



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE CIRRHOSE

Recommandations

Septembre 2007

L'argumentaire de ces recommandations est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication

2 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de santé en septembre 2007
© Haute Autorité de Santé – 2007

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Recommandations..... | 5 |
| 1. Introduction | 5 |
| 1.1 Thème des recommandations..... | 5 |
| 1.2 Objectif des recommandations..... | 5 |
| 1.3 Patients concernés..... | 6 |
| 1.4 Professionnels concernés..... | 6 |
| 1.5 Gradation des recommandations..... | 6 |
| 2. Principes généraux de prise en charge des complications de la cirrhose..... | 6 |
| 3. Conduite à tenir devant une ascite | 7 |
| 3.1 Comment traiter une poussée d'ascite ?..... | 7 |
| 3.2 Comment traiter une ascite réfractaire ?..... | 9 |
| 4. Conduite à tenir devant un syndrome infectieux | 10 |
| 4.1 Comment diagnostiquer, traiter l'infection du liquide d'ascite et en prévenir la récurrence ?..... | 11 |
| 4.2 Quels sont les autres types d'infections et comment les traiter ?..... | 13 |
| 5. Conduite à tenir devant une hémorragie digestive haute | 13 |
| 5.1 Quelle est la prise en charge initiale ? | 14 |
| 5.2 L'endoscopie œso-gastroduodénale..... | 14 |
| 5.3 Poursuite ou récurrence à court terme de l'hémorragie digestive haute | 15 |
| 5.4 Prévention secondaire de l'hémorragie digestive haute | 15 |
| 6. Conduite à tenir devant des troubles de la conscience | 16 |
| 7. Conduite à tenir devant un carcinome hépatocellulaire..... | 18 |
| 7.1 1. Quels sont les critères de choix du traitement ? | 18 |
| 7.2 Quels sont les avantages et inconvénients des traitements disponibles ?..... | 19 |
| 7.3 Quelles sont les indications des traitements possibles ?..... | 20 |
| 8. Conduite à tenir devant une insuffisance rénale..... | 24 |
| 8.1 Comment diagnostiquer et prendre en charge le syndrome hépatorénal ?..... | 25 |
| 8.2 Comment prévenir l'insuffisance rénale aiguë du patient cirrhotique ? . | 26 |
| 8.3 Prise en charge des autres néphropathies | 26 |

| | |
|---|-----------|
| 9. Conduite à tenir devant une dyspnée | 26 |
| 9.1 Hydrothorax hépatique : quel diagnostic ? Quelle prise en charge ? | 27 |
| 9.2 Syndrome hépatopulmonaire : quel diagnostic ? Quelle prise en charge ? | 29 |
| 9.3 Hypertension portopulmonaire : quel diagnostic ? Quelle prise en charge ? | 30 |
| 9.4 Autres causes de dyspnée | 32 |
| | |
| Annexe 1. Gradation des recommandations | 33 |
| | |
| Participants | 34 |
| | |
| Fiche descriptive | 37 |

Recommandations

1. Introduction

1.1 Thème des recommandations

L'élaboration de ces recommandations répond à une autosaisine de la Haute Autorité de Santé.

La cirrhose est définie à l'aide de critères macro et microscopiques : elle résulte d'un processus diffus, qui se caractérise par une fibrose mutilante détruisant l'architecture normale du foie et isolant des nodules hépatocytaires de structure anormale (définition OMS ¹).

Ces recommandations concernent le traitement des complications de la cirrhose et la prévention de leur récurrence (prévention secondaire).

Les principales complications susceptibles de survenir au cours de la cirrhose sont les suivantes : ascite, infections bactériennes (dont l'infection du liquide d'ascite), hémorragies digestives (principalement liées à l'hypertension portale), encéphalopathie hépatique, carcinome hépatocellulaire, syndrome hématoréal, hydrothorax, syndrome hépatopulmonaire et hypertension portopulmonaire. Il est possible que plusieurs complications surviennent de façon combinée, successivement ou simultanément.

Le plan des recommandations suit une approche par symptômes (ascite, syndrome infectieux, hémorragie digestive, troubles de la conscience, dyspnée, insuffisance rénale). En présence d'un de ces symptômes, il est important de distinguer s'il s'agit d'une complication spécifique de la cirrhose ou d'une autre cause.

1.2 Objectif des recommandations

L'objectif de ces recommandations est de diminuer la morbi-mortalité associée à la cirrhose par le traitement et la prévention secondaire des complications quelle que soit la cause de l'hépatopathie.

¹ Cf. World Health Organization, Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, *et al.* The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978;31(5):395-414.

1.3 Patients concernés

Tout patient adulte ou enfant ayant une cirrhose diagnostiquée quelle qu'en soit la cause.

1.4 Professionnels concernés

Ces recommandations sont destinées à l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la cirrhose, essentiellement les médecins généralistes, hépato-gastro-entérologues, infectiologues, addictologues, médecins internistes, urgentistes, chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, médecins du travail, pédiatres, biologistes, anatomopathologistes, radiologues, pharmaciens et paramédicaux.

1.5 Gradation des recommandations

Ces recommandations s'appuient sur les résultats des études disponibles dans la littérature médicale. En fonction de ces données, elles sont gradées (grade A, B ou C) selon les modalités décrites en *annexe 1*. En l'absence de données, elles sont fondées sur un accord professionnel au sein du groupe de travail réuni par la HAS, après consultation du groupe de lecture. Dans le texte, les recommandations non gradées correspondent à des recommandations fondées sur un accord professionnel. L'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit en revanche inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

2. Principes généraux de prise en charge des complications de la cirrhose

La survenue d'une complication nécessite :

- 1) la prise en charge du patient dans une structure d'hospitalisation spécialisée pour traiter la complication ;
- 2) la redéfinition de la prise en charge ultérieure, en coordination avec le médecin traitant, comprenant :
 - a. la prévention des récurrences de la complication ;
 - b. le renforcement du traitement des facteurs aggravants de la cirrhose, notamment une consommation d'alcool, même faible, un surpoids, un diabète ;
 - c. le maintien d'un bon état nutritionnel et d'hygiène générale.
- 3) la prévention, le repérage, voire le traitement d'un syndrome de sevrage alcoolique, et la proposition d'une prise en charge

spécialisée chez tout patient cirrhotique alcoolodépendant hospitalisé ;

- 4) la discussion de l'éventualité d'une transplantation hépatique.

3. Conduite à tenir devant une ascite

Il est rappelé que l'apparition d'une ascite chez un patient cirrhotique est généralement un signe d'aggravation de la fonction hépatique. Néanmoins, d'autres causes peuvent être à l'origine de l'ascite. (insuffisance cardiaque, tuberculose, etc.).

L'ascite est une complication fréquemment révélatrice de la cirrhose. Elle est secondaire à l'hypertension portale et à l'insuffisance hépatocellulaire. L'ascite marque un tournant évolutif de la maladie hépatique ² et se développe chez 30 % des patients cirrhotiques au cours de l'évolution de l'hépatopathie.

Ce chapitre concerne l'ascite cliniquement perceptible (augmentation du volume de l'abdomen et matité déclive). Une ascite minime découverte à l'échographie nécessite cependant une consultation spécialisée rapide, car elle peut annoncer une décompensation clinique.

3.1 Comment traiter une poussée d'ascite ?

Les principes recommandés du traitement sont :

- Hospitalisation rapide dans une structure spécialisée ;
- Réalisation systématique d'une ponction d'ascite exploratrice pour dosage des protides et examen cytobactériologique (grade A) ;
- Réalisation d'une ponction évacuatrice en cas d'ascite de grand volume ou de gêne du patient, avec une expansion volémique si besoin (cf. ci-après) ;
- Identification du ou des facteur(s) déclenchant(s) de l'ascite, en particulier l'hépatite alcoolique ;
- Évaluation de la fonction cardiaque et rénale ;
- Recherche d'autres complications de la cirrhose et évaluation de leur gravité ;
- Prise en charge thérapeutique de l'ascite et du ou des facteurs déclenchants.

Le traitement de l'ascite par les diurétiques ou les ponctions évacuatrices doit être débuté chez un malade en situation

² Le taux de survie à 1 et 5 ans après la survenue d'une première poussée d'ascite est respectivement de 50 % et de 20 %.

hémodynamique stable afin d'éviter son aggravation ou le déclenchement d'une insuffisance rénale (grade C).

