

N°228 - Cirrhose et complications

Pr Philippe Sogni

Objectifs

Diagnostiquer une cirrhose.

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

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

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

Les points importants

1-La cirrhose est l'aboutissement d'une maladie chronique du foie associant une fibrose désorganisant l'architecture hépatique et limitant des nodules de régénération, associée à des lésions hépatocytaires.

2-En France, les 3 causes les plus fréquentes sont par ordre décroissant l'alcool, les virus (C, B, B+D) et l'hémochromatose.

3-Le diagnostic repose sur la présence de signe clinico-biologique d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale. L'échodoppler du foie et la fibroscopie oeso-gastro-duodénale sont indispensables.

4-La biopsie du foie n'est pas toujours indispensable au diagnostic

5-Le traitement repose sur celui de la maladie causale et sur la transplantation hépatique dans les formes graves en l'absence de contre-indication.

6-Les complications les plus fréquentes sont représentées par l'ascite et l'insuffisance rénale, les hémorragies digestives, l'encéphalopathie hépatique, le sepsis et le développement du carcinome hépato-cellulaire.

1 Définition

La définition est anatomo-pathologique. Il s'agit d'un processus diffus désorganisant l'architecture hépatique et se définissant par l'association de trois lésions :

- des lésions hépatocytaires
- l'existence d'une fibrose et
- la présence de nodules de régénération.

Suivant la taille des nodules, on distingue des cirrhoses macro>(> 10 mm) ou micro(< 3 mm) nodulaires. Les nodules 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. Cependant, une biopsie faite en plein centre d'un macronodule peut retirer un fragment hépatique dont l'apparence est normale.

2 Causes des cirrhoses chez l'adulte (Tableau 1)

2.1 Causes fréquentes (alcool, virus B,C ou B+D, hémochromatose) : voir chapitres correspondants

2.2 Parmi les causes rares de cirrhose :

2.2.1 Maladie de Wilson

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 peut prendre toutes les formes symptomatiques de l'hépatite fulminante à la cirrhose ; l'anneau cornéen 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 sanguins ainsi que cuprurie. Le traitement repose sur l'utilisation des chélateurs du cuivre (D-pénicillamine).

2.2.2 L'hépatite auto-immune

Elle prédomine chez la femme et évolue par poussées de cytolysse. Trois types ont été décrits avec des critères clinico-biologiques particuliers. La forme la plus fréquente (type 1) est caractérisée par la positivité d'anticorps anti-muscle lisse (et anti-nucléaires) détectables dans le sang. Le diagnostic positif est parfois difficile. Il repose sur l'association de critères clinico-biologiques, immunologiques, histologiques (atteinte hépatocytaire avec inflammation portale, péri-portale et lobulaire lympho-plasmocytaire associée à une fibrose de gravité variable) et de la réponse au traitement immuno-suppresseur. L'association de maladies auto-immunes est également évocateur (thyroïdite, anémie hémolytique, thrombopénie etc...). Deux traitements ont montré un bénéfice sur la clinique, les anomalies biologiques et probablement sur la survie. Il s'agit soit de la prednisolone (dose initiale chez l'adulte de 60 mg/j rapidement dégressive jusqu'à une dose d'entretien) soit de l'association prednisolone (1/2 dose) et azathioprine (50 mg/j). A l'heure actuelle, la bithérapie est le traitement de référence. La durée minimum ou maximum de traitement est inconnue, elle dépend de la tolérance du traitement et de son indication (maladie évoluée du foie, rechutes). La transplantation hépatique est proposée aux patients atteints de cirrhose décompensée en échec de traitement médical et en l'absence de contre-indication.

