HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE CIRRHOSE

ARGUMENTAIRE

Septembre 2007

Les recommandations et leur synthèse sont téléchargeables 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

Abréviations **7**

Méthode de travail **8**

1 Méthode *Recommandations pour la pratique clinique* **8**

2 Gestion des conflits d'intérêt **10**

3 Recherche documentaire **11**
3.1 Source d'informations 11
3.2 Stratégie de recherche 11

4 Critères de sélection des articles **14**

5 Argumentation de la demande **14**

Argumentaire **16**

1 Introduction **16**
1.1 Thème et contexte des recommandations 16
1.2 Limites des recommandations 16
1.3 Objectifs des recommandations 17
1.4 Professionnels concernés 17

2 Généralités **17**

3 Conduite à tenir devant une ascite **18**
3.1 Comment traiter une première poussée d'ascite ? 18
3.1.1 Qu'est-ce qu'une ascite ? 18
3.1.2 Pourquoi hospitaliser un malade présentant une ascite ? 18
3.1.3 Quelles sont les modalités thérapeutiques ? 20
3.1.4 Recommandations de la HAS sur la conduite à tenir devant une ascite (2007) 27
3.2 Comment traiter une ascite réfractaire ? 28
3.2.1 Qu'est-ce qu'une ascite réfractaire ? 28
3.2.2 Quelles sont les modalités thérapeutiques ? 29
3.2.3 Quel algorithme de traitement proposer ? 34
3.2.4 Recommandations de la HAS sur le traitement d'une ascite réfractaire (2007) 34

4 Conduite à tenir devant un syndrome infectieux **35**
4.1 Comment diagnostiquer, traiter et prévenir l'infection du liquide d'ascite ? 35
4.1.1 Quelle est la pathogénie ? 35
4.1.2 Quelle est la population à risque d'ILA ? 37
4.1.3 Comment diagnostiquer l'ILA ? 37
4.1.4 Recommandations de la HAS sur le diagnostic de l'ILA (2007) 39
4.1.5 Quel traitement curatif de l'ILA ? 39
4.1.6 Recommandations de la HAS sur le traitement curatif de l'ILA (2007) 43
4.1.7 Quel traitement préventif de l'ILA ? 44
4.1.8 Recommandations de la HAS sur le traitement préventif de l'ILA (2007) 49
4.1.9 Analyse économique sur le traitement curatif de l'infection du liquide d'ascite 49
4.2 Quels sont les autres types d'infections et comment les traiter ? 50
4.2.1 Considérations générales 50
4.2.2 Pneumopathies 51
4.2.3 Infections urinaires 51

4.2.4 Infections des tissus mous et cutanés 52
4.2.5 Bactériémies 52
4.2.6 Autres infections 53
4.2.7 Quel traitement curatif ? 53
4.2.8 Recommandations de la HAS sur le traitement des autres types d'infections (2007) 54

5 Conduite à tenir devant une hémorragie digestive 54
5.1 Comment traiter une hémorragie aiguë par rupture de varices œsophagiennes ? 54
5.1.1 Définition 54
5.1.2 Données épidémiologiques et facteurs pronostiques 54
5.1.3 Comment diagnostiquer une hémorragie digestive et en apprécier la gravité ? 55
5.1.4 Quelles sont les mesures thérapeutiques non spécifiques à mettre en place immédiatement face à une hémorragie digestive ? 57
5.1.5 Quelles sont les mesures associées à mettre en place face à une hémorragie digestive ? 59
5.1.6 Quels sont les traitements spécifiques des hémorragies digestives à mettre en place ? 60
5.1.7 Conduite à tenir en cas d'échec des traitements pharmacologiques et endoscopiques . 65
5.1.8 Comment prévenir les récidives hémorragiques ? 70
5.2 Comment traiter une hémorragie par rupture de varices gastriques ? 73
5.2.1 Prise en charge d'une hémorragie aiguë 74
5.2.2 Prévention secondaire 75
5.3 Comment traiter une hémorragie par rupture de varices ectopiques ? 75
5.4 Comment traiter une hémorragie par gastropathie congestive ? 75
5.5 Analyse économique 76
5.6 Recommandations de la HAS sur la conduite à tenir devant une hémorragie digestive haute (2007) 76

6 Conduite à tenir devant des troubles de la conscience 77
6.1 Introduction 77
6.2 Classifications et nomenclature 78
6.3 Quelles sont les manifestations cliniques et les formes d'encéphalopathie hépatique ? 78
6.3.1 Comment diagnostiquer une encéphalopathie hépatique ? Quels diagnostics différentiels ? 78
6.3.2 Encéphalopathie hépatique minime 79
6.3.3 Encéphalopathie hépatique après anastomose portocave par voie transjugulaire (TIPS) 80
6.4 Comment prendre en charge l'encéphalopathie hépatique ? 81
6.4.1 Physiopathologie 81
6.4.2 Biais méthodologiques des études évaluant les traitements de l'encéphalopathie hépatique 81
6.4.3 Identification et correction des facteurs déclenchants 82
6.4.4 Approches thérapeutiques 83
6.4.5 Modification de la production d'ammoniac par manipulation de la flore digestive 86
6.5 Comment prévenir la récidive d'encéphalopathie hépatique ? 88
6.6 Recommandations de la HAS (2007) sur la prise en charge des troubles de la conscience 88

7 Conduite à tenir devant un carcinome hépatocellulaire 95
7.1 Sur quels critères discuter le choix du traitement ? 95
7.2 Quels sont les traitements curatifs du CHC ? 95
7.2.1 Résection chirurgicale 96
7.2.2 Traitements percutanés 97
7.2.3 Traitements percutanés et approches chirurgicales 105
7.2.4 Quel traitement percutané choisir ? 106
7.2.5 Transplantation hépatique 106
7.3 Quels sont les traitements palliatifs du CHC ? 114
7.3.1 Traitements intra-artériels 115
7.3.2 Chimiothérapie systémique 118
7.3.3 Hormonothérapie 118

7.3.4 Interféron alpha 119
7.3.5 Autres classes thérapeutiques 119
7.3.6 Conclusion et perspectives 120
7.4 Comment prévenir et/ou prendre en charge la récidive du CHC ? 120
7.5 Quelles modalités de surveillance après traitement ? 121
7.6 Arbre décisionnel proposé par le thésaurus français 122
7.6.1 1re situation : Cirrhose symptomatique (classe B ou C de Child-Pugh) & « gros » CHC ou CHC métastatique 122
7.6.2 2e situation : Cirrhose symptomatique (classe B ou C de Child-Pugh) & « petit » CHC ..122
7.6.3 3e situation cirrhose asymptomatique (classe A de Child-Pugh) & « petit » CHC 122
7.6.4 4e situation cirrhose asymptomatique (classe A de Child-Pugh) & « gros » CHC 123
7.7 Recommandations de la HAS concernant la conduite à tenir devant un carcinome hépatocellulaire (2007) 123
7.7.1 Quels sont les critères de choix du traitement ? 123
7.7.2 Quels sont les avantages et inconvénients des traitements disponibles ? 124
7.8 Quelles sont les indications des traitements possibles ? 125

8 Conduite à tenir devant une insuffisance rénale 128
8.1 Définitions 128
8.2 Comment diagnostiquer une insuffisance rénale aiguë ? 129
8.2.1 Interrogatoire et évaluation clinique 129
8.2.2 Analyse d'urine 129
8.2.3 Analyse sanguine 130
8.2.4 Diagnostic différentiel : évaluation de l'obstruction de l'arbre urinaire 130
8.2.5 Place de la ponction biopsie rénale 131
8.3 Néphropathies organiques 131
8.3.1 Données épidémiologiques 131
8.3.2 Physiopathologie 131
8.3.3 Traitements 134
8.3.4 Place de la transplantation 137
8.3.5 Conclusions 137
8.3.6 Recommandations de la HAS sur le diagnostic, la prévention et la prise en charge d'une insuffisance rénale (hors SHR) (2007) 138
8.4 Néphropathie fonctionnelle : le syndrome hépatorénal 139
8.4.1 Définitions 139
8.4.2 Données physiopathologiques 139
8.4.3 Comment diagnostiquer un syndrome hépatorénal ? 140
8.4.4 Données épidémiologiques 140
8.4.5 Quels sont les facteurs favorisant un SHR ? 141
8.4.6 Quels sont les traitements préventifs du SHR ? 142
8.4.7 Quels sont les traitements curatifs du SHR ? 143
8.4.8 Quelle stratégie thérapeutique ? 151
8.4.9 Recommandations de la HAS sur le diagnostic et la prise en charge du syndrome hépatorénal (2007) 151

9 Conduite à tenir devant une dyspnée 152
9.1 Complications pulmonaires chez le patient cirrhotique 152
9.1.1 Hydrothorax 152
9.1.2 Recommandations de la HAS sur le diagnostic et la prise en charge de l'hydrothorax hépatique (2007) 164
9.1.3 Syndrome hépatopulmonaire (SHP) 165
9.1.4 Hypertension portopulmonaire (HTPP) 181
9.2 Pathologies cardiaques du patient cirrhotique 191
9.2.1 Bases physiopathologiques 192
9.2.2 Relation entre alcool et cardiomyopathie 192
9.2.3 Diagnostic 193
9.2.4 Endocardite et péricardite 194
9.2.5 Traitement 195
9.2.6 Recommandations de la HAS sur les cardiopathies du patient cirrhotique (2007) 198

Annexes **199**

Références bibliographiques **210**

Participants **260**

Abréviations

AASLD	*American Association for the Study of Liver Diseases.*
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
ALD	Affection longue durée.
CEL	Chimioembolisation lipiodolée.
CHC	Carcinome hépatocellulaire.
COX	Cyclooxygénase.
CP	Score de Child-Pugh.
DVIP	Dilatations vasculaires intrapulmonaires.
EASL	*European Association for the Study of the Liver.*
ECBU	Examen cytobactériologique urinaire.
ECG	Électrocardiogramme.
GPH	Gradient de pression hépatique.
HTPP	Hypertension portopulmonaire.
ILA	Infection du liquide d'ascite.
IRM	Imagerie par résonance magnétique.
ITT	Intention de traiter.
MARS	*Molecular Adsorbent Recirculating System.*
MELD	*Model for End-stage Liver Disease.*
NP	Monoxyde d'azote.
PAP	Pression artérielle pulmonaire moyenne.
SHP	Syndrome hépato-pulmonaire.
SHR	Syndrome hépatorénal.
TDM	Tomodensitométrie.
TH	Transplantation hépatique.
TIPS	*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt.*
TP	Taux de prothrombine.
VHB	Virus de l'hépatite B.
VHC	Virus de l'hépatite C.
VO	Varices œsophagiennes.

Méthode de travail

1 Méthode *Recommandations pour la pratique clinique*

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. »

La méthode *Recommandations pour la pratique clinique (RPC)* est l'une des méthodes utilisées par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations professionnelles. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème des recommandations.

1.1 Choix du thème de travail

Les thèmes de recommandations professionnelles sont choisis par le Collège de la HAS. Ce choix tient compte des priorités de santé publique et des demandes exprimées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. Le Collège de la HAS peut également retenir des thèmes proposés par des sociétés savantes, l'Institut national du cancer, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, l'Union nationale des professionnels de santé, des organisations représentatives des professionnels ou des établissements de santé, des associations agréées d'usagers.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

1.2 Comité d'organisation

Un comité d'organisation est réuni par la HAS. Il est composé de représentants des sociétés savantes, des associations professionnelles ou d'usagers, et, si besoin, des agences sanitaires et des institutions concernées. Ce comité définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les professionnels concernés. Il signale les travaux pertinents, notamment les recommandations, existants. Il propose des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Ultérieurement, il participe au groupe de lecture.

1.3 Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, et, si besoin, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour sélectionner, analyser et synthétiser la littérature médicale et scientifique pertinente. Il rédige ensuite l'argumentaire scientifique des recommandations en définissant le niveau de preuve des études retenues. Ce travail est réalisé sous le contrôle du chef de projet de la HAS et du président.

1.4 Rédaction de la première version des recommandations

Une première version des recommandations est rédigée par le groupe de travail à partir de cet argumentaire et des avis exprimés au cours des réunions de travail (habituellement deux réunions). Cette première version des recommandations est soumise à un groupe de lecture.

1.5 Groupe de lecture

Un groupe de lecture est constitué par la HAS selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier, et donne un avis sur le fond et la forme de l'argumentaire et des recommandations, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité de ces dernières. Ce groupe de lecture externe est complété par des relecteurs de la commission spécialisée de la HAS en charge des recommandations professionnelles (commission *Évaluation des stratégies de santé).*

1.6 Version finale des recommandations

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur synthèse, au cours d'une réunion de travail.

La version finale de l'argumentaire et des recommandations et le processus de réalisation sont discutés par la commission *Évaluation des stratégies de santé*. À sa demande, l'argumentaire et les recommandations peuvent être revus par le groupe de travail. La commission rend son avis au Collège de la HAS.

1.7 Validation par le Collège de la HAS

Sur proposition de la commission *Évaluation des stratégies de santé*, le Collège de la HAS valide le rapport final et autorise sa diffusion.

1.8 Diffusion

La HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) l'intégralité de l'argumentaire, les recommandations et leur synthèse. La synthèse et les recommandations peuvent être éditées par la HAS.

1.9 Travail interne à la HAS

Un chef de projet de la HAS assure la conformité et la coordination de l'ensemble du travail suivant les principes méthodologiques de la HAS.
Une recherche documentaire approfondie est effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques, sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle est complétée, si besoin, par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) sont explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont réalisées dès le démarrage du travail, et permettent de construire

l'argumentaire. Elles sont mises à jour régulièrement jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'informations. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

1.10 Gradation des recommandations

Chaque article sélectionné est analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui permet d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. *Tableau 1*).

Tableau 1. Gradation des recommandations

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	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

En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein du groupe de travail réuni par la HAS, après consultation du groupe de lecture. Dans ce texte, les recommandations non gradées sont celles qui sont fondées sur un accord professionnel. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique, se référer au guide publié par l'Anaes en 1999 : « Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France ». Ce guide est téléchargeable sur le site Internet de la HAS : www.has-sante.fr.

2 Gestion des conflits d'intérêt

Les membres du comité d'organisation et du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations d'intérêt à la HAS. Elles ont été analysées et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts.

3 Recherche documentaire

3.1 Source d'informations

Bases de données bibliographiques :
- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (Institut de l'information scientifique et technique, France) ;
- *The Cochrane Library* (Wiley InterScience, États-Unis) ;
- *National Guideline Clearinghouse* (*Agency for Healthcare Research and Quality*, États-Unis) ;
- *HTA Database* (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment – Centre for Reviews and Dissemination*, Royaume-Uni).

Autres sources :
- Sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (notamment hépatologie et gastroentérologie) ;
- Bibliographie des articles et documents sélectionnés ;
- Bibliographie indiquée par les membres des groupes de travail et de lecture.

3.2 Stratégie de recherche

La recherche a porté sur les types d'études et sujets définis avec les chefs de projet et les chargés de projet.
La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du Mesh par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs booléens. Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.
Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées, sur une période allant initialement de janvier 1995 à septembre 2005 pour les aspects cliniques, et de janvier 2000 à mars 2006 pour les aspects économiques (recherches complémentaires et veille bibliographique jusqu'en juillet 2007).
Le tableau ci-dessous présente la stratégie de recherche et les résultats en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet, sur une période donnée. Dans ce tableau, lorsque le champ de recherche n'est pas précisé après le terme employé, il s'agit du champ descripteur.