► **Diurétiques et régime modérément désodé**

Il est recommandé de corriger la rétention hydrosodée par régime modérément désodé (inférieur à 5g/jour de chlorure de sodium) associé à des diurétiques. En l'absence de contre-indication, le traitement par diurétiques recommandé est la spironolactone (antiminéralocorticoïdes) en monothérapie ou associée au furosémide (diurétique de l'anse) selon une posologie graduellement croissante (grade A). L'efficacité et la tolérance s'évaluent sur des paramètres cliniques (mesure du poids, pression artérielle, régression de l'ascite et des œdèmes, signes d'encéphalopathie) et des paramètres biologiques (natriurèse, créatininémie, kaliémie, natrémie). L'objectif du traitement est d'obtenir une perte de poids progressive (inférieure ou égale à 0,5 kg/jour au maximum et jusqu'à 1 kg/jour en présence d'œdèmes volumineux).

► **Ponction évacuatrice et expansion volémique**

La ponction évacuatrice est indiquée en cas de :

- gêne fonctionnelle de l'ascite (dyspnée) (grade A) ;
- résistance ou d'intolérance à l'association du régime désodé et d'un traitement diurétique (grade A).

L'expansion par perfusion d'albumine humaine à 20 % (7-8 g d'albumine par litre d'ascite soustrait) est recommandée :

- au-delà de 5 litres d'ascite soustraits car elle améliore la survie (grade A) ;
- entre 3 et 5 litres d'ascite soustraits, une expansion volémique est recommandée malgré l'absence d'effet démontré sur la survie ;

En dessous de 3 litres d'ascite soustrait, l'expansion par perfusion d'albumine est laissée à l'appréciation du médecin.

► **Prévention de l'infection du liquide d'ascite**

En cas d'ascite pauvre en protides (inférieure à 15 g/l), une antibioprophylaxie par norfloxacine (400 mg/jour *per os*) est recommandée (grade A) en cours d'hospitalisation (grade A) afin de prévenir une infection du liquide d'ascite. La durée de ce traitement, et en particulier son maintien au long cours, est à discuter au cas par cas.

► Prévention de la récurrence de l'ascite

Après élimination de l'ascite, il est recommandé :

- de diminuer progressivement la posologie du traitement diurétique, si possible jusqu'à son arrêt (conformément au résumé des caractéristiques du produit) ;
- de maintenir le régime désodé modéré.

Il est recommandé d'informer le malade de se peser régulièrement (chaque semaine dans des conditions similaires) dans le but de détecter précocement une récurrence de l'ascite. La reconstitution de l'ascite est quasi certaine en cas de prise de poids supérieure ou égale à 3 kg en une semaine.

► Traitement de la récurrence de l'ascite

Le maintien d'une dose minimale de diurétique (antiminéralocorticoïdes ou apparentés) peut être nécessaire en cas de réapparition de l'ascite.

La poursuite du traitement diurétique nécessite une surveillance associant une consultation médicale, le dosage de la créatininémie et la réalisation d'un ionogramme sanguin). Le rythme de la surveillance est adapté à la situation clinique du patient.

3.2 Comment traiter une ascite réfractaire ?

Une ascite est définie comme réfractaire lorsqu'elle ne peut être éliminée ou qu'elle récidive rapidement malgré le traitement médical, ce qui correspond à 2 situations :

- la résistance de l'ascite aux diurétiques, habituellement reflet d'une insuffisance hépatique sévère ;
- la présence de contre-indication ou de complications sévères des diurétiques.

Le traitement de référence de l'ascite réfractaire est la transplantation hépatique (grade B).

Pendant la période d'attente de la transplantation ou lorsque celle-ci n'est pas envisageable³, le traitement conseillé consiste à :

³ Conformément à la conférence de consensus réalisée avec l'appui méthodologique de la HAS en 2005. Source : Association française de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique, Association française pour l'étude du foie, Établissement français des greffes. Indications de la transplantation hépatique. Conférence de consensus. Lyon, palais des Congrès, 19 et 20 janvier 2005.

- soit mettre en place une anastomose intrahépatique portocave par voie transjugulaire (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) (grade B) ;
- soit réaliser des ponctions évacuatrices associées à la perfusion d'albumine à 20 % selon les règles édictées plus haut (grade C).

Il est recommandé de :

- maintenir le régime désodé modéré ;
- s'assurer d'un apport nutritionnel suffisant ;
- prendre en charge les facteurs associés (en particulier la consommation d'alcool).

En cas de hernie ombilicale (complication fréquente de l'ascite réfractaire), il est recommandé d'assurer des soins cutanés et de porter une ceinture de contention.

4. Conduite à tenir devant un syndrome infectieux

Les infections bactériennes représentent une cause majeure de mortalité chez les malades atteints de cirrhose ⁴. Une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide est recommandée ⁵ (grade B).

L'infection spontanée du liquide d'ascite (ILA) est une complication spécifique de la cirrhose fréquente et grave ⁶.

Les autres complications infectieuses bactériennes ne sont pas spécifiques de la cirrhose, mais peuvent être plus sévères (niveau de preuve 3) notamment en raison de l'immunodépression associée à la cirrhose. En dehors de l'ILA, les infections les plus fréquemment rencontrées chez le patient cirrhotique sont des infections urinaires, des pneumopathies, des bactériémies, des infections cutanées, et plus rarement des méningites ou des endocardites.

⁴ Plus de 25 % des causes de décès.

⁵ Mortalité globale de l'ordre de 30 % en cas d'infection.

⁶ Une ILA survient chez 8 à 30 % des malades hospitalisés avec ascite et 60 % des patients décèdent dans l'année suivant l'infection.

4.1 Comment diagnostiquer, traiter l'infection du liquide d'ascite et en prévenir la récurrence ?

► Pathogénie

Les bactéries responsables de l'ILA sont souvent d'origine intestinale par translocation bactérienne (2/3 de bacilles Gram négatif et principalement *Escherichia coli*). D'autres origines sont possibles : cutanée, urinaire, respiratoire et aussi nosocomiale (séjour en réanimation, secondaires à des actes invasifs). Les examens endoscopiques digestifs (sans geste invasif) ne sont pas un facteur de risque de bactériémie chez le patient cirrhotique. Dans ce cas, l'antibiothérapie prophylactique systématique n'est pas justifiée (grade C).

Plusieurs facteurs sont associés à la survenue d'une ILA : une concentration en protéides dans l'ascite inférieure à 10-15 g/L, une hémorragie digestive et une insuffisance hépatocellulaire sévère (classe C de Child-Pugh). Le taux de récurrence d'une ILA après guérison d'un premier épisode varie de 40 à 70 % à un an en l'absence de prophylaxie.

► Diagnostic

Il est recommandé de réaliser une ponction du liquide d'ascite et de l'analyser en urgence.

Chez tout patient cirrhotique hospitalisé pour une poussée d'ascite, il est recommandé de réaliser une ponction exploratrice avec examen cyto bactériologique car les manifestations habituelles d'infection (fièvre, hyperleucocytose, etc.) sont souvent absentes.

Cette ponction exploratrice n'est pas indiquée chez les patients asymptomatiques hospitalisés en ambulatoire pour ponctions itératives en cas d'ascite réfractaire.

La ponction exploratrice doit être répétée en cas d'apparition de douleurs abdominales, de diarrhée, d'hémorragie digestive, d'encéphalopathie ou d'insuffisance rénale (grade C).

Les critères diagnostiques d'ILA sont la présence d'au moins 250 polynucléaires neutrophiles/mm³ avec ou sans germe à l'examen direct. La faible concentration bactérienne, expliquant la fréquente négativité de l'examen direct, justifie un ensemencement systématique d'ascite sur flacons d'hémoculture aéro et anaérobie au lit du malade (grade B).

Une culture positive avec un nombre de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite inférieur à 250 /mm³ (bactérascitie) démontre la présence d'une ILA si elle est associée à des signes locaux ou généraux d'infection.

L'utilisation de bandelettes urinaires permet de diagnostiquer rapidement une ILA avec une bonne spécificité ⁷, mais avec une sensibilité insuffisante ⁸ et une valeur prédictive négative faible ⁹. En cas de négativité du résultat de la bandelette urinaire, si le doute persiste (notamment en cas de signes locaux ou généraux d'infection), il est recommandé de privilégier le résultat de l'analyse du liquide d'ascite.