2.2.3 Cholestases prolongées

- Cirrhose biliaire primitive. Elle touche à 90 % la femme entre 35 et 55 ans. La maladie peut rester asymptomatique pendant plusieurs années et être découverte fortuitement par des anomalies du bilan hépatique. Les premiers symptômes sont souvent un prurit et une asthénie précédant de plusieurs mois ou années l'ictère. Les tests hépatiques sont précocement perturbés avec une augmentation des phosphatases alcalines et des gammaGT. Les transaminases sont normales ou modérément élevées. Il s'y associe une augmentation du cholestérol et des IgM. Au début de l'évolution la bilirubine est

normale. L'échographie du foie montre l'absence d'anomalies des voies biliaires. Les anticorps anti-mitochondries (type M2) sont élevés dans 95 % des cas et souvent dès le début de la maladie. La biopsie du foie, non indispensable au diagnostic, permet d'évaluer la sévérité de la maladie, en appréciant notamment le degré de fibrose. De nombreuses manifestations extra-hépatiques notamment auto-immunes ont été décrites (syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite d'Hashimoto, syndrome de Raynaud). L'évolution de la maladie est variable. Le taux de bilirubine est l'élément pronostique le plus important : quand il dépasse 100 – 150 µmol/l, la durée de vie est habituellement inférieure à 2 ans. Le traitement repose sur l'acide ursodésoxycholique (13 – 15 mg/kg/j) qui entraîne habituellement une diminution du prurit, une amélioration des tests hépatiques, des lésions hépatiques et de la survie. Dans les formes sévères et en l'absence de contre-indication, une transplantation hépatique est proposée.

- La cholangite sclérosante est une maladie rare survenant habituellement chez l'homme jeune. La plus fréquemment, il s'agit d'une cholangite sclérosante primitive associée ou non à une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Plus rarement, il s'agit d'une cholangite secondaire (calculs intra-hépatiques, sténoses biliaires, cancers, médicaments, infections, anomalies congénitales). Le plus fréquemment, une asthénie progressive associée à un prurit suivis d'un ictère conduisent au diagnostic. Plus rarement, des symptômes de cholangite associant douleur de l'hypochondre droit, ictère et fièvre peuvent survenir. Biologiquement, il existe le plus souvent une cholestase fluctuante et les transaminases sont modérément augmentées. A l'imagerie (cholangiographie rétrograde par voie endoscopique ou bili-IRM), il existe une atteinte des grosses voies biliaires intra- et/ou extra-hépatiques. A la biopsie hépatique, il est retrouvé une prolifération ductulaire, une fibrose péri-ductulaire (« en bulbe d'oignon ») avec une réaction inflammatoire, une oblitération ductulaire et de la fibrose pouvant aboutir à une cirrhose biliaire. Les MICI sont les maladies extra-hépatiques les plus fréquemment associées et plus rarement sont retrouvés : pancréatite, atteinte articulaire, sarcoïdose, maladie caeliaque, thyroïdite. Trois types de complications peuvent survenir : les complications de la cirrhose, les complications mécaniques (ictère, infection, calculs intra-hépatiques) et la survenue d'un cholangiocarcinome. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médical de fond de la maladie, il s'agit de traiter les complications ou d'envisager une transplantation hépatique en cas de cirrhose décompensée en l'absence de contre-indication.
- Les cholestases extra-hépatique peuvent se compliquer de cirrhose véritable si leur évolution est prolongée et surtout si elles s'accompagnent 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.

3 Diagnostic positif

3.1 Examen physique :

A la palpation du foie, on recherche un foie dur (de volume augmenté ou diminué) à bord inférieur tranchant. La palpation du foie peut-être gênée par une ascite (signe du glaçon). Il n'y a pas de reflux hépato-jugulaire. On recherche des signes d'insuffisance hépato-cellulaire et des signes d'hypertension portale (Tableau 4).

Parmi les signes cliniques d'insuffisance hépato-cellulaire, l'angiome stellaire correspond à un petit anévrisme artériolaire d'où irradient 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 oestrogènes. Ils ne doivent pas être confondus avec "les taches rubis", les varicosités ou les télangectasies qui n'ont absolument pas la même valeur diagnostique, ni avec un purpura.

Parmi les signes cliniques d'hypertension portale, la circulation collatérale abdominale est très évocatrice : 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 Cruveilhier Baumgarten, 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.