Tableau 2. Stratégie de recherche documentaire			
Type d'étude/Sujet		Période de recherche	Nb de réf.
	Termes utilisés		
Recommandations		01/95-09/05	26
Étape 1	liver cirrhosis/complications OU (((cirrhosis OU cirrhotic*)/titre OU liver cirrhosis) ET (complication*/titre OU complications)) ET liver cirrhosis/therapy, surgery OU ((follow up OU management) ET (cirrhosis OU cirrhotic*))/titre OU ((flow chart* OU decision pathway* OU algorithm* OU framework* OU first intention OU secondary intention OU short term therapy OU long term therapy OU first line therapy OU step care therapy)/titre,resume OU disease management OU clinical protocols OU office visits OU long-term care OU patient care planning OU case management OU decision support techniques)		
OU			
Étape 2	(cirrhosis OU cirrhotic*)/titre OU liver cirrhosis ET (carcinoma, hepatocellular OU hypertension, portal OU respiratory tract diseases OU heart diseases OU nervous system diseases OU bone diseases OU communicable diseases OU infection OU bacterial infections OU esophageal and gastric varices OU gastrointestinal hemorrhage OU ascites OU hepatic encephalopathy OU kidney failure OU nutritional and metabolic diseases)/therapy, surgery OU ((hepatocellular carcinoma OU portal hypertension OU infection* OU infectious OU varice* OU ascite* OU hepatic encephalopathy OU kidney failure OU renal failure)/titre ET (follow up OU management)/titre) OU (embolization, therapeutic OU hepatectomy OU portasystemic shunt, surgical OU sclerotherapy OU paracentesis OU anti-bacterial agents OU anti-infective agents OU diet therapy OU dietetics OU dietary supplements)		
ET			
Étape 3	guideline*/titre, descripteur, type de publication OU practice guideline/descripteur, type de publication OU health planning guidelines OU recommendation*/titre, descripteur OU consensus development conference*/descripteur, type de publication OU consensus development conferences, NIH/descripteur, type de publication OU consensus conference/titre, resume, descripteur OU consensus statement/titre, resume		
Méta-analyses, Revues systématiques		01/95-09/05	21
Étape 4	liver cirrhosis/complications OU (((cirrhosis OU cirrhotic*)/titre OU liver cirrhosis) ET complication*/titre) ET liver cirrhosis/therapy, surgery OU ((follow up OU management) ET (cirrhosis OU cirrhotic*))/titre		
OU			

Étape 5	(cirrhosis OU cirrhotic*)/titre OU liver cirrhosis ET (carcinoma, hepatocellular OU hypertension, portal OU respiratory tract diseases OU heart diseases OU nervous system diseases OU bone diseases OU communicable diseases OU infection OU bacterial infections OU esophageal and gastric varices OU gastrointestinal hemorrhage OU ascites OU hepatic encephalopathy OU kidney failure OU nutritional and metabolic diseases)/therapy, surgery OU ((hepatocellular carcinoma OU portal hypertension OU infection* OU infectious OU varice* OU ascite* OU hepatic encephalopathy OU kidney failure OU renal failure)/titre ET (follow up OU management)/titre) OU (embolization, therapeutic OU hepatectomy OU portasystemic shunt, surgical OU sclerotherapy OU paracentesis OU anti-bacterial agents OU anti-infective agents OU diet therapy OU dietetics OU dietary supplements)		
ET			
Étape 6	meta-analysis/titre, descripteur, type de publication OU meta analysis/titre, descripteur OU metaanalysis/titre, descripteur OU systematic* review*/titre, resume		
Revues générales		01/95-09/05	301
(Étape 4 OU Étape 5)			
ET			
Étape 7	review/titre,type de publication		
Essais cliniques		01/95-09/05	201
(Étape 4 OU Étape 5)			
ET			
Étape 8	randomized controlled trial*/descripteur, type de publication OU single-blind method OU single blind procedure OU double-blind method OU double blind procedure OU double blind study OU random allocation OU randomization OU random*/titre OU cross-over studies OU crossover procedure OU crossover study		
Études de cohortes		01/95-09/05	86
Étape 9	liver cirrhosis/complications OU (((cirrhosis OU cirrhotic*)/titre OU liver cirrhosis) ET complication*/titre)		
ET			
Étape 10	((follow up OU management) ET (cirrhosis OU cirrhotic* OU hepatocellular carcinoma OU portal hypertension OU infection* OU infectious OU varice* OU ascite* OU hepatic encephalopathy OU kidney failure OU renal failure))/titre OU (liver cirrhosis OU carcinoma, hepatocellular OU hypertension, portal OU respiratory tract diseases OU heart diseases OU nervous system diseases OU bone diseases OU communicable diseases OU infection OU bacterial infections OU esophageal and gastric varices OU gastrointestinal hemorrhage OU ascites OU hepatic encephalopathy OU kidney failure OU nutritional and metabolic diseases)/therapy, surgery OU (embolization, therapeutic OU hepatectomy OU portasystemic shunt, surgical OU sclerotherapy OU paracentesis OU anti-bacterial agents OU anti-infective agents OU diet therapy OU dietetics OU dietary supplements)		
ET			
Étape 11	cohort stud*/titre, descripteur OU cohort analysis OU longitudinal stud* OU follow-up studies OU follow up study		
Études économiques		01/00-03/06	196

Étape 12	[liver disease*/therapy, surgery OU (liver disease* ET ((surveillance OU follow up OU management OU treatment* OU therap*)/titre OU (primary prevention OU secondary prevention OU flow chart* OU decision pathway* OU algorithm* OU framework* OU workup disease OU first intention OU secondary intention OU short term therapy OU long term therapy OU first line therapy OU step care therapy OU stepcare therapy)/titre,resume))] ET [(cost* OU economic*)/titre OU (cost illness OU burden disease OU cost* effectiveness)/titre,resume OU economic analysis OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic aspect] OU [(liver OU hepat* OU cirrho*)/titre,resume ET ((surveillance OU follow up OU management OU treatment* OU therap*)/titre OU (primary prevention OU secondary prevention OU flow chart* OU decision pathway* OU algorithm* OU framework* OU workup disease OU first intention OU secondary intention OU short term therapy OU long term therapy OU first line therapy OU step care therapy OU stepcare therapy)/titre,resume OU primary prevention OU disease management OU long-term care OU patient care planning) ET ((cost* OU economic*)/titre OU (cost illness OU burden disease OU cost* effectiveness)/titre,resume OU economic analysis OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic aspect OU cost OU cost allocation OU cost-benefit analysis OU cost benefit analysis OU cost control OU cost of illness OU cost saving* OU cost sharing OU cost planning OU costs cost analysis OU cost effectiveness analysis OU financing cost OU budget* OU health care sector OU health care financing OU health care cost* OU health economic* OU financing, government OU financial support OU health expenditures OU economics, hospital OU financial management, hospital OU hospital cost* OU hospital charge* OU hospital billing OU hospital finance OU hospital purchasing OU hospital running cost OU insurance, health OU social security OU social insurance OU pharmacoeconomics)]		

4 Critères de sélection des articles

Chapitre facultatif en cas de particularité concernant la sélection effectuée pour l'analyse critique de la littérature

5 Argumentation de la demande

En France, la prévalence de la cirrhose est estimée de 2 000 à 3 300 cas par million d'habitant, avec une incidence annuelle de 150 à 200 cas par million d'habitant. Le nombre de décès est estimé à 15 000 par an. Ils sont en grande partie liés à l'une des complications possibles de la cirrhose, telles que hémorragie digestive, infection, insuffisance hépatique terminale et, de plus en plus, carcinome hépatocellulaire. La cirrhose atteint un grand nombre de personnes relativement jeunes : l'âge moyen du diagnostic est de 55 ans. L'apparition d'une cirrhose est la conséquence d'une hépatopathie chronique. Les principales causes en France se répartissent comme suit : alcool (50 à 75 %), infection par le virus hépatite C (VHC) (15 à 25 %) ou par le virus hépatite B (VHB) (5 %), maladie stéatosique non alcoolique, autres (hépatite auto-immune, autre maladie métabolique, etc.) (5 %). La cirrhose constitue donc un véritable problème de santé publique.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a parmi ses missions celle de travailler sur les Affections de longue durée (ALD). Pour chaque ALD, elle doit définir les critères d'exonération du ticket modérateur, et rédiger les référentiels qui formeront le socle des protocoles de prise en charge avec exonération à 100 %. Il est prévu que ces référentiels reposent sur des

recommandations professionnelles récentes, valides, rédigées selon une méthodologie connue.
Les cirrhoses font partie des ALD (ALD n° 6 « maladies chroniques actives du foie et cirrhoses »). Le thème initialement nommé « Diagnostic, traitement et suivi des cirrhoses indépendamment de leur étiologie » a été retenu par le Collège de la HAS, dans le but d'élaborer dans un premier temps des recommandations sur un thème non encore couvert entièrement par des recommandations existantes ; de rédiger ensuite des référentiels d'évaluation des pratiques professionnelles et surtout de prise en charge des patients cirrhotiques dans le cadre des ALD.

Argumentaire

1 Introduction

1.1 Thème et contexte des recommandations

La demande initiale « Diagnostic, traitement et suivi des cirrhoses indépendamment de leur étiologie » a été éclatée en trois parties :
(a) « Critères diagnostiques et le bilan initial de la cirrhose non compliquée », (cf. recommandations de la HAS 2006) (1) ;
(b) « Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications », recommandations élaborées en parallèle par la HAS ;
(c) « Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose », recommandations reposant sur cet argumentaire.

Le Comité d'organisation avait souhaité que soient abordés les points suivants :
- les hémorragies par rupture de varices œsophagiennes et/ou gastriques, et leur récidive ;
- le traitement de l'ascite ;
- la prévention primaire et secondaire des infections d'ascite ;
- l'encéphalopathie hépatique ;
- l'insuffisance rénale ;
- les complications cardio-pulmonaires ;
- la dénutrition, les recommandations nutritionnelles, les supplémentassions vitaminiques (point important en pédiatrie) ;
- les addictions (alcool, drogues illicites) ;
- les troubles de la coagulation ;
- le prurit ;
- la prise en charge des cirrhoses génétiques (plus particulièrement en pédiatrie).

1.2 Limites des recommandations

L'ensemble des questions listées par le Comité d'organisation est apparu considérable, et des choix ont été faits pour mener ce travail à terme tout en répondant à un objectif d'amélioration des pratiques cliniques. Le Comité d'organisation n'a pas défini d'objectifs qualité clairs ou de pratiques ciblées sur lesquelles faire porter les recommandations.

En accord avec le président et le groupe de travail, le choix des items à traiter s'est porté :
- sur les items faisant l'objet de recommandations nationales et internationales de qualité (synthétisées et actualisées le cas échéant dans cet argumentaire) ;
- sur les items pour lesquels la littérature disponible était assez conséquente, mais ne relevant pas toujours de recommandations existantes.

Ont été écartés les sujets pour lesquels la littérature était peu conséquente, voire inexistante.

Tous les sujets évalués par le groupe de travail ont également fait l'objet d'une recherche de littérature économique. Celle-ci est peu abondante. Les publications identifiées sont présentées au fil du texte lorsqu'elles ont permis d'enrichir l'évaluation clinique.

Ces recommandations essentiellement situées chez l'adulte, sont complétées par l'information disponible sur la prise en charge pédiatrique.

1.3 Objectifs des recommandations

Sachant que la survenue d'une première complication augmente fortement l'incidence annuelle du décès (proche de 10 % en l'absence de transplantation hépatique) (2), l'objectif principal de ces recommandations est de diminuer les morbidités associées à la cirrhose, et la mortalité de ces malades par une prise en charge précoce et ciblée.

Ces recommandations abordent les modalités de suivi d'un patient atteint de cirrhose décompensée et la prise en charge des complications abordée par symptômes (hémorragie digestive, ascite, dyspnée, insuffisance rénale, troubles de la conscience, etc.), indépendamment de l'étiologie de l'hépatopathie.

Elles permettent d'établir un calendrier des examens à réaliser selon le stade de gravité de la cirrhose, et de définir la place des traitements préventifs et/ou curatifs.

1.4 Professionnels concernés

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

2 Généralités

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 hépatorénal, 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.

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 récidives 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

Les données citées dans ce chapitre sont issues de la revue systématique de la littérature fournie par des textes du groupe bibliographique (3,4) et des textes d'experts (5,6) réunis dans le cadre de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7).
Les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8) (comportant peu de publications récentes), les méta-analyses, les revues systématiques de la littérature, et les essais cliniques identifiés depuis 2003 et présentés ci-après, n'ont pas remis en cause les conclusions majeures de la conférence de consensus française qui ont été reprises, voire nuancées.
Les recommandations de l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) sur ce thème, datant de 2004 (actualisant celles de 1998), sont également rapportées (9).
La recherche de littérature économique a mis en évidence des publications évaluant la prévention et le traitement des infections du liquide d'ascite (ILA). Concernant la prévention de l'ILA, aucune publication postérieure à la conférence de consensus française de décembre 2003, n'ayant été retrouvée, ces données ne sont pas présentées.
Les caractéristiques méthodologiques des recommandations citées dans ce document sont présentées en *annexe 1*.

3.1 Comment traiter une première poussée d'ascite ?

3.1.1 Qu'est-ce qu'une ascite ?

L'ascite est une complication fréquemment révélatrice de la cirrhose, et marque une aggravation de la maladie hépatique. Elle se développe chez 30 % des patients cirrhotiques au cours de l'évolution de l'hépatopathie.
L'ascite est une complication secondaire à l'hypertension portale et à l'insuffisance hépatocellulaire. En réponse à l'action de substances vasodilatatrices, un syndrome d'hypercinésie circulatoire se développe avec une augmentation du débit sanguin dans le territoire porte, et provoque une diminution des résistances vasculaires périphériques provoquant une hypovolémie efficace. Celle-ci entraîne l'activation de systèmes vasoconstricteurs et antinatriurétiques favorisant la rétention hydrosodée, qui précéde et entretient la formation d'ascite.

Après le premier épisode d'ascite, les patients cirrhotiques ont une survie à 1 et 5 ans, respectivement de 50 et 20 % (3).
Dans le calcul du score MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) permettant d'évaluer la sévérité de la cirrhose, la valeur pronostique est indépendante de l'ascite discutée, mais pas dans le calcul du score de Child-Pugh.
En cas d'ascite, les paramètres hémodynamiques systémiques et la fonction rénale sont des facteurs prédictifs de survie (supérieurs aux paramètres évaluant la fonction hépatique) (10).

3.1.2 Pourquoi hospitaliser un malade présentant une ascite ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), une hospitalisation initiale est recommandée pour :

- *affirmer le diagnostic de cirrhose* (au mieux par une ponction biopsie hépatique par voie transjugulaire en cas d'ascite ou de trouble de l'hémostase ou par voie percutanée en l'absence d'ascite et de trouble de la coagulation) ;
- *rechercher et évaluer la gravité d'autres complications* (infection, ictère, carcinome hépatocellulaire, recherche de varices œsogastriques ou d'une éventuelle gastropathie d'hypertension portale (par fibroscopie œsogastroduodénale). Une évaluation du système veineux porte et sus-hépatique peut être réalisée par échographie-Doppler hépatique ;

- *rechercher un facteur déclenchant* (apport sodé excessif, médicaments favorisant la rétention sodée, hémorragie digestive, carcinome hépatocellulaire, infection, aggravation de l'hépatopathie causale, etc.) ;
- *évaluer l'état rénal et cardiaque* : l'évaluation de la fonction rénale est indispensable en raison de la grande fréquence des anomalies fonctionnelles et organiques liées à la cirrhose et des risques induits par le traitement de l'ascite (par ionogramme sanguin et urinaire, étude du sédiment urinaire, recherche d'une éventuelle infection urinaire par examen cytobactériologique urinaire (ECBU), recherche d'une protéinurie, mesure de la taille des reins et recherche d'un obstacle sur les voies excrétrices par la réalisation d'une échographie rénale). En cas d'insuffisance rénale à l'admission, il est nécessaire de rechercher sa cause avant d'instaurer un traitement. (cf. chapitre « Conduite à tenir devant une insuffisance rénale chez un cirrhotique »). L'évaluation de l'état cardiaque est également indispensable (par examen clinique, radiographie pulmonaire, électrocardiographie (ECG), échographie cardiaque), notamment en présence de facteurs de risques cardio-vasculaires ou en cas de cirrhose alcoolique afin d'améliorer la fonction cardiaque si nécessaire, et d'éviter les traitements potentiellement dangereux (par exemple, éviter une expansion volémique trop importante en cas d'insuffisance cardiaque) (Cf. chapitre « Conduite à tenir devant une dyspnée ») ;
- *faire une ponction d'ascite exploratrice avec dosage des protides et examen cytobactériologique*, dans un but diagnostique après élimination par la clinique et l'échographie des diagnostics différentiels (globe vésical par exemple). En cas d'ascite minime ou cloisonnée, la ponction peut être réalisée à l'aide d'un repérage échographique. L'examen du liquide d'ascite est systématique, et comprend : une analyse de son aspect macroscopique, des dosages biochimiques (concentration en protéines et/ou en albumine à comparer à la concentration sérique, amylase, triglycérides), un examen cytologique (numération et formule des éléments figurés de l'ascite, examen direct et culture à partir de 10 ml ensemencés directement dans un flacon d'hémoculture aéro-anaérobie), un examen anatomopathologique à la recherche de cellules tumorales, et d'éventuelles recherches particulières (culture à la recherche de mycobactéries, etc.) ;
- *informer le malade et éventuellement débuter son traitement. Celui-ci repose sur la correction de la rétention hydrosodée et les ponctions évacuatrices auxquelles une expansion volémique peut être associée.*

Les résultats d'une étude prospective multicentrique menée chez 67 patients (12) (dont 61,2 % de stade B et 38,8 de stade C selon la classification de Child-Pugh) remettait en cause l'utilité de la ponction d'ascite exploratrice lorsque le patient ne présentait aucun signe infectieux. La prévalence de l'infection du liquide d'ascite et de l'ascite riche en polynuclaires, chez les malades cirrhotiques sans suspicion d'infection et hospitalisés pour ponction d'ascite évacuatrice ambulatoire, nécessiterait d'être mieux évaluée.