► **Traitement curatif**

L'ILA est une urgence thérapeutique. Une antibiothérapie probabiliste doit être débutée immédiatement, sans attendre les résultats de la culture du liquide d'ascite et sera adaptée, si besoin, aux résultats de l'antibiogramme. Les schémas suivants sont recommandés (cf. encadré 1).

Encadré 1. Différentes antibiothérapies recommandées face à une ILA.

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

^(a) Relais possible par voie orale après 48 heures de traitement par voie intraveineuse ; ^(b) En cas d'ILA sans choc septique, sans encéphalopathie de grade ≥ 2, sans insuffisance rénale et sans hémorragie digestive.

La perfusion d'albumine humaine à 20 % à la dose de 1,5 g/kg le 1^{er} jour et 1 g/kg le 3^e jour est recommandée, car elle diminue l'incidence de l'insuffisance rénale, la mortalité hospitalière et la mortalité à 3 mois chez les malades à haut risque (bilirubinémie à 70 µmol/l ou créatininémie supérieure à 90 µmol/l) (grade B).

⁷ Spécificité de 90 à 100 %.

⁸ Sensibilité de 45 à 100 %.

⁹ Valeur prédictive négative de 87 à 100 %.

L'amoxicilline-acide clavulanique ou les fluoroquinolones peuvent être relayées par voie orale après 48 heures de traitement par voie intraveineuse.

L'utilisation d'aminosides est contre-indiquée.

Il est fortement recommandé d'adapter l'antibiothérapie à la fonction rénale.

L'efficacité du traitement est confirmée par la diminution d'au moins 50 % du taux de polynucléaires neutrophiles dans l'ascite après 48 heures. En cas d'inefficacité, il est recommandé de modifier l'antibiothérapie en l'adaptant notamment aux résultats de l'antibiogramme.

La survenue d'une ILA doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique (grade B).

► **Prévention de la récurrence d'ILA**

Après guérison d'un premier épisode d'ILA, une antibioprophylaxie par norfloxacine (400 mg/jour *per os*) est recommandée (grade A) au long cours (jusqu'à disparition du risque de récurrence de l'ILA).

4.2 Quels sont les autres types d'infections et comment les traiter ?

Le traitement des autres complications bactériennes (septicémie, infections urinaires, cutanées et pulmonaires) est identique à celui des malades sans cirrhose. Une vigilance accrue est recommandée, car l'infection peut être à l'origine de la décompensation de la cirrhose.

Un traitement antibiotique probabiliste doit être débuté dès lors qu'une infection est suspectée, avant l'identification du germe en cause. Il est recommandé de recourir à une antibiothérapie à large spectre (céfotaxime, association amoxicilline-acide clavulanique) après réalisation d'hémocultures et d'un examen cytobactériologique urinaire systématiques.

5. Conduite à tenir devant une hémorragie digestive haute

Une hémorragie digestive est définie par la présence d'une hématomèse ou d'un méléna.

L'hémorragie digestive du patient cirrhotique est une urgence diagnostique et thérapeutique. La prise en charge doit commencer le

plus tôt possible (grade A), idéalement au domicile du malade ou pendant le transport médicalisé (traitement vaso-actif, cf. ci-après). Le malade doit être hospitalisé dans un établissement comportant au moins une unité de soins intensifs et un plateau technique d'endoscopie.

5.1 Quelle est la prise en charge initiale ?

La prise en charge initiale se déroule en milieu non spécialisé (service d'urgence). Elle doit reposer simultanément sur :

- (a) L'identification de la cirrhose (pronostic plus sévère) ;
- (b) la prise en charge du syndrome hémorragique : le premier objectif est de corriger les perturbations hémodynamiques en évitant un excès de remplissage vasculaire (qui pourrait favoriser la reprise de l'hémorragie) et de limiter les transfusions de culots globulaires. Les valeurs cibles sont :
 - une pression artérielle moyenne proche de 80 mmHg,
 - un taux d'hématocrite de 25-30 %
 - une hémoglobininémie de 8 g/dl.

Cette prise en charge est à adapter en fonction de la présence de comorbidités, de l'âge, du statut hémodynamique et de la présence d'hémorragie continue (niveau de preuve 2) ;

- (c) la mise en œuvre d'un traitement vaso-actif le plus précocement possible (somatostatine et analogues, terlipressine), avec une durée de traitement recommandée de 2 à 5 jours, conformément au résumé des caractéristiques du produit (grade A).

5.2 L'endoscopie œso-gastroduodénale

L'endoscopie œso-gastro-duodénale est recommandée systématiquement, à la fois à visée diagnostique et thérapeutique (grade A). Elle doit être réalisée en structure spécialisée dès que le malade est en situation hémodynamique stable, au plus tard dans les 12 heures après le début de l'hémorragie (grade C). Pour favoriser la vacuité gastrique avant l'endoscopie, il est conseillé d'utiliser plutôt l'érythromycine (250 mg en perfusion intraveineuse 30 à 60 min avant l'endoscopie, conformément au résumé des caractéristiques du produit), que la mise en place d'une sonde naso-gastrique.

Le traitement endoscopique dépend des lésions identifiées et considérées comme responsables de l'hémorragie. Elles peuvent correspondre à :

- des varices œsophagiennes (VO) et œsogastriques de type 1, qui correspondent aux VO se prolongeant au dessous de la

jonction œsogastrique sur la petite courbure gastrique ; le geste endoscopique recommandé est la ligature élastique en 1^{ère} intention (grade A) ; en cas d'échec la sclérothérapie peut être envisagée (grade A) ;

- de varices œsogastriques de type 2 (grosse tubérosité) associées à des varices fundiques ; le geste endoscopique recommandé pour traiter les varices fundiques est l'injection de colle biologique (adhésif tissulaire type N-butyl-2-cyanoacrylate) qui peut nécessiter un transfert dans un centre disposant de cette technique (grade A) ;
- d'ulcères gastriques ou duodénaux ; la prise en charge recommandée est identique à celle des ulcères chez des patients non cirrhotiques.

Indépendamment de l'origine de l'hémorragie digestive, une antibioprofylaxie est recommandée par norfloxacine *per os* (400 mg, 2 fois par jour pendant 7 jours) (grade A) afin de prévenir une éventuelle ILA (ou bien par ceftriaxone, amoxicilline-acide clavulanique, ofloxacine, ciprofloxacine).

5.3 Poursuite ou récurrence à court terme de l'hémorragie digestive haute

L'attitude dépend des constatations de l'endoscopie initiale, de la sévérité de la récurrence et de la qualité du geste thérapeutique réalisé. Selon la situation hémodynamique du patient, il est recommandé de privilégier la répétition du geste thérapeutique par endoscopie. La pose d'un TIPS peut être une alternative possible (grade B).

En cas d'hémorragie massive, une sonde de tamponnement permet transitoirement d'attendre la pose d'un TIPS (grade C), plus ou moins associée à une embolisation des varices œsophagiennes, ou bien à une embolisation directe des VO.

Ces patients doivent être transférés en centre de référence maîtrisant ces techniques.

5.4 Prévention secondaire de l'hémorragie digestive haute

La seule situation bien évaluée concerne les VO. Plusieurs attitudes recommandées sont envisageables:

- un traitement par bêtabloquants non cardiosélectifs (grade A),
- la ligature endoscopique jusqu'à l'éradication des varices (grade A),
- l'association de ces 2 traitements (grade B).

La stratégie thérapeutique dépendra de l'existence ou non d'un traitement prophylactique antérieur à l'épisode hémorragique, de sa nature et de sa tolérance.

En cas d'échec de ces traitements, la pose d'un TIPS est possible en l'absence de contre-indication, ce qui permettrait, outre la diminution de la pression portale, de réaliser une embolisation des voies de dérivation alimentant les varices œsophagiennes.

6. Conduite à tenir devant des troubles de la conscience

La survenue de troubles de la conscience chez un patient cirrhotique traduit le plus souvent une encéphalopathie hépatique¹⁰. L'encéphalopathie hépatique est caractérisée par l'association de troubles de l'état de conscience, de troubles de la personnalité, d'anomalies neurologiques (astérisis et signes extrapyramidaux) et d'anomalies électroencéphalographiques. Elle est classée en quatre grades de sévérité croissante :

- grade 1 : insomnie/confusion ;
- grade 2 : abattement/comportement anormal ;
- grade 3 : somnolence/désorientation ;
- grade 4 : coma.