3.2 Tests biologiques : I

Il existe souvent une neutropénie et une thrombopénie en apport avec un hypersplénisme. La bilirubine est normale ou augmentée. Les transaminases, gGT et phosphatases alcalines sont habituellement modérément augmentées. L'albuminémie et le TP sont abaissés s'il existe une insuffisance hépatocellulaire. Il existe fréquemment une augmentation polyclonale des gamma-globulines.

3.3 Imagerie :

L'écho-Doppler du foie doit être systématique. Elle retrouve fréquemment une dysmorphie du foie et des signes d'hypertension portale (ascite, splénomégalie, dilatation du tronc porte, de la veine mésentérique et de la veine splénique et présence de voies de dérivation veineuses). Elle recherche une tumeur du foie ou une thrombose porte.

3.4 Endoscopie :

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale est également indispensable pour rechercher des signes d'hypertension portale (varices oesophagiennes ou gastriques, gastrite d'hypertension portale) et permet de décider la mise en route d'un traitement préventif des hémorragies digestives.

3.5 Biopsie du foie :

Le diagnostic de certitude de la cirrhose est anatomo-pathologique (biopsie du foie). Cependant la biopsie n'est pas indispensable dans tous les cas pour pouvoir affirmer le diagnostic. L'association maladie chronique du foie avec insuffisance hépato-cellulaire, hypertension portale (endoscopie) et absence de thrombose de la veine porte (echo-Doppler du foie) suffit dans un grand nombre de cas pour le diagnostic.

4 Evolution et pronostic

L'évolution de la cirrhose est variable, dépendant notamment de la pathologie responsable et de la poursuite ou non de cette pathologie (exemple : alcool).

4.1 Cirrhose compensée :

Pendant longtemps la maladie peut rester asymptomatique ou pauci-symptomatique. Il n'y a pas de complication. La maladie peut être reconnue fortuitement à l'occasion soit de la découverte d'anomalies du bilan hépatique, soit d'anomalies échographiques, soit de la mise en évidence d'une pathologie causale (consommation excessive d'alcool, marqueurs virologiques B ou C).

4.2 Cirrhose décompensée :

L'évolution habituelle se fait vers l'aggravation avec l'apparition de complications qui mettent en jeu le pronostic vital. Il s'agit de décompensations œdémato-ascitiques, hémorragies digestives, encéphalopathies hépatiques, sepsis et du carcinome hépatocellulaire. La sévérité de la cirrhose est évaluée au plus simple par le score de Child-Pugh (cf. tableau 2). D'autres facteurs pronostics importants rentrent en ligne de compte : hémorragie digestive, sepsis, syndrome hépato-rénal, carcinome hépatocellulaire. Dans tous les cas, il est important de rechercher une éventuelle cause à la survenue de ces complications (tableau 3).

4.3 Régression de la cirrhose:

A l'heure actuelle, un certain nombre d'observations rapportent des cas de régression de la cirrhose avec diminution de la fibrose en cas de traitement curatif de la cause de cette cirrhose. Elle témoigne du processus dynamique d'évolution de la fibrose. Sa fréquence réelle est difficile à apprécier.

5 Traitement

5.1 Traitement de la cirrhose :

De manière générale, il est prudent de supprimer l'alcool même en cas de cirrhose non alcoolique. Il est également prudent de supprimer tout médicament non indispensable (de même phytothérapie...). Il n'y a pas de régime alimentaire particulier et la ration calorique doit être normale. Le traitement dépend de la cause. En cas de cirrhose alcoolique, l'alcool doit être définitivement arrêté et une hépatite alcoolique recherchée et spécifiquement traitée (cf. question). En cas de cirrhose virale B ou C un traitement anti-viral doit être discuté au cas par cas. En cas de cirrhose auto-immune un traitement immuno-suppresseur doit être débuté. En cas d'hémochromatose les saignées peuvent diminuer le risque d'aggravation de la maladie. Enfin, en cas de cirrhose biliaire secondaire, l'obstacle biliaire doit être levé.