Selon les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8) :

- *une ponction d'ascite exploratrice doit être faite chez tous les malades cirrhotiques avec ascite dès l'admission à l'hôpital (grade A) ;*
- *il est recommandé d'obtenir le consentement éclairé du patient pour une paracentèse diagnostique ou thérapeutique (grade D) ;*
- *l'analyse initiale de l'ascite doit inclure le gradient de l'albumine entre l'ascite et le sérum, de préférence au taux de protides dans l'ascite (grade B) ;*
- *le dosage de l'amylase dans l'ascite doit être réalisé quand il y a une suspicion clinique de pancréatopathie (grade C) ;*
- *l'ascite doit être inoculée dans des flacons d'hémocultures au lit du malade, et examinée par microscopie pour déterminer le taux de polynucléaires (grade B).*

3.1.3 Quelles sont les modalités thérapeutiques ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), l'objectif du traitement d'une première poussée d'ascite est d'obtenir une disparition totale de l'ascite.
Lorsque l'ascite est volumineuse, il est nécessaire de limiter son volume pour un confort acceptable du malade, et de prévenir la survenue de complications (gêne respiratoire, infection du liquide d'ascite, hernie ombilicale, rupture ombilicale et réduction de la mobilité).

Peu de travaux dans la littérature sont consacrés électivement au traitement de la première poussée d'ascite. Peu d'essais contrôlés, randomisés et de bonne qualité (biais liés à la variabilité des critères d'inclusion, biais liés aux définitions des critères d'efficacité et de tolérance) sont disponibles. Les conclusions de la conférence de consensus française de 2003, portant sur les complications de l'hypertension portale (11), s'appuient sur trois recommandations respectivement élaborées par le comité ascite de l'*Italian Association for the Study of the Liver* (13), le groupe de travail suisse « RPC ascite » (14) et l'*International Ascites Club* (15), ainsi que sur trois revues systématiques de la littérature (16-18).

Les modalités thérapeutiques recommandées par la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11) sont reprises dans les sous-chapitres suivants.
Le traitement de la poussée d'ascite repose essentiellement sur la correction de la rétention hydrosodée et sur les ponctions évacuatrices auxquelles une expansion volémique peut être associée.

► Traitement de l'hépatopathie causale

En cas de cirrhose alcoolique, l'abstinence peut permettre d'obtenir la correction de l'insuffisance hépatique et la disparition de l'ascite. De même, en cas d'hépatite alcoolique grave, de cirrhose virale ou de cirrhose auto-immune, des traitements spécifiques favorisent une régression partielle ou totale de l'ascite.

► Traitement de la rétention sodée

La rétention sodée étant la principale anomalie systémique associée à l'accumulation d'ascite, le but du traitement est d'obtenir une balance sodée négative.

a) Méthode physique : le repos au lit

En l'absence de preuve formelle de l'efficacité du repos au lit (qui augmenterait la natriurèse), cette méthode n'est pas recommandée ni dans la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), ni dans les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8).

b) Méthodes diététiques

Régime désodé

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), la restriction sodée modérée recommandée est de 2 à 3 g/j (30 à 50 mmol/j de sodium). Un régime plus restrictif peut être mal suivi, et être responsable d'une restriction alimentaire et d'une dénutrition. La mesure de la natriurèse est utile. Si la natriurèse est supérieure à 30 mmol/24 h sous régime désodé (10 à 22 % des cas), ce dernier peut suffire à corriger l'ascite. La surveillance du poids et de la natriurèse permettent d'évaluer l'observance du régime désodé. En présence d'une ascite non compliquée (absence d'insuffisance rénale ou d'autres complications sévères associées), la réponse est obtenue par le régime désodé seul chez 10 à 15 % des malades.

La valeur pronostique de la natriurèse spontanée est forte. Dans une série de 75 cirrhotiques ayant de l'ascite, la survie à un an est de 70 % quand la natriurèse est supérieure à 10 mEq/j, et de 30 % quand la natriurèse est inférieure à 10 mEq/j (médiane de survie de 28 contre 7 mois) (10). Un régime désodé permet d'obtenir une correction de l'ascite chez 10 à 22 % des patients cirrhotiques.
Les conclusions de la conférence de consensus française de 2003, portant sur les complications de l'hypertension portale (11), s'appuient sur quatre études contrôlées anciennes non unanimes sur l'utilité du régime désodé :

- étude de Reynolds *et al.* (19) : un régime désodé à 20 mM/j (comparé à un régime normal) est associé à une augmentation de l'incidence de l'hyponatrémie et de l'insuffisance rénale ;
- étude de Bernardi *et al.* (20) : les taux de natriurèse spontanée et de réponse aux traitements diurétiques sont identiques avec un régime peu sodé (50 mM/j) ou un régime contrôlé (120 mM/j) ;
- étude de Gauthier *et al.* (21) : disparition de l'ascite plus rapide avec le régime désodé (20mM/j) comparativement à un régime « libre » (51 à 68 mM/j), mais pas de bénéfices en termes de dose de diurétiques, de durée d'hospitalisation, de réponse au traitement, de survie et de coût ;
- étude de Descos *et al.* (22) : pas de bénéfices en termes de dose de diurétiques, de durée d'hospitalisation, de réponse au traitement, de survie et de coût avec le régime désodé.

Les sels de régime sont déconseillés en cas d'utilisation d'antiminéralocorticoïdes, car il existe un risque d'hyperkaliémie.
La mauvaise observance du régime désodé est facilement démontrée par l'absence de perte de poids et la mesure de la natriurèse.

Selon les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8), le régime désodé doit être restreint en n'ajoutant pas plus de 90 mmol/j de sel (5,2 g de sel par jour) (grade B).

Restriction hydrique : son efficacité n'est pas prouvée dans le traitement de l'ascite

c) Traitements diurétiques

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), les diurétiques peuvent être associés d'emblée au régime désodé, en l'absence de contre-indication : insuffisance rénale, hyponatrémie sévère (< 125 mmol/L), encéphalopathie, hypotension.
Les principaux effets secondaires, qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement, sont l'hyperkaliémie (favorisée par la prise concomitante de sels de régime), l'hypokaliémie, l'hyponatrémie, l'insuffisance rénale, la gynécomastie et l'impuissance (pour la spironolactone). Les paramètres d'appréciation de la tolérance sont cliniques (poids, pression artérielle et encéphalopathie) et biologiques (urée, créatininémie, ionogramme sanguin).
Le but du traitement diurétique est d'augmenter la natriurèse en provoquant une contraction modérée du volume plasmatique. Si celle-ci est trop importante, elle engendre une majoration de l'hypotension artérielle, une augmentation de l'activité des systèmes tendant à conserver le sel et l'eau, une vasoconstriction rénale et à terme une insuffisance rénale.
Il existe un risque élevé d'insuffisance rénale fonctionnelle secondaire à la contraction volémique si la perte de poids est plus rapide.
Un traitement diurétique doit être prescrit chez des cirrhotiques hémodynamiquement stables (absence d'hypotension artérielle sévère), en l'absence de contre-indications : encéphalopathie hépatique, insuffisance rénale, infection, hyponatrémie sévère (< 125 mmol/l) et hyperkaliémie. La posologie des diurétiques peut être diminuée avant la disparition complète de l'ascite.

Les complications et effets secondaires du traitement diurétique peuvent être non négligeables, notamment en raison de la contraction volémique induite (pouvant être responsable d'une activation du système rénine-angiotensine et du système sympathique) :

- risque d'insuffisance rénale significatif chez environ 20 % des malades traités, moins souvent en cas de syndrome œdémateux, habituellement réversible à l'arrêt des diurétiques ;
- hyponatrémie fréquente secondaire à l'augmentation d'hormone antidiurétique induite par la contraction volémique ;
- encéphalopathie hépatique, complication la plus grave, pouvant toucher jusqu'à 25 % des cirrhotiques traités pour ascite abondante (hypothèse : augmentation de la production d'ammoniaque et diminution de sa clairance rénale par la contraction volémique) (18). L'encéphalopathie est habituellement associée à une hyponatrémie et/ou à une insuffisance rénale. Il est cependant nécessaire de toujours rechercher une autre étiologie à l'encéphalopathie hépatique (hémorragie digestive, infection, etc.) avant de l'attribuer au traitement diurétique.

En l'absence d'essai contrôlé contre placebo mené sur une durée suffisante, il n'y a pas de surmortalité mise en évidence suite à ces effets secondaires potentiellement létaux.

Les recommandations anglaises de 2006, portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8), préconisent que si la natrémie est :

- entre 126-135 mmol/l et la créatininémie normale, le traitement diurétique peut être poursuivi en surveillant le ionogramme, et la restriction liquidienne n'est pas utile (grade D) ;
- entre 121-125 mmol/l et la créatininémie normale, l'avis des auteurs est d'arrêter le traitement diurétique ou d'adopter une démarche plus prudente (grade D) ;
- entre 121-125 mmol/l et la créatininémie élevée (> 150 µmol/l ou 120 µmol/l ou qu'elle augmente), le traitement diurétique doit être arrêté, et une expansion volémique prescrite (grade D) ;
- inférieure à 120 mmol/l, le traitement diurétique doit être stoppé ; la prise en charge de ces patients est difficile et controversée ; les auteurs pensent que la plupart des malades doivent avoir une expansion volémique avec des colloïdes (haemaccel, gelofusine, voluven) ou des solutions salines ; cependant, il faut éviter de corriger la natrémie de plus de 12 mmol/l par jour (grade D).

Les recommandations américaines (AASLD) de 2004 sur la prise en charge des ascites (9) ne préconisent pas de restriction liquidienne jusqu'à une natrémie de 120-125 mmol/l (grade III).

Antiminéralocorticoïdes

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le diurétique de première intention est la spironolactone. La dose initiale recommandée est de 75 mg/jour. Elle peut être augmentée jusqu'à 300 mg/jour en fonction de la réponse, mesurée par la perte de poids. Celle-ci ne doit pas dépasser 500 g/jour en l'absence d'œdèmes et 1 kg/jour en présence d'œdèmes. Au-delà, il existe un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle. Il semble souhaitable de réduire la posologie avant la disparition complète de l'ascite. En présence d'une ascite non compliquée, l'adjonction de spironolactone est efficace chez 70 à 80 % des patients cirrhotiques.

L'efficacité de la spironolactone a été régulièrement mise en évidence dans plusieurs études de cohorte. Elle induit une augmentation de la natriurèse (effet antihyperaldostéronique) en diminuant la réabsorption du sodium délivré au tube distal. Son efficacité est supérieure à celle des diurétiques de l'anse : ceci est démontré dans une étude contrôlée randomisée ancienne (23), incluant 40 patients cirrhotiques ascitiques traités soit par spironolactone (150 à 300 mg/j), soit par furosémide (80 à 160 mg/j) : une régression de l'ascite a été observée

chez 18 des 19 malades sous spironolactone, contre 11 sur 21 patients traités par furosémide (9 des 11 échecs du furosémide ont été traités avec succès par spironolactone).
Caractéristiques de la spironolactone : forte absorption intestinale majorée par la présence d'aliments ; demi-vie prolongée ; délai d'action de 48 heures après le début du traitement.
La dose initiale recommandée est de 75 mg/j pouvant être augmentée jusqu'a 300 mg/j en fonction de la réponse mesurée par la perte de poids. Au-delà de 400 mg/j, on observe une augmentation des effets secondaires sans augmentation de l'efficacité. Le rythme idéal de la perte de poids n'est pas déterminé. L'ajustement de la posologie du traitement diurétique s'appuit essentiellement sur le rapport de la conférence de consensus de l'*International Ascites Club* (15), et la revue de la littérature d'Arroyo et Colmenero (18).
Il existe d'autres effets potentiels de la spironolactone non liés à l'action tubulaire rénale : diminution de la pression portale (24) ; effet antifibrosant (25) ; augmentation de la force musculaire en accroissant le contenu musculaire en magnésium (26).
Les principaux effets secondaires de la spironolactone sont réversibles à son arrêt : gynécomastie, impuissance, hyperkaliémie (rare en l'absence d'insuffisance rénale, ou d'utilisation de potassium notamment avec les sels de régime), acidose hyperchlorémique, dysgeusie, troubles digestifs, nausées, éruptions cutanées, et exceptionnellement agranulocytose et hépatotoxicité. Le risque et la sévérité de la gynécomastie sont probablement moindre en utilisant le ca-énoate potassique (Soludactone®), mais ce médicament n'est disponible que sous forme injectable en France. On note une proportion du cancer du sein anormalement élevé chez des hommes recevant de la spironolactone.

Les recommandations anglaises de 2006, portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8), préconisent l'utilisation de la spironolactone en première intention, à la dose initiale de 100 mg/jour jusqu'à une dose de 400 mg/jour (grade A).

Diurétiques de l'anse

Selon les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8) si le traitement par la spironolactone échoue, le furosémide peut être ajouté jusqu'à une posologie de 160 mg/j, en surveillant rigoureusement l'examen clinique et les examens biologiques (grade A).

Selon les recommandations américaines (AASLD) de 2004 sur la prise en charge des ascites (9), le traitement de première ligne des patients atteints de cirrhose avec ascite associe une restriction sodée (88 mmol/jour, soit 2 g/jour) à des diurétiques (spironolactone orale et furosémide) (grade I). Une paracentèse initiale doit être réalisée chez des patients avec ascite tendue ; la restriction sodée et les diurétiques doivent alors être initiés (grade II-3).

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), en l'absence de réponse à l'augmentation des doses de spironolactone, le furosémide doit être associé à la dose initiale de 40 à 80 mg/jour, dose qui peut être progressivement augmentée sans dépasser 120 mg/jour. Au-delà de ces posologies, l'augmentation des doses de diurétiques apporte peu de bénéfice, mais est fréquemment associée à l'apparition d'effets secondaires, en particulier d'une insuffisance rénale fonctionnelle.
Les antiminéralocorticoïdes employés à dose maximale sont inefficaces chez 10 à 25 % des malades traités. Chez ces patients cirrhotiques, on observe une forte hyperaldostéronémie, et une augmentation de l'activité rénine plasmatique et de la norépinéphrine plasmatique (27). L'intérêt d'associer des diurétiques de l'anse et notamment le furosémide, selon une démarche progressive, est démontré dans 2 études (20,28). La dose initiale de 40 à 80 mg/j peut être augmentée tous les 2 à 7 jours jusqu'à 120 mg/j en fonction de la tolérance. Le délai et la durée d'action du furosémide sont plus brefs que la spironolactone avec un risque d'hypovolémie efficace plus important. Au-delà de 120 mg/j, on obtient peu de bénéfice de

l'augmentation des posologies de diurétiques, mais le risque d'effets secondaires est plus fréquent, en particulier d'insuffisance rénale fonctionnelle.
Les principaux effets indésirables du furosémide sont : la déplétion potassique, l'hypokaliémie, l'alcalose métabolique (rare en cas d'association avec la spironolactone), l'hyponatrémie et l'augmentation de la production d'ammoniaque par les cellules tubulaires rénales. Il existe un risque plus élevé de développer une insuffisance rénale, une hyponatrémie et une encéphalopathie hépatique en associant furosémide et spironolactone.
Une étude contrôlée randomisée menée chez 100 malades ayant une ascite modérée (1re poussée dans 50 %), compliquant essentiellement une cirrhose alcoolique sans insuffisance rénale ni autre complication, a comparé l'efficacité et la tolérance de la spironolactone seule à l'association spironolactone-furosémide à doses progressivement croissantes en fonction de la réponse (29) : la disparition de l'ascite est identique dans les 2 groupes (94 % contre 98 %) ; le délai de disparition de l'ascite est identique dans les 2 groupes (médiane 10,3 contre 9,8 jours) ; les effets indésirables sont comparables, mais il a été nécessaire de diminuer la dose pour effet excessif (perte de poids supérieure à 500 g/j ou à 1 kg/j en cas d'œdèmes) plus fréquemment avec le traitement combiné qu'avec la spironolactone seule (68 % contre 34 %).

Expansion volémique associée aux diurétiques

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11) : associer une expansion volémique par perfusion d'albumine au traitement diurétique n'est pas recommandé en dehors d'études cliniques.
L'efficacité d'une expansion volémique systématique (albumine par intraveineuse (IV)) associée au traitement diurétique a été évaluée dans un essai contrôlé randomisé (30). Cette association peut être utile chez les patients cirrhotiques ne répondant pas à l'association de doses moyennes d'antiminéralocorticoïdes et du premier palier de furosémide, mais elle n'induit pas de réduction de la mortalité et ne semble pas coût-efficace au long cours.
Une étude randomisée a comparé 21 patients recevant des paracentèses de gros volume (plus de 4 litres prélevés en une fois) à 21 patients traités par diurétiques avec de l'albumine administrée par IV : la mortalité est identique dans ces 2 groupes, bien que le taux de complications soit supérieur dans le groupe recevant les paracentèses (31).