► Diagnostic

La survenue de troubles de la conscience chez un patient atteint de cirrhose peut avoir d'autres causes (cf. *Encadré 2*), et nécessite une analyse sémiologique précise.

L'examen neurologique doit comprendre une recherche de signes de localisation (habituellement absents en cas d'encéphalopathie hépatique), de raideur méningée et d'asymétrie pupillaire. En complément de l'anamnèse et de l'examen clinique, les principaux examens utiles au diagnostic différentiel sont présentés dans l'*encadré 2*.

¹⁰ Une encéphalopathie hépatique traduit l'aggravation de la fonction hépatique et souvent la survenue d'une autre complication de la cirrhose (hémorragie digestive, infection bactérienne notamment).

Encadré 2. Principaux diagnostics différentiels de l'encéphalopathie hépatique chez un patient cirrhotique présentant des troubles de la conscience¹¹

| Étiologies | Examens complémentaires correspondants |
|---|--|
| Causes neurologiques | |
| Hémorragie : - méningée - hématome sous-dural - intracérébrale Accident vasculaire cérébral Abscesses, tumeurs | Scanner ou IRM cérébral Artériographie cérébrale |
| Méningite Encéphalite Épilepsie, confusion post-critique | Ponction lombaire Sérologie HSV Électroencéphalogramme |
| Causes métaboliques | |
| Hypoxie, hypercapnie Hypoglycémie, acidocétose Insuffisance rénale aiguë Hyponatrémie profonde | Contexte, gaz du sang, ionogramme sanguin |
| Causes toxiques | |
| Alcool Ivresse aiguë <i>Delirium tremens</i> Carence en vitamine B1 (syndrome de Gayet Wernicke) | Examens biologiques (recherche urinaire de toxiques, examen sanguin) |
| Médicaments morphiniques, LSD, amphétamines psychotropes | |

HSV : Herpes simplex virus.

Il est recommandé de rechercher et de corriger un éventuel facteur déclenchant (infection bactérienne, hémorragie digestive, perturbations électrolytiques, constipation, insuffisance rénale, prise de médicaments psychotropes).

► **Traitement de l'encéphalopathie hépatique**

À ce jour, malgré de multiples études, aucun médicament n'a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de l'encéphalopathie

¹¹ Tableau adapté d'après : Quero Guillén JC, Herrerías Gutiérrez JM. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. Clin Chim Acta 2006;365:1-8.

hépatique. Le traitement se résume le plus souvent à la prise en charge du facteur déclenchant¹².

L'absence de facteur déclenchant identifié témoigne soit d'une insuffisance hépatique sévère justifiant d'une éventuelle transplantation hépatique, soit de *shunts* portocaves volumineux devant faire discuter un traitement spécialisé par radiologie interventionnelle. Dans tous les cas, la sévérité de la situation nécessite un avis spécialisé.

7. Conduite à tenir devant un carcinome hépatocellulaire

Le pronostic du carcinome hépatocellulaire (CHC) dépend à la fois des caractéristiques tumorales et de la sévérité de la cirrhose associée.

7.1 1. Quels sont les critères de choix du traitement ?

Pour tout CHC diagnostiqué, le choix thérapeutique doit prendre en compte les informations suivantes :

(a) les caractéristiques de la maladie tumorale,

- les critères morphologiques sont évalués en imagerie par IRM ou TDM avec injection de produit de contraste et étude au temps artériel et portal : taille, nombre et siège du ou des lésion(s) nodulaire(s), caractère infiltrant ou non de la tumeur, lésions satellites, extension vasculaire portale et sushépatique (niveau de preuve 2) ;
- la concentration de l'alpha-fœtoprotéine (niveau de preuve 3) ;
- les critères histologiques en cas de réalisation de biopsie (cf. chapitre *Détection de lésions focales à l'échographie*) : la différenciation est actuellement le critère principal (classification d'Edmondson et Steiner ou classification OMS) ;
- la recherche de métastases extrahépatiques par les examens d'imagerie appropriés. Elle doit être réalisée en présence de signes cliniques évocateurs ; la recherche de métastases pulmonaires par TDM thoracique est recommandée en cas de

¹² À titre illustratif, chez les malades ayant une encéphalopathie persistante, un traitement symptomatique fondé sur les disaccharides non absorbables (lactulose, lactitol) est possible bien que leur efficacité n'ait jamais été formellement démontrée (grade B). Les antibiotiques non absorbables (néomycine) peuvent aussi être proposés (grade B).

Le flumazénil peut être utilisé en cas de suspicion de prise de benzodiazépines, et seulement dans une population sélectionnée de patients cirrhotiques ayant une encéphalopathie hépatique sévère ou un coma, mais son utilisation est nécessairement limitée par sa voie d'administration intraveineuse (grade A).

présence de facteurs de mauvais pronostic : tumeur de grande taille, concentration d'alpha-fœtoprotéine très élevée contrastant avec un faible volume tumoral hépatique, présence d'un envahissement vasculaire notamment sus-hépatique.

(b) la sévérité de la cirrhose, qui dépend du degré d'insuffisance hépatocellulaire (évaluée par les scores de Child-Pugh ou de MELD) et de l'hypertension portale (présence de varices œsogastriques, sens du flux portal, éventuellement gradient de pression sus hépatique) ¹³.

(c) les caractéristiques du patient et les comorbidités éventuelles : âge, état général et état nutritionnel, *performance status*, état cardiaque, respiratoire et rénal (il existe des atteintes extrahépatiques associées à la cirrhose, cf. chapitres suivants *Conduite à tenir en cas d'insuffisance rénale* et *Conduite à tenir en cas de dyspnée*).

7.2 Quels sont les avantages et inconvénients des traitements disponibles ?

La transplantation hépatique ¹⁴ est le traitement idéal qui permet de traiter la cirrhose et la tumeur. Cependant la pénurie de greffons en limite le recours. La transplantation est associée à une mortalité opératoire non négligeable ¹⁵ et à une morbidité lourde.

La résection chirurgicale est un traitement local et radical de la tumeur qui ne traite pas la cirrhose, et expose au risque de récurrence du CHC de l'ordre de 75 à 100 % à 5 ans. La mortalité n'est pas nulle, très variable selon le geste réalisé. La résection est actuellement réservée aux patients ayant une cirrhose compensée sans hypertension portale importante.

Les traitements percutanés (radiofréquence et alcoolisation) permettent un traitement local radical des petites tumeurs (moins de 3 cm de diamètre ; au-delà leur efficacité devient plus incertaine et dépendante de l'expérience de l'opérateur), mais ne traitent pas la cirrhose et exposent au risque de récurrence du CHC comme la résection chirurgicale. L'avantage des traitement percutanés est un taux de mortalité et de morbidité très faible (respectivement inférieur

¹³ Cf. Haute autorité de santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. Recommandations professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

¹⁴ Cf. Association française de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique, Association française pour l'étude du foie, Établissement français des greffes. Indications de la transplantation hépatique. Conférence de consensus. Lyon, palais des Congrès, 19 et 20 janvier 2005.

¹⁵ De l'ordre de 10 % ; survie à 5 ans supérieure à 75 % pour les tumeurs « répondant aux critères de Milan ».

à 1 % et 5 %). Le traitement par radiofréquence ¹⁶ apparaît supérieur à l'alcoolisation ¹⁷ en termes de contrôle tumoral local et de survie des patients (grade A). Ces traitements sont contre-indiqués en cas d'ascite abondante ou de troubles sévères de la coagulation.

La chimioembolisation artérielle hépatique et les méthodes apparentées visent à diminuer ou à stabiliser la masse tumorale dans les formes localement avancées, mais peut détériorer la fonction du parenchyme hépatique non tumoral. Il n'existe à ce jour aucun argument justifiant une utilisation systématique de ce type de méthode en traitement adjuvant ou néo-adjuvant des formes peu avancées relevant de traitements radicaux tels que la résection ou les traitements percutanés. La chimio-embolisation artérielle hépatique et les méthodes apparentées sont contre-indiquées lorsque la fonction hépatique est altérée et en cas d'obstruction portale. Il est recommandé de recourir à ces techniques (réservées à des centres spécialisés) de manière sélective.

