels biliaires sous la peau. L'ictère signe une aggravation de l'insuffisance hépatique mais il faut aussi rechercher une lithiase biliaire (calcul), très fréquente en cas de cirrhose et cause d'ictère.

11.2. L'hypertension portale (HTP)

Elle est responsable des principales complications de la cirrhose. Elle est la cause directe d'hémorragies digestives. L'hypertension portale est due à la fibrose hépatique qui est comparable à un obstacle réduisant le flux sanguin (les vaisseaux sont « écrasés ») et augmentant la pression dans la veine porte (gros tronc veineux drainant le sang des viscères). Le sang venant des intestins, de la rate, du pancréas et de l'estomac ne pouvant plus circuler dans le foie, il emprunte des voies de déviation autour et en amont du foie. Ces petits vaisseaux de « délestage » se dilatent et deviennent des varices. Il s'agit donc d'un réseau secondaire permettant de contourner l'obstacle. Les varices œsophagiennes sont les plus fréquentes mais on peut avoir aussi des varices gastriques, duodénales, coliques, rectales et une circulation collatérale abdominale sous-cutanée (par reperméabilisation de la veine ombilicale sous l'effet de l'HTP). Un ulcère gastroduodéal ou une gastropathie congestive peuvent être également source d'hémorragies. La rate augmente de volume à cause de l'HTP, s'emballe, « séquestre » les plaquettes (hémorragies), les globules rouges (anémie), les globules blancs (risque d'infections). C'est l'hypersplénisme. L'HTP se mesure par cathétérisme de la veine jugulaire. Des méthodes moins invasives d'évaluation de la pression portale sont recherchées. Le Fibrotest® (qui sert déjà à « mesurer » indirectement la fibrose hépatique) pourrait être prédictif de l'HTP. Les varices œsophagiennes (VO) ou gastriques (VG) d'innée posent pas de problème particulier à partir du moment où elles ne se rompent pas. La rupture des VO peut être provoquée par des facteurs mécaniques comme les aliments « durs » ou par une augmentation trop brutale de la pression à



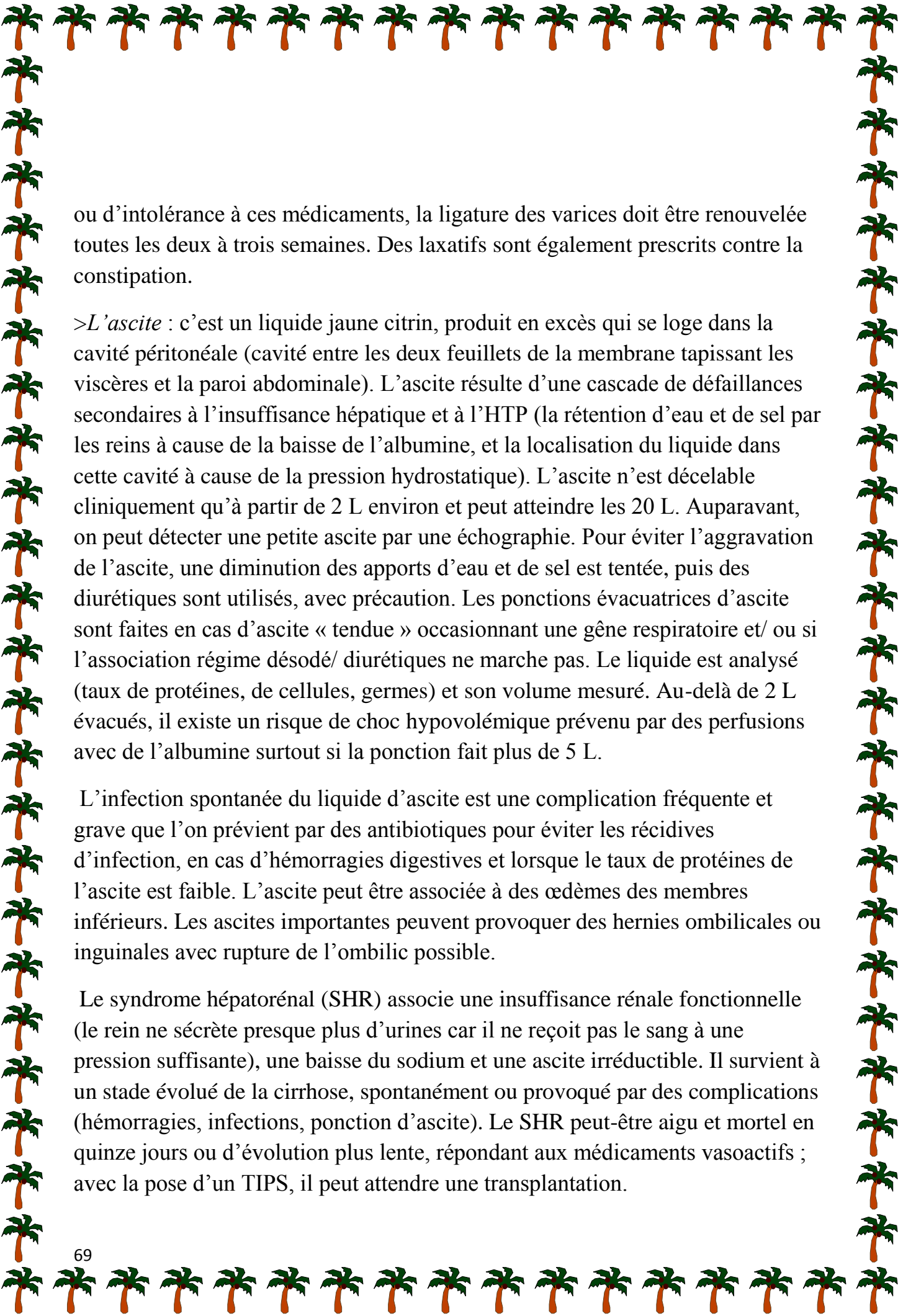
l'intérieur de l'abdomen lors d'un effort physique ou de la constipation par exemple, par augmentation de la pression dans ces varices (les VO ne saignent que si le gradient de pression dépasse 10-12 mm Hg).

La rupture des varices est une urgence vitale. Les hémorragies par rupture de VO sont la principale cause de décès au cours de la cirrhose. La mortalité liée à l'hémorragie est de 30 à 50 % en l'absence de traitement. Les varices sont classées en trois grades. Leur taille et la présence de signes rouges (points où les parois amincies vont se rompre) sont des facteurs de risques hémorragiques, ainsi que la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'aspirine (à bannir).

Les symptômes des varices sont l'hématémèse (émission de sang lors de vomissements), le méléna (évacuation de sang dans les selles), le choc hypovolémique (baisse brutale de la tension artérielle par diminution de la quantité de sang dans l'organisme). Le diagnostic se fait par la fibroscopie oesogastroduodénale (examen effectué à l'aide d'une fibre optique introduite dans la bouche), qui permet de visualiser directement l'œsophage, l'estomac et le duodénum sous perfusion pour rétablir une quantité de sang suffisante. Le traitement pour arrêter l'hémorragie associe souvent (3) des médicaments abaissant l'HTP (des hormones de synthèse, terlipressine, somatostatine) et une technique d'hémostase (sous endoscopie), par ligature des varices (pose d'une bande élastique en spirale) ou par sclérose (en injectant une substance qui modifie la structure de la paroi de la veine). En cas d'échec de ces méthodes, l'obturation par une colle biologique (sorte de « superglue ») peut être essayée ou un TIPS (4) (prothèse intra hépatique, sorte de filet plus ou moins rigide) peut être posé par voie transjugulaire, reliant une branche de la veine porte à une veine sus-hépatique. Le TIPS réduit

efficacement l'HTP et le risque d'hémorragies. Il est souvent réalisé dans l'attente d'une greffe hépatique, mais sa pose peut déclencher ou aggraver une encéphalopathie hépatique.

Le traitement préventif pour éviter l'hémorragie et ses récurrences correspond à la prise à vie d'un bêtabloquant qui diminue le débit du sang, abaisse l'HTP et doit diminuer la fréquence cardiaque de 25 % environ. En cas de contre-indication



ou d'intolérance à ces médicaments, la ligature des varices doit être renouvelée toutes les deux à trois semaines. Des laxatifs sont également prescrits contre la constipation.

>L'ascite : c'est un liquide jaune citrin, produit en excès qui se loge dans la cavité péritonéale (cavité entre les deux feuillets de la membrane tapissant les viscères et la paroi abdominale). L'ascite résulte d'une cascade de défaillances secondaires à l'insuffisance hépatique et à l'HTP (la rétention d'eau et de sel par les reins à cause de la baisse de l'albumine, et la localisation du liquide dans cette cavité à cause de la pression hydrostatique). L'ascite n'est décelable cliniquement qu'à partir de 2 L environ et peut atteindre les 20 L. Auparavant, on peut détecter une petite ascite par une échographie. Pour éviter l'aggravation de l'ascite, une diminution des apports d'eau et de sel est tentée, puis des diurétiques sont utilisés, avec précaution. Les ponctions évacuatrices d'ascite sont faites en cas d'ascite « tendue » occasionnant une gêne respiratoire et/ ou si l'association régime désodé/ diurétiques ne marche pas. Le liquide est analysé (taux de protéines, de cellules, germes) et son volume mesuré. Au-delà de 2 L évacués, il existe un risque de choc hypovolémique prévenu par des perfusions avec de l'albumine surtout si la ponction fait plus de 5 L.

L'infection spontanée du liquide d'ascite est une complication fréquente et grave que l'on prévient par des antibiotiques pour éviter les récurrences d'infection, en cas d'hémorragies digestives et lorsque le taux de protéines de l'ascite est faible. L'ascite peut être associée à des œdèmes des membres inférieurs. Les ascites importantes peuvent provoquer des hernies ombilicales ou inguinales avec rupture de l'ombilic possible.

Le syndrome hépatorénal (SHR) associe une insuffisance rénale fonctionnelle (le rein ne sécrète presque plus d'urines car il ne reçoit pas le sang à une pression suffisante), une baisse du sodium et une ascite irréductible. Il survient à un stade évolué de la cirrhose, spontanément ou provoqué par des complications (hémorragies, infections, ponction d'ascite). Le SHR peut-être aigu et mortel en quinze jours ou d'évolution plus lente, répondant aux médicaments vasoactifs ; avec la pose d'un TIPS, il peut attendre une transplantation.



11.3. Les complications pleuropulmonaires de la cirrhose

> *L'hydrothorax hépatique* : est un épanchement pleural abondant qui résulte du passage direct de l'ascite de la cavité péritonéale vers la cavité pleurale, au travers de brèches diaphragmatiques spontanées de petite taille, le plus souvent à droite (85 % des cas) et il peut s'infecter. L'ascite est le plus souvent réfractaire. Le traitement est un régime désodé, des diurétiques, le TIPS et la transplantation.

> *Le syndrome hépato-pulmonaire* : associe une baisse d'oxygène dans le sang et une vasodilatation pulmonaire avec dyspnée d'effort et/ ou de repos (difficulté à respirer) et une cyanose (quantité insuffisante d'oxygène sur l'hémoglobine). Sous oxygène et avec une transplantation, ce syndrome est réversible.

> *L'hypertension porto-pulmonaire* : c'est une augmentation de la pression artérielle pulmonaire, aggravée par les bêtabloquants qu'il faut suspendre dans ce cas.



12- TRAITEMENT DE LA CIRRHOSE

12.1- Prise en charge des principales complications

OBJECTIF

Diminuer la morbi-mortalité associée à la cirrhose par le traitement et la prévention secondaire des principales complications 1 quelle que soit la cause de l'hépatopathie.

12.1.1. PREMIÈRE POUSSÉE D'ASCITE :

- Hospitaliser rapidement le patient dans une structure spécialisée
- Identifier le ou les facteur(s) déclenchant(s) de l'ascite (en particulier en cas d'hépatite alcoolique)
- Évaluer la fonction cardiaque et rénale
- Rechercher d'autres complications de la cirrhose et évaluer leur gravité
- Réaliser une ponction d'ascite exploratrice avec dosage des protides et examen cyto bactériologique 2
- Traiter la rétention hydro sodée par :
 - o un régime modérément désodé (inférieur à 5 g/jour de chlorure de sodium) ;
 - o des diurétiques : antiminéralocorticoïdes seuls (spironolactone) ou associés à un diurétique de l'anse (furosémide) selon une posologie graduellement croissante.
- Réaliser une ponction évacuatrice en cas de :
 - o grand volume d'ascite ou gêne fonctionnelle (dyspnée) ;
 - o résistance ou intolérance à l'association du régime désodé et du traitement diurétique.
- Réaliser une expansion volémique avec de l'albumine humaine à 20 % 3 , si le volume d'ascite soustrait est -+supérieur ou égal à 3 litres 4. L'expansion par

perfusion d'albumine est laissée à l'appréciation du médecin en dessous de 3 litres d'ascite soustrait

- Évaluer l'efficacité du traitement (régime modérément désodé et diurétiques) et de sa tolérance sur :

o des paramètres cliniques : mesure du poids, pression artérielle, régression de l'ascite et des œdèmes, signes d'encéphalopathie ;

o des paramètres biologiques : natriurèse, créatininémie, kaliémie, natrémie.

12.1.2. ASCITE RÉFRACTAIRE

O Une ascite est dite réfractaire lorsqu'elle ne peut être éliminée ou récidive rapidement malgré le traitement médical (résistance aux diurétiques ou présence de contre-indications ou de complications sévères des diurétiques).

- Discuter de l'indication d'une transplantation hépatique

-- Prendre en compte les comorbidités (en particulier la consommation d'alcool)

Dans l'attente d'une transplantation hépatique ou lorsque celle-ci n'est pas envisageable : mettre en place une anastomose intra hépatique porto cave par voie transjugulaire (TIPS) ou traiter par ponctions évacuatrices itératives associées à la perfusion d'albumine humaine à 20%

- S'assurer d'un apport nutritionnel suffisant

12.1.3-INFECTIION DU LIQUIDE D'ASCITE (ILA)

Tableau 1. Diagnostic et population à risque d'ILA.

Critères diagnostiques d'une ILA	- nombre de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite supérieur à 250 /mm ³ - signes locaux ou généraux d'infection
Facteurs associés à la survenue d'une ILA	- concentration en protides inférieure à 10-15 g/L - hémorragie digestive - insuffisance hépatocellulaire sévère (classe C de Child-Pugh)

- Débuter une antibiothérapie probabiliste immédiatement (cf. Tableau 2), sans attendre les résultats de la culture du

Liquide d'ascite et en cas d'inefficacité, modifier l'antibiothérapie en l'adaptant aux résultats de l'antibiogramme

Tableau 2. Différentes antibiothérapies recommandées face à une ILA.

Antibiothérapie	Posologie (par jour)	Voie d'administration Initiale	Durée du traitement
Première intention			
Céfotaxime	1 g x 4	Intraveineuse	5 jours
Amoxicilline-acide clavulanique	1 g / 125 mg x 3	Intraveineuse ^(a)	7 jours
Autres traitements possibles			
Ofloxacine	400 mg x 2	Per os ^(b)	7 jours
Ciprofloxacine	200 mg x 2	Intraveineuse ^(a)	7 jours

Réaliser une perfusion d'albumine humaine à 20 % à la dose de 1,5 g/kg le 1er jour et 1 g/kg le 3ème jour

Éviter l'emploi d'aminosides

Vérifier l'efficacité du traitement par la survenue d'une diminution d'au moins 50 % du taux de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite après 48 heures

Discuter l'indication d'une transplantation hépatique

Prolonger au long cours l'antibioprophylaxie par norfloxacine (400 mg/jour per os) tant que persiste le risque de récurrence d'ILA (notamment en cas de persistance de l'ascite)

12.1.4-HÉMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE

Traitement de l'hémorragie de varices

A part le traitement endoscopique, un contrôle volumique correct, une baisse de pression la plus importante possible dans le système porte et un traitement ou une prévention précoce des complications hémorragiques sont très importants.



Contrôle volumique

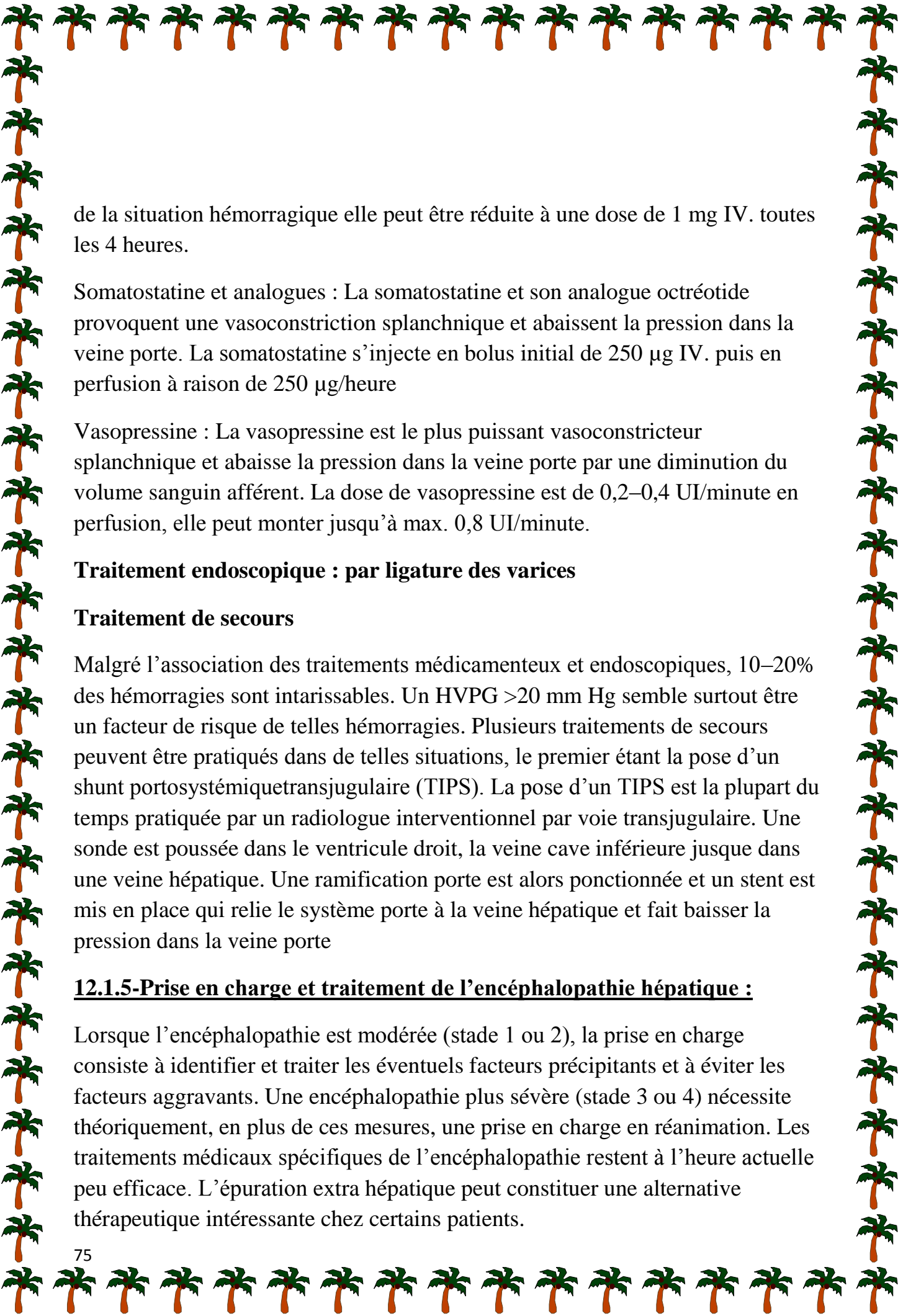
Une hémorragie de varices provoque souvent une déperdition sanguine considérable. Dans le but d'assurer la stabilité cardiovasculaire et de prévenir les complications ischémiques, il faut transfuser du sang en plus de la substitution volumique. Le taux cible d'hémoglobine est d'env. 8 g/dl. Des études expérimentales ont montré que la substitution complète du sang perdu provoque une augmentation de pression dans la veine porte au-delà de sa valeur initiale, associée non seulement à de nouvelles hémorragies mais aussi à une mortalité plus élevée. Le contrôle volumique doit donc se faire comme indiqué ci-dessus par un anesthésiste ou un spécialiste en médecine intensive. Si le patient est en instabilité circulatoire ou présente un risque de broncho aspiration il peut aussi être intubé par ces spécialistes avant une endoscopie.

Antibiothérapie

Les cirrhotiques ayant une hémorragie du tractus gastro-intestinal proximal courent le risque de graves infections bactériennes, par ex. péritonite spontanée. Avec de telles infections, ces patients ont un risque accru de récurrence hémorragique rapide et une mortalité plus élevée. Des études ont pu démontrer qu'une brève antibiothérapie prophylactique réduit non seulement l'incidence d'infections à la phase hémorragique aiguë mais aussi la mortalité. C'est pour cette raison qu'un traitement par 400 mg de norfloxacine 2 fois par jour pendant 7 jours est recommandé, avec pour but une éradication sélective des entérobactéries Gram négatives. La ciprofloxacine peut être une alternative. Si une antibiothérapie ne peut se faire par voie orale et la fonction hépatique est nettement abaissée (au moins 2 des 4 facteurs: ascite, malnutrition, encéphalopathie ou bilirubine $>50 \mu\text{mol/l}$ [17]), c'est 1 g/jour de ceftriaxone qui sera injecté par voie intraveineuse.

Baisse de la pression dans la veine porte :

La terlipressine est un analogue synthétique de la vasopressine ayant une plus longue activité biologique mais significativement moins d'effets indésirables. La dose initiale de terlipressine est de 2 mg IV. toutes les 4 heures et après contrôle



de la situation hémorragique elle peut être réduite à une dose de 1 mg IV. toutes les 4 heures.

Somatostatine et analogues : La somatostatine et son analogue octréotide provoquent une vasoconstriction splanchnique et abaissent la pression dans la veine porte. La somatostatine s'injecte en bolus initial de 250 µg IV. puis en perfusion à raison de 250 µg/heure

Vasopressine : La vasopressine est le plus puissant vasoconstricteur splanchnique et abaisse la pression dans la veine porte par une diminution du volume sanguin afférent. La dose de vasopressine est de 0,2–0,4 UI/minute en perfusion, elle peut monter jusqu'à max. 0,8 UI/minute.

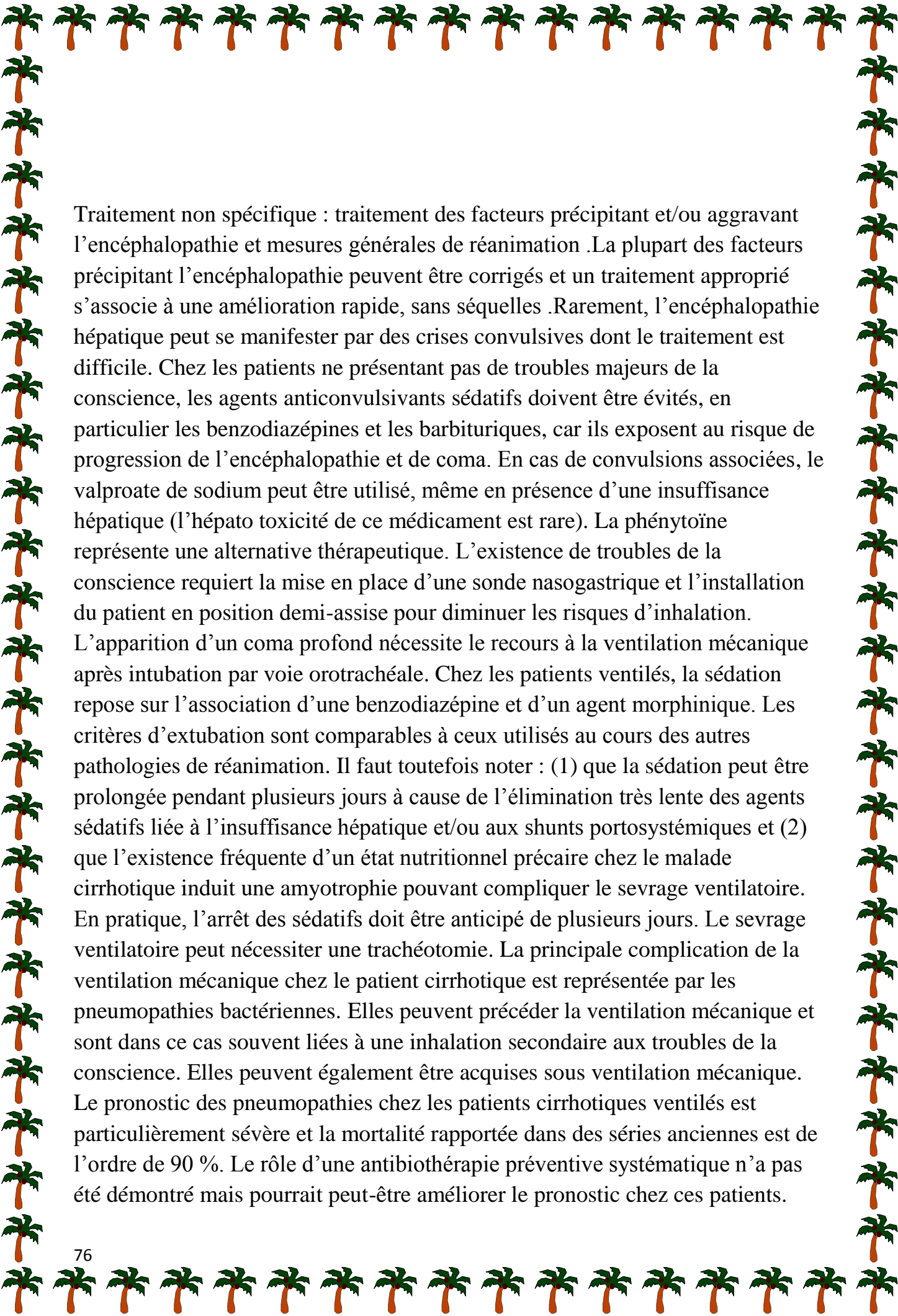
Traitement endoscopique : par ligature des varices

Traitement de secours

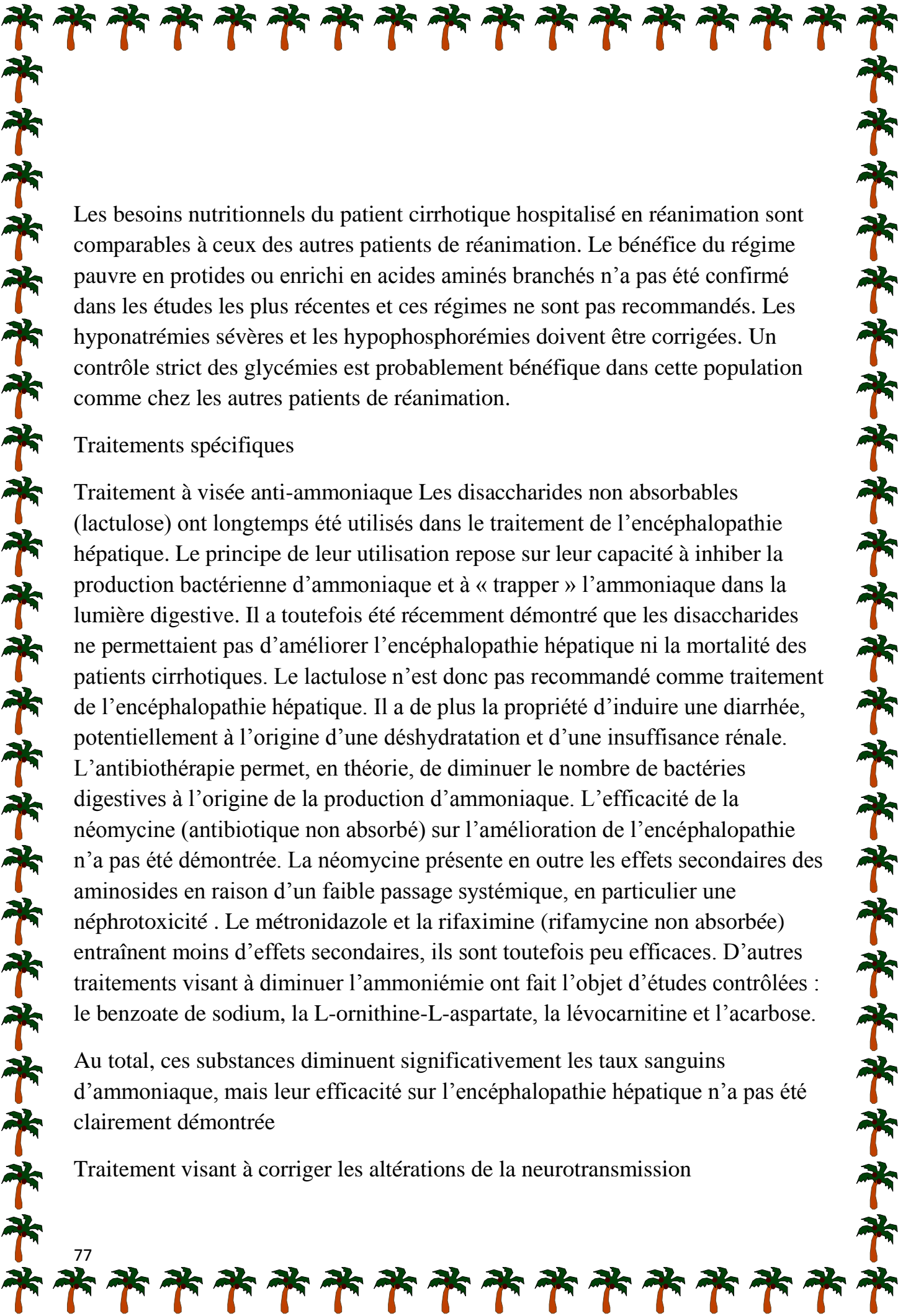
Malgré l'association des traitements médicamenteux et endoscopiques, 10–20% des hémorragies sont intarissables. Un HVPG >20 mm Hg semble surtout être un facteur de risque de telles hémorragies. Plusieurs traitements de secours peuvent être pratiqués dans de telles situations, le premier étant la pose d'un shunt portosystémiquetransjugulaire (TIPS). La pose d'un TIPS est la plupart du temps pratiquée par un radiologue interventionnel par voie transjugulaire. Une sonde est poussée dans le ventricule droit, la veine cave inférieure jusque dans une veine hépatique. Une ramification porte est alors ponctionnée et un stent est mis en place qui relie le système porte à la veine hépatique et fait baisser la pression dans la veine porte

12.1.5-Prise en charge et traitement de l'encéphalopathie hépatique :

Lorsque l'encéphalopathie est modérée (stade 1 ou 2), la prise en charge consiste à identifier et traiter les éventuels facteurs précipitants et à éviter les facteurs aggravants. Une encéphalopathie plus sévère (stade 3 ou 4) nécessite théoriquement, en plus de ces mesures, une prise en charge en réanimation. Les traitements médicaux spécifiques de l'encéphalopathie restent à l'heure actuelle peu efficace. L'épuration extra hépatique peut constituer une alternative thérapeutique intéressante chez certains patients.



Traitement non spécifique : traitement des facteurs précipitant et/ou aggravant l'encéphalopathie et mesures générales de réanimation .La plupart des facteurs précipitant l'encéphalopathie peuvent être corrigés et un traitement approprié s'associe à une amélioration rapide, sans séquelles .Rarement, l'encéphalopathie hépatique peut se manifester par des crises convulsives dont le traitement est difficile. Chez les patients ne présentant pas de troubles majeurs de la conscience, les agents anticonvulsivants sédatifs doivent être évités, en particulier les benzodiazépines et les barbituriques, car ils exposent au risque de progression de l'encéphalopathie et de coma. En cas de convulsions associées, le valproate de sodium peut être utilisé, même en présence d'une insuffisance hépatique (l'hépatotoxicité de ce médicament est rare). La phénytoïne représente une alternative thérapeutique. L'existence de troubles de la conscience requiert la mise en place d'une sonde nasogastrique et l'installation du patient en position demi-assise pour diminuer les risques d'inhalation. L'apparition d'un coma profond nécessite le recours à la ventilation mécanique après intubation par voie orotrachéale. Chez les patients ventilés, la sédation repose sur l'association d'une benzodiazépine et d'un agent morphinique. Les critères d'extubation sont comparables à ceux utilisés au cours des autres pathologies de réanimation. Il faut toutefois noter : (1) que la sédation peut être prolongée pendant plusieurs jours à cause de l'élimination très lente des agents sédatifs liée à l'insuffisance hépatique et/ou aux shunts portosystémiques et (2) que l'existence fréquente d'un état nutritionnel précaire chez le malade cirrhotique induit une amyotrophie pouvant compliquer le sevrage ventilatoire. En pratique, l'arrêt des sédatifs doit être anticipé de plusieurs jours. Le sevrage ventilatoire peut nécessiter une trachéotomie. La principale complication de la ventilation mécanique chez le patient cirrhotique est représentée par les pneumopathies bactériennes. Elles peuvent précéder la ventilation mécanique et sont dans ce cas souvent liées à une inhalation secondaire aux troubles de la conscience. Elles peuvent également être acquises sous ventilation mécanique. Le pronostic des pneumopathies chez les patients cirrhotiques ventilés est particulièrement sévère et la mortalité rapportée dans des séries anciennes est de l'ordre de 90 %. Le rôle d'une antibiothérapie préventive systématique n'a pas été démontré mais pourrait peut-être améliorer le pronostic chez ces patients.



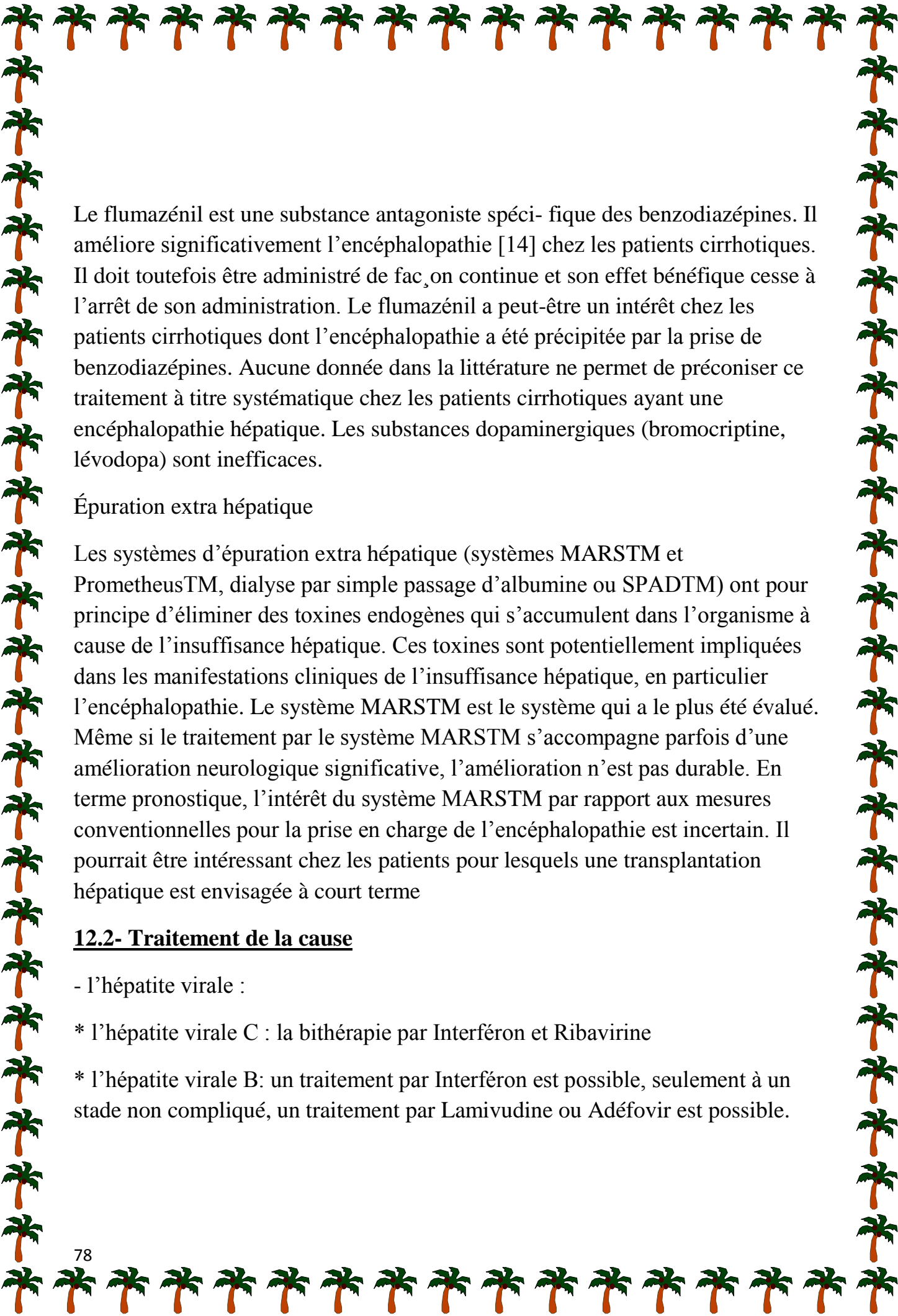
Les besoins nutritionnels du patient cirrhotique hospitalisé en réanimation sont comparables à ceux des autres patients de réanimation. Le bénéfice du régime pauvre en protides ou enrichi en acides aminés branchés n'a pas été confirmé dans les études les plus récentes et ces régimes ne sont pas recommandés. Les hyponatrémies sévères et les hypophosphorémies doivent être corrigées. Un contrôle strict des glycémies est probablement bénéfique dans cette population comme chez les autres patients de réanimation.

Traitements spécifiques

Traitement à visée anti-ammoniaque Les disaccharides non absorbables (lactulose) ont longtemps été utilisés dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique. Le principe de leur utilisation repose sur leur capacité à inhiber la production bactérienne d'ammoniaque et à « trapper » l'ammoniaque dans la lumière digestive. Il a toutefois été récemment démontré que les disaccharides ne permettaient pas d'améliorer l'encéphalopathie hépatique ni la mortalité des patients cirrhotiques. Le lactulose n'est donc pas recommandé comme traitement de l'encéphalopathie hépatique. Il a de plus la propriété d'induire une diarrhée, potentiellement à l'origine d'une déshydratation et d'une insuffisance rénale. L'antibiothérapie permet, en théorie, de diminuer le nombre de bactéries digestives à l'origine de la production d'ammoniaque. L'efficacité de la néomycine (antibiotique non absorbé) sur l'amélioration de l'encéphalopathie n'a pas été démontrée. La néomycine présente en outre les effets secondaires des aminosides en raison d'un faible passage systémique, en particulier une néphrotoxicité. Le métronidazole et la rifaximine (rifamycine non absorbée) entraînent moins d'effets secondaires, ils sont toutefois peu efficaces. D'autres traitements visant à diminuer l'ammoniémie ont fait l'objet d'études contrôlées : le benzoate de sodium, la L-ornithine-L-aspartate, la lévocarnitine et l'acarbose.

Au total, ces substances diminuent significativement les taux sanguins d'ammoniaque, mais leur efficacité sur l'encéphalopathie hépatique n'a pas été clairement démontrée

Traitement visant à corriger les altérations de la neurotransmission



Le flumazénil est une substance antagoniste spécifique des benzodiazépines. Il améliore significativement l'encéphalopathie [14] chez les patients cirrhotiques. Il doit toutefois être administré de façon continue et son effet bénéfique cesse à l'arrêt de son administration. Le flumazénil a peut-être un intérêt chez les patients cirrhotiques dont l'encéphalopathie a été précipitée par la prise de benzodiazépines. Aucune donnée dans la littérature ne permet de préconiser ce traitement à titre systématique chez les patients cirrhotiques ayant une encéphalopathie hépatique. Les substances dopaminergiques (bromocriptine, lévodopa) sont inefficaces.

Épuration extra hépatique

Les systèmes d'épuration extra hépatique (systèmes MARSTM et PrometheusTM, dialyse par simple passage d'albumine ou SPADTM) ont pour principe d'éliminer des toxines endogènes qui s'accumulent dans l'organisme à cause de l'insuffisance hépatique. Ces toxines sont potentiellement impliquées dans les manifestations cliniques de l'insuffisance hépatique, en particulier l'encéphalopathie. Le système MARSTM est le système qui a le plus été évalué. Même si le traitement par le système MARSTM s'accompagne parfois d'une amélioration neurologique significative, l'amélioration n'est pas durable. En terme pronostique, l'intérêt du système MARSTM par rapport aux mesures conventionnelles pour la prise en charge de l'encéphalopathie est incertain. Il pourrait être intéressant chez les patients pour lesquels une transplantation hépatique est envisagée à court terme

12.2- Traitement de la cause

- l'hépatite virale :

* l'hépatite virale C : la bithérapie par Interféron et Ribavirine

* l'hépatite virale B: un traitement par Interféron est possible, seulement à un stade non compliqué, un traitement par Lamivudine ou Adéfovir est possible.



12.3- La transplantation

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

12.4- Prévention

- la vaccination contre l'hépatite B,
- les rapports sexuels protégés,
- la transfusion de sang sécurisé,
- traitement d'une hépatite chronique,
- éviter la consommation de l'alcool et la toxicomanie intraveineuse.

13-Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée (patients de classe A du score de Child-Pugh) et prévention primaire des complications

13.1 : BILAN DE SUIVI D'UNE CIRRHOSE NON COMPLIQUÉE

OBJECTIF

Diminuer la morbi-mortalité associée à la cirrhose par une surveillance régulière et la prévention primaire des complications quelle que soit la cause de l'hépatopathie.

- Bilan de suivi d'une cirrhose non compliquée et fréquence

Type d'examens	Fréquence	Commentaires	
Examens biologiques	- Bilirubine totale et activité des ASAT, ALAT et γ GT - TP, albumine - NFS-plaquettes - Créatinine - Glucose à jeun	annuel	Attention particulière à une augmentation de la bilirubine et une diminution du TP (aggravation de l'insuffisance hépatique)
	alpha-fœtoprotéine	semestriel	
Examens morphologiques	Échographie abdominale couplée au Doppler effectuée par un opérateur expérimenté	semestriel	Cf. <i>Exemple de compte-rendu</i> ^(a)
	Endoscopie œso-gastro-duodénale	- tous les 2 à 3 ans en l'absence de VO - tous les 1 à 2 ans en cas de VO de stade 1	Cf. <i>Exemple de compte-rendu</i> ^(b)

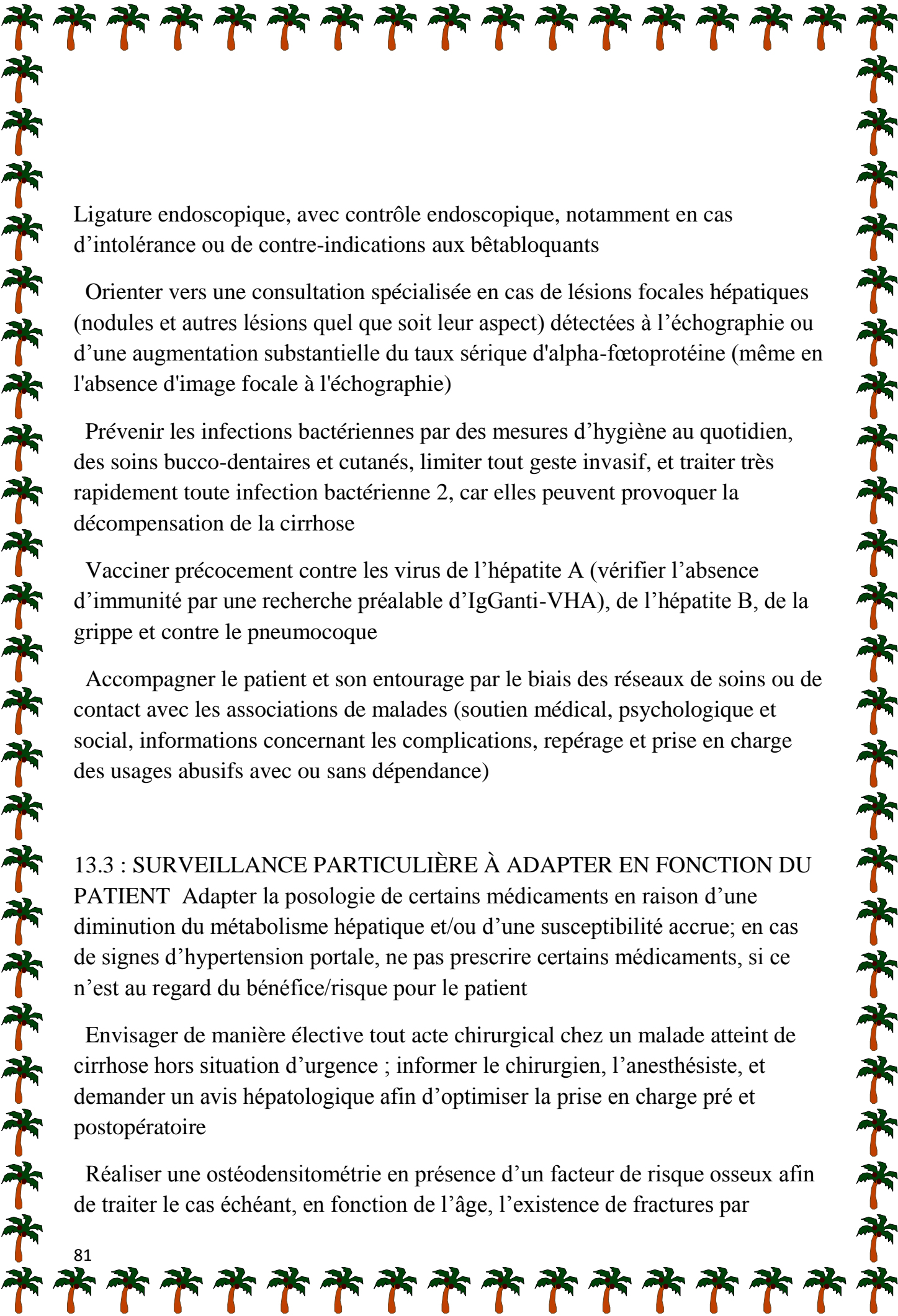
- Réévaluer périodiquement le score de Child-Pugh 1.
- Planifier la surveillance de la cirrhose par la collaboration entre le médecin Généraliste et le médecin spécialiste (hépatogastro-entérologue).

13.2. PRÉVENTION PRIMAIRE DES COMPLICATIONS CHEZ TOUT PATIENT ATTEINT DE CIRRHOSE NON COMPLIQUÉE

Traiter la cause de la cirrhose et prendre en charge les facteurs aggravants (consommation d'alcool, surpoids, diabète, poursuite de la consommation de drogues par voie veineuse)

Prévenir le risque d'hémorragie digestive en cas de varices œsophagiennes de moyenne ou grosse taille (dites de stade 2 ou 3) détectées à l'endoscopie, par l'une des 2 méthodes suivantes:

Administration de bêtabloquants non cardiosélectifs (propranolol 160 mg/jour, nadolol 80 mg/jour ; posologie à adapter en fonction de la tolérance), maintenue à vie, sans contrôle endoscopique ultérieur systématique



Ligature endoscopique, avec contrôle endoscopique, notamment en cas d'intolérance ou de contre-indications aux bêtabloquants

Orienter vers une consultation spécialisée en cas de lésions focales hépatiques (nodules et autres lésions quel que soit leur aspect) détectées à l'échographie ou d'une augmentation substantielle du taux sérique d'alpha-fœtoprotéine (même en l'absence d'image focale à l'échographie)

Prévenir les infections bactériennes par des mesures d'hygiène au quotidien, des soins bucco-dentaires et cutanés, limiter tout geste invasif, et traiter très rapidement toute infection bactérienne 2, car elles peuvent provoquer la décompensation de la cirrhose

Vacciner précocement contre les virus de l'hépatite A (vérifier l'absence d'immunité par une recherche préalable d'IgG anti-VHA), de l'hépatite B, de la grippe et contre le pneumocoque

Accompagner le patient et son entourage par le biais des réseaux de soins ou de contact avec les associations de malades (soutien médical, psychologique et social, informations concernant les complications, repérage et prise en charge des usages abusifs avec ou sans dépendance)

13.3 : SURVEILLANCE PARTICULIÈRE À ADAPTER EN FONCTION DU PATIENT Adapter la posologie de certains médicaments en raison d'une diminution du métabolisme hépatique et/ou d'une susceptibilité accrue; en cas de signes d'hypertension portale, ne pas prescrire certains médicaments, si ce n'est au regard du bénéfice/risque pour le patient

Envisager de manière élective tout acte chirurgical chez un malade atteint de cirrhose hors situation d'urgence ; informer le chirurgien, l'anesthésiste, et demander un avis hépatologique afin d'optimiser la prise en charge pré et postopératoire

Réaliser une ostéodensitométrie en présence d'un facteur de risque osseux afin de traiter le cas échéant, en fonction de l'âge, l'existence de fractures par

fragilité, les résultats de l'ostéodensitométrie et les facteurs de risque de fracture associés, selon la stratégie de décision proposée par l'Afssaps

Adapter la posologie des médicaments (a) suivants chez le patient cirrhotique (liste non exhaustive).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens Antidépresseurs tricycliques Antivitamines K Antirétroviraux (b) Barbituriques Benzodiazépines (c) Carbamates Clindamycine Cyclines Flécaïnide	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Isoniazide Lincomycine Métronidazole Péfloxacine Pyrazinamide Rifampicine Sulfamides Théophylline
---	---

Ne pas prescrire les médicaments (a) suivants en cas de cirrhose sévère (classes B et C du score de Child-Pugh) (liste non exhaustive).

Neurosédatifs et psychotropes (b) Aminosides Anti-inflammatoires non stéroïdiens Antirétroviraux (c) Antivitamines K	Ergotamine Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Tétracyclines et dérivés
--	---

A decorative border of palm trees surrounds the page. The border consists of a top row of 15 palm trees, a bottom row of 15 palm trees, and two vertical columns of 15 palm trees each on the left and right sides. The palm trees are stylized with green fronds and brown trunks.

PARTIE PRATIQUE



III. METHODOLOGIE

- 3.1. Type, lieu et durée de l'étude : il s'agissait d'une Etude descriptive, rétrospective, qui s'est déroulée dans le service d'hépto- gastro-entérologie du CHU Tlemcen de Janvier 2009 à Décembre 2014.

3.2. Populations cible : Notre travail a porté sur tous les patients hospitalisés et pris en charge pour cirrhose post virale

Les critères d'inclusion ont été :

- les critères non invasifs de diagnostic de cirrhose associant au moins trois des critères suivants : foie ferme à bord inférieur tranchant, présence des varices œsophagiennes (VO)

un taux de prothrombine (TP) bas et des anomalies échographiques des contours et de parenchyme évoquant une cirrhose.

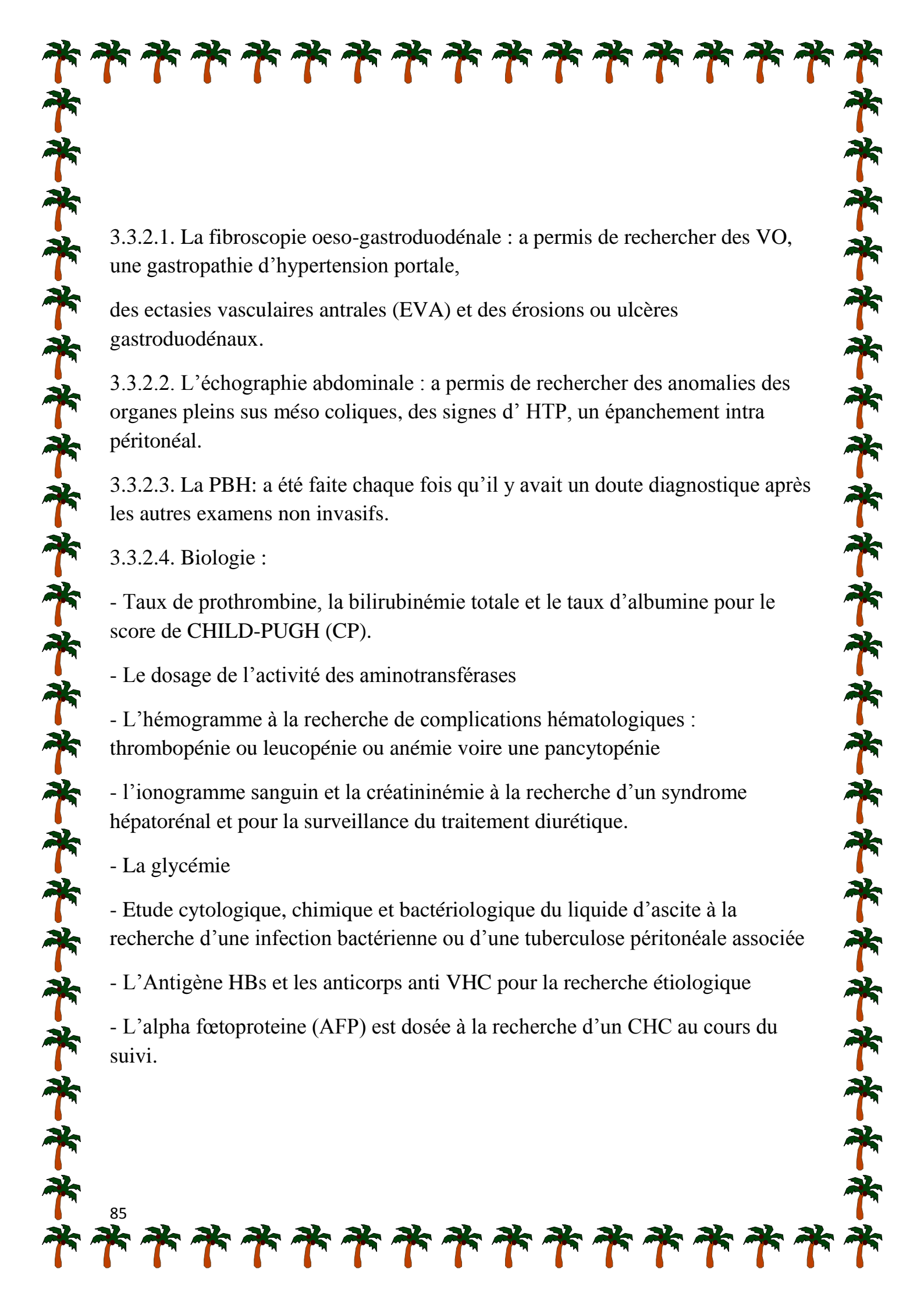
3.3. Méthodes :

3.3.1. Examen clinique : Tous les patients colligés ont bénéficié d'un examen clinique complet

3.3.1.1. Interrogatoire : a permis de rechercher les antécédents de transfusion sanguine, d'ictère, de prise médicamenteuse au long cours et d'alcool, de toxicomanie intraveineuse, le début approximatif de la maladie, une douleur abdominale, une hémorragie digestive, des troubles endocriniens, une notion d'hépatopathie ou d'autres maladies connues.

3.3.1.2. Examen physique : a permis de rechercher une éventuelle hépatomégalie et ses caractères, des signes d'HTP et/ou d'IHC, une pathologie d'autres organes par un examen général systématique.

3.3.2. Examens para cliniques :



3.3.2.1. La fibroscopie oeso-gastroduodénale : a permis de rechercher des VO, une gastropathie d'hypertension portale,

des ectasies vasculaires antrales (EVA) et des érosions ou ulcères gastroduodénaux.

3.3.2.2. L'échographie abdominale : a permis de rechercher des anomalies des organes pleins sus méso coliques, des signes d'HTP, un épanchement intra péritonéal.

3.3.2.3. La PBH: a été faite chaque fois qu'il y avait un doute diagnostique après les autres examens non invasifs.

3.3.2.4. Biologie :

- Taux de prothrombine, la bilirubinémie totale et le taux d'albumine pour le score de CHILD-PUGH (CP).

- Le dosage de l'activité des aminotransférases

- L'hémogramme à la recherche de complications hématologiques : thrombopénie ou leucopénie ou anémie voire une pancytopenie

- l'ionogramme sanguin et la créatininémie à la recherche d'un syndrome hépatorénal et pour la surveillance du traitement diurétique.

- La glycémie

- Etude cytologique, chimique et bactériologique du liquide d'ascite à la recherche d'une infection bactérienne ou d'une tuberculose péritonéale associée

- L'Antigène HBs et les anticorps anti VHC pour la recherche étiologique

- L'alpha fœtoprotéine (AFP) est dosée à la recherche d'un CHC au cours du suivi.

A decorative border of palm trees surrounds the page. The border consists of a top row of 15 palm trees, a bottom row of 15 palm trees, and two vertical columns of 15 palm trees each on the left and right sides. The palm trees are stylized with green fronds and brown trunks.

IV. RESULTATS

Figure 1 :

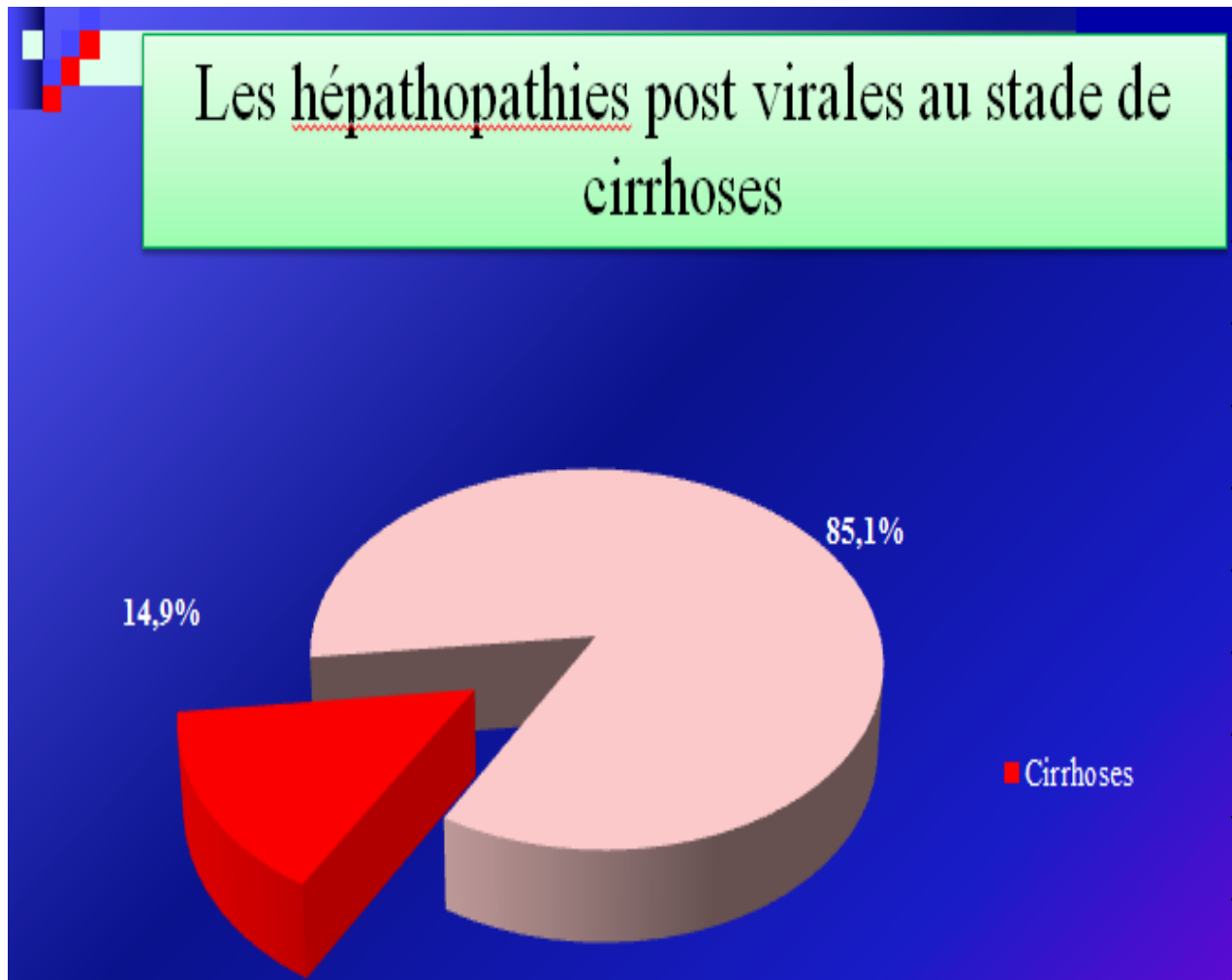


Tableau 1 : les hépatopathies post virales au stade de cirrhose :

<i>Hépatopathies chronique</i>	<i>Effectifs</i>	<i>pourcentage</i>
VHB/VHC	526	85.1
CIRRHOSE	92	14.9
total	618	100

*14.9% des patients sont évolués vers le stade de cirrhose soit 92 cas parmi 618 cas sont atteints de l'hépatite B ou C.

Figure 2 :

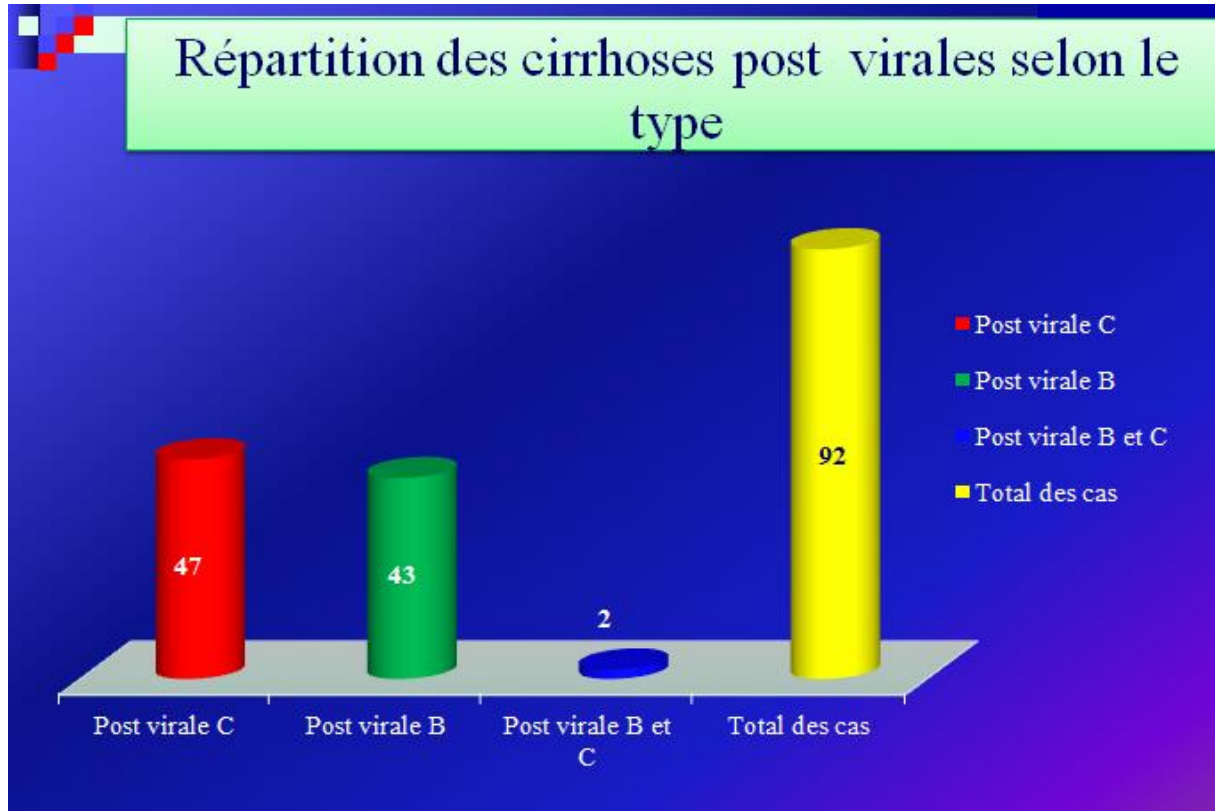


Tableau 2 : répartition des cirrhoses post virales selon le type :

<i>Cirrhose post virale</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>
B	43	47
C	47	51
B et C	2	2
Total	92	100

*47% des patients cirrhotiques sont à l'origine d'une hépatite chronique post virale B soit 43 cas parmi 92 des patients au stade de cirrhose. Avec plus de la moitié des patients cirrhotique sont à l'origine d'une hépatite chronique C soit 47 cas parmi les 92 des patients aux stades de cirrhos

Figure 3 :

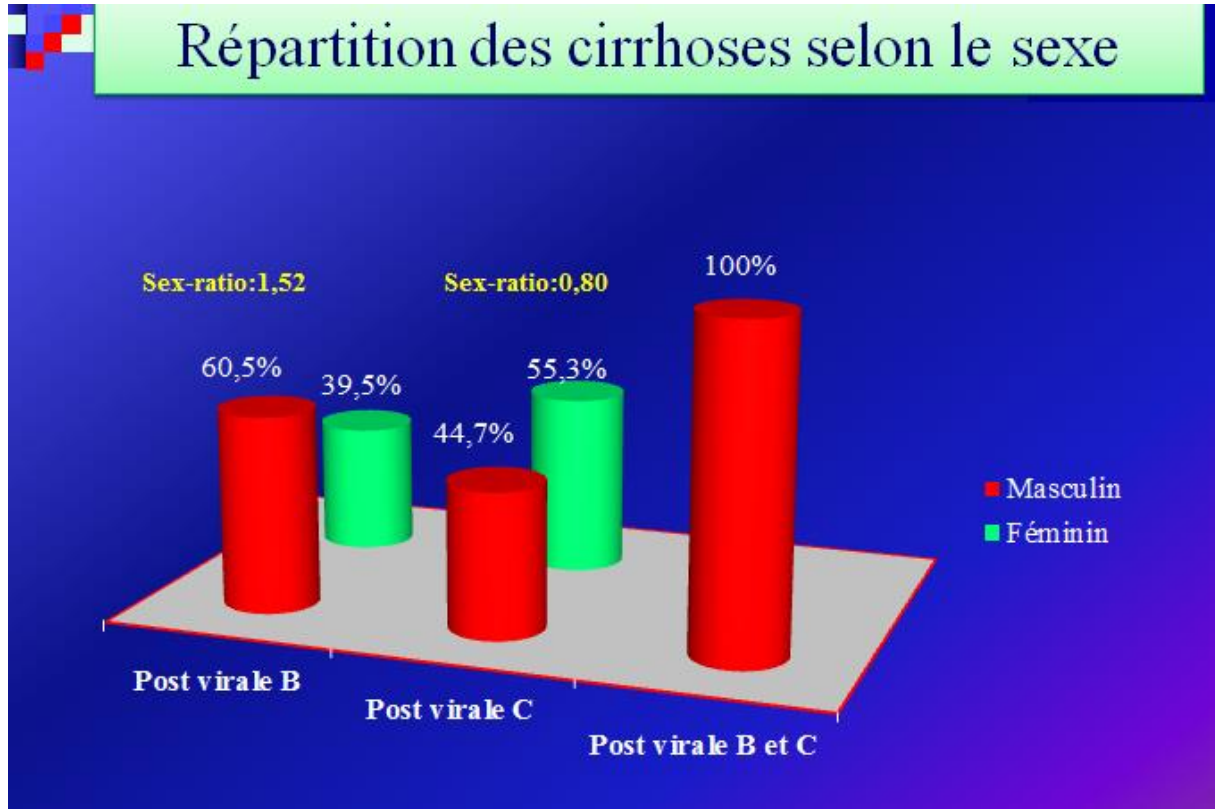


Tableau 3 :*répartition des cirrhoses poste virale C selon le sexe :

<i>Sexe</i>	<i>effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>
Masculin	21	44.7
Féminin	26	55.3
Total	47	100

-Le sexe ration est de 0.80 en faveur des femmes.

Tableau 4 :*répartition des cirrhoses poste virale B selon le sexe :

<i>Sexe</i>	<i>effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>
Masculin	26	60.5
Féminin	17	39.5

Total	43	100
--------------	----	-----

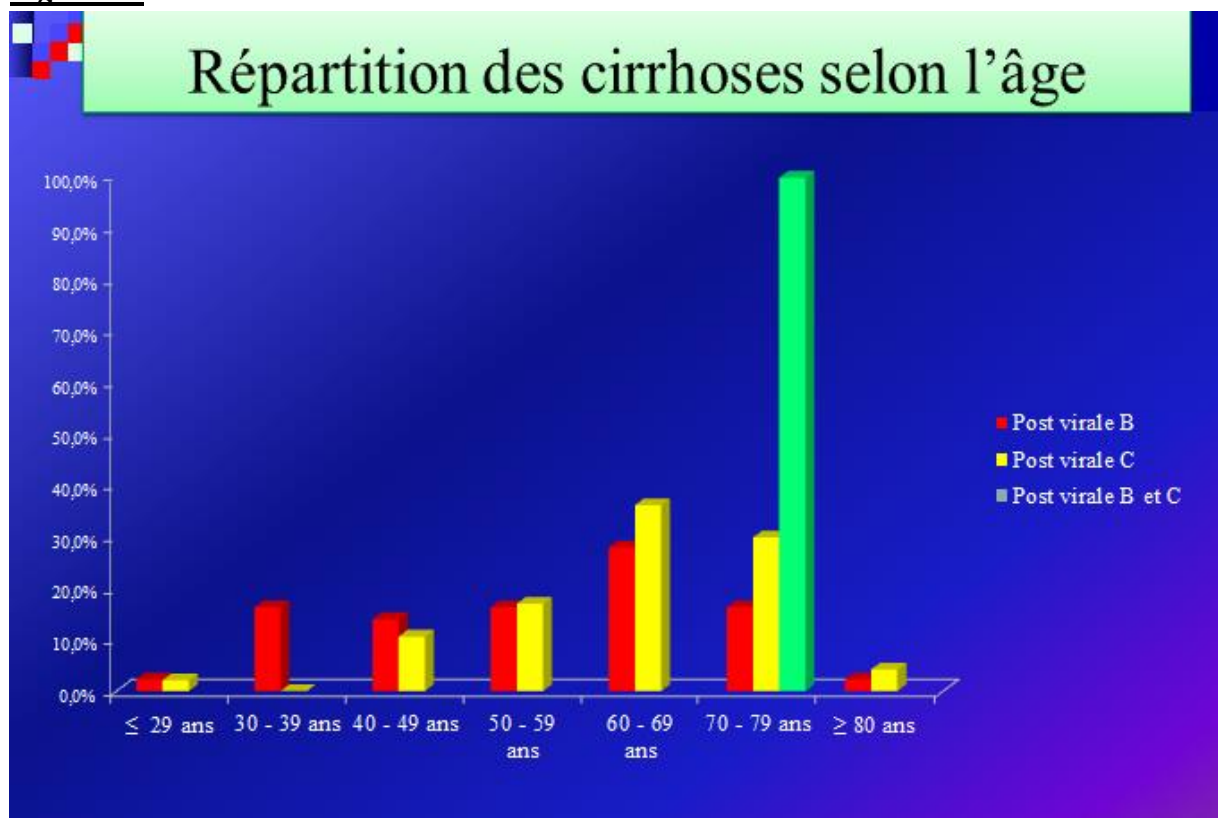
-le sexe ratio est de 1.52 en faveur des hommes.

Tableau 5 : *répartition des cirrhoses poste virale B et C selon le sexe :

<i>Sexe</i>	<i>effectifs</i>	<i>pourcentage</i>
Masculin	2	100
Féminin	0	0
Total	2	100

-les deux cas sont des hommes.

Figure 4 :



-Les tranches d'âge 60-69 ans étaient les plus représentées.

Figure 5 :

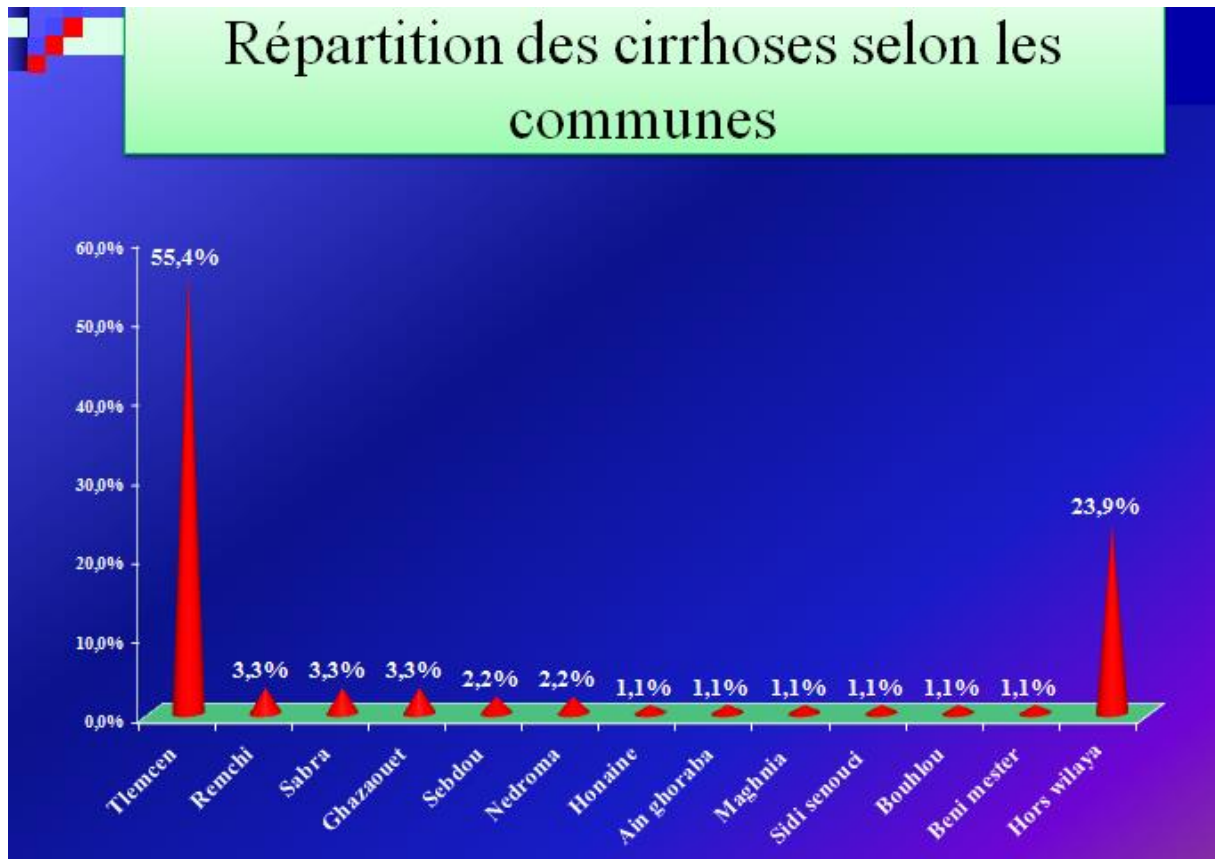


Tableau 6 : *répartition des cirrhoses selon les communes :

<i>Commune</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage %</i>
Tlemcen	52	55.4
Remchi	3	3.3
Sabra	3	3.3
Ghazaouat	3	3.3
Sebdou	2	2.2
Nedroma	2	2.2
Honaine	1	1.1
Ain ghoraba	1	1.1
Maghnia	1	1.1
Sidi senoud	1	1.1
Bouhlou	1	1.1
Beni mester	1	1.1
Hors wilaya	22	23.9
Total	92	100

-55.4% des cirrhotique sont d'origine Tlemcen ville soit 52 cas parmi les 92 cas des cirrhotiques

Avec des pourcentages très bas pour les communes de l'environ de Tlemcen ville.

On constate que plus de 23% des cirrhotiques sont d'origine des autres wilaya soit plus de 20 cas des patients.

Figure 6 :

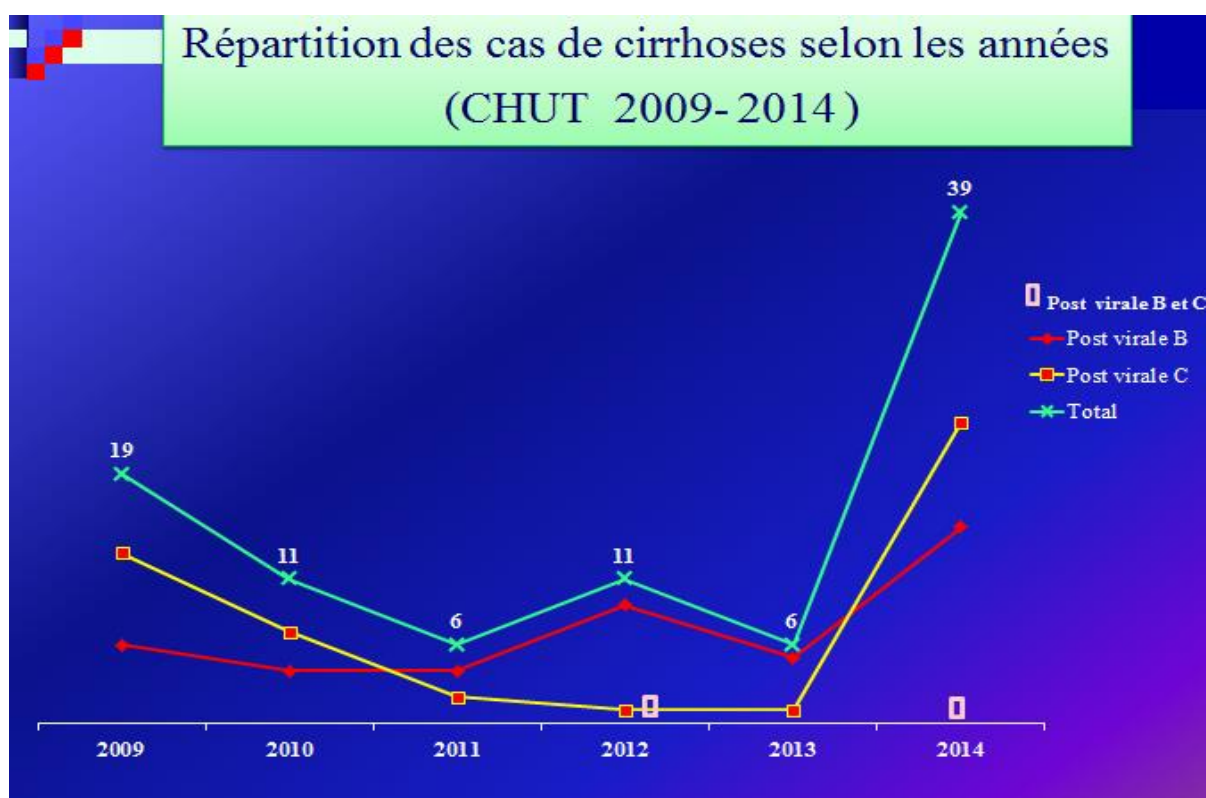


Tableau 7 : *répartition des cirrhotique selon les années :

Années	Nombres des cas	Pourcentage %
2009	19	20.65
2010	11	11.95
2011	6	6.52
2012	11	11.95
2013	6	6.52
2014	39	42.39
Total	92	100

*La cirrhose poste virale a représenté (14.88%) soit 92 cas consulte pour une hepatopathie chronique post virale avec deux pics en 2009 (20.65%) soit 19 cas et en 2014 (42.39%) soit 39 cas.

Figure 7 :

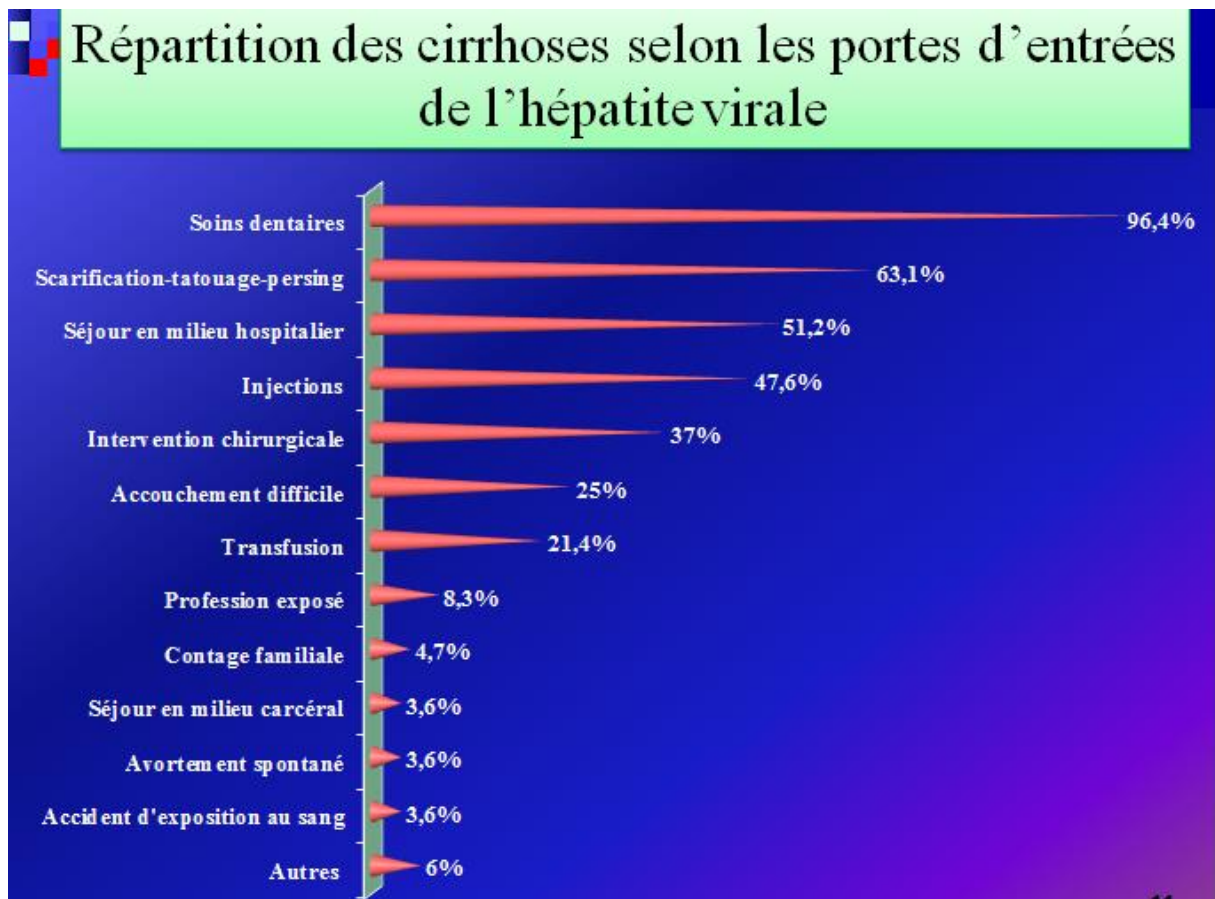


Tableau 8 : *Répartition des cirrhoses selon les portes d'entrées de l'hépatite virale :

<i>Portes d'entrées</i>	<i>Pourcentage %</i>
Soins dentaires	96.4
Scarification –taouage-persing	63.1
Séjour en milieu hospitalier	51.2
Injections	47.6
Intervention chirurgicale	37
Accouchement difficile	25
Transfusion	21.4
Profession exposé	8.3
Contage familiale	4.7
Séjour en milieu carcéral	3.6
Avortement spontané	3.6
Accident d'exposition au sang	3.6
Autres	6

Figure 8 :

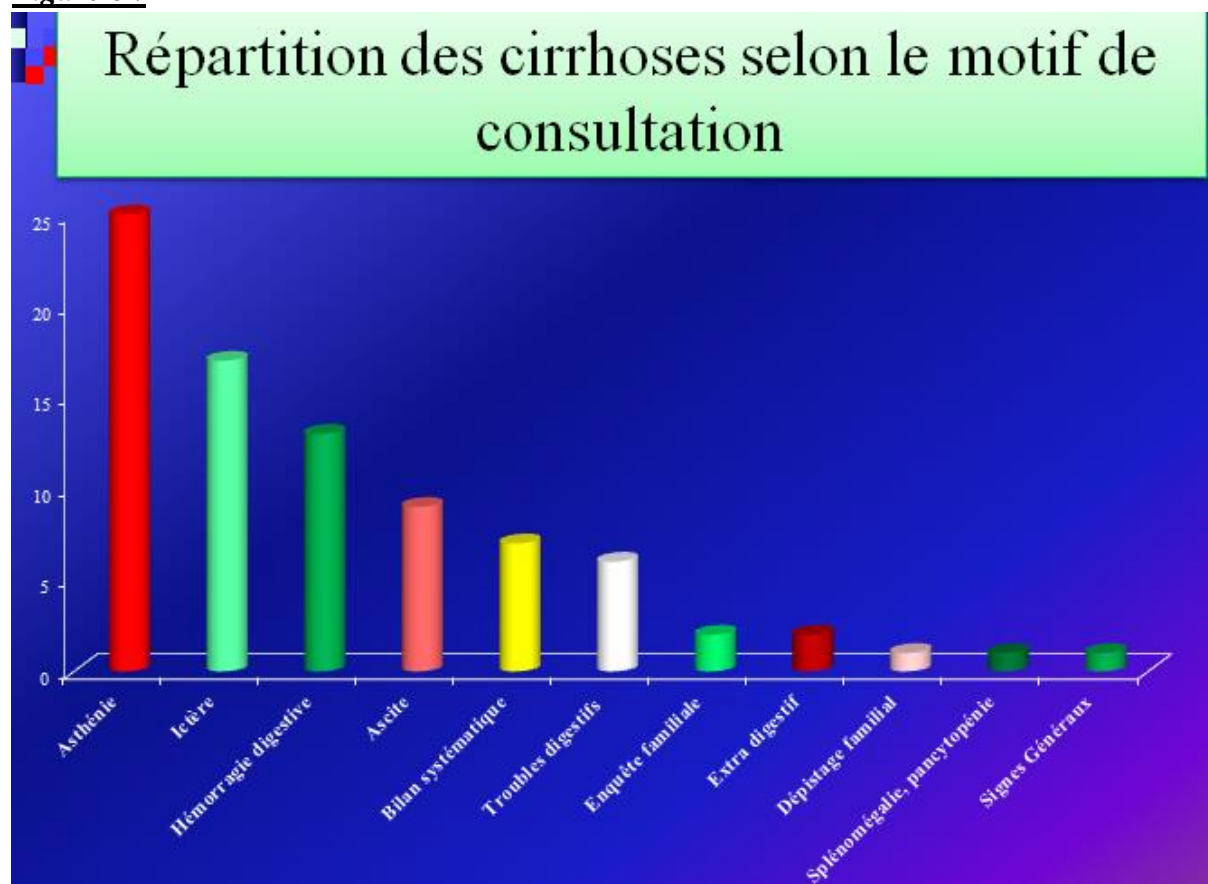


Figure 9 : répartition des cirrhoses selon l'évolution :

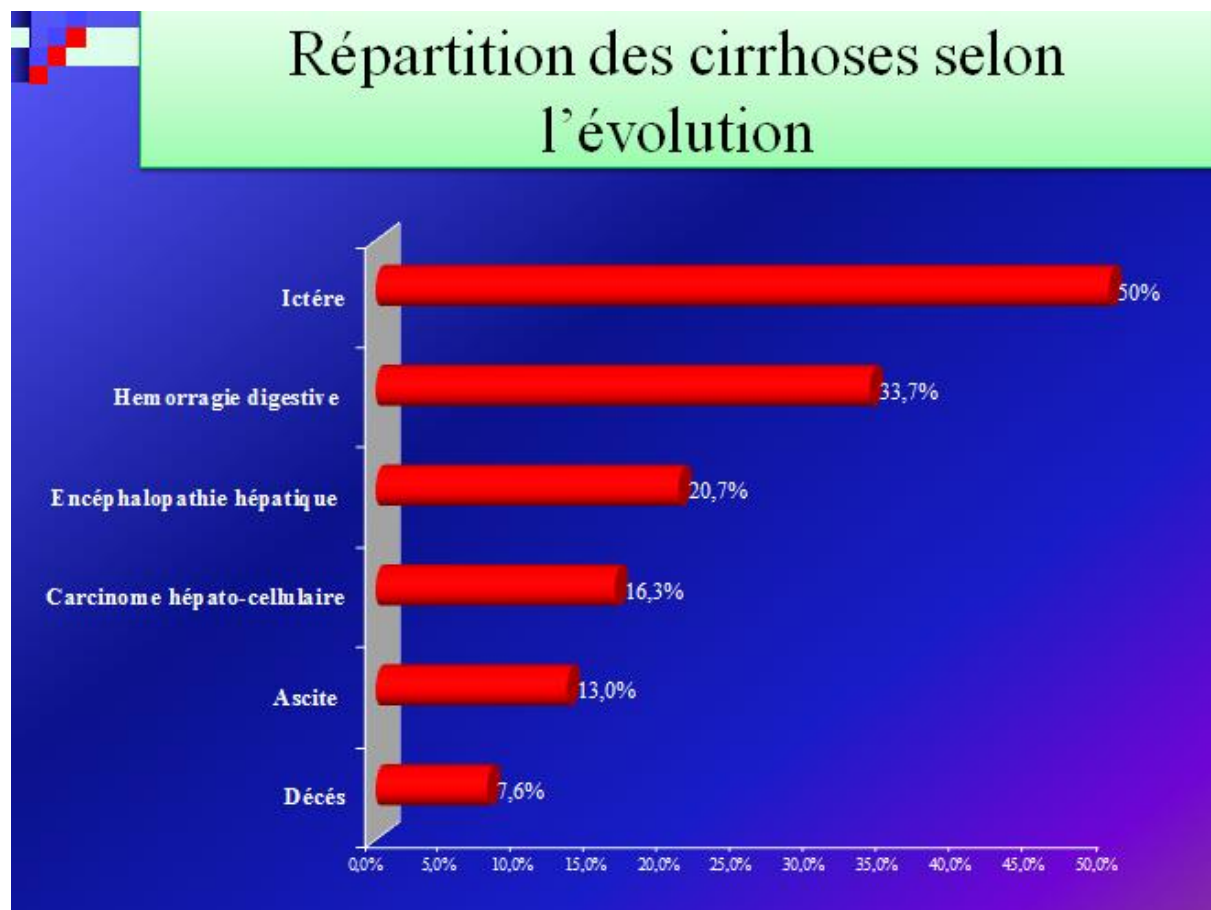


Tableau 9 : répartition des cirrhoses selon l'évolution :

<i>Signes cliniques</i>	<i>Pourcentage</i>
Ictère	50
Hémorragie digestive	33.7
Encéphalopathie hépatique	20.7
Carcinome hépato-cellulaire	16.3
Ascite	13.0
Décès	7.6

-L'ictère était significativement retrouvé au cours de l'évolution de la maladie cirrhotique
Soit 50% des cas présentant un ictère évolutif.



V.COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

- Cette étude descriptive rétrospective a permis de colliger 92 cas de Cirrhose post virale B et C au niveau du service d'hépatogastroentérologie CHU de Tlemcen sur une période de 06 ans.

Sur les 92 malades, 47 malades sont de cause post virale C et 43 post virale B.

-La cirrhose a représenté 14.9% des malades vus au service au cours de la période de l'étude.

-Les tranches d'âge 60-69 ans étaient les plus représentées.

- Le sex-ratio était de 1.52 en faveur des hommes pour les cirrhotique post virale B et de 0.80 pour les cirrhotique poste virale C en faveur des femmes.et pour les cirrhotique post virale B et C est 100% masculin.

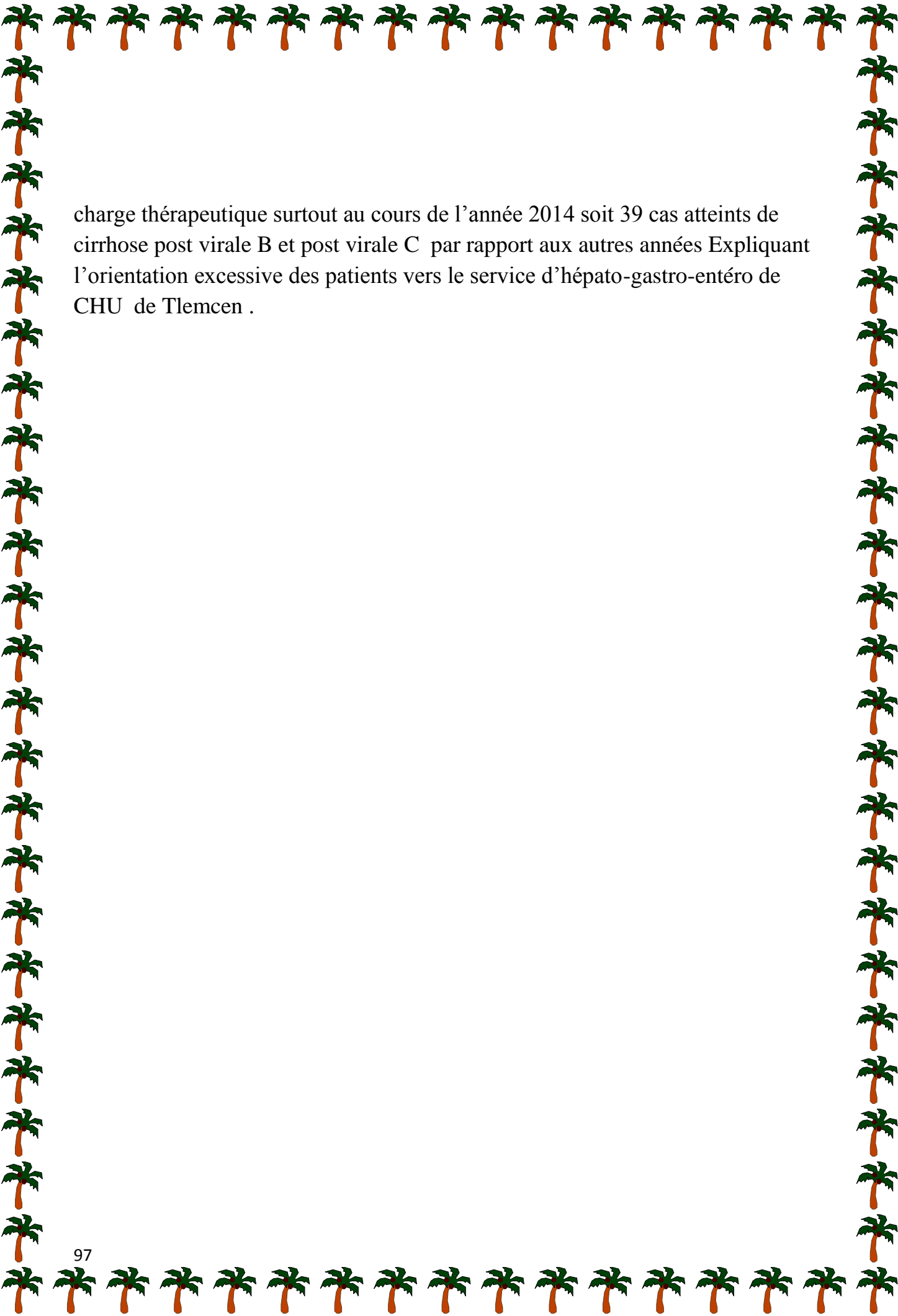
- L'asthénie a été le 01 er motif de consultation soit plus de 25 des cas et l'ictère en 02eme place Près de 20 cas.

-Au cours du suivi, l'apparition ou l'aggravation d'un ictère a été la complication la plus retrouvée soit 50% des cas .Cette fréquence peut être expliquée dans notre contexte par la consultation tardive des patients.

-La mortalité globale a été 7.6 %, Dans notre étude cette mortalité pourrait être due à la consultation tardive des patients ou à la difficulté de prise en charge des complications.

-plus de la moitié des cas atteints de cirrhose post virale sont d'origine de la ville de Tlemcen soit 55.4%(citadine) et des chiffres assez diminué pour les cas d'origine rurale traduit le mode de vie entre les deux endroits.

-On constate que 23.9% des cas sont hors wilaya expliquant la difficulté de prise en charge des patients au niveau de leur secteur due au manque des moyens que ce soit les structures sanitaire ou bien les moyens de diagnostic et la prise en

A decorative border of palm trees surrounds the text. The border consists of a top row of 18 palm trees, a bottom row of 18 palm trees, and two vertical columns of 18 palm trees each on the left and right sides.

charge thérapeutique surtout au cours de l'année 2014 soit 39 cas atteints de cirrhose post virale B et post virale C par rapport aux autres années Expliquant l'orientation excessive des patients vers le service d'hépatogastro-entéro de CHU de Tlemcen .



VI- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1- CONCLUSION :

Les complications de la cirrhose sont multiples, sévères, invalidantes voire mortelles. Elles révèlent souvent la cirrhose jusque-là muette et indolore – « Le foie souffre en silence » – des personnes ignorant leur hépatite virale. Entre dépistage des hépatites et transplantation, le foie, s'il pouvait s'exprimer, choisirait le dépistage car une prise en charge précoce ou du moins pas trop tardive peut changer la donne et éviter son calvaire.

2- RECOMMANDATIONS :

- Aux autorités du ministère de la santé:

* Encourager la poursuite du dépistage systématique de l'hépatite B et C déjà instauré chez les donneurs de sang et son extension à d'autres groupes (femmes enceintes, nouveau-nés, personnel de santé, sujets ayant des partenaires sexuels multiples).

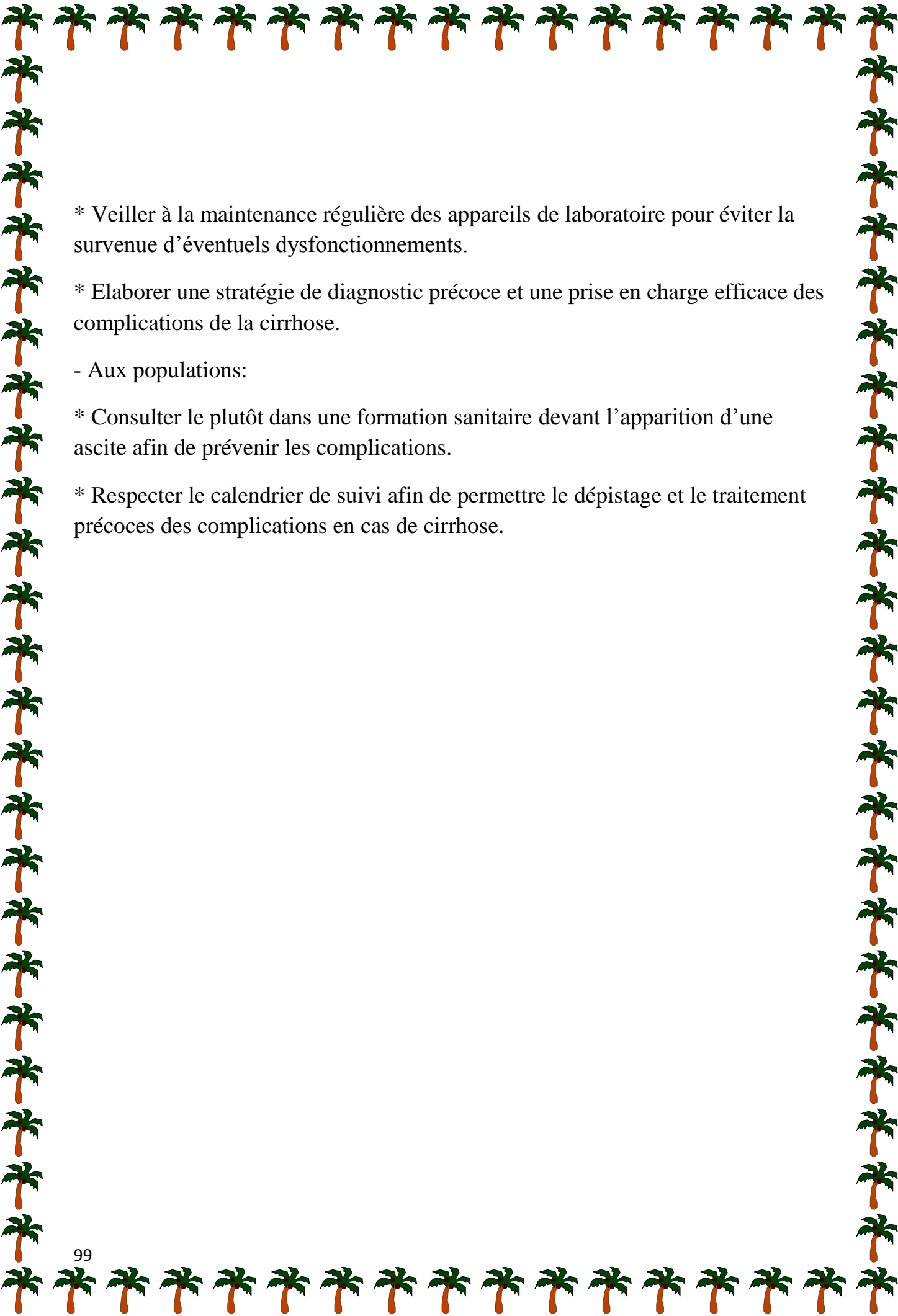
* Former davantage des spécialistes en hépatologie avec dotation de l'hôpital de moyens diagnostiques tels que un laboratoire d'anatomopathologie sophistiqué, le fibroscan, le fibrotest et le fibromètre non disponibles au CHU DE TLEMCEN

* FACILITER l'accès AUX ANTI VIRAUX NOUVEAUX dans le cadre du traitement de l'hépatite C.

* Améliorer le suivi des patients séropositifs au VHB et/ou VHC en facilitant la recherche des marqueurs de réplication active de ces virus.

* Encourager la vaccination anti hépatite B dès la naissance

- Au personnel de la santé:




* Veiller à la maintenance régulière des appareils de laboratoire pour éviter la survenue d'éventuels dysfonctionnements.

* Elaborer une stratégie de diagnostic précoce et une prise en charge efficace des complications de la cirrhose.

- Aux populations:


* Consulter le plutôt dans une formation sanitaire devant l'apparition d'une ascite afin de prévenir les complications.

* Respecter le calendrier de suivi afin de permettre le dépistage et le traitement précoces des complications en cas de cirrhose.



VI- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. OMS. www-who-int/fr
2. BUFFET C, PELLETIER G. Hépatologie.
3. Tunis Med 2002 ; 80 (1) : 21-25. Guide pratique des maladies du foie, du pancreas et des voies biliaires.
4. AMIOT X.
Comment traiter une première poussée d'ascite ?
Gastro enterolClinBiol2004 ; 28 : B 118-B 122.
5. LEDINGHEN V..
Traitement du syndrome hépatorénal.
Gastro enterolClinBiol2004 ; 28 : B 130- B 137.
6. PERON JM.
Quand et comment évaluer les risques d'une première hémorragie digestive ?
Gastro enterolClinBiol2004 ; 28 : B 35 – B
- 7., Association de recherche, de communication et d'action pour l'accès aux traitements, complication de cirrhose poste virale
8. KAROUI S, HAMZAOUI S, SAHLI F, MATRI S, BOUBAKER J, FILALI A.
Mortalité au cours des cirrhoses : Prévalence, causes et facteurs prédictifs.
9-haute autorite de sante september 2007 prise en charge de la cirrhose.
- 10-Physiopathologie de la cirrhose et de ses consequences :A. Sawadogo,a,b, N. Diba,b, P. Calès,a,b,*
a Service d'hépatogastroentérologie, CHU d'Angers, 49933 Angers cedex 09, France



b Laboratoire HIFIH, UPRES 3859, IFR 132, Faculté de médecine d'Angers, 49933 Angers cedex 09, France

11-scor de metavir :Dr Sophie RestelliniService de médecine interne généraleDépartement de médecine interne,réhabilitation et gériatrieDr Laurent SpahrService de gastroentérologieet hépatologie ;Département des spécialités médicalesHUG, 1211 Genève 14

12-classification de child-pugh ;Serainavon M oosa, B eat M üllhauptbniversitätsSpital, Zürich

13- NAPALS B, DRISS F, POL S, et al. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease.

14-C. Francoz*, F. Durand .Pôle des maladies de l'appareil digestif, service d'hépatologie, unité de réanimation hépatodigestive, hôpital Beaujon :prise en charge e l'encephalopathiehepatique

15-Christine N. Mansera, Thomas Pfammatterb, Beat Müllhuptaa KlinikfürGastroenterologieundHepatologie, UniversitätsSpital Zürich :prise en charge de l'hémorragie des varices oesophagiennes.

16-place de l'imagerie dans le diagnostic des hépatopathies diffuses :Christophe Aubé ; département de radiologie, CHU Angers.

17-PONCTION BIOPSIE DU FOIE..CentreHépto-Biliaire - Hôpital Universitaire Paul Brousse – France. Dr. Bruno Roche

18-SERIE STATISTIQUE DES HEPATOPATHIES POST VIRALE B et C DR BELKHATIR



Merci