► Ponctions évacuatrices

Selon les recommandations américaines (AASLD) de 2004 sur la prise en charge des ascites (9), les patients sensibles aux diurétiques doivent être préférentiellement traités par restriction sodée et diurétiques oraux plutôt que par paracentèses répétées (grade III).

Selon les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8) et les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), les indications de la ponction d'ascite évacuatrice sont : l'ascite tendue (abondante, responsable d'une gêne fonctionnelle) et la résistance à l'association d'un régime désodé et de diurétiques (ascite réfractaire) (grade A). Il n'y a pas de contre-indication à l'évacuation complète de l'ascite en une séance. Cependant, au-delà de deux litres d'ascite retirés apparaît un risque de dysfonction circulatoire (hypotension, hypovolémie efficace et activation des systèmes antinatriurétiques favorisant la reconstitution de la rétention hydrosodée). A priori*, l'intensité de cette dysfonction circulatoire est plus faible en cas d'évacuation lente qu'en cas d'évacuation rapide.*
Depuis 1985, les travaux d'une équipe de Barcelone ont démontré l'intérêt de la ponction d'ascite dans la prise en charge thérapeutique des patients ascitiques (32). Dans cette étude, 72 cirrhotiques ayant une ascite tendue sans les contre-indications habituelles (insuffisance rénale par exemple même si 15 d'entre eux avec une créatininémie entre 14 et 26 mg/l) ont été tirés au sort pour avoir soit une ponction d'ascite quotidienne de 4 à 6 litres

associée à une perfusion de 40 g d'albumine jusqu'à disparition de l'ascite, soit de la spironolactone (200 à 400 mg/j) et du furosémide (40 à 200 mg/j). La disparition de l'ascite est observée chez tous les malades ponctionnés sans effet secondaire et chez 82 % des malades sous diurétiques (28/34) avec des effets secondaires (augmentation significative de la créatininémie et de l'azotémie, baisse significative de la natrémie). Les complications sévères sont plus fréquentes dans le groupe sous diurétiques, avec une durée d'hospitalisation plus longue.
Ces résultats ont été confirmés par la même équipe sur 117 malades (33), par le travail de Hagège *et al.* chez 53 malades (34) et par celui de Solà *et al.* chez 80 malades (dextran 40 à la place de l'albumine pour l'expansion volémique) (35). Les complications sont plus fréquentes dans les groupes traités par diurétiques (insuffisance rénale, hyponatrémie et encéphalopathie dans environ 30 % des cas contre 3-10 % chez les malades traités par ponction). Cependant, l'absence d'expansion volémique dans le bras diurétique peut constituer un biais dans ces 3 études. Dans l'étude de Salerno *et al.* (36) menée chez 41 patients cirrhotiques moins graves que dans les travaux de Ginés *et al.* (33) et de Solà *et al.* (35), il n'y avait pas de différence quant à l'efficacité observée (diurétiques *versus* ponctions) et quant à la fréquence des complications graves. Dans ces 4 essais, le taux d'échec du traitement par ponction est quasi nul (ascite cloisonnée), et les complications (fuite d'ascite) varient de 0 à 6 %.

Intérêt d'une expansion volémique et choix du soluté de remplissage

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), la dysfonction circulatoire peut être prévenue par une expansion volémique. La nature du soluté de remplissage dépend du volume d'ascite évacué :

- *en dessous de deux litres, pas de compensation ;*
- *entre deux et cinq litres, l'expansion volémique peut être proposée, mais pas d'effet sur la survie démontré, et les différents solutés de remplissage semblent équivalents à l'albumine ;*
- *au-delà de cinq litres, l'albumine humaine à 20 % est recommandée (14 g pour 2 litres d'ascite retirés). Les hydroxyéthylamidons ne doivent pas être utilisés en raison des risques d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité.*

Selon les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8), seules les paracentèses inférieures à 5 litres des ascites non compliquées nécessitent une expansion volémique avec des solutés d'expansion plasmatique synthétique (haemaccel, gelofusine, voluven), et n'ont pas besoin d'expansion plasmatique avec de l'albumine (grade B). Pour des paracentèses supérieures à 5 litres (réalisée en une seule fois), l'expansion volémique réalisée une fois que la paracentèse est terminée nécessite 8 g d'albumine par litre d'ascite retiré (environ 20 % d'albumine) (grade A).

Dans un essai contrôlé et randomisé portant sur 105 malades (37), l'absence de perfusion d'albumine lors de la ponction d'ascite est associée à une prévalence élevée de détérioration de l'hémodynamique systémique et de la fonction rénale, à une forte augmentation quasi constante de l'activité rénine plasmatique et à une diminution de la survie. Une hypotension sévère est observée chez 25 % des malades quand l'évacuation de l'ascite est rapide sans expansion volémique. L'efficacité de l'hypovolémie est maximale 6 jours après la ponction, et peut persister plusieurs mois, d'autant plus si un grand volume d'ascite est retiré (37,38).
Un essai prospectif non contrôlé, conduit par une équipe de Barcelone (39) a démontré l'efficacité de l'évacuation de l'ascite associée à une perfusion de 6-8 g d'albumine par litre d'ascite retiré, en une séance chez 37 malades sur 38 (10,7 litres en moyenne en 1 à 2 heures, aspiration continue). Le taux de complications (5/38) était comparable à celui des ponctions itératives, mais sans altération de l'hémodynamique systémique ni de la fonction rénale.

Un autre essai contrôlé randomisé conduit par une équipe de Barcelone (38), mené chez 289 malades utilisant d'autres solutions de remplissage (polygéline, dextran 70), a mis en évidence une moins bonne prévention de l'hypovolémie efficace postponction quand le volume d'ascite retiré était supérieur à 5 litres (fréquence respective de dysfonction circulatoire de 38 % et de 34 %), mais pas de différence quant au délai de récidive de l'ascite et de la survie (même si en analyse multivariée, existence d'une dysfonction circulatoire : facteur indépendant de survenue d'une récidive ascitique rapide et d'une diminution de la survie).
Six études contrôlées randomisées ont comparé l'albumine à d'autres solutés de remplissage (dextran 70, dextran 40, polygéline, hydroxyéthylamidon et sérum salé hypertonique) (38,40-44). La dysfonction circulatoire postparacentèse est moins fréquente dans 3 études (38,40,44) et seulement en cas de ponction abondante supérieure à 5 litres (38,40) ou à 6 litres (44). Il n'y a pas de différence significative de mortalité ou de morbidité hospitalière, de récidive de l'ascite ou de survie dans ces 6 études.
L'essai contrôlé randomisé de Solà *et al.* (35), comparant un traitement par paracentèse et expansion avec du dextran 40 avec un traitement diurétique, montre que l'expansion permet de prévenir l'augmentation de la créatininémie et de l'azotémie, et la diminution de la natrémie, mais qu'une augmentation de l'activité rénine plasmatique est observée chez deux tiers des malades traités par paracentèse. Les dextrans sont peu employés en raison de leurs risques (accidents d'hypersensibilité, insuffisance rénale, troubles de l'hémostase).
Il existe un risque de choc anaphylactique avec les gélatines, non utilisées en France en raison du risque théorique de transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine.
L'utilisation d'hydroxyéthylamidons (remplissage intermédiaire entre polygéline et dextran 70 d'une part et albumine d'autre part) induit des risques de troubles de l'hémostase primaire, et surtout des risques de néphrotoxicité et d'hépatotoxicité, principalement à fortes doses (45).
L'efficacité du recours à de l'albumine a été confirmé dans 2 essais randomisés. L'étude de Moreau *et al.* (46) a comparé des patients ayant reçu une expansion volémique d'albumine humaine à 20 % (n = 30) à des patients ayant reçu une expansion volémique de colloïdes synthétiques (polygeline) (n = 38) : le nombre total de complications (fréquence ajustée sur 100 jours, la période de suivi étant trop courte pour le groupe avec albumine) était respectivement de 4,33 ± 5,01 et 9,61 ± 12,1. La médiane des coûts ajustée sur 30 jours était significativement plus faible dans le groupe avec albumine (1 915 euros *versus* 4 612, p = 0,004). Dans l'essai randomisé contrôlé de Romanelli *et al.* (47), mené chez des patients préalablement sous régime sodé et sous traitements diurétiques, l'administration d'albumine après un premier épisode d'ascite diminue le risque de récidive (51 % *versus* 94 % ; p < 0,0001) des patients ayant reçu de l'albumine par voie intraveineuse comparativement à ceux ayant maintenu le traitement diurétique seul, et améliore la survie (respectivement de 69 % et 62 % à 48 et 60 mois, *versus* 68 et 29 %, alors que le groupe ayant reçu l'albumine comportait plus de patients de Child-Pugh C).

Complications de la ponction d'ascite

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), il existe un risque très faible d'infection secondaire à la ponction d'ascite (inférieur à 1 %). Les troubles de la coagulation ne sont pas une contre-indication.
L'infection polymicrobienne, suite à une ponction intestinale accidentelle peut se compliquer d'une péritonite une fois sur 10 (48). En cas de fuite d'ascite persistante, une contamination de l'ascite par l'effraction cutanée liée à la ponction est possible, mais rare. En cas de fuite au point de ponction, une suture est recommandée, associée à un décubitus controlatéral prolongé (selon le rapport de la conférence de consensus de l'*International Ascites Club* (15)). Les précautions d'hygiènes universelles élémentaires (lavage des mains, gants stériles, désinfection cutanée large) sont essentielles. Il n'est pas nécessaire de corriger les anomalies modérées de l'hémostase, mais une attention particulière doit être portée en cas de thrombopénie sévère.

Le risque hémorragique rapporté est faible (hématome pariétal, hémopéritoine), lié à une blessure d'une veine collatérale ou de l'artère épigastrique (étude de cas) (49).
Selon une étude monocentrique, les cas d'hémorragie sévère survenus entre 1994 et 2004 (9 cas pour 4 729 paracentèses pratiquées soit 0,2 %) concernent des malades présentant une atteinte hépatique grave et une atteinte rénale préexistante (50).

3.1.4 Recommandations de la HAS sur la conduite à tenir devant une ascite (2007)

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[1], 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.

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 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 :

[1] 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 %.

- **gêne fonctionnelle de l'ascite (dyspnée) (grade A) ;**
- **résistance ou 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 soustrait, car elle améliore la survie (grade A) ;

entre 3 et 5 litres d'ascite soustrait, 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 récidive 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 récidive 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 récidive 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 ?

3.2.1 Qu'est-ce qu'une ascite réfractaire ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), on parle d'ascite réfractaire lorsque l'ascite ne peut être éliminée ou récidive rapidement malgré le traitement médical. On rencontre deux sous-types :

- *l'ascite résistante aux diurétiques, où l'association restriction hydrosodée et diurétiques est inefficace ;*
- *l'ascite intraitable où l'utilisation de diurétiques est efficace, mais induit des complications sévères qui contre-indiquent leur utilisation.*

Dans la majorité des cas, l'ascite est facilement contrôlée par un régime pauvre en sodium et l'utilisation de diurétiques. Chez 10 % des malades ascitiques, il est impossible de contrôler l'ascite, soit à cause de l'inefficacité du traitement, soit à cause de l'impossibilité d'utiliser les traitements nécessaires en raison des effets secondaires induits. Elle témoigne d'une

insuffisance hépatocellulaire sévère, avec une survie à 1 an de l'ordre de 40 à 60 % et de 20 à 40 % à 2 ans (51).
Dans une étude portant sur 29 malades, le caractère réfractaire de l'ascite serait prévisible si la natriurèse devenait inférieure à 50 mmoles dans les 8 heures suivant une injection intraveineuse unique de 80 mg de furosémide (52).

3.2.2 Quelles sont les modalités thérapeutiques ?

► Transplantation hépatique

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le seul traitement curatif de l'ascite réfractaire est la transplantation hépatique.
Il s'agit du traitement idéal pour les patients cirrhotiques avec ascite réfractaire, avec un taux de survie de 70 à 80 % à 5 ans. Cependant, l'accès à la transplantation hépatique n'est possible que pour une minorité de malades en raison des nombreuses contre-indications (âge, maladies associées, éthylisme actif, etc.). D'autre part, la pénurie de greffon impose un délai d'attente de plus en plus long, ce qui implique de proposer un traitement palliatif pendant la période d'attente.
Selon les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8) et les recommandations américaines (AASLD) de 2004 sur la prise en charge des ascites (9), une transplantation hépatique doit être discutée chez les malades ayant une ascite (respectivement grade B et II-3).

► Ponctions d'ascite évacuatrices

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11) et les recommandations américaines (AASLD) de 2004 sur la prise en charge des ascites (9), les ponctions itératives de grands volumes avec expansion volémique par de l'albumine constituent la méthode la plus simple (grade II-3). Elles sont recommandées en première intention.
Il s'agit de la méthode palliative de référence du traitement de l'ascite réfractaire. Les ponctions d'ascite sont répétées en général toutes les deux semaines en milieu hospitalier, pendant plusieurs heures à chaque traitement. Son efficacité est d'une durée limitée sur la dyspnée et sur la distension abdominale. Pour ces raisons, il est nécessaire d'avoir recours à des traitements plus définitifs tels que la dérivation péritonéo-jugulaire, l'anastomose portocave chirurgicale ou non chirurgicale.

► Dérivation péritonéo-jugulaire (valve de Le Veen)

Selon les recommandations américaines (AASLD) de 2004 sur la prise en charge des ascites (9), les dérivations péritonéo-jugulaires doivent être considérées chez les patients avec ascite réfractaire, et qui ne sont pas soumis à des paracentèses ou candidats au Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) ou à la transplantation (grade I).

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), cette méthode consiste à évacuer de l'ascite dans la circulation sanguine à l'aide d'une tubulure sous-cutanée munie d'une valve antireflux, faisant communiquer la cavité péritonéale et la veine jugulaire interne. Son efficacité (contrôle de l'ascite, fréquence des réhospitalisations et survie) est identique à celle de ponctions répétées, mais ses complications fréquentes (coagulopathie, obstruction du shunt ou thrombose veineuse, infections, péritonites encapsulantes) en ont limité les indications, en particulier chez les malades candidats à une transplantation hépatique.
Quatre études contrôlées abordent ce traitement, dont 3 concluent à l'absence de supériorité par rapport aux ponctions d'ascite évacuatrices en termes de survie et de durée des hospitalisations successives (53-56). Malgré les améliorations techniques (pièce de titanium sur la partie péritonéale de la tubulure, vidange de l'ascite en peropératoire), l'efficacité de la dérivation péritonéo-jugulaire reste identique à la pratique de ponctions répétées (57).

► Anastomose portocave chirurgicale

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), cette méthode est très efficace sur l'ascite, mais n'est pas recommandée en raison de taux de mortalité et de complications postopératoires prohibitifs.

Cette approche est logique, car elle corrige l'hypertension portale, un des facteurs responsables de l'apparition de l'ascite. La preuve de son efficacité repose sur des études très anciennes. La morbidité et la mortalité importantes (58) sont liées en grande partie à la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire dans cette population de malades.

Il n'existe pas d'études comparatives entre le recours à l'anastomose portocave et aux ponctions d'ascites itératives.

► Anastomose portocave intrahépatique transjugulaire (TIPS)

Selon les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8), le TIPS peut être utilisé dans le traitement de l'ascite réfractaire nécessitant de fréquentes ponctions itératives ou lors d'une présence d'hydrothorax hépatique (cf. chapitre « Conduite à tenir devant une dyspnée »), après une appréciation du rapport bénéfice/risque (grade B).

L'AASLD a publié en 2005 (59) des recommandations sur le rôle du TIPS dans la prise en charge de l'hypertension portale et de ses complications. Dans l'ascite réfractaire du cirrhotique, bien que le TIPS puisse diminuer le recours à des ponctions d'ascite itératives de grand volume, son utilisation est recommandée seulement chez les patients qui sont intolérants aux paracentèses itératives de grand volume (Grade I).

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le TIPS constitue un équivalent hémodynamique de l'anastomose chirurgicale latérolatérale. Il est contre-indiqué en cas de thrombose porte, d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle pulmonaire et d'encéphalopathie hépatique. Sa présence ne complique pas la réalisation d'une transplantation hépatique ultérieure. Il contrôle mieux l'ascite que les ponctions itératives (51 vs 17 %), mais sans améliorer la survie. Il peut aggraver l'insuffisance hépatique et favoriser la survenue d'une encéphalopathie, en particulier chez les malades de score Child-Pugh C. La fréquence de l'obstruction progressive observée avec les premières prothèses (60 %) a diminué (20 %) avec l'utilisation récente de prothèses couvertes (polytétrafluoroéthylène). Sa prévention par les antiagrégants ou les anticoagulants n'a pas d'efficacité démontrée.

Cette technique est disponible dans une grande majorité de centres. Le taux de complications périopératoires est très faible en raison du caractère non vulnérant de la procédure. Les contre-indications au TIPS sont : la thrombose portale, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'encéphalopathie hépatique.

Le déroulement de la technique se fait en plusieurs étapes : cathétérisme sus-hépatique par voie jugulaire, ponction d'une branche porte intrahépatique, dilatation du trajet intrahépatique et mise en place d'une prothèse métallique maintenant perméable à la communication entre la veine porte et la veine sus-hépatique (équivalent hémodynamique de l'anastomose portocave chirurgicale latérolatérale).

Les premières séries concernant le recours au TIPS (60-66) portent sur la mise au point de la technique, la caractérisation de ses effets (hémodynamiques et sur la fonction hépatique) et l'évaluation de son efficacité sur le contrôle de l'ascite. Dans plusieurs de ces études, une sous-population de malades, ayant une meilleure chance de réponse, est définie par l'évaluation de différents paramètres. Les facteurs pronostiques les plus utiles sont l'âge, le degré d'insuffisance hépatique et les perturbations de la fonction rénale.

Plus récemment, 4 études ont comparé l'efficacité et les complications du TIPS à celles des ponctions évacuatrices (67-70). Leurs résultats sont résumés dans le *tableau 3*.

Les résultats discordants s'expliquent par des différences de définition de l'ascite réfractaire, des critères d'exclusion variables, l'administration systématique ou non de perfusions d'albumine dans le groupe ponction d'ascite, le nombre de malades transplantés au cours des études et le pourcentage de malades alcooliques inclus. Le contrôle de l'ascite réfractaire est obtenu dans 70 à 80 % des cas après la mise en place d'un TIPS. Cependant, la prescription de diurétiques est nécessaire chez la plupart des malades porteurs d'un TIPS.
Un bénéfice du TIPS sur la survie (sans transplantation) est observé dans l'étude de Rössle *et al.* (68), mais pas dans les études de Sanyal *et al.* et de Ginès *et al.* (69,70). Dans l'étude de Lebrec *et al.* (67), la mortalité est plus importante en présence d'insuffisance hépatocellulaire sévère (score de Child-Pugh C). Dans l'étude de Ginès *et al.* (70), la qualité de vie et le coût sont similaires quel que soit le traitement utilisé.
Une étude de Salerno *et al.* (71) a montré une efficacité du traitement par TIPS sur l'ascite par rapport aux ponctions itératives, mais avec une survie identique et une augmentation de la fréquence de l'encéphalopathie hépatique sévère (30 à 40 %), notamment chez les malades de score Child-Pugh C.

Un risque fréquent de sténose progressive du TIPS peut apparaître par hyperplasie pseudo-intimale (50 à 70 % des cas lors de la première année) ; celle-ci est traitée parfois à plusieurs reprises par dilatation ou mise en place d'une nouvelle prothèse. Cette complication peut être prévenue partiellement par l'utilisation de prothèses couvertes de polytétrafluoroéthylène. Des études pilotes, concernant l'utilisation de ce type de prothèse montrent une incidence de la sténose du TIPS de 10 à 20 % la première année (72,73). Il n'y a pas de prévention démontrée par les antiagrégants ou les anticoagulants.
Les autres complications liées à la pose d'un TIPS sont : une aggravation progressive de l'insuffisance hépatique dans 5 à 10 % des cas, et une encéphalopathie hépatique dans 30 à 40 % des cas. Il faut noter que l'incidence de l'encéphalopathie hépatique est identique dans les groupes traités avec TIPS ou ponction d'ascite, mais l'encéphalopathie ne s'avère récidivante et invalidante qu'après la mise en place d'un TIPS (67-70).

Une revue de la littérature (74) et trois méta-analyses (75-77) reprenant les données publiées des 4 études randomisées précédentes sont concordantes avec les résultats de la méta-analyse issue de la *Cochrane Collaboration* (78). Celle-ci inclut en plus les données de l'essai contrôlé randomisé de Salerno *et al.* (71), comparant le TIPS et les ponctions répétées avec albumine dans le traitement de l'ascite réfractaire (N = 330 patients), et montre les points suivants : la mortalité à 30 jours (OR : 1,00, 95 % IC : 0,1 – 10,06, p = 1) et à 24 mois (OR : 1,29, 95 % IC : 0,65 – 2,56, p = 0,5) n'est pas significativement différente entre TIPS et ponctions d'ascite ; le TIPS diminue significativement la réapparition de l'ascite à 3 mois (OR : 0,07, 95 % IC : 0,03 – 0,18, p < 0,01) et à 12 mois (OR : 0,14, 95 % IC : 0,06 – 0,28, p < 0,01) ; une encéphalopathie hépatique apparait significativement plus souvent dans le groupe TIPS (OR : 2,24, 95 % IC : 1,39 – 3,6, p < 0,01), mais l'hémorragie digestive, l'infection et la dysfonction rénale aiguë ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes. Cette méta-analyse (78) soutient donc que le TIPS est plus efficace pour éliminer l'ascite que les paracentèses, sans différence significative en ce qui concerne la mortalité, l'hémorragie digestive, l'infection et la dysfonction rénale aiguë. Cependant, les patients ayant un TIPS développent significativement plus souvent une encéphalopathie hépatique.

Les résultats d'une cohorte rétrospective-prospective, étudiant la survie à long terme chez des patients ayant présenté une ascite réfractaire (n = 62) *versus* un épisode d'hémorragie digestive (n = 101) (79) montrent que : la survie à 30 jours est similaire dans ces 2 groupes, mais à long terme (544 jours de suivi en moyenne), elle est d'un an supérieure dans le groupe de patients ayant présenté un épisode d'hémorragie digestive (43 *vs* 67 % respectivement, p < 0,001).
L'analyse multivariée d'Harrod-Kim *et al.* (80) (réalisée à partir d'une cohorte rétrospective de 99 patients atteints d'ascite réfractaire) suggère qu'un score Child-Pugh C, un score

MELD supérieur à 25, et un gradient portosystémique diminué (inférieur à 8mmHg) après la pose d'un TIPS sont prédictifs d'une augmentation du risque de mortalité chez ces patients (augmenté respectivement d'un facteur de 3,7, de 5,4 et de 3,1).

Tableau 3. Études randomisées comparant les ponctions évacuatrices et le TIPS dans le traitement de l'ascite réfractaire chez le patient cirrhotique

Études	N de malades		Score de Pugh		Créatinine (µmol/L)		Contrôle de l'ascite (%)		Survie (2 ans ; %)		Encéphalopathie (%) Modérée		Encéphalopathie (%) Sévère		Sténose du TIPS (N de malades)
	TIPS	Ponction	TIPS	Ponction	TIPS	Ponction	TIPS	Ponction	TIPS	Ponction	TIPS	Ponction	TIPS	Ponction	
Lebrec *et al.*, 1996 (67)	13	12	9,3	9,2	88	85	69	0	29	12	7	0	15	0	ND
Rössle *et al.*, 2000 (68)	29	31	9,1	8,7	112	127	89	52	58	31	34	39	4	6°	ND
Sanyal *et al.*, 2003 (69)	52	57	9,2	9,3	95	86	58	16	Identique		13	5	29	17	ND
Ginès *et al.*, 2002 (70)	35	35	9,3	9,2	123	123	51	17	26	30	51	40	60	39	13/35

N : nombre ; ° : ces malades ont eu un TIPS après échec des ponctions d'ascite ; ND : non disponible.

► **Autres traitements médicamenteux**

L'efficacité de ces traitements dans l'ascite réfractaire n'a pas encore été démontré. Ils consistent :

- soit à corriger la vasoconstriction corticale rénale en utilisant des molécules vasoactives (adrénaline ou inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline) (81) ;
- soit à bloquer l'action de l'hormone antidiurétique, au niveau périphérique ou au niveau central, pour corriger l'hyponatrémie (82).

Une étude pilote (83) a montré que les ponctions répétées (10 patients) sont plus efficaces dans le traitement à court terme de l'ascite réfractaire, mais que l'association clonidine (0,075 mg, 2 fois/jour) et spironolactone (200 à 400 mg/jour) (10 patients) pourrait permettre un meilleur contrôle à long terme : la durée de la première hospitalisation étant respectivement de 10 ± 2,8 jours dans le groupe soumis aux ponctions répétées *versus* 20 ± 1,5 jours dans le groupe traité par clonidine et spironolactone, alors que le nombre de réhospitalisation (sur une moyenne de 333 jours) était respectivement de 3 *versus* 37 ($p < 0,01$).

3.2.3 Quel algorithme de traitement proposer ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), la transplantation hépatique est le traitement de l'ascite réfractaire. En attente de transplantation, le TIPS doit être préféré aux ponctions évacuatrices si la durée d'attente prévisible est supérieure à 6 mois. Si le TIPS est contre-indiqué ou si le délai d'attente prévisible est court, les ponctions avec expansion volémique sont recommandées. Chez les malades non candidats à la transplantation, le choix d'une des trois thérapeutiques suivantes : ponctions itératives, TIPS, dérivation péritonéojugulaire, dépend de l'état général et nutritionnel, de la fonction hépatique et de la perméabilité du système porte.

En attente d'une transplantation, un TIPS permet d'améliorer l'état nutritionnel du malade (84), et vise à éviter les complications de l'hypertension portale. En cas de survenue d'une encéphalopathie hépatique invalidante, il est possible de diminuer le calibre du TIPS ou de l'obstruer. Les facteurs pronostiques favorables à la pose d'un TIPS sont : un âge inférieur à 65-70 ans, des fonctions hépatiques et rénales correctes (un score de Child-Pugh supérieur à 10 ou une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min, conduit à une évolution défavorable) (66).

3.2.4 Recommandations de la HAS sur le traitement d'une ascite réfractaire (2007)

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 envisageable (85), le traitement conseillé consiste à :

- **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 complications infectieuses sont les principales causes de mortalité des patients cirrhotiques. L'infection du liquide d'ascite (ILA) survient chez 8 à 30 % des malades hospitalisés avec ascite. Elle est l'une des principales causes de mortalité chez le malade cirrhotique. Cette mortalité a diminué grâce à un diagnostic plus précoce et aux progrès des traitements préventifs et curatifs.
Les autres 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 (cf chapitre « Prévention des infections bactériennes dans l'argumentaire Surveillance des patients atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications », réalisé en parallèle par la HAS).

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

Les données citées dans ce chapitre sont issues de la revue systématique de la littérature fournie par un texte d'expert (86), rédigé dans le cadre de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7).
Les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8) (comportant peu de publications récentes) sont également rapportées.
Les revues systématiques de la littérature, dont celles de Grange (87) et de Ghassemi et Garcia-Tsao (88), et les essais cliniques identifiés depuis 2003 présentés ci-après, n'ont pas remis en cause les conclusions majeures de la conférence de consensus française sur ce thème, qui ont été reprises, voire nuancées.
Les recommandations américaines de l'AASLD sur ce thème datant de 2004 (actualisant celles de 1998) seront également ponctuellement rapportées (9).
L'analyse de la littérature économique a permis d'identifier deux publications de 2003 (89) et 2006 (90) concernant le traitement de l'ILA (cf. *§ 1.9*).

Les caractéristiques méthodologiques des recommandations citées dans ce document sont présentées en *annexe 1*.

4.1.1 Quelle est la pathogénie ?

L'ILA ou péritonite bactérienne spontanée est définie par l'infection spontanée du liquide d'ascite en l'absence d'une cause intra-abdominale identifiée d'infection ou d'inflammation.

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), la translocation bactérienne est à l'origine d'infections à germes digestifs qui restent les plus fréquentes (2/3 de bactéries à Gram négatif). D'autres portes d'entrées sont possibles, en particulier des infections nosocomiales secondaires à des actes invasifs.
Les entérobactéries et principalement *Escherichia coli*, sont à l'origine de la plupart des infections au cours de la cirrhose. Le mécanisme pathogénique fréquemment impliqué est une translocation bactérienne d'origine intestinale à travers la paroi digestive dans les canaux et les ganglions lymphatiques, suivi d'un passage dans le courant sanguin avec éventuellement colonisation secondaire de l'ascite (91). Ces phénomènes de translocation intéressent essentiellement les bacilles gram négatifs et très peu les bactéries anaérobies, expliquant ainsi la fréquence des infections à bacilles gram négatifs et leur caractère monomicrobien habituel. Une perforation digestive avec péritonite secondaire est à discuter

en présence d'une infection polymicrobienne ou à bactérie anaérobie. La diffusion des bactéries à travers la paroi digestive est favorisée par un choc hémorragique, une lésion pariétale ou un état de dénutrition. D'autres portes d'entrée sont possibles notamment urinaire, pulmonaire, cutanée, voire gynécologique.
Au cours des dernières années, les données cumulées des principales séries de la littérature permettent de déterminer les prévalences des différentes espèces bactériennes isolées dans les liquides d'ascites infectés ; celles-ci sont restées stables jusqu'en 2003 (cf. *Tableau 4*).

Tableau 4. Bactéries isolées au cours des 1 093 épisodes d'infection du liquide d'ascite de 1971 à 1997, et au cours de 240 épisodes d'infection du liquide d'ascite de 1998 à 2003, d'après Grangé, 2004 (86)

	Prévalence (%) 1971-1997 (n = 1 093)	Prévalence (%) 1998-2003 (n = 240)
Bacilles Gram négatif	68,2	68,8
Escherichia Coli	45,3	50,8
Klebsiella	11,5	4,6
Autres	11,4	13,3
Cocci Gram positif	26,8	28,3
Streptocoques	19,5	18,7
Entérocoques	3,7	4,6
Staphylocoques	3,6	4,6
Autres cocci		0,8
Bactéries anaérobies	3,8	0,8
Divers	1,2	2,1

© Masson, Éditeur

Lors des hospitalisations, 50 à 70 % des ILA sont présentes à l'admission (ILA communautaire). En ce qui concernent les infections nosocomiales, une plus grande proportion d'infection à cocci gram positif est observée, notamment quand l'hospitalisation a lieu en unité de soins intensifs, et quand des gestes invasifs (endoscopie avec sclérose ou ligature de varices œsophagiennes, embolisation artérielle, TIPS) sont réalisés (86).

En cas d'infection et notamment d'ILA, il existe un risque de syndrome de réponse systémique à l'infection (SIRS) avec survenue de complications (hémorragie digestive, choc et insuffisance rénale). Il est dû à une réponse pro-inflammatoire et procoagulante de l'hôte faisant intervenir des cytokines (TNF-α) et des interleukines (IL-6, IL-1) (92,93). Le SIRS est défini par la présence de 2 des critères suivants (94) :

- température corporelle supérieure ou égale à 38°C o u inférieure ou égale à 36°C ;
- fréquence respiratoire supérieure ou égale à 20/min ;
- fréquence cardiaque supérieure à 90/min ou $PaCO_2$ inférieure ou égale à 32 mmHg ;
- leucocytose supérieure à 12 000/mm^3 ou inférieure à 400/mm^3 ou plus de 10 % de formes immatures.

Ces critères sont difficiles à interpréter au cours d'une hépatopathie chronique (notamment hépatite alcoolique aiguë). Par contre, ces critères sont intéressants pour identifier une population à très haut risque de mortalité en cas d'hémorragie digestive.
En cas d'ILA, la concentration bactérienne peut être faible dans le liquide d'ascite, mais une réponse inflammatoire peut être intense (concentration élevée en polynucléaires neutrophiles, en TNF-α, en IL-1 et IL-6) (95). Un risque d'insuffisance rénale existe chez les malades ayant les concentrations les plus élevées en cytokines pro-inflammatoires dans le plasma et l'ascite (96). L'insuffisance rénale est associée à une hyperactivité du système rénine-angiotensine-aldostérone, et représente un facteur pronostique majeur chez ces malades.

4.1.2 Quelle est la population à risque d'ILA ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), plusieurs facteurs ont été associés à la survenue d'une ILA :

- *une concentration en protides dans l'ascite inférieure à 10 g/L ;*
- *une hémorragie digestive ;*
- *un traitement hémostasique endoscopique.*

Les populations à haut risque d'ILA ont été caractérisées dans plusieurs études décrites ci-après. La concentration en protides dans l'ascite est un facteur prédictif de premier épisode d'ILA et de récidive, chez les malades hospitalisés pour ascite avec un risque d'ILA d'environ 15 % en cours d'hospitalisation (97). La probabilité de survenue d'une ILA est de 20 à 35 % à un an quand la concentration en protides dans l'ascite est inférieure à 10g/L, et elle est de 3 % à 3 ans si cette concentration est supérieure à 10 g/L (98-100).
Après guérison d'un premier épisode d'ILA, la probabilité de récidive est de 40 à 70 % à un an en l'absence de prophylaxie (101,102).
En cas d'hospitalisation pour hémorragie digestive chez un patient cirrhotique, l'incidence des infections est comprise entre 30 et 60 %, dont 15 % sont des ILA (103-106). La survenue d'une ILA est favorisée par les traitements hémostatiques par voie endoscopique (107,108). Dans cette population, la présence d'une ILA est associée à un échec du contrôle hémorragique et au décès (109,110).
L'essai prospectif randomisé de Sandhu *et al.* (111) (n = 94 patients) rapporte qu'une faible concentration en protéines (≤ 1g/dl) dans le liquide d'ascite, une faible albuminémie (2,8g/dl), une hémorragie digestive et l'origine alcoolique de la cirrhose favorisent significativement le développement d'ILA.

4.1.3 Comment diagnostiquer l'ILA ?

Selon les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8), les recommandations américaines (AASLD) de 2004 sur la prise en charge des ascites (9) et les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), tout patient cirrhotique hospitalisé pour une poussée d'ascite (en dehors du cadre des ponctions itératives) doit avoir une ponction exploratrice à visée cytobactériologique (grade A), car les manifestations habituelles d'infection (fièvre, hyperleucocytose) sont souvent absentes. Elle doit être répétée devant l'apparition de douleurs abdominales, de diarrhée, d'une hémorragie digestive, d'une encéphalopathie ou d'une insuffisance rénale (grade C pour les recommandations anglaises (8) et grade III pour les recommandations américaines (9)).

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le diagnostic d'ILA repose sur la présence de plus de 250 polynucléaires neutrophiles (PNN) par mm^3. La seule présence d'une culture positive avec un nombre de PNN dans l'ascite inférieur à 250/mm^3 (bactériascitie) ne signe une infection d'ascite que s'il s'y associe des signes locaux ou généraux d'infection. La faible concentration bactérienne explique la fréquente négativité de l'examen direct, et justifie l'utilisation systématique d'un ensemencement sur flacons d'hémoculture au lit du malade. Une infection polymicrobienne ou à bactérie anaérobie est évocatrice de perforation digestive. L'utilisation de bandelettes urinaires (évaluation semi-quantitative de l'estérase leucocytaire) dans le liquide d'ascite permettrait de dépister rapidement l'ILA. Elle ne dispense pas de la technique de référence qui reste l'examen cytobactériologique.
La bactérie est rarement mise en évidence à l'examen direct du liquide d'ascite (concentration faible). Les résultats de la culture sont améliorés par ensemencement en milieu liquide de l'ascite au lit du malade, avec mise en évidence d'une bactérie dans 50 à 70 % des cas (88,112). La bactériascite monomicrobienne est définie par une culture positive du liquide d'ascite et un nombre de polynucléaires neutrophiles inférieur à 250/mm^3 dans l'ascite, en l'absence de signes locaux ou systémiques d'infection (113,114).

Le recours à une bandelette urinaire (évaluation semi-quantitative de l'estérase leucocytaire) pour le diagnostic de l'ILA a été proposé. Les résultats des différentes études comparatives sont récapitulés dans le *tableau 5*.

Tableau 5. Résultats des bandelettes urinaires dans le diagnostic des infections du liquide d'ascite, actualisés d'après Ghassemi et Garcia-Tsao, 2007 (88)

Études	Nombre d'ascite avec PNN < 250 /mm^3	Nombre d'ascite avec PNN > 250 /mm^3	Test	Se	Sp	VPP	VPN	ILA n'ayant pas été traitées (faux négatifs)
Vanbiervliet *et al.*, 2002 (115)	63	9	Multistix 8SG® (1)	100	100	100	100	0/9
Castellote *et al.*, 2003 (116)	171	57	Aution (2)	89	99	98	97	6/57 (10 %)
Thévenot *et al.*, 2004 (117)	91	9	Multistix 8SG® Combur	89 89	100 100	100 100	99 99	1/9 (11 %) 1/9 (11 %)
Butani *et al.*, 2004 (118)	124	12	Multistix 10SG®	83	99	91	98	2/12 (17 %)
Kim *et al.*, 2005 (119)	57	18	UriSCAN Multistix 8SG®	67 50	100 100	100 100	89 87	6/18 (33 %) 7/14 (50 %)
Sapey *et al.*, 2005 (120)	228	17	Nephurtest (3) Multistix 10SG®	88 65	100 100	94 92	99 97	2/17 (12 %) 6/17 (35 %)
Castellote *et al.*, 2005 (121)	35 (°)	12 (°)	Aution	83	100	100	95	2/12 (17 %)
Campillo *et al.*, 2006 (122)	397	46	Multistix Combur	70 80	95 90	64 52	96 97	14/46 (30 %) 9/46 (20 %)
Nousbaum *et al.*, 2007 (123)	NA	117 (°)	Multistix 8SG®	45	99	78	97	NP

(°) : nombre de paracentèse ; (1) : A Menarini Diagnostics, Florence, Italie ; (2) : Bayer Diagnostics, Puteaux, France ; (3) : Roche Diagnostics, Meylan, France.

ILA : infection du liquide d'ascite ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; NA : non approprié ; NP : non précisé.

Même si l'utilisation des bandelettes permet de diminuer le délai entre la ponction d'ascite et le début de l'antibiothérapie, un résultat négatif n'exclu pas le diagnostic d'ILA. Dans ce cas, la décision thérapeutique est fonction du contexte clinique et du nombre de PNN dans l'ascite. Dans tous les cas, des prélèvements systématiques sont à réaliser (sang, urine, foyer infectieux localisé) au mieux avant la mise en place de l'antibiothérapie.
Selon quatre études rétrospectives (incluant respectivement 2 123, 427, 270 et 118 paracentèses), la prévalence des infections communautaires est faible (entre 1,3 et 3,5 %) chez les patients cirrhotiques hospitalisés pour ponction d'ascite programmée dans le cadre de la prise en charge d'une ascite réfractaire (12,123-125). La revue de la littérature de Ghassemi et Garcia-Tsao (88) ne soutient pas l'utilisation en routine des bandelettes urinaires ni l'analyse des cultures chez les patients cirrhotiques asymptomatiques nécessitant une ponction d'ascite pour ascite réfractaire.

4.1.4 Recommandations de la HAS sur le diagnostic de l'ILA (2007)

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 cytobactériologique, 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/mm^3, 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/mm^3 (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[2], mais avec une sensibilité insuffisante[3] et une valeur prédictive négative faible[4]. 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.

4.1.5 Quel traitement curatif de l'ILA ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le traitement de l'ILA repose sur une antibiothérapie, et la perfusion d'albumine à la dose de 1,5 g/kg le 1er jour et 1 g/kg le 3e jour. L'utilisation d'albumine diminue significativement l'incidence de l'insuffisance rénale (10 % versus 33 %) et la mortalité hospitalière (10 % versus 29 %) surtout chez les malades les plus graves.
Le choix de l'antibiothérapie est basé sur le type de bactéries les plus fréquemment mises en évidence (entérobactéries et cocci Gram positif), sur sa diffusion dans l'ascite et son innocuité rénale (néphrotoxicité des aminosides).
Compte tenu de ces différents critères, l'un des schémas suivants est recommandé :

- *céfotaxime IV (1 g x 4 par jour) ;*
- *amoxicilline-acide clavulanique IV (1 g/0,125 g x 3 par jour) avec relais oral possible après 24 heures ;*
- *ofloxacine IV ou per os (200 mg X 2 par jour).*

Une durée de traitement de 5 jours est validée pour le céfotaxime. Elle n'est pas établie pour les deux autres schémas, mais une durée moyenne de 7 jours peut être proposée.
L'efficacité du traitement est vérifiée à 48 heures par la réalisation d'une nouvelle ponction devant objectiver une diminution d'au moins 50 % du taux de polynucléaires neutrophiles. En l'absence d'efficacité, il est recommandé de modifier l'antibiothérapie, en élargissant son spectre et en l'adaptant à l'antibiogramme si une bactérie a pu être identifiée.

[2] Spécificité de 90 à 100 %.
[3] Sensibilité de 45 à 100 %.
[4] Valeur prédictive négative de 87 à 100 %.

Selon les recommandations américaines (AASLD) de 2004 sur la prise en charge des ascites (9) et anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8), une antibiothérapie empirique doit être débutée chez les malades ayant un taux de PNN dans l'ascite supérieur à 250 cellules/mm^3 (respectivement grade I et grade A). Les céphalosporines de 3e génération comme le céfotaxime (en IV à 2 g toutes les 8 heures) ont été très étudiées dans le traitement de l'ILA, et se sont avérés très efficaces (grade A). Les conditions de perfusion d'albumine recommandées sont les mêmes que dans la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11) (dose de 1,5 g/kg le 1er jour et 1 g/kg le 3e jour). Les recommandations américaines (9) précisent que si le taux de PNN est inférieur à 250 cellules/mm^3, mais que le patient présente certains signes (fièvre, douleur abdominale), un traitement empirique par céfotaxime est recommandé dans l'attente des résultats de culture d'ascite (grade II-3). L'ofloxacine orale (400 mg x 2/jour) peut être considérée comme un substitut du céfotaxime IV si le patient ne présente pas de vomissement, de choc, d'encéphalopathie hépatique de grade 2 ou plus, ou de créatinémie supérieure à 3 mg/dl (grade I).

Le pronostic des ILA a été considérablement amélioré depuis 25 ans, grâce à un diagnostic plus précoce (amélioration des critères diagnostiques d'ILA) et à une antibiothérapie adaptée. Une guérison de l'infection est obtenue dans plus de 90 % des cas. Les différents traitements possibles de l'ILA sont décrits dans le *tableau 6.*

En raison du délai d'isolement des bactéries, l'antibiothérapie initiale repose sur les données bactériologiques en fonction des connaissances physiopathologiques de l'infection. Le choix s'oriente vers des antibiotiques se diffusant rapidement et largement dans l'ascite, et actifs principalement sur les bacilles Gram négatifs, mais aussi sur les bacilles Gram positifs (notamment sur les streptocoques) (88).

Les résultats des principaux traitements antibiotiques utilisés dans le traitement curatif de l'ILA sont récapitulés dans le *tableau 7*. Actuellement les antibiotiques les mieux validés (126-129) sont les céphalosporines de 3e génération (céfotaxime, ceftazidime, ceftizoxime, ceftriaxone). Dans l'étude randomisée de Felisart *et al.* (130), la céfotaxime est plus efficace et mieux tolérée sur le plan rénal que l'association ampicilline-tobramycine. Un taux de guérison de 80 % est obtenu en traitant par céfotaxime par voie intraveineuse (IV), ce qui représente le principal inconvénient. Selon l'étude comparative randomisée de Rimola *et al.* (131), une dose de 4 g/24 heures de céfotaxime est aussi efficace qu'une dose de 8 g/24 heures. L'étude randomisée de Runyon *et al.* (128) montre que l'efficacité d'un traitement par céfotaxime à une posologie de 8 g IV/8 heures est équivalente pour une durée de traitement de 5 ou 10 jours.

Par voie orale, les deux alternatives thérapeutiques disponibles sont :

- soit l'utilisation d'amoxicilline/clavulanate (dose de 1 g/0,125 g) toutes les 6 à 8 heures, traitement peu coûteux (126,132) ;
- soit l'utilisation d'un antibiotique de la classe des fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine, moxifloxacine) (133,134) ; cette possibilité est intéressante en cas d'allergie aux bêtalactamines.

Ces antibiotiques peuvent être utilisés en relais d'un début de traitement par voie IV ou d'emblée *per os* en cas d'ILA sans autres complications. Dans l'étude de Navasa *et al.* (133), en l'absence de choc, d'encéphalopathie hépatique, d'hémorragie digestive récente, ou d'insuffisance rénale, l'utilisation d'ofloxacine *per os* à la posologie de 400 mg toutes les 12 heures est aussi efficace que l'utilisation de céfotaxime IV à la dose de 8 g/24 heures.

Tableau 6. Différents traitements possibles de l'ILA, d'après Grange, 2006 (87)

Médicaments	Posologie	Commentaires
Céfotaxime	2 g IV/8 h	Céphalosporine la plus étudiée. Efficacité maintenue en cas d'ILA sous fluoroquinolones
Amoxicilline-acide clavulanique	3 à 4 g IV/j ou 1 g PO/8 h	Meilleure activité sur les cocci Gram positifs. Relais PO possible de la voie IV
Ofloxacine ou ciprofloxacine	200 mg/12 h IV	Relais PO de la voie IV. Début possible du traitement par ofloxacine en cas d'ILA sans complications sévères associées
Albumine	1,5 g/kg J1 puis 1 g/kg à J3	Amélioration de la fonction rénale et de la survie à 3 mois en association avec le céfotaxime. Dose à adapter à la gravité de l'hépatopathie et à la fonction rénale

PO : *per os* ; IV : intraveineuse ; ILA : infection du liquide d'ascite ; © Masson, Éditeur.

La guérison de l'ILA est définie par la disparition des signes cliniques, un nombre de PNN dans l'ascite inférieur à 250/mm^3 et une culture négative de l'ascite. Une diminution importante du nombre de PNN (50 % couramment admis mais non validé) 48 heures après le début du traitement est en faveur de l'efficacité du traitement (135). En l'absence d'amélioration rapide, la mortalité des malades est très élevée. Une réévaluation du malade et de l'infection est nécessaire pour éliminer une péritonite secondaire ou modifier l'antibiothérapie.

En présence d'une ILA nosocomiale (ascite non infectée à l'admission), le traitement est à adapter en fonction des résultats du bilan bactériologique le plus complet possible (ascite, urine, sang, cathéters, foyer infectieux, etc.). Les études de Campillo *et al.* et de Bert *et al.* (136-138) suggèrent qu'en l'absence de bactérie identifiée, le traitement doit tenir compte des antibiotiques reçus récemment par le malade (fréquence des bacilles Gram négatifs résistants à l'amoxicilline/clavulanate) et des conditions épidémiologiques locales (fréquence des staphylocoques méthicillino-résistants).

Au cours d'une ILA survenant lors d'une antibioprophylaxie par fluoroquinolones, les bacilles Gram négatif résistants aux quinolones et au cotrimoxazole et les streptocoques sont les bactéries les plus fréquemment identifiées (107,137,139). Dans cette situation, l'antibiothérapie doit être dirigée contre les bacilles Gram négatif (céfotaxime) et élargie vers les cocci Gram positif, notamment les streptocoques (amoxicilline) et éventuellement les staphylocoques (vancomycine) (140).

Au cours d'une bactérascite monomicrobienne asymptomatique, le diagnostic est porté *a posteriori* après communication du résultat de la culture 2 à 3 jours après la ponction d'ascite. Il est nécessaire de procéder à une nouvelle ponction d'ascite avec ensemencement en milieu liquide de l'ascite au lit du malade. En cas d'apparition de signes cliniques d'infection et/ou d'élévation du nombre de polynucléaires au-delà de 250/mm^3, une antibiothérapie doit être débutée et adaptée à la bactérie isolée en culture. En général, la seconde ponction d'ascite est stérile, le nombre de polynucléaires inférieur à 250/mm^3 et aucun traitement spécifique n'est requis (141).

L'essai contrôlé randomisé d'Angeli *et al.* (90) a comparé un traitement par ceftazidime IV (n = 55) *versus* un traitement par ciprofloxacine IV suivi d'une prise orale (n = 61) (après disparition d'éventuels signes cliniques tels que de la fièvre, des douleurs abdominales ou une encéphalopathie) : les résultats suggèrent un relai possible après 48 heures du traitement antibiotique intraveineux par un traitement oral si le patient montre des signes cliniques d'amélioration ; de plus, cette possibilité est coût-efficace.

Tableau 7. Résultats des principaux traitements antibiotiques utilisés dans le traitement curatif de l'ILA, d'après Grangé, 2004 (86)

Études	Traitements	N	Guérison (%)	Survie hospitalière (%)	Commentaires
Felisart *et al.*, 1985 (130)	Tobramycine (1,75 mg/kg/8 h IV) et ampicilline (2 g/4 h IV)	36	56	61	2 cas de toxicité rénale et 5 cas de surinfection dans le groupe tobramycine *vs* 0 cas dans le groupe céfotaxime∞
Rimola *et al.*, 1995 (131)	Céfotaxime (2 g/4 h IV) Céfotaxime (2 g/6 h IV) Céfotaxime (2 g/12 h IV)	37 71 72	85° 77 79	73 69 79	Durée de traitement identique dans les deux groupes (9,0 *vs* 8,8 jour)
Navasa *et al.*, 1996 (133)	Ofloxacine (400 mg/12 h PO) Céfotaxime (2 g/6 h IV)	64 59	84 85	81 81	Malades sans choc, sans encéphalopathie, sans insuffisance rénale, sans hémorragie digestive et sans occlusion à l'admission
Sort *et al.*, 1999 (127)	Céfotaxime (2 g/6 h IV) Céfotaxime (2 g/6 h IV) et albumine	63 63	94 98	71 90∞∞	Moins d'IR dans le groupe albumine. Mortalité à 3 mois plus faible dans le groupe albumine
Ricart *et al.*, 2000 (126)	Amoxicilline/clavulanate 1-0,2 g/8 h IV puis 0,5-0,125 g/8 h PO) Céfotaxime (1 g/6 h IV)	24 24	87 83	87 79	Rapport coût/efficacité en faveur du traitement par amoxicilline/clavulanate
Terg *et al.*, 2000 (134)	Ciprofloxacine (200 mg/12 h/7 j IV) Ciprofloxacine (200 mg/12 h/2 j IV puis 500 mg/12 h/5 j PO)	40 40	76 78	77 77	Pas d'avantage de la voie IV prolongée

IV : intraveineuse ; PO : *per os ;* ° : p < 0,02 (*vs* groupe-contrôle) ; ∞ : p < 0,03 ; ∞∞ : p = 0,0 1 ; © Masson, Éditeur

Comment préserver la fonction rénale ?
Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), *il est recommandé d'adapter l'antibiothérapie à la fonction rénale, aux antibiotiques récemment reçus par le malade, aux résistances bactériennes éventuelles et à l'écologie bactérienne locale.*
Selon la revue de la littérature de Ghassemi et Garcia-Tsao (88), la survenue d'une dysfonction rénale (définie par l'augmentation de l'azotémie et de la créatininémie ou l'augmentation de 50 % par rapport aux valeurs habituelles en cas d'insuffisance rénale chronique préexistante) est associée à une mortalité de 42 % comparée à une mortalité de seulement 7 % en l'absence de dysfonction rénale.
Les médicaments potentiellement néphrotoxiques comme les aminosides (142) sont à éviter.
Selon les recommandations américaines de l'AASLD de 1998, la restriction hydrique n'est pas indiquée en l'absence d'hyponatrémie sévère (< 120 mmol/l) (143).
Afin de prévenir l'apparition d'une insuffisance rénale chez des malades atteints d'ILA, Sort *et al.* (127) ont évalué l'efficacité de deux perfusions d'albumine en association à l'antibiothérapie. Dans cette étude prospective, ouverte et randomisée, un groupe recevait du céfotaxime seul, et un deuxième groupe recevait du céfotaxime associé à deux perfusions d'albumine : la première à la dose de 1,5 g/kg au cours des 6 premières heures après l'inclusion, et la deuxième à la dose de 1 g/kg au 3e jour du traitement (posologie de l'albumine arbitrairement choisie). Le pourcentage d'infection était identique dans les deux groupes. Dans le groupe recevant de l'albumine, on notait une diminution significative du taux d'insuffisance rénale (10 % *versus* 33 %), de la mortalité hospitalière (10 % *versus* 29 %) et de la mortalité à 3 mois (22 % *versus* 41 %). Un meilleur bénéfice des perfusions d'albumine était observé chez des malades ayant une concentration de bilirubine sérique supérieure à 4 mg/l et une insuffisance rénale à l'admission (azotémie supérieure à 30 mg/dl et/ou créatininémie supérieure à 1,0 mg/dl). Les perfusions d'albumine sont peu utiles quand l'ILA est d'origine communautaire avec une fonction rénale normale et sans encéphalopathie hépatique (133).

Selon les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8), les patients ayant une ILA et développant une dysfonction rénale doivent recevoir de l'albumine à la posologie de 1,5 g/kg les 6 premières heures puis 1g/kg au 3e jour (grade B).

Discussion d'une transplantation hépatique
Selon les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8), tous les patients ayant eu une ILA doivent être référés pour une transplantation hépatique (grade B).
La revue de la littérature de Ghassemi et Garcia-Tsao (88) conclut également que tous les malades ayant eu une ILA doivent être considérés comme des candidats potentiels à une transplantation hépatique en raison de la diminution de leur espérance de vie.
Depuis une dizaine d'année, une augmentation de la fréquence des bactéries multirésistantes au cours des ILA (pouvant atteindre 40 %) a été observée chez les patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique. Dans cette population, l'étude de deux cohortes de Singh *et al.* (144) montre que seule l'insuffisance rénale et la sévérité de l'atteinte hépatique sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité.

4.1.6 Recommandations de la HAS sur le traitement curatif de l'ILA (2007)

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				
Ofloxacine	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 1er jour et 1 g/kg le 3e 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).
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).

4.1.7 Quel traitement préventif de l'ILA ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le traitement préventif est indiqué :

- *en prophylaxie primaire : chez les malades ayant une hémorragie digestive (bénéfice en termes de réduction de l'incidence des infections dans 5 essais contrôlés, et de la survie à court terme dans leur méta-analyse) ; le schéma recommandé est la norfloxacine à la posologie de 400 mg/12 h per os pendant une durée de 7 jours ;*
- *en prophylaxie secondaire, après un épisode d'ILA (réduction de l'incidence des récidives dans plusieurs essais contrôlés et bénéfice sur la survie dans une méta-analyse) ; l'antibiotique recommandé est également la norfloxacine à la posologie de 400 mg/24 h. Dans cette situation, la durée du traitement n'est pas consensuelle (4 à 20 mois selon les études).*

Dans ces deux indications, d'autres antibiotiques ont été proposés (cotrimoxazole, ciprofloxacine), mais sont discutés.
L'intérêt de l'antibioprophylaxie par norfloxacine (400 mg/24 h pendant 6 mois) pour les malades ayant comme seul facteur de risque un taux de protides dans le liquide d'ascite inférieur à 10 g/L est discuté. Sa généralisation à l'ensemble de cette population risque de favoriser l'émergence de souches multirésistantes. Des études sont nécessaires pour mieux cibler les populations qui pourraient en tirer bénéfice.

Selon les recommandations anglaises de 2006 portant sur la prise en charge de l'ascite au cours d'une cirrhose (8), seuls les patients ayant guéri d'un premier épisode d'ILA doivent recevoir une prophylaxie avec de la norfloxacine per os au long cours à la posologie de 400 mg/j (ou de la ciprofloxacine à la posologie de 500 mg une fois par jour) (grade B).

Selon les recommandations américaines (AASLD) de 2004 sur la prise en charge des ascites (9),

- *chez les patients cirrhotiques présentant une hémorragie digestive, un traitement de 7 jours par norfloxacine (ou par trimethoprim/sulfamethoxazole) est indiqué (en 2 prises/jour) ; une quinolone peut être administrée par voie IV si l'hémorragie est active (grade I) ;*
- *après un premier épisode d'ILA, un traitement au long court par norfloxacine quotidienne (ou par trimethoprim/sulfamethoxazole) est indiqué (grade I) ;*
- *chez les patients dont les protéines totales du liquide d'ascite sont inférieures ou égales à 1 g/dl ou que la bilirubinémie est supérieure à 2,5 mg/dl, un traitement par norfloxacine (ou par trimethoprim/sulfamethoxazole) peut être justifié (à court terme chez les patients hospitalisés, à long terme chez les autres) (grade I).*

Différentes études ont évalué l'efficacité d'antibiotiques non absorbables ou peu absorbés (cf. *Tableau 8*). La norfloxacine (fluoroquinolone) est l'antibiotique actuellement le plus utilisé en raison de son activité sur les bacilles Gram négatif, de sa bonne tolérance chez le patient cirrhotique et du respect de la flore intestinale anaérobie. Les concentrations élevées de norfloxacine dans l'intestin (en raison d'une absorption d'environ 35 à 40 %), permettent une décontamination bactérienne digestive sélective efficace des selles.
Si la norfloxacine n'est pas disponible, il est possible d'utiliser la ciprofloxacine, la levofloxacine (88) ou le trimethoprim-sulfatomethoxazole (800/160 mg/jour pendant 5 jours) (145).

Tableau 8. Résultats des études d'antibioprophylaxie chez les patients cirrhotiques avec ascite, actualisés d'après Grangé, 2004 (86)

Études	Prophylaxie I (primaire) II (secondaire)	Traitements	n	Infection à BGN	p	ILA n (%)	p	Commentaires
Ginés *et al.*, 1990 (102)	II	Norfloxacine *versus* placebo	40 40	1 10	--	5 (12 %) 14 (35 %)	0,02	Étude randomisée en double aveugle ; durée moyenne de suivi de 6,4 mois
Soriano *et al.*, 1991 (146)	I + II	Norfloxacine *versus* pas de prophylaxie	32 31	0 9	< 0,001	0 (0 %) 7 (22,5 %)	< 0,05	--
Singh *et al.*, 1995 (147)	I + II	Cotrimoxazole *versus* pas de prophylaxie	30 30	0 3	--	1 (3 %) 7 (23 %)	--	Étude randomisée ouverte ; durée moyenne de suivi de 90 jours ; absence de toxicité hématologique
Rolachon *et al.*, 1995 (148)	I + II	Ciprofloxacine *versus* placebo	28 32	1 0	--	1 (4 %) 7 (22 %)	< 0,05	Étude randomisée en double aveugle ; durée du traitement de 6 mois
Novella *et al.*, 1997 (149)	I	Norfloxacine continue *versus* pendant hospitalisation	56 53	--	--	1 (1,8 %) 9 (16,9 %)	< 0,01	Étude prospective randomisée. Durée moyenne de suivi de 43 semaines.
Grangé *et al.*, 1998 (150)	I	Norfloxacine *versus* placebo	53 54	0 6	< 0,04	0 (0 %) 5 (9 %)	--	Étude randomisée en double aveugle. Durée du traitement de 6 mois.
Alvarez *et al.*, 2005 (145)	II	Norfloxacine *versus* triméthoprim/ sulfatométhoxazole	32 25	0 1		3 (9 %) 4 (16 %)	0,68	Étude prospective randomisée ; durée de suivi de 163 à 182 jours en moyenne

BGN : bacille Gram négatif ; ILA : infection du liquide d'ascite. © Masson, Éditeur

► En prophylaxie primaire, en cas d'ascite pauvre en protides

Dans l'étude multicentrique randomisée en double aveugle de Grangé *et al.* (150), incluant des malades sans antécédent d'infection depuis le diagnostic de cirrhose et ayant une ascite pauvre en protides (< 15 g/L), le risque d'infection sévère à bacilles Gram négatif (ILA et/ou septicémie) diminue significativement sans majoration du risque d'infection à cocci Gram positif en utilisant une antibioprophylaxie par norfloxacine à la posologie de 400 mg/24 heures pendant 6 mois. La survie n'est pas améliorée de façon significative ; cependant 4 malades sont décédés d'une cause infectieuse dans le groupe placebo et aucun dans le groupe sous norfloxacine. Une autre étude (149) a montré qu'un traitement continu par norfloxacine s'est avéré plus efficace qu'un traitement séquentiel uniquement lors des hospitalisations.
Dans cette population, le risque d'ILA est faible (inférieur à 10 %), mais il existe un risque important d'émergence de bactéries résistantes aux fluoroquinolones favorisée par une longue période d'administration.
Au total, l'indication d'une antibioprophylaxie primaire, continue et au long cours doit tenir compte du bénéfice escompté pour un cirrhotique donné et du risque d'émergence de bactéries à haut niveau de résistances : son indication est à limiter à des populations ayant un risque particulièrement élevé. Le risque de survenue d'une ILA est de 55 % chez des malades ayant une hyperbilirubinémie supérieure à 55 µmol/L et une thrombopénie inférieure à 9 800/mm^3 (99,151). Inversement, l'antibioprophylaxie n'est pas indiquée si la concentration en protides dans l'ascite est supérieure à 10 g/L.
Dans un essai randomisé (152), 35 patients cirrhotiques ayant une faible concentration en protéines dans le liquide d'ascite (et des signes d'insuffisance rénale), ont été traités par norfloxacine *versus* placebo. La probabilité de récidive d'ILA à un an est significativement diminuée dans le groupe traité (7 % *versus* 61 %, $p < 0,001$), avec un taux de mortalité diminué à 3 mois (94 % *versus* 62 %, $p = 0,003$) et également à un an (60 % *versus* 48 %, $p = 0,05$).
L'essai prospectif randomisé de Sandhu *et al.* (111) confirme qu'une faible concentration en protéines (≤ 1 g/dl) dans le liquide d'ascite est un facteur de risque d'ILA, nécessitant une prophylaxie primaire.

► En prophylaxie primaire, en cas de malades hospitalisés pour hémorragie digestive

Différentes études (103-106) rapportent que l'incidence des infections chez les patients cirrhotiques hospitalisés pour hémorragie digestive est comprise entre 30 et 60 %, dont 15 % sont des ILA. La survenue d'une ILA est favorisée par les traitements hémostatiques par voie endoscopique (107,108,153). Dans cette population, la présence d'une ILA est associée à un échec du contrôle hémorragique et au décès (109,110). Les résultats de différents essais (103-106,154,155) démontrent l'efficacité d'un traitement préventif par antibiotiques par rapport au placebo. Les quinolones sont les plus souvent utilisées (ciprofloxacine, ofloxacine ou norfloxacine) parfois associées à de l'amoxicilline/clavulanate (103-106,156). Dans l'étude de Fernandez *et al.* (157), un traitement de 7 jours par ceftriaxone (1 g/j IV) montre des résultats supérieurs en termes d'efficacité, par rapport à la norfloxacine (400 mg 2 fois par jour *per os*). La méta-analyse de Bernard *et al.* (158) montre que l'antibioprophylaxie permet d'observer une diminution significative de l'incidence des infections sévères (ILA et/ou septicémie) et une augmentation de la survie.
Actuellement, il n'existe pas de consensus sur le choix de l'antibiotique à utiliser et sur la durée optimale du traitement. En cas d'hémorragie digestive chez le patient cirrhotique hospitalisé, il est nécessaire de rechercher systématiquement la présence d'infection ; en l'absence d'infection, une antibioprophylaxie est à débuter dès l'admission, par exemple une fluoroquinolone (norfloxacine à la dose de 400 mg/12 h *per os* ou par sonde **nasogastrique**) pour une durée de 7 jours (151).
La revue de la littérature de Ghassemi et Garcia-Tsao (88) conclut que chez tous les patients admis pour une hémorragie digestive, un traitement empirique à court terme par norfloxacine est à mettre en œuvre.

► En prophylaxie secondaire, après un premier épisode d'ILA

Le risque de récidive d'ILA est compris entre 40 et 70 % à un an (88). Le risque de récidive diminue de façon significative à un an, en utilisant de la norfloxacine à la dose de 400 mg/j (20 % en cas d'antibioprophylaxie *versus* 68 % chez les malades recevant du placebo) (102). Une méta-analyse (159) regroupant 4 essais de prophylaxie primaire et secondaire confirme l'efficacité de l'antibioprophylaxie chez les patients cirrhotiques avec ascite, chez lesquels on observe une diminution de l'incidence des infections bactériennes et des ILA, ainsi qu'une augmentation significative de la survie à 5 mois. Dans deux études incluses dans cette méta-analyse, les auteurs avaient évalué l'efficacité d'alternatives thérapeutiques à la norfloxacine ayant donné de moins bons résultats, par l'utilisation de cotrimoxazole (800/160 mg/j) 5 jours par semaine (147) ou de ciprofloxacine à la dose de 750 mg par semaine (148).

L'essai prospectif contrôlé randomisé de Sandhu *et al.* (111), mené chez 42 patients guéris d'une précédente ILA et 52 patients présentant une faible concentration en protéines (≤1 g/dl) dans le liquide d'ascite, montre une récidive moins fréquente dans le groupe traité par 400 mg/jour de norfloxacine (n = 48) *versus* le groupe traité par 400 mg/jour de norfloxacine et 20 mg x 2/jour de cipraside (n = 46), soit respectivement 56,8 % *versus* 21,7 % (p = 0,026) ; cependant l'effet sur la mortalité à 18 mois (soit respectivement 20,6 % *versus* 6,2 %) n'était pas significativement différent.

► Antibioprophylaxie et résistances bactériennes

Différentes études (107,139,140,160,161) soulignent qu'il faut prendre en compte le risque d'émergence de bactéries résistantes en cas d'indication d'antibioprophylaxie. En effet, on observe une augmentation de la fréquence des bactéries à haut niveau de résistance au cours des traitements par quinolones. La sélection de bactéries est d'autant plus fréquente que l'antibioprophylaxie est longue et que l'immunosuppression du malade est importante, passive ou active (notamment sous corticothérapie) (162). Chez le patient cirrhotique recevant de la norfloxacine, des bactéries résistantes aux quinolones apparaissent rapidement dans les selles (139). D'autre part, on observe une augmentation du risque de portage de *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant, chez des malades hospitalisés ayant reçu un traitement prophylactique préalable par norfloxacine (136).
En conséquence, l'efficacité de l'antibioprophylaxie diminue en raison de l'augmentation des infections à bacilles Gram négatif résistants aux quinolones et des infections à cocci Gram positif. Le traitement antibiotique prophylactique est donc à restreindre aux indications validées, et à limiter si possible dans sa durée. Il est nécessaire de considérer la fréquence des bactéries résistantes aux fluoroquinolones, qui est propre à chaque pays et à l'environnement clinique local (notamment la fréquence des *Staphylococcus aureus* méticillino-résistants). Différents auteurs (163-165) concluent que l'efficacité de l'antibioprophylaxie est à réévaluer continuellement, et les nouvelles modalités thérapeutiques (modificateur de la flore digestive, traitement de la pullulation microbienne) sont à étudier par des essais randomisés incluant un grand nombre de malades.
La revue de la littérature de Ghassemi et Garcia-Tsao (88) conclut que chez les malades ne s'améliorant pas au bout de 48 heures, il faut rechercher une péritonite secondaire, une bactérie résistante et une infection à *Staphylococcus aureus* méticillino-résistant. Selon cette même revue (88), les principaux travaux à réaliser concernant l'ILA sont les suivants :

- définir la posologie optimale du traitement par albumine en cas de dysfonction rénale aiguë associée à une ILA. L'albumine doit être comparée à d'autres molécules d'expansion plasmatique à demi-vie identique ;
- identifier les facteurs de risque, en plus du faible taux de protéines dans l'ascite, qui permettraient de prédire les malades à haut risque de développer un premier épisode d'ILA ;
- évaluer, par la réalisation de grands essais contrôlés contre placebo, le bénéfice qu'apporte une prophylaxie de l'ILA, en termes de prévention de l'infection, mais aussi en termes d'amélioration de la survie, dans une population de patients cirrhotiques ayant un faible taux de protéines dans l'ascite ;

- examiner l'utilité des mesures non liée à l'antibiothérapie pour prévenir la translocation bactérienne et les infections bactériennes du cirrhotique.

4.1.8 Recommandations de la HAS sur le traitement préventif de l'ILA (2007)

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 récidive de l'ILA).

4.1.9 Analyse économique sur le traitement curatif de l'infection du liquide d'ascite

Dans un essai randomisé contrôlé nord-américain portant sur 49 patients cirrhotiques présentant une infection du liquide d'ascite (89), les auteurs ont comparé l'efficacité, la tolérance et le coût du traitement de la ciprofloxacine par voie orale (500 mg toutes les 12 h), de la cefotaxime par voie IV (2 g toutes les 8 h) et de la ceftriaxone par voie IV (2 g toutes les 24 h) pendant 5 jours.
Les coûts par 24 heures étaient recueillis selon la perspective de l'établissement, ils étaient respectivement de 1,32 $, 25,56 $ et 23,40 $ pour la ciprofloxacine, la cefotaxime et la ceftriaxone. Aucune étude de sensibilité n'a été menée.
L'étude a montré une tolérance et une efficacité comparables dans les trois groupes[5].
Le coût du traitement antibiotique était très inférieur dans le groupe ciprofloxacine (6,61 $) par rapport aux deux autres groupes (127 $ et 118 $ pour respectivement la cefotaxime et la ceftriaxone). Les autres coûts liés à la prise en charge du patient n'étaient pas comptabilisés. Le recueil des données a été réalisé sur la durée du traitement antibiotique, sans tenir compte de l'évolution de l'état du patient au-delà de cette période. L'étude n'a pas comparé le traitement évalué à un des traitement de référence. Par ailleurs, le recueil de coûts s'est limité au coût du traitement antibiotique. Sur les 53 patients, 8 patients ont changé de traitement antibiotique au cours de l'étude. Les auteurs ne précisent pas les motifs de ce changement et leur prise en compte dans la mesure du résultat.

Dans un essai randomisé contrôlé et multicentrique italien portant sur 116 patients cirrhotiques présentant une infection du liquide d'ascite (90), les auteurs ont comparé l'efficacité et les coûts de traitement de la ceftazidime par voie IV (de 1 g par 24 h à 2 g toutes les 12 heures selon le niveau de créatinine) et de la ciprofloxacine par voie IV (200 mg par 24 h à 200 mg toutes les 12 heures selon le niveau de créatinine), relayée par la ciprofloxacine par voie orale (250 mg à 500 mg toutes les 12 heures selon le niveau de creatinine) à la disparition des signes cliniques de l'infection. Les traitements étaient administrés pendant 8 jours. Les patients pouvaient changer de traitement antibiotique en cas de non-réponse au premier traitement.
Les coûts recueillis portaient sur le coût du traitement antibiotique et du séjour hospitalier, en tenant compte du type de traitement et de la survenue de complications lors du séjour en service de gastro-entérologie ou en unité de soins intensifs. L'origine et la perspective des coûts n'étaient pas présentées.
L'étude a montré une efficacité équivalente dans les deux groupes.
La durée de séjour était significativement plus courte dans le groupe ciprofloxacine par rapport au groupe ceftazidime : 8+/-0,7 *versus* 14+/-0,6 jours, $p < 0,001$. Les coûts moyens par patient du traitement antibiotique et du séjour hospitalier étaient plus faibles dans le groupe ciprofloxacine que dans le groupe ceftazidime : respectivement 150,70+/-7,28 *versus* 291,83+/-12,22 €, $p < 0,001$ et 1 994+/-284 *versus* 3 145+/-236 €, $p < 0,001$.
Les auteurs ont précisé que l'effectif de patients était insuffisant pour réellement montrer que les deux traitements antibiotiques (traitement par voie IV *versus* traitement par voie IV puis relais par voie orale) étaient cliniquement équivalents. Le coût de l'antibiothérapie par voie IV puis orale semblait moins élevé que celui par voie IV, du fait d'une durée de séjour plus courte, mais ce différentiel de coût disparaissait en cas de complications.

[5] Les patients décédés au cours de l'étude ont été exclus de l'analyse sur l'efficacité. D'après les auteurs, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer le résultat clinique de cet essai.

L'origine des coûts n'était pas précisée par les auteurs, ce qui représente une limite importante à l'analyse des résultats de cette étude.

Ces deux études ne permettent pas à elles seules de conclure sur l'intérêt d'un traitement de l'infection du liquide d'ascite par rapport à un autre sur des critères économiques. Néanmoins, sous réserve d'une équivalence clinique qui n'a pas été clairement démontrée dans ces études, il semblerait qu'un traitement par voie IV relayé par voie orale diminue les coûts de ces traitements par rapport à un traitement par voie IV, pour les patients ne présentant pas de complications et pouvant effectivement sortir de l'hôpital avant la fin du traitement antibiotique de l'infection du liquide d'ascite.

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

Les données citées dans ce chapitre sont issues des revues systématiques de la littérature de Grange (87) et de Ghassemi et Garcia-Tsao (88).

Les infections bactériennes sont une cause significative de morbidité et de mortalité chez les patients cirrhotiques. Des études prospectives (107,166) ont montré que 32 à 34 % des cirrhotiques développaient une infection bactérienne lors de l'admission à l'hôpital ou durant leur hospitalisation, et la méta-analyse de Bernard *et al.* (158) montrait que ce taux atteignait 45 % lorsqu'ils étaient hospitalisés pour une hémorragie digestive haute. Ceci contraste avec le taux d'infection dans la population générale qui est de 5 à 7 %, et souligne le fait que la cirrhose est un état d'immunodéficience acquis. La revue de la littérature de Garcia-Tsao et Wiest (91) rapporte que les différents mécanismes impliqués dans l'altération et la diminution de l'immunité sont : la diminution du passage du sang à travers le foie, la dysfonction qualitative du système réticulo-endothélial, la diminution de la capacité d'opsonisation de l'ascite et l'augmentation de la perméabilité intestinale aux bactéries et aux endotoxines associées.

En résumé, les infections les plus fréquemment rencontrées chez le patient cirrhotique, en dehors des infections du liquide d'ascite, sont dans l'ordre :

- des infections urinaires ;
- des pneumopathies (mais à pronostic plus grave) ;
- des bactériémies ;
- des infections cutanées ;
- plus rarement des méningites ou des endocardites.

Les *tableaux 6 et 7* dans le chapitre « Prévention des infections bactériennes de l'argumentaire », réalisé en parallèle par la HAS et « Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications » récapitulent les prévalences des différents types d'infection rapportées dans les études prospectives et rétrospectives identifiées.

4.2.1 Considérations générales

L'analyse des études des années 80-90, montre que les infections chez les malades cirrhotiques étaient majoritairement attribuées à un germe Gram négatif (70 à 80 %) (cf chapitre « Prévention des infections bactériennes » de l'argumentaire réalisé en parallèle par la HAS et « Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications »). Plusieurs études (107,138) ont montré une sensible augmentation des infections à cocci Gram positif au cours de la cirrhose (53 %), essentiellement responsables d'infections nosocomiales et en rapport avec les modifications de prise en charge des cirrhotiques (séjour en réanimation, actes invasifs, infections iatrogènes), et la prévention des infections par quinolones.
Les principaux facteurs de risque d'infection sont la sévérité de la cirrhose (évaluée par le score de Child-Pugh) (167,168), l'hypoalbuminémie et les hémorragies digestives (91,169).

Ni l'endoscopie digestive haute (notamment sans geste invasif), ni la coloscopie ne semblent être un facteur de risque de bactériémie chez le patient cirrhotique, et ne justifient pas d'antibiothérapie prophylactique (170).

Selon la revue de la littérature de Villstrup (171), il semble exister des associations entre les infections et d'autres complications telles que la malnutrition (en lien avec l'état d'immunodépression) et l'encéphalopathie chez les patients atteints de cirrhose. L'étude d'Álvares-da-Silva et Reverbel da Silveira (172) montre respectivement sur de faibles effectifs que seule la mesure de la force de préhension (n = 46) est associée à la survenue de complications (65,5 %) telles que l'infection du liquide d'ascite (sur une période de suivi d'un an). L'étude de Campillo *et al.* (173) conclut que l'IMC est un paramètre fiable de dépistage de la dénutrition chez le patient cirrhotique, qu'il présente une ascite (modérée/tendue) ou pas.

4.2.2 Pneumopathies

Les pneumopathies représentent 6 à 20 % des infections chez les patients cirrhotiques hospitalisés (cf. chapitre « Prévention des infections bactériennes » de l'argumentaire réalisé en parallèle par la HAS et « Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications ») ; leur prévalence est majorée par l'alcoolisme actif et la sévérité de l'hépatopathie, et favorisée par inhalation après hémorragie digestive ou endoscopie digestive. Leur pronostic est généralement sévère. Le décès par insuffisance respiratoire aiguë est 2,6 fois plus fréquent chez les malades hospitalisés atteints de cirrhose que chez les malades sans cirrhose (174). Dans l'étude prospective de Caly et Strauss (175) incluant 170 malades cirrhotiques hospitalisés, la prévalence des pneumopathies était de 21,4 %, et le taux de mortalité de 40,9 %. Cette mortalité élevée chez le patient cirrhotique est directement en rapport avec un retard diagnostic. L'incidence de la tuberculose pulmonaire est augmentée, notamment en cas de cirrhose alcoolique, avec une moins bonne réponse au traitement et une rechute fréquente ; l'intradermoréaction à la tuberculine est fréquemment négative en cas de cirrhose (176).

Les germes en cause sont surtout le pneumocoque, *E. coli*, les klebsielles, *Haemophilus influenzae*, le mycoplasme, la légionelle, les germes anaérobies, après aspiration et en présence de foyers dentaires, et plus rarement une infection mycotique souvent létale. Au cours d'une hospitalisation, la pneumopathie est surtout à bacille Gram négatif (cf. chapitre « Prévention des infections bactériennes » de l'argumentaire réalisé en parallèle par la HAS et « Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications »).

En pneumologie, il n'a pas été identifié de recommandations ou conférences de consensus s'intéressant spécifiquement aux malades cirrhotiques. La prise en charge thérapeutique repose donc sur la mise en place d'une antibiothérapie adaptée aux germes mis en évidence (cocci Gram positif, bacille Gram négatif, germes intracellulaires). L'utilisation des aminosides n'est pas indiquée chez le patient cirrhotique (cf. chapitre « Usage des médicaments »). Les classes d'antibiotiques utilisés, leur posologie et leur durée ne diffèrent pas de la prise en charge des pneumopathies communautaires, et peuvent suivre les recommandations de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (177).

4.2.3 Infections urinaires

Plusieurs études prospectives ont montré que les bactériuries représentaient la moitié des infections chez les malades cirrhotiques décompensés (175). Les infections urinaires sont observées chez 15 à 40 % des patients cirrhotiques hospitalisés, correspondant au minimum à un doublement de l'incidence par rapport à la population générale (7,5 %) (178). Ces infections, survenant surtout chez les femmes (179), sont favorisées par le sondage urinaire, et restent très souvent asymptomatiques (180) avec un risque de bactériémie,

d'infection d'ascite et d'endocardite. Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt de la recherche systématique d'une infection asymptomatique.

Le germe le plus fréquemment retrouvé est *E. coli*. Les infections urinaires seraient plus fréquentes en cas de cirrhose biliaire primitive (179,181). Les résultats de différentes études (178-180,182) ne permettent pas d'établir une relation claire entre la fréquence des infections urinaires et le score de Child-Pugh ; ce point reste controversé.

4.2.4 Infections des tissus mous et cutanés

Il n'a pas été identifié de recommandations ni de consensus sur la prise en charge thérapeutique spécifique des infections dermoépidermiques (érysipèle) du malade cirrhotique. Chaque situation est donc particulière, et le traitement est à évaluer au cas par cas.

Les infections cutanées représentent 10 % des infections des patients cirrhotiques (cf. chapitre « Prévention des infections bactériennes » de l'argumentaire réalisé en parallèle par la HAS et « Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications »). Les points de départ les plus fréquents sont un traumatisme, une cicatrice infectée, une cellulite ou une lymphangite. Les germes en cause sont généralement des staphylocoques et streptocoques A, mais également des bacilles pyocyaniques, des entérobacteries (*Klebsielle pneumoniae*) et également *Pneumococcus vibrio*, *Aeromonas*, etc.

Plusieurs cas de dermoépidermite nécrosante (fasciite) ont été rapportés avec des évolutions assez défavorables, et un taux de mortalité élevé (jusqu'à 65 %) (183). Une exérèse chirurgicale est indiquée en urgence.
L'étude de Chapoutot *et al.* (184) suggère que les infections à staphylocoques (notamment les staphylocoques résistant à la méthicilline, dont le pronostic est défavorable) pourraient être en rapport avec une auto-infection manu-portée chez des malades avec portage intranarinaire positif.

La prise d'AINS peut précipiter l'évolution défavorable de ce type d'infection (cf. chapitre « Usage des médicaments » dans les recommandations et « Surveillance des patients atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaires des complications » élaborées en parallèle par la HAS).

4.2.5 Bactériémies

L'incidence des bactériémies varie de 7 à 12 % chez les malades cirrhotiques hospitalisés, mais se trouve surtout augmentée en cas de cirrhose compliquée, avec un taux de décès de l'ordre de 40 à 50 % (138). L'incidence des bactériémies chez le patient cirrhotique est multipliée par 10 par rapport à celle observée dans une population témoin (185). Les bactériémies du cirrhotique sont souvent peu symptomatiques, avec la possibilité d'une normothermie (prévalence sous estimée), et l'hyperleucocytose n'est pas toujours présente (59 %) (186).

Dans environ 20 % des cas, aucun foyer primitif n'est identifié (186). L'origine peut être digestive, urinaire, pulmonaire, ou plus rarement consécutive à une méningite ou une endocardite. En cas de cirrhose non compliquée, les infections les plus fréquentes sont surtout à Gram positif : staphylocoques (163), avant les pneumocoques et streptocoques A. Les autres germes possibles, mais plus rares, identifiés au cours de la cirrhose sont : la salmonelle, l'*Aeromonas hydrophila*, le *Vibrio vulnificus* (187). Des cas de bartonellose, et pasteurellose ont également été identifiés (188).

L'incidence des bactériémies est en relation avec la sévérité de la cirrhose, et le taux de mortalité est élevé surtout lorsque le score de Child-Pugh est B ou C (138,166,168). Une

étude a suggéré que l'incidence des bactériémies à staphylocoques pouvait être augmentée chez les malades recevant une antibioprophylaxie par quinolone, avec prédominance de staphylocoques méthicillino-résistants (136).
Différentes études de cohortes rétrospectives (136,189) et études prospectives (184,190,191) ont montré que le portage intranarinaire de staphylocoques chez le patient cirrhotique était significativement augmenté (de 16 à 56 %), notamment celui des staphylocoques méthicillino-résistants, par rapport à une population sans cirrhose : l'incidence du portage était multipliée par 5. Dans ces études, le portage était responsable d'une augmentation significative de l'incidence des infections à staphylocoques (infections d'ascite, bactériémies, infections urinaires) entre 3 à 20 fois ($p < 0,01$), notamment en cas de staphylocoques méthicillino-résistants, et de la mortalité ($p < 0,001$). Les facteurs de risque d'infections à staphylocoques étaient la présence d'un portage nasal et la présence d'une cirrhose alcoolique (OR = 2,4). Le staphylocoque représente la première cause d'endocardite chez les patients cirrhotiques, la deuxième cause de bactériémie au cours de laquelle il est indépendamment associé au risque de décès (138).

4.2.6 Autres infections

Compte tenu du terrain immunodéprimé, tout type d'infection peut potentiellement être décrit avec un pronostic généralement aggravé.