À ce jour, aucun traitement systémique (chimiothérapie, hormonothérapie comme le tamoxifène et l'octréotide, etc.) n'a fait la preuve de son efficacité ; certains traitements systémiques ont montrés des effets délétères (comme les anti-androgènes). Il n'est donc pas recommandé d'y avoir recours (grade A).

De nouveaux traitements systémiques sont en cours d'évaluation (biothérapie, molécules antiangiogéniques, inhibiteurs de kinases, etc.), et ils ne doivent être utilisés que dans le cadre d'essais cliniques.

L'Yttrium radioactif, le lipiodol radioactif (Lipiodol[®]) ou l'immunothérapie ne sont pas recommandés comme des thérapeutiques standard pour le CHC évolué en dehors d'essais cliniques (grade B). De même, la radiothérapie conformationnelle n'est pas recommandée.

7.3 Quelles sont les indications des traitements possibles ?

Le schéma 1 décrit l'arbre décisionnel en prenant en compte les critères de choix de traitements cités précédemment.

¹⁶ La survie à 3 ans varie de 70 à 80 % et les récurrences locales sont significativement moins fréquentes.

¹⁷ la survie à 3 ans est de l'ordre de 60 % et le contrôle tumoral des nodules de diamètre inférieur à 3 cm est obtenu dans 70 à 90 % des cas.

Il est recommandé que la prise en charge thérapeutique soit déterminée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant hépatologue, radiologue, anatomopathologiste (en cas de recours à la biopsie pour établir le diagnostic), chirurgien et oncologue.

Ces traitements peuvent être complémentaires et mis en œuvre selon des modalités multiples. Ils sont utilisés en association en fonction de l'état hépatique et du statut tumoral qui évolue au cours du temps et en fonction du traitement lui-même. La réévaluation de ce statut en réunion de concertation pluridisciplinaire est indispensable.

Schéma 1. Arbre décisionnel concernant le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez un patient cirrhotique, adapté d'après les recommandations du thésaurus français ¹⁸ ;

CHC « répondant aux critères de Milan » : 1 nodule de diamètre inférieur à 5 cm ou 2 à 3 nodules de diamètre inférieur à 3 cm ;

CHC « évolué » : 1 nodule de diamètre supérieur à 5 cm ou plus de 3 nodules ;

(1) à discuter au cas par cas en fonction du nombre de nodules et de leur localisation, de l'existence de signes d'hypertension portale ;

(2) éventuellement précédée d'un traitement local (traitement percutané, chimioembolisation, résection) ;

(3) indication à discuter avec un centre de transplantation ;

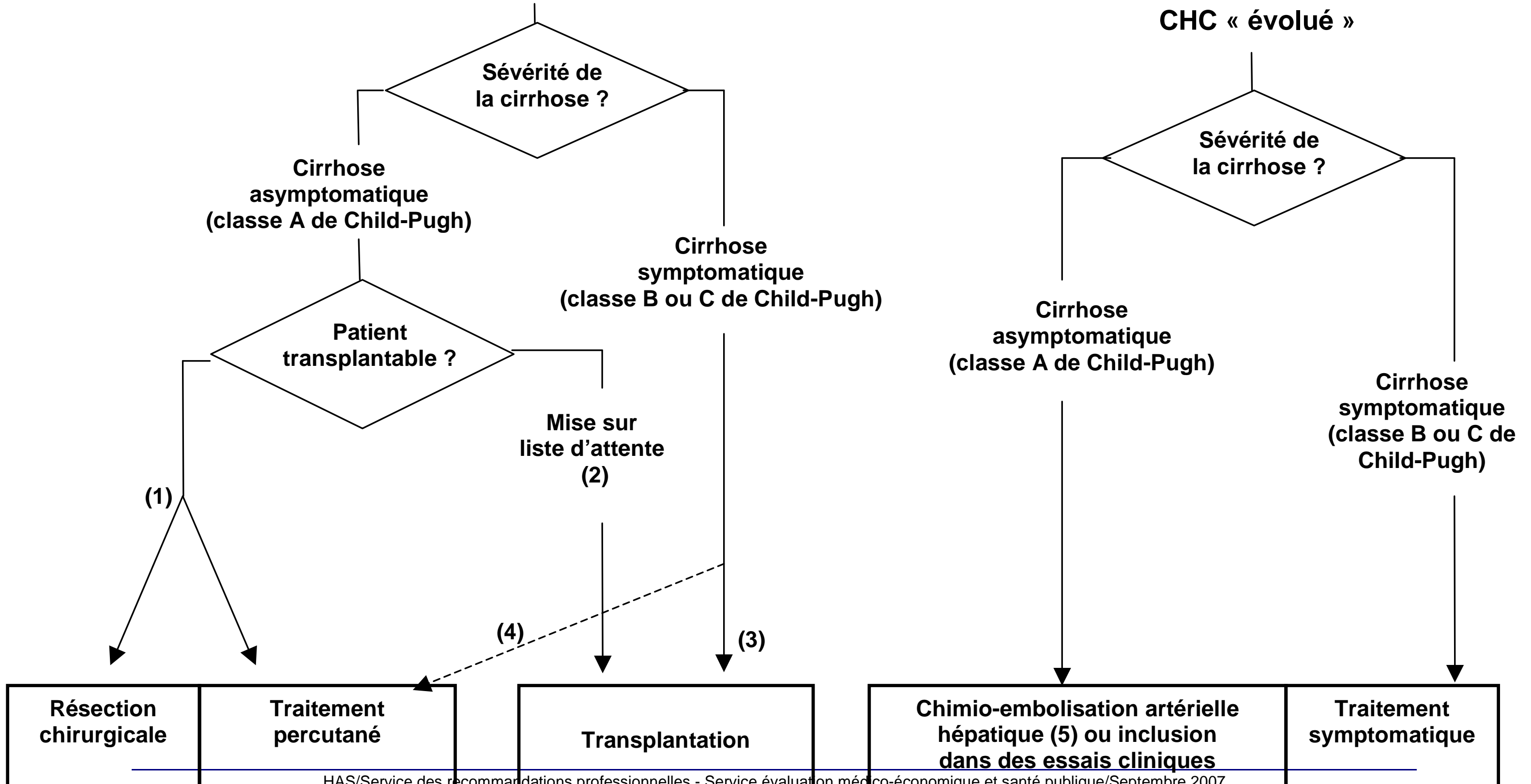
(4) éventuellement pour les malades de la classe B de Child-Pugh n'ayant pas d'ascite ;

(5) à discuter au cas par cas dans le strict respect des contre-indications.

¹⁸ Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Thésaurus de cancérologie digestive 2006. <<http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/OG-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp>> [consulté le 26-7-2007].

CHC « répondant aux critères de Milan »

CHC « évolué »



8. Conduite à tenir devant une insuffisance rénale

Chez les patients cirrhotiques sans altération de la fonction rénale préalable, l'insuffisance rénale aiguë est diagnostiquée quand la créatininémie est supérieure à plus de 50 % de la valeur de base du patient ou au-dessus de 133 $\mu\text{mol/l}$, soit 1,5 mg/dl. Chez les patients ayant une altération préexistante de la fonction rénale à l'admission, le diagnostic est porté quand la créatininémie augmente de plus de 50 % au-dessus de la valeur de base.

Chez les patients cirrhotiques, l'insuffisance rénale aiguë est le plus souvent d'origine fonctionnelle, soit secondaire à un événement intercurrent (hypovolémie, infection sévère, hémorragie digestive, prise de diurétiques ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS), soit liée à la sévérité de l'insuffisance hépatique (syndrome hépatorénal, SHR).

Il existe aussi des atteintes rénales organiques : les plus fréquentes sont les nécroses tubulaires (secondaires à une hypovolémie due à une hémorragie digestive aiguë ou à une prise de médicaments néphrotoxiques) ; plus rarement, il s'agit de glomérulonéphrites chroniques de types variés (néphropathie à IgA [cirrhose alcoolique], membranoprolifératives (cirrhose virale C), etc).

Le diagnostic de l'insuffisance rénale se fonde sur :

- une évaluation clinique ;
- une analyse d'urine ;
- une analyse sanguine ;
- une échographie des voies urinaires (recherche d'une obstruction) ;
- une biopsie rénale dans certains cas.

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë chez un patient cirrhotique nécessite une démarche diagnostique rapide et, en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle, la mise en œuvre urgente d'un traitement adapté pour éviter son aggravation.

En cas d'atteinte fonctionnelle, il est recommandé de corriger la cause de l'insuffisance fonctionnelle, en particulier s'il s'agit d'une hypovolémie (grade A).

8.1 Comment diagnostiquer et prendre en charge le syndrome hépatorénal ?

► Physiopathologie

Le SHR est une insuffisance rénale fonctionnelle qui complique une cirrhose évoluée avec ascite. Il est lié à la stimulation des systèmes vasoconstricteurs endogènes en réponse à l'hypovolémie efficace, aboutissant à une hypoperfusion rénale par vasoconstriction artériolaire rénale majeure.

Chez le patient cirrhotique ascitique à fonction rénale initialement normale, la probabilité de survenue d'un SHR est comprise entre 10 et 18 % à un an et 39 à 41 % à 5 ans.

► Diagnostic

On différencie 2 types de SHR en fonction de leur profil évolutif ¹⁹ :

(a) *le SHR de type 1* (créatininémie > 230 µmol/L ou clairance de la créatinine < 20 ml/min), où la fonction rénale se détériore rapidement (la médiane de survie spontanée est de 15 jours à partir du diagnostic).

(b) *le SHR de type 2* (qui survient essentiellement en cas de cirrhose évoluée avec ascite irréductible), où l'altération de la fonction rénale est plus progressive, mais dont le pronostic vital reste mauvais (la médiane de survie spontanée est de l'ordre de 6 mois).

Le passage d'un SHR de type 2 à 1 peut survenir en présence d'un facteur précipitant. Sa recherche est donc indispensable.

Le diagnostic de SHR ne peut être retenu tant qu'une expansion volémique suffisante n'a pas été réalisée.

► Traitements

La transplantation hépatique reste le traitement théorique de référence du SHR (grade C), mais est limitée, en particulier par le manque de disponibilité de greffons. Les autres traitements proposés sont le TIPS et les traitements pharmacologiques. Outre le TIPS, les traitements pharmacologiques permettent maintenant d'améliorer la fonction rénale, en particulier dans l'attente d'une greffe du foie ²⁰.

¹⁹ Cf. Société nationale française de gastro-entérologie, Association française pour l'étude du foie. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Paris, 4 et 5 décembre 2003. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;28:B324-34.

²⁰ Suite à la pose d'un TIPS, la survie à 3 mois est de 64 % en cas de SHR de type 1 et de 90 % en cas de SHR de type 2.

En pratique, pour les SHR de type 1, la mise en place d'un TIPS n'est pas recommandée (grade C), car la fonction hépatique est habituellement incompatible. Un traitement par la terlipressine (1 mg 2 à 4 fois par jour en bolus intraveineux, conformément au résumé des caractéristiques du produit) associée à la perfusion d'albumine est recommandée en première intention (grade A). Associés à une administration d'albumine à 20 %, des traitements vasoconstricteurs tels que la noradrénaline ou la midodrine plus octréotide, peuvent être proposés chez ces patients (grade B).

Pour les SHR de type 2, les places respectives du TIPS et des traitements vasoconstricteurs restent à préciser par la réalisation d'études contrôlées incluant un plus grand nombre de malades.

8.2 Comment prévenir l'insuffisance rénale aiguë du patient cirrhotique ?

Les principes généraux recommandés sont les suivants :

- éviter les ponctions d'ascite évacuatrices de grand volume non compensées ;
- éviter l'utilisation excessive de diurétiques et l'administration d'AINS (incluant les anti-COX 2), d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de dérivés nitrés ou de sartans ;
- ne jamais administrer de drogues néphrotoxiques, notamment les aminosides ;
- limiter l'utilisation des produits de contraste radiologique ;
- prévenir et traiter rapidement les hémorragies de l'hypertension portale, et toutes les hypovolémies ;
- prévenir et traiter rapidement les infections bactériennes, en particulier l'infection spontanée du liquide d'ascite (ILA).

8.3 Prise en charge des autres néphropathies

En cas de nécrose tubulaire aiguë, l'épuration extrarénale peut être nécessaire et a les mêmes indications que chez le patient non cirrhotique.

Le traitement des atteintes post-rénales (liées à une obstruction de l'arbre urinaire, lithiases urétérales) est identique à celui des patients non cirrhotiques.

9. Conduite à tenir devant une dyspnée

La survenue d'une dyspnée chez un patient cirrhotique est habituellement la conséquence sur la fonction respiratoire d'une

ascite volumineuse (cédant après son évacuation) ou d'un hydrothorax. D'autres causes spécifiques de la cirrhose peuvent en être responsables tels que le syndrome hépatopulmonaire ou l'hypertension portopulmonaire. La dyspnée peut aussi traduire l'existence d'une cardiopathie.

9.1 Hydrothorax hépatique : quel diagnostic ? Quelle prise en charge ?

L'hydrothorax hépatique est défini comme un épanchement pleural abondant (> 500 ml) chez un patient cirrhotique, en l'absence de pathologie cardiaque, pulmonaire ou pleurale. L'hydrothorax s'accompagne en règle générale d'une ascite, souvent réfractaire. Il est observé chez 5 % des patients cirrhotiques ascitiques. Il résulte du passage direct de l'ascite de la cavité péritonéale vers la cavité pleurale, au travers de brèches diaphragmatiques de petite taille. L'épanchement pleural est le plus souvent situé à droite (85 % des cas). La sévérité de l'hydrothorax est liée, comme l'ascite, à la gravité de la maladie hépatique sous-jacente, à laquelle s'ajoute la morbidité propre des traitements de l'hydrothorax.

► Diagnostic

Le diagnostic d'hydrothorax hépatique doit être orienté par l'examen clinique, la radiographie pulmonaire et l'analyse bactériologique et biochimique du liquide pleural (liquide citrin, paucicellulaire, pauvre en protides).

En cas d'incertitude du diagnostic d'hydrothorax hépatique, il peut être confirmé par la réalisation d'une scintigraphie aux sulfocolloïdes marqués :

- lorsque l'épanchement siège à gauche,
- en l'absence d'ascite,
- lorsque les caractéristiques du liquide sont atypiques (liquide riche en protides).

Le diagnostic impose d'écarter une cause cardiaque ou pleuropulmonaire d'épanchement pleural ce qui peut nécessiter le recours à des explorations cardio-respiratoires.

Une fois ce diagnostic établi, le bilan préthérapeutique suivant est indispensable :

- calcul du score de Child-Pugh, sachant qu'il est recommandé que l'hydrothorax hépatique soit considéré comme un équivalent d'ascite dans le calcul ;

- échographie cardiaque pour mesurer la fraction d'éjection et la pression artérielle pulmonaire (PAP) ; une hypertension artérielle pulmonaire contre- indiquant la pose d'un TIPS ;
- échographie-Doppler hépatique pour vérifier la perméabilité des axes vasculaires portal et sus-hépatiques (en vue de la pose éventuelle d'un TIPS).

► **Traitement**

Le traitement recommandé de l'hydrothorax repose sur la restriction sodée et les diurétiques (spironolactone, éventuellement associée au furosémide), selon les mêmes modalités que pour l'ascite (cf. chapitre *Conduite à tenir devant une ascite*) (grade A). Ce traitement est suffisant dans la grande majorité des cas.

En cas de dyspnée due à un hydrothorax hépatique volumineux, une ponction évacuatrice est recommandée (grade A). Le volume évacué lors de la première ponction doit être limité à 2 litres pour éviter l'œdème pulmonaire de réexpansion. Si une ascite tendue est associée, son évacuation doit précéder celle de l'hydrothorax. La pose d'un drain pleural est contre-indiquée. En cas d'infection bactérienne (empyème bactérien pleural spontané), dont les critères diagnostiques cytologiques et bactériologiques sont identiques à ceux de l'ILA, le traitement recommandé est comparable à celui de l'ascite infectée (cf. chapitre *Conduite à tenir devant une ascite*).

► **Traitement de l'hydrothorax récidivant**

La récurrence de l'hydrothorax constitue une menace vitale à court terme. La réalisation de ponctions pleurales itératives est déconseillée (risque de pneumothorax, d'hémithorax, ou de surinfection du liquide pleural) (grade C). Une transplantation hépatique doit être envisagée (grade C).

Lorsque la transplantation hépatique n'est pas envisageable ou que son délai prévisible est trop long (supérieur à 4 mois), un TIPS peut être proposé chez les patients présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- âge inférieur à 65 ans,
- score de Child-Pugh inférieur à 12 (prenant en compte l'hydrothorax comme un équivalent d'ascite),
- fraction d'éjection ventriculaire supérieure à 60 %,
- absence d'hypertension artérielle pulmonaire.

Lorsqu'une transplantation ou la pose d'un TIPS ne sont pas possibles, une pleurodèse chimique doit être discutée.

9.2 Syndrome hépatopulmonaire : quel diagnostic ? Quelle prise en charge ?

► Définition

Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) est défini par une triade qui associe :

- une maladie chronique du foie,
- une dilatation vasculaire intrapulmonaire,
- une élévation du gradient alvéolo-artériel d'oxygène au-dessus de 15 mmHg.

Il est observé chez 5 % des patients cirrhotiques (20 % des malades en bilan prétransplantation hépatique). Les manifestations cliniques (dyspnée d'effort et/ou de repos aggravée par la position debout) sont inconstantes. La radiographie du thorax est normale. Il existe une hypoxémie, souvent associée à une hypocapnie. L'hypoxémie est majorée par l'orthostatisme.

Des données récentes suggèrent que le SHP sévère est un facteur prédictif indépendant de mortalité des patients cirrhotiques (niveau de preuve 3). On estime que la mortalité à 3 ans est de l'ordre de 50 %. Ce taux est de 90 % chez les malades dont la PaO₂ est inférieure à 60 mmHg.

Lors d'un bilan prétransplantation hépatique, la recherche d'un SHP asymptomatique est indispensable en raison de la morbidité et de la mortalité attribuables à cette complication au décours d'une transplantation hépatique (grade C). Il ne constitue cependant pas une contre-indication à la greffe, en raison de sa réversibilité après cette dernière.

► Diagnostic

Le diagnostic recommandé repose sur la mise en évidence de la vasodilatation pulmonaire et des *shunts* par les 2 examens suivants :

- échocardiographie transthoracique avec injection dans une veine périphérique de « microbulles »²¹ ;
- scintigraphie pulmonaire de perfusion avec injection de macroagrégats d'albumine marquée au Tc99, qui permet de quantifier les *shunts* ;

²¹ Examen très sensible mais peu spécifique du diagnostic de SHP ; il est positif chez 20 % des malades cirrhotiques asymptomatiques sur le plan respiratoire.

En complément, une mesure de la PaO₂ sous 100 % d'oxygène peut être réalisée. Une PaO₂ inférieure à 150 mmHg doit conduire à rechercher un *shunt* anatomique par des méthodes spécialisées.

► **Traitement**

La transplantation hépatique est le seul traitement curatif recommandé du SHP. Lorsqu'elle n'est pas réalisable²², le traitement des formes sévères à envisager repose sur l'oxygénothérapie continue ou discontinue qui permet d'améliorer l'hypoxémie. Il n'existe pas de traitement pharmacologique spécifique efficace du SHP. Le TIPS n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Il est recommandé que tout malade ayant des anomalies des échanges gazeux au cours d'une hépatopathie chronique soit pris en charge au sein d'un centre spécialisé (pneumologie).

9.3 Hypertension portopulmonaire : quel diagnostic ? Quelle prise en charge ?

► **Définition**

L'hypertension portopulmonaire (HTPP) est définie par l'association d'une hypertension portale et d'une hypertension artérielle pulmonaire, se traduisant par :

- une élévation de la PAP moyenne (PAPm) au delà de 25 mmHg au repos ou 30 mmHg à l'exercice,
- une pression capillaire pulmonaire inférieure à 15 mmHg,
- des résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 240 dynes.s.cm⁻⁵.

Elle est plus rare que le SHP, et s'observe chez 2 à 5 % des patients cirrhotiques. Le mécanisme de l'HTPP est inconnu. Le plus souvent, les manifestations cliniques de l'HTPP (œdèmes des membres inférieurs, dyspnée d'effort) apparaissent lorsque la PAPm dépasse 40 à 50 mmHg. Ces manifestations risquent de passer inaperçues chez un patient ascitique.

Le pronostic de l'HTPP est mauvais, en particulier lorsqu'il existe une insuffisance cardiaque droite. Le taux de survie à 5 ans varie de 50 à

²² Conformément à la conférence de consensus réalisée avec l'appui méthodologique de la HAS en 2005. Source : Association française de chirurgie hépato-biliaire et de transplantation hépatique, Association française pour l'étude du foie, Établissement français des greffes. Indications de la transplantation hépatique. Conférence de consensus. Lyon, palais des Congrès, 19 et 20 janvier 2005.

67 %, les décès étant liés à l'HTPP dans environ la moitié des cas. La sévérité de l'HTPP n'est pas corrélée au score de Child-Pugh (niveau de preuve 2).

► **Diagnostic**

L'échographie-Doppler cardiaque doit être réalisée en première intention pour établir le diagnostic de l'HTPP . La PAP systolique est élevée (au-delà de 30 à 40 mmHg) et la dilatation des cavités droites est inconstante. Néanmoins, ces anomalies échographiques ne sont pas spécifiques. Environ 50 % des malades chez lesquels elles sont présentes ont un syndrome hyperkinétique sans HTPP. En revanche, l'absence d'élévation de la PAP systolique permet d'écartier le diagnostic.

En cas d'anomalies échographiques, il est recommandé de confirmer le diagnostic par un cathétérisme cardiaque droit, avec mesure directe des pressions pulmonaires.

La radiographie du thorax peut montrer un débord des cavités droites et un élargissement des hiles. Il n'y a pas d'hypoxémie marquée, ni d'autre cause d'hypertension artérielle pulmonaire détectable.

Étant donnée la complexité des examens complémentaires et des différentes options thérapeutiques disponibles, il est fortement recommandé que les patients présentant une HTPP soient adressés à un centre spécialisé (pneumologie).

► **Traitement**

Un éventuel traitement par bêtabloquants doit être arrêté. En cas d'HTPP, ces médicaments sont contre-indiqués, car ils réduisent le débit cardiaque et la tolérance à l'effort (grade B). L'administration d'un traitement anticoagulant n'est pas conseillée chez ces patients.

Le traitement de référence recommandé consiste à administrer de la prostacycline (époprosténol) ou ses analogues (grade C). Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (bosentan) actuellement disponibles sont contre-indiqués en raison de leur hépatotoxicité.

Une HTPP modérée (PAPm inférieure ou égale à 50 mmHg) augmente le risque per ou périopératoire de la transplantation hépatique, mais ne la contre-indique pas lorsqu'elle est indiquée par la gravité de la cirrhose (grade C).

Actuellement, si l'HTPP est sévère (PAPm supérieure à 50 mmHg) la transplantation hépatique est contre-indiquée (grade B).

9.4 Autres causes de dyspnée

Toutes les cardiopathies peuvent être rencontrées chez les malades atteints de cirrhose quelle qu'en soit la cause, et relèvent pour l'essentiel de traitements identiques à ceux des patients non cirrhotiques.

Annexe 1. Gradation des recommandations

| Gradation des recommandations ²³ | |
|---|--------------------------------------|
| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Grade des recommandations |
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées | A Preuve scientifique établie |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | B Présomption scientifique |
| Niveau 3 Études cas-témoins Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas | C Faible niveau de preuve |

²³ Source : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: ANAES; 2000.

Participants

Sociétés savantes et associations professionnelles

Association française pour l'étude du foie ;
Association nationale des gastroentérologues des hôpitaux généraux ;
Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépatogastro-entérologie ;
Collège nationale des généralistes enseignants ;
Groupe francophone d'hépatologie gastro-entérologie et nutrition pédiatriques ;
Société française de biologie clinique ;
Société française de radiologie ;
Société nationale française de gastro-entérologie.

Comité d'organisation

P^r Jean-Pierre Bronowicki,
hépatogastro-entérologue,
Nancy ;
P^r Emmanuel Jacquemin,
pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre ;

D^r Alexandre Pariente, gastro-
entérologue, Pau ;
D^r Michel Vaubourdolle,
biochimiste, Paris ;
P^r Valérie Vilgrain, médecin
radiologue, Clichy.