5.2 Traitement des complications :

Systématique, curatif et si possible préventif (cf. questions et Tableau 5).

6 Complications (Tableau 5)

6.1 Hémorragie digestive (rupture de varices œsophagiennes ou gastriques, gastrite

d'hypertension portale, varices ectopiques) : (cf. question hémorragie digestive)

6.2 Ascite et complications de l'ascite (ascite réfractaire, infection spontanée du liquide d'ascite, syndrome hépato-rénal, rupture de l'ombilic, étranglements herniaires) (cf question ascite)

6.3 Encéphalopathie hépatique

6.3.1 C'est une urgence médicale : le diagnostic est le plus souvent clinique

L'encéphalopathie est reconnue chez le cirrhotique devant l'un de ces 4 stades :

- Stade I : astérixis
- Stade II : astérixis + syndrome confusionnel.
- Stade III : coma vigil sans signe de localisation
- Stade IV : coma profond sans signe de localisation.

L'EEG s'aggrave parallèlement à ces différents stades

6.3.2 Ce n'est pas

- Une autre encéphalopathie métabolique (insuffisance respiratoire ou rénale...)
- Une autre cause de troubles neurologiques chez le malade cirrhotique alcoolique
 - o Hypoglycémie ou hyponatrémie ou hypophosphorémie
 - o Delirium tremens
 - o Alcoolisation aiguë
 - o Crise convulsive ou signes neurologiques post-critiques
 - o Hématome sous-dural ou extra-dural

6.3.3 Si l'encéphalopathie est aiguë : La recherche d'un facteur déclenchant potentiellement curable doit être systématique car le traitement de ce facteur déclenchant s'accompagne en règle générale de la disparition rapide de l'encéphalopathie.

- Infection bactérienne (favorisée par l'hémorragie digestive) : Infection du liquide d'ascite, septicémie, infections urinaires, pneumopathies, méningite bactérienne.
- Hémorragie digestive (cf question)
- Hyponatrémie et insuffisance rénale secondaire à un traitement diurétique mal conduit, hypophosphorémie
- Régime trop riche en protides
- Traitements : Par hypnotiques : barbituriques, benzodiazépine : dans ce dernier cas, un traitement par Flumazénil (ANEXATE®) antagoniste des récepteurs cérébraux aux benzodiazépines pourrait être utile. Se méfier des neuroloptiques « cachés » comme les anti-émétiques
- Hépatite alcoolique aiguë

6.3.4 Si l'encéphalopathie est chronique (ou aiguë mais sans cause déclenchante apparente) du fait de shunts portosystémiques spontanés ou après anastomose portocave ou TIPS ou du fait d'une insuffisance hépatocellulaire majeure : le lactulose per os peut avoir une certaine efficacité.

6.4 Carcinome hépato-cellulaire (cf. question tumeurs primitives et secondaires du foie)

6.5 Thrombose porte (le plus souvent associée ou révélatrice d'un carcinome hépato-cellulaire) (cf. question tumeurs primitives et secondaires du foie)

6.6 Sepsis (infection d'ascite, infection urinaire, érysipèle, infection pulmonaire, septicémie) (cf. question ascite)

6.7 Manifestations pleuro-pulmonaires

6.7.1 Hydrothorax (cf. question ascite)

6.7.2 Syndrome hépato-pulmonaire

- Définition : complication de l'hypertension portale, il associe une maladie chronique du foie, une hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ en air ambiant), une élévation du gradient alvéolo-artériel d' O_2 ($> 20 \text{ mmHg}$) et une vasodilatation pulmonaire. Manifestations : dyspnée d'effort et de repos. Cyanose en cas d'hypoxémie majeure
- Diagnostic :
 - o Radiographie de thorax normale
 - o Gaz du sang : hypoxémie majorée par l'orthostatisme (orthodéoxie)
 - o Echographie cardiaque transthoracique avec épreuve aux microbulles
 - o Scintigraphie pulmonaire de perfusion (macroagrégats d'albumine marquée au Tc99)
- Pronostic et traitement : pronostic sévère (50 % de décès à 3 ans). Indication de transplantation hépatique à discuter au cas par cas.

