

Cirrhoses

La cirrhose constitue l'évolution néfaste d'environ 20% des hépatites chroniques virales.

Entité anatomique, souvent latente et asymptomatique, elle est parfois compliquée, et ces complications (hypertension portale, insuffisance hépatocellulaire et carcinome hépatocellulaire), précipitées par la persistance d'une multiplication virale, sont souvent alors des signes révélateurs.

Définition et anatomie pathologique

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 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 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 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.

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.

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.

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).

Signes d'insuffisance hépatocellulaire

Ils sont dominés par l'ictère, l'encéphalopathie hépatique, la rétention hydrosodée et les manifestations cutanées.

L'angiome stellaire est 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.

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.

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 artérioveineux 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 antivitamines K et des neurosédatifs.

Signes d'hypertension portale

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 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.

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 cardiotubérositaires (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.

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 polyclonale 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 polyclonale intéresse plus particulièrement une seule d'entre elles et peut réaliser ainsi un aspect pseudomyélomateux.

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' α -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.

Examens morphologiques

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

Echographie du foie et des voies biliaires

Elle permet de préciser :

- . la taille du foie ;
- . les caractéristiques échographiques du parenchyme hépatique (surcharge, homogénéité, signes de fibrose) ;
- . l'existence de signes d'hypertension portale : élargissement des veines splénique et porte, existence de voies de suppléance (anastomoses spléno-rénales ou coronaires stomachiques), en particulier la veine ombilicale ;
- . la perméabilité des axes vasculaires ;
- . la splénomégalie dont l'échostructure est homogène ;
- . l'ascite qui peut être évidente ou sans traduction clinique ;
- . s'il existe un ictère, qu'il n'est pas dû à un obstacle sur les voies biliaires.

Si l'échographie est d'excellente qualité, elle rendra en principe inutiles, sauf recherche de complication particulière, tomodynamométrie (cf. plus loin) et IRM.

Le développement du Doppler-pulsé, associé à l'échographie, permet d'aborder l'hémodynamique hépatique de façon non-invasive et accroît les possibilités du diagnostic échographique.

Ponction biopsie hépatique

La ponction-biopsie du foie est seule à permettre de poser le diagnostic de cirrhose avec certitude. Le fragment retiré est très souvent morcelé : ce simple aspect macroscopique est évocateur. L'examen histologique permet de découvrir les lésions précédemment décrites. Cependant, le diagnostic histologique peut se heurter à certaines difficultés : il arrive que le fragment retiré soit de trop petite taille pour permettre le diagnostic ; en cas de cirrhose macronodulaire, le fragment retiré peut être apparemment normal.

Artériographie

L'artériographie coeliaque n'est pas un examen systématique en cas de cirrhose. Elle est effectuée soit parce qu'on s'est orienté vers un diagnostic autre que celui de cirrhose, soit comme examen pré-opératoire chez un malade pour lequel on envisage une anastomose porto-cave, soit enfin parce qu'on suspecte un carcinome hépatocellulaire. Au temps artériel de l'artériographie hépatique, on constate que les artères sont particulièrement sinueuses, surtout en cas de cirrhose atrophique ; très rarement, il existe une hypervascularisation d'un ou de plusieurs nodules de régénération. Au temps parenchymateux ; on pourra également apprécier le volume de l'organe ; l'opacification est parfois homogène, parfois hétérogène. En cas de splénomégalie, l'artère splénique est généralement augmentée de volume. La portographie, que l'on obtient après artériographie coeliaque ou mésentérique supérieure, permet de constater d'importantes anomalies. Il existe des anastomoses porto-caves. En général, la veine porte est opacifiée, indiquant que le bloc est intrahépatique.

Examen tomодensitométrique et IRM hépatique

Ils n'apportent pas, en cas de cirrhose non compliquée, de renseignements plus informatifs que ceux fournis par l'échotomographie et éventuellement l'artériographie. Ils auront au contraire un fort intérêt si on craint l'existence d'une tumeur surajoutée, cas où l'"angioscan" peut se révéler à la fois plus performant et moins invasif que l'artériographie.

Complications des cirrhoses

Elles rendent compte de la gravité de la cirrhose.

Hypertension portale

On désigne sous le nom d'hypertension portale, l'ensemble des manifestations pathologiques liées à une élévation de la pression portale à plus d'environ 15 mm de mercure, ou mieux, à une élévation du gradient porto-cave au-dessus de 5 mm de mercure. En effet, ce qui détermine le développement d'une circulation collatérale portocave, ce n'est pas l'élévation absolue de la pression portale, mais l'existence d'une différence anormale de pression entre le territoire porte et le territoire cave.

Symptomatologie

Splénomégalie

L'augmentation de la pression portale entraîne une distension de la rate ; cette splénomégalie entraîne une destruction accrue ou une séquestration à l'intérieur de l'organe des plaquettes, des polynucléaires et des hématies. Ces anomalies hématologiques sont groupées sous le nom d'hypersplénisme.

Anastomoses porto-caves

Leur développement est dû à l'augmentation de la pression du territoire porte par rapport à celle du territoire cave. Elles seront à l'origine d'une circulation collatérale superficielle et/ou profonde. La première est faite de dilatations veineuses visibles sur la paroi abdominale à l'inspection, et dont les plus évocatrices sont péri- et sus-ombilicales. La circulation collatérale profonde qui a le plus de conséquences pratiques (par son intérêt diagnostique et son risque de rupture) est celle, de type supérieur, qui se fait vers les veines azygos et cave supérieure par l'intermédiaire de la veine coronaire stomacique ou de la veine cardio-tubérositaire. C'est cette circulation qui est à l'origine des varices œsophagiennes.

Varices œsophagogastriques et hémorragie digestive

Les varices œsophagiennes n'entraînent aucun signe d'obstruction. On peut les mettre en évidence par la fibroscopie œsophagienne et gastrique : tuméfactions bleutées facilement dépressibles, siégeant au tiers inférieur

de l'oesophage. On peut également, mais de façon beaucoup moins sensible, les mettre en évidence par la radiographie de l'oesophage : images lacunaires bien arrondies, mesurant 5 à 10 mm, plus ou moins nombreuses, siégeant principalement dans le tiers inférieur.

Les varices cardio-tubérositaires n'entraînent elles aussi aucun trouble fonctionnel. Parfois il se développe une volumineuse varice qui détermine une image, radiologique ou même fibroscopique, qui peut être confondue avec celle d'une tumeur; les varices cardiotubérositaires sont presque toujours associées aux varices œsophagiennes.

La rupture de ces varices est à l'origine d'hémorragies digestives. Le plus souvent, il s'agit d'une hématomèse suivie d'un méléna ; plus rarement il s'agit d'un méléna isolé. Ces hémorragies sont généralement abondantes, parfois même au point de menacer la vie du malade. Elles ont tendance à récidiver, mais la fréquence de ces récurrences est imprévisible : un malade peut faire plusieurs hémorragies à quelques jours d'intervalle, et ne plus saigner pendant plusieurs mois ou même plusieurs années.

Autres varices

On a signalé d'autres localisations de varices : duodénales, coliques, rectales (hémorroïdes), péritonéales. Ces localisations sont beaucoup plus rares, et en tout cas, ne donnent lieu qu'exceptionnellement à des complications sérieuses : hémorragies digestives ou hémopéritoine. Très rarement, sur les radiographies du thorax, on découvre une image arrondie, pseudotumorale, siégeant sur le bord droit de la partie moyenne du médiastin, qui correspond à une dilatation de la crosse de la veine azygos (du fait de la circulation collatérale portocave, dont une grande partie est drainée par la veine azygos, le débit sanguin et la pression dans ce vaisseau peuvent être augmentés considérablement). Les hémorroïdes sont assez fréquentes en cas d'hypertension portale. Mais la banalité des hémorroïdes en fait bien sûr un signe qui n'a pas la moindre valeur diagnostique.

Gastropathie d'hypertension portale

Elle a la même signification physiopathogénique et les mêmes risques hémorragiques que les varices œso-gastriques. Donnant un aspect "en mosaïque" pathognomonique à la muqueuse fundique, elle correspond à une dilatation des veines sous-muqueuses gastriques, sans anomalie muqueuse histologique détectable.

Ascite

L'ascite n'apparaît guère que lorsqu'il existe à la fois hypertension portale et insuffisance hépatocellulaire. Cette dernière en effet entraîne une rétention hydro-sodée expliquée en partie par un hyperaldostéroneisme dont le mécanisme de survenue est inconnu ; de plus, l'insuffisance hépatocellulaire est souvent cause d'hypoalbuminémie qui, par baisse du pouvoir oncotique, contribue à la constitution de l'ascite (et d'œdèmes).

En fonction des considérations ci-dessus, on peut retenir que :

– l'hypertension portale seule est généralement insuffisante pour créer l'ascite ; celle-ci de fait est très rare, et restera modérée, en cas d'obstruction portale coexistant avec un foie sain ;

– la rétention hydrosaline de l'insuffisance hépatocellulaire devrait, comme celle de l'insuffisance cardiaque, provoquer une anasarque et jamais une ascite isolée ; c'est l'existence de l'hypertension portale qui explique la localisation préférentielle de l'épanchement à la cavité péritonéale.

Symptomatologie

L'ascite s'installe rapidement ou progressivement. Souvent, elle est précédée d'un météorisme abdominal. Quand son volume est inférieur à un ou deux litres, l'ascite ne peut pas être cliniquement décelée et ne le sera que par l'échographie et/ou une ponction exploratrice. Toutefois, chez certains sujets, elle peut déjà entraîner la distension d'une hernie crurale, inguinale ou ombilicale, antérieurement connue ou méconnue. Dans certains cas l'installation de l'ascite s'accompagne de quelques douleurs abdominales, en particulier si l'ascite est infectée. Du fait du météorisme, une confusion avec une occlusion intestinale est possible ; du fait de la distension d'une hernie, une association ou une confusion avec un étranglement herniaire est également possible ; dans ces deux cas, il arrive qu'une intervention chirurgicale soit faite inutilement.

Quand l'ascite devient plus abondante, avant même qu'elle entraîne une distention évidente de l'abdomen, on constate une matité des flancs encadrant la sonorité de la région ombilicale. Si le malade est placé en décubitus latéral, la matité s'exagère dans le flanc où le liquide s'accumule et diminue ou disparaît dans l'autre.

Quand l'ascite est plus abondante encore, la distention de l'abdomen devient alors évidente. L'ombilic est souvent éversé. Les muscles grands-droits de l'abdomen sont plus ou moins écartés. La matité devient très

franche et très étendue ; elle peut même faire disparaître la sonorité de la région ombilicale. Elle peut nécessiter alors une ponction évacuatrice d'urgence.

Quand l'ascite est volumineuse, il est généralement impossible de palper le foie et la rate. Si l'abdomen n'est pas trop tendu, et s'il existe une splénomégalie ou une hépatomégalie, on peut observer le signe du glaçon : la dépression brusque de la paroi refoule l'organe qui donne ensuite un choc en retour (à la manière d'un glaçon qu'on enfonce dans l'eau et qui remonte à la surface). L'ascite s'accompagne parfois d'un œdème de la paroi abdominale, dans lequel les veines de la circulation collatérale forment de petites rigoles bien perçues par la palpation.

Elle s'associe parfois à un épanchement pleural, gauche, ou plus souvent droit ; il est dû à l'existence de communication entre les cavités pleurale et péritonéale à travers le diaphragme. Un œdème des membres inférieurs est d'observation assez fréquente, surtout lorsque l'ascite est volumineuse : il est dû, en partie à la rétention hydrosaline, en partie à la compression de la veine cave inférieure par l'ascite.

Quand l'épanchement liquidien est abondant, l'inconfort du sujet est souvent très grand. L'anorexie est habituelle. Du fait de la compression du diaphragme, ou d'un épanchement pleural associé, une dyspnée peut se développer et là encore une évacuation d'urgence devra être envisagée.

Pendant que l'ascite se constitue, bien évidemment le poids du sujet augmente. Parallèlement, la diurèse diminue. Chez les sujets régulièrement surveillés, les variations du poids et de la diurèse permettent de détecter la constitution d'une ascite avant même l'apparition de signes locaux.

La ponction d'une ascite "banale" permet de retirer un liquide transparent, un peu jaune, contenant 5 à 15 g/l de protéines, et 20 à 200 cellules/mm³, principalement des cellules endothéliales ; ce liquide est stérile. Chez certains malades n'ayant pourtant qu'une cirrhose banale, il arrive que le liquide soit légèrement rosé, ou qu'il contienne 20 à 40 g/l de protéines, ou qu'il soit légèrement lactescent (ascite chiliforme). Mais à priori la coexistence d'hématies et de protéines à plus de 20 g/l environ doit faire craindre un carcinome hépatocellulaire.

L'évolution de l'ascite cirrhotique est variable. Au début, elle régresse le plus souvent, soit spontanément, soit sous l'influence d'un traitement diurétique. Elle se reproduit suivant un rythme variable d'un malade à l'autre. Après plusieurs mois ou années, l'ascite répond souvent de moins en moins au traitement et tend à devenir irréductible.

Infections et autres complications

La rupture de l'ombilic est une complication non exceptionnelle des ascites volumineuses. Elle est due à l'ulcération de la paroi abdominale au niveau de l'ombilic éversé.

L'infection tuberculeuse du liquide d'ascite est une complication aujourd'hui exceptionnelle. Elle justifie cependant la recherche systématique du bacille tuberculeux dans le liquide d'ascite. Généralement la tuberculisation entraîne une élévation du taux des protéines et des lymphocytes dans le liquide d'ascite ; mais elle peut survenir alors que celui-ci reste bas.

L'infection de l'ascite par des bactéries, en particulier par des bacilles Gram négatif, s'intègre souvent dans une septicémie, dont elle partage le pronostic fâcheux. Elle sera redoutée dès qu'il y aura plus de 75 ou 100 polynucléaires par mm³ d'ascite, même en l'absence de germes évidents et, bien sûr, en cas de douleurs abdominales même discrètes. Le cirrhotique est très exposé aux infections, et tout particulièrement à celle de l'ascite ; le risque majeur de ces infections est alors d'entraîner rapidement une aggravation mortelle de l'insuffisance hépato-cellulaire ou de favoriser un accident hémorragique de l'hypertension portale.

Au début de l'évolution, l'ascite ne s'accompagne généralement pas de désordres hydroélectrolytiques dans le sang. Quand l'ascite persiste ou se reproduit, spontanément ou sous l'action des diurétiques, il apparaît souvent une hyponatrémie. La kaliémie est diminuée ou normale ; mais dans ce dernier cas, il a été montré que chez ces malades le pool du potassium était généralement abaissé.

A un stade plus avancé, il peut se développer spontanément, ou sous l'action des diurétiques, une insuffisance rénale. Celle-ci se traduit par une diminution importante de la diurèse, une élévation de la créatinine et de l'urée sanguines et, moins constamment, une hyperkaliémie. La concentration uréique urinaire est conservée ou même élevée. Cette insuffisance rénale fonctionnelle ou syndrome hépato-rénal, accompagne une insuffisance hépatocellulaire marquée (TP < 50 %), souvent associée à une hyponatrémie ; elle est en rapport avec une diminution importante du débit sanguin rénal : le mécanisme de cette complication est inconnu et complexe, associant l'hyperaldostéronisme secondaire, l'hypovolémie efficace et un déséquilibre intrarénal entre prostaglandines vasodilatatrices et vasoconstrictrices, bradykinines et kallikréines... Le pronostic est généralement sévère en l'absence de transplantation hépatique.

Insuffisance hépatocellulaire

Encéphalopathie hépatique

On désigne sous ce nom l'ensemble des troubles neuropsychiques en rapport avec l'insuffisance hépatocellulaire. Le mécanisme de l'encéphalopathie est très mal connu. Elle semble en partie provoquée par l'accumulation de substances neurotoxiques dans le sang (ammoniac, amines aromatiques, faux neurotransmetteurs...), celle-ci étant due soit à une insuffisance hépatocellulaire proprement dite, soit aux anastomoses portocaves, expliquant l'absence de détoxification de ces substances par le foie.

On distingue trois degrés dans l'intensité de l'encéphalopathie. Le stade I est caractérisé par l'absence de trouble de la conscience et par la présence d'un astérixis. L'astérixis est une interruption brusque et brève de la contraction musculaire dont la mise en évidence nécessite le maintien actif d'une position. C'est en demandant au patient de tendre les bras en avant, les mains en extension et les doigts écartés, que l'astérixis se manifeste avec le plus de netteté. Dans cette position, apparaissent à intervalles irréguliers, des mouvements alternatifs de rapprochement et l'écartement des doigts, de flexion et d'extension des articulations métacarpophalangiennes et du poignet. L'astérixis est très évocateur de l'encéphalopathie hépatique. Mais il peut être observé dans certaines encéphalopathies toxiques et surtout dans diverses encéphalopathies métaboliques (en particulier, en cas d'anoxie, d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale).

Le stade II peut succéder à la phase précédente : il est caractérisé par un syndrome confusionnel. Il n'existe généralement pas de délire. L'astérixis est presque constant.

Le stade III est défini par un coma plus ou moins profond. Il est évidemment impossible de rechercher l'astérixis chez un malade comateux. Il n'existe pas habituellement de signe de localisation mais on peut constater un signe de Babinski bilatéral. L'examen permet souvent de découvrir des troubles du tonus (hypertonie plastique de type extrapyramidal avec une rigidité en "tuyau de plomb" ou un phénomène de la roue dentée) et une hyperventilation alvéolaire. A la phase terminale, il survient souvent des crises convulsives, puis une rigidité de décérébration.

Ces signes cliniques s'accompagnent d'importantes anomalies de l'électro-encéphalogramme. Il s'agit d'anomalies non spécifiques, faites

principalement d'un ralentissement progressif. Dans certains cas, existent un monomorphisme et des ondes triphasiques assez particulières à l'encéphalopathie hépatique. Les potentiels évoqués sont perturbés.

L'évolution et le pronostic de l'encéphalopathie dépend largement de sa cause ou d'un facteur déclenchant qui sera systématiquement recherché avec soins. Au cours des cirrhoses, l'encéphalopathie est parfois provoquée par un traitement diurétique, une infection, l'administration de neurosédatifs, et surtout une hémorragie digestive ; l'encéphalopathie des cirrhoses à une évolution souvent fluctuante ; dans l'immédiat, la plupart des malades sortent de leur coma ; mais le pronostic lointain est fâcheux, les trois-quarts des cirrhotiques ayant fait une encéphalopathie meurent dans l'année qui suit.

Cela est particulièrement vrai lorsqu'aucune cause précise n'a été trouvée et que l'encéphalopathie ne fait que témoigner de l'aggravation progressive de l'insuffisance hépatocellulaire ou d'anastomoses porto-caves spontanées à l'origine d'une encéphalopathie chronique.

Le "foetor" hépatique

Il s'agit d'une odeur douceâtre de l'haleine ; on la perçoit assez bien lorsqu'on entre dans la chambre du malade. Les urines ont souvent la même odeur. Le foetor serait dû à des substances aromatiques d'origine intestinale, normalement détruites par le foie ; en cas d'insuffisance hépatique ou d'anastomose porto-cave, elles passeraient dans la circulation générale et seraient éliminées d'une part par le poumon (ces substances étant volatiles) et d'autre part, par le rein. Le foetor est fréquent chez les malades atteints d'encéphalopathie hépatique ; mais ce signe peut être présent en l'absence de tout signe d'encéphalopathie.

Tentative de pronostic : classifications proposées

Pour tenter de porter avec précision un pronostic, en cas de cirrhose, divers "scores" ont été proposés. Deux au moins, celui de Child et celui de Pugh, souvent mélangés en un seul dit alors de Child-Pugh, se sont révélés très utiles. C'est tout particulièrement vrai lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée, anastomose porto-cave chirurgicale ou transhépatique ou même simple pose d'une valve péritonéo- jugulaire : le pronostic vital dans ces cas est très directement corrélé à la classe indiquée par le score et peu de chirurgiens acceptent d'opérer un patient

de la classe C. La classification de Child est indiquée dans le tableau IV. Celle de Pugh est très voisine mais attribue 1, 2, 3 points à chaque symptôme en fonction de sa gravité et c'est l'addition des points qui est ensuite transformée en classe A, B, ou C (de la moins grave à la plus grave). La transplantation hépatique sera principalement réservée aux cirrhoses sévères (Child C).

Tableau IV : Classification de Child

Classes	A	B	C
Biliburinémie ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35 - 50	> 50
Albuminémie (g/l)	> 35	30 - 35	< 30
Ascite	absente	facilement contrôlée	non contrôlée
Encéphalopathie	absente	stade I ou II	stade III
État nutritionnel	excellent	bon	mauvais

Carcinomes hépatocellulaires

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 pré-existante 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 hépatite B et C, la prise prolongée d'androgènes, l'absorption (en Afrique Tropicale) de mycotoxines dans l'alimentation (Aflatoxine). La recherche d'autres facteurs co-carcinogènes est en cours. Ces éléments seront développés dans le chapitre suivant.

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 hypervascularisée ; le carcinome hépatocellulaire métastase surtout aux poumons et à l'os.

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 :

Signes cliniques

- Hypochondre droit douloureux ou nodule pierreux douloureux à la palpation du foie.
- Souffle dans l'aire hépatique (tumeur hypervasculaire).
- Existence d'une ascite lorsqu'elle est hyperprotidique 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.

Signes biologiques

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

Éléments 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'échostructure 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 : tomодensitométrie abdominale, angioscanner ou artériographie hépatique et mésentérique supérieure.

Autres formes cliniques

Elles sont rares :

- hémopéritoine aigu (par rupture tumorale intrapéritonéale) ;
- métastases patentes ;
- carcinomes hépatocellulaires sur foie non cirrhotique ;
- hématomène 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).

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.

Diagnostic différentiel

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.

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.

Cirrhoses métaboliques

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 sidéremie, de la saturation de la sidérophylline, de la ferritinémie et de la concentration du fer intrahépatique en permettent le diagnostic.

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 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 sanguin (augmenté), cuprurie (augmentée) et cuivre intrahépatique (augmenté).

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 α 1-antitrypsine.

Cholestase prolongée intra-hépatique

La cirrhose biliaire primitive est une hépatopathie cholestasienne 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.

Cholestase prolongée extra-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 cirroses 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 intrahépatiques. Elle est marquée par des épisodes angiocholitiques itératifs et un risque élevé de développement d'un cholangiocarcinome.

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 autoanticorps, précédemment détaillés.

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.

Références

1. ANDREANI T, POUPON RE, BALKAU BJ, et al. Preventive therapy of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: results of a controlled trial comparing propranolol, endoscopic sclerotherapy and placebo. *Hepatology* 1990;12:12:1413-19.
2. BRECHOT C. Hepatitis B virus (HBV) and hepatocellular carcinoma. HBV DNA status and its implications. *J Hepatol* 1987;4:269-79.
3. COLOMBO M, CHOO QL, DEL NONNO E, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic Non-A, Non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989;321:1494-500.
4. D'AMICO G, MORABITO A, PAGLIARO L, MARUBINI E, and the liver study group of "V. Cervello" Hospital. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *digestive diseases and sciences* 1986;31:5:468-75.
5. DEJONGH FE, JANSSEN HLA, DEMAN RA, et al. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of liver. *Gastroenterology* 1992;103:1630-5.
6. GINES P, QUINTERO E, ARROYO V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:1:122-8.
7. HOEFS JC, CANAWATI HN, SAPICO FL, et al. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1982;2:4:399-407.
8. INFANTE-RIVARD C, ESNAOLA S, VILLENEUVE JP. Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;96:1087-92.

9. LECOMPTE Y, METREAU JM, SANCHO HS, BISMUTH H. Prediction of mortality in cirrhosis of the liver. Reprint from *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1974;139:529-30.
10. NAPALS B, DRISS F, POL S, et al. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1991;12:70-4.
11. LEVY P, MARCELLIN P, MARTINOT-PEIGNOUX M, et al. Clinical course of spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1990;12:570-4.
12. SAKUMA K, SAITOH N, KASAI M, et al. Relative risks of death due to liver disease among japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: a prospective study. *Hepatology* 1988;8:6:1642-6.
13. YONEYAMA T, TAKEUCHI K, WATANABE Y, et al. Detection of hepatitis C virus cDNA sequence by the polymerase chain reaction in hepatocellular carcinoma tissues. *Jpn J Med Sci Bio* 190;43:89-94.