Groupe de travail

P^r Jean-Claude Trinchet, hépatogastro-entérologue, Bondy – président du
groupe de travail ;
D^r Michaël Bismuth, hépatologue, Montpellier – chargé de projet ;
D^r Frédéric Oberti, hépatologue, Angers – chargé de projet ;
M^{me} Karine Petitprez, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine ;
M^{me} Véronique Raimond, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine ;

D^r Sylvain Balester-Mouret,
addictologue, Clichy ;
D^r Philippe Bouche, médecin
généraliste, Bully-les-Mines ;
D^r Jean-Louis Boujenah, médecin
généraliste, Bagneux ;
Mr Phillippe Bourasseau, cadre
de santé, Angers ;
D^r Jean-François Cadranel,
hépatogastro-entérologue, Creil ;
P^r Denis Castaing, chirurgien
hépatique, Villejuif ;
D^r Victor De Ledinghen, hépatogastro-entérologue, Pessac ;

D^r Patrick Delasalle, hépatologue,
Grasse ;
D^r Jacques Denis, hépatologue,
Corbeil Essonne ;
P^r François Durand, réanimateur
hépatologue, Clichy ;
D^r Annie Elman, anesthésiste
réanimateur, Clichy ;
D^r Jean-Didier Grangé, hépatogastro-entérologue, Paris ;
P^r Alain Lachaux, pédiatre, Lyon ;
P^r Dominique Larrey,
hépatologue, Montpellier ;

P^r Brigitte Lebail,
anatomopathologiste, Bordeaux ;
D^r Richard Moreau, hépatologue,
Clichy ;

D^r Alain Sautet, chirurgien
orthopédiste, Paris ;
D^r Olivier Séror, radiologue,
Bondy ;
D^r Albert Tran, hépatologue, Nice.

Groupe de lecture

D^r Jean-Pierre Arpurt, gastro-
entérologue, Avignon ;
D^r Christophe Aubé, radiologue,
Angers ;
D^r Daniel Azoulay, chirurgien
digestif, Villejuif ;
D^r Christophe Barberis, gastro-
entérologue, Talence ;
Mme Cynthia Benkhoucha,
représentante associatif, Pantin ;
D^r Sylvain Beorchia, gastro-
entérologue, Lyon ;
P^r Jean-François Bergmann,
médecin interniste, Paris ;
P^r Olivier Bernard, pédiatre, Le
Kremlin-Bicêtre ;
D^r Philippe Bonnard, médecin
interne, Paris ;
P^r Karim Boudjema, chirurgien
digestif, Rennes ;
D^r Marc Boulière, hépato-gastro-
entérologue, Marseille ;
D^r Pierre Broue, pédiatre,
Toulouse ;
P^r Gérard Chalès, rhumatologue,
Rennes ;
M^{me} Christine Chemorin, cadre
supérieur de santé, Lyon ;
P^r Patrice Couzigou, hépato-
gastro-entérologue, Pessac ;
P^r Pierre Dellamonica,
infectiologue, Nice ;
D^r Michel Doffoel, hépatologue,
Strasbourg ;
P^r Brigitte Dormont, économiste,
Paris ;
D^r Nathalie Dumarcet, AFSSAPS,
Saint-Denis ;
Mme Fanny Durand, cadre
supérieur de santé, Limoges ;

D^r Christophe Duvoux,
hépatologue, Créteil ;
P^r Olivier Ernst, radiologue, Lille ;
D^r Thierry Fontanges, hépato-
gastro-entérologue, Bourgoin-
Jallieu ;
D^r Claudine Gillet, médecin
généraliste, Nancy ;
D^r Christian Guasarossian,
médecin généraliste, Palaiseau ;
P^r Dominique Guyader,
hépatologue, Rennes ;
D^r Philippe Hervé, pneumologue,
Le Plessis-Robinson ;
D^r Florence Lacaille, hépatologue,
Paris ;
D^r Thierry Lamireau, pédiatre,
Bordeaux ;
P^r Frank Lazorthes, chirurgien
digestif, Toulouse ;
P^r Patrick Marcellin, hépatologue,
Clichy ;
P^r Philippe Mathurin, hépato-
gastro-entérologue, Lille ;
D^r Nassir Messaadi, médecin
généraliste, Lille ;
D^r Michel Morichau Beauchant,
hépato-gastro-entérologue,
Poitiers ;
D^r Olivier Nouel ; hépato-gastro-
entérologue, Saint-Brieuc ;
D^r Marc Noujaim, médecin
généraliste, Angers ;
Mme Valérie Paris, économiste,
Paris ;
D^r Catherine Paugam,
anesthésiste réanimateur, Clichy ;
D^r Arnaud Pauwels, hépatologue,
Gonesse ;
D^r Jean-Marie Peron, hépato-
gastro-entérologue, Toulouse ;

Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose

D^r Patrick Pessaux, hépato-gastro-entérologue, Strasbourg ;
M^r Fabrice Pilorge, représentant associatif, Paris ;
P^r Lionel Piroth, infectiologue, Dijon ;
P^r Stanislas Pol, hépatologue, Paris ;
D^r Alesandra Rosenthal-Allieri, immunologiste, Nice ;
D^r Françoise Roudot-Thoraval, hépato-gastro-entérologue, Créteil ;

D^r Dominique Roux, gastro-entérologue, Le Bouscat ;
P^r Antonio Sa Cunha, chirurgien digestif, Bordeaux ;
D^r Christine Silvain, gastro-entérologue, Bondy ;
D^r Loïc Tual, anesthésiste réanimateur, Bondy ;
D^r Hervé Trillaud, radiologue, Bordeaux ;
D^r Alain Wajsbrodt, médecin généraliste, Avignon ;
P^r Fabien Zoulim, hépatologue, Lyon.

Fiche descriptive

| | |
|-------------------------------------|--|
| TITRE | Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose |
| Méthode de travail | Recommandations pour la pratique clinique |
| Objectif(s) | <p>L'objectif de ces recommandations est de diminuer la morbi-mortalité associée à la cirrhose par le traitement et la prévention secondaire des complications quelle que soit la cause de l'hépatopathie.</p> <p>Sont abordées les conduites à tenir en cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'ascite - de syndrome infectieux - d'hémorragie digestive haute - de troubles de la conscience - de carcinome hépatocellulaire - d'insuffisance rénale - de dyspnée |
| Professionnel(s) concerné(s) | Médecins généralistes, hépato-gastro-entérologues, infectiologues, addictologues, médecins internistes, urgentistes, chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, médecins du travail, pédiatres, biologistes, anatomopathologistes, radiologues, pharmaciens et paramédicaux |
| Demandeur | Haute Autorité de Santé (HAS) |
| Promoteur | Haute Autorité de Santé (HAS) |
| Financement | Fonds publics |
| Pilotage du projet | <p>Coordination :</p> <p>Mme Karine Petitprez, chef de projet, service des recommandations professionnelles de la HAS (sous la responsabilité de M Frédéric De Bels adjoint du chef de service)</p> <p>Mme Véronique Raimond, chef de projet, service évaluation médico-économique et santé publique de la HAS (chef de service :</p> <p>Mme Catherine Rumeau-Pichon)</p> <p>Secrétariat : Mlle Laetitia Cavalière</p> <p>Recherche documentaire : Mlle Mireille Cecchin, avec l'aide de Mlle Sylvie Lascol, service de documentation de la HAS (chef de service : Mme Frédérique Pagès)</p> |
| Participants | <p>Sociétés savantes, comité d'organisation, groupe de travail (président : Pr Jean-Claude Trinchet, hépato-gastro-entérologue, Bondy), groupe de lecture : cf. liste de participants</p> <p>Les participants au comité d'organisation et au groupe de travail ont communiqué leur déclaration d'intérêts à la HAS.</p> |

Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose

| | |
|----------------------------------|--|
| Recherche documentaire | De janvier 1995 à juin 2007 |
| Auteurs de l'argumentaire | Dr Michaël Bismuth, hépatologue, Montpellier, chargé de projet Mme Karine Petitprez, chef de projet du service des recommandations professionnelles de la HAS |
| Validation | Avis de la commission Évaluation des stratégies de santé Validation par le Collège de la HAS en septembre 2007 |
| Autres formats | Argumentaire et synthèse des recommandations téléchargeables sur www.has-sante.fr |