6.7.3 Hypertension artérielle pulmonaire

- Définition : association d'une maladie chronique du foie, d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm $> 25 \text{ mmHg}$), d'une baisse de la pression capillaire pulmonaire ($< 15 \text{ mmHg}$) et d'une élévation de la résistance vasculaire pulmonaire ($> 120 \text{ dynes.s.cm}^{-5}$) Manifestation : dyspnée
- Diagnostic
 - o Radiographie de thorax normale
 - o Echographie cardiaque
 - o Cathétérisme des cavités droites
- Pronostic et traitement : pronostic mauvais (50 % de survie à 5 ans). Traitement médical spécialisé (prostaglandines). Transplantation hépatique habituellement contre-indiquée

Tableau 1 : Causes des cirrhoses

Causes fréquentes

- Alcool
- Hépatites chroniques B, C ou B+D
- Hémochromatose

Causes rares

- Cirrhose biliaire primitive
- Cirrhose biliaire secondaire
- Hépatites auto-immunes
- Thrombose des veines hépatiques (Budd-Chiari)
- Stéato-hépatites non-alcooliques
- Maladie de Wilson
- Déficit en alpha-1-antitrypsine
- Autres : mucoviscidose, foie cardiaque, maladie de Gaucher, cholestérolose hépatique, porphyries...

Tableau 2 : Classification de Child-Pugh

	1	2	3
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Modérée
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35 - 50	> 50
Albuminémie (g/l)	> 35	28 - 35	< 28
Prothrombine (%)	> 50	40 - 50	< 40

Le score est établi en additionnant les points (score de 5 à 15)

Classe A : score 5 ou 6. Classe B : score 7, 8 ou 9. Classe C : score de 10 à 15.

Tableau 3 : Facteurs d'aggravation de la cirrhose

Facteurs communs

- Hémorragie digestive
- Sepsis
- Carcinome hépato-cellulaire
- Syndrome hépato-rénal
- Toxicité médicamenteuse

Facteurs particuliers à certaines étiologies

- Hépatite alcoolique aiguë (cirrhose alcoolique)
- Séroconversion ou réactivation virale B (cirrhose virale B)
- Surinfection virale D (cirrhose virale B)
- Interruption de traitement (cirrhose auto-immune, maladie de Wilson...)
- Rechute (cirrhose auto-immune)

Tableau 4 : Signes cliniques d'insuffisance hépato-cellulaire et d'hypertension portale

Signes cliniques d'insuffisance hépato-cellulaire	Signes cliniques d'hypertension portale
Angiomes stellaires	Ascite
Erythrose palmaire	Oedèmes des membres inférieurs
Hippocratisme digital	Circulation collatérale porto-cave
Ongles blancs	Splénomégalie
Encéphalopathie hépatique	Syndrome de Cruveilhier-Baumgartner
Foetor hepaticus	
Asthénie (non spécifique)	
Ictère à bilirubine conjuguée (non spécifique)	
Manifestations cutané-muqueuses hémorragiques	
Manifestations endocriniennes (hypogonadisme)	

Tableau 5 : Complications de la cirrhose

- Hémorragie digestive (rupture de varices oesophagiennes ou gastriques, gastrite d'hypertension portale, varices ectopiques)
- Ascite et complications de l'ascite (ascite réfractaire, infection spontanée du liquide d'ascite, syndrome hépato-rénal, rupture de l'ombilic, étranglements herniaires)
- Encéphalopathie hépatique
- Carcinome hépato-cellulaire
- Thrombose porte (le plus souvent associée ou révélatrice d'un carcinome hépato-cellulaire)
- Sepsis (infection d'ascite, infection urinaire, érysipèle, infection pulmonaire, septicémie)
- Manifestations pleuro-pulmonaires (hydrothorax, syndrome hépato-pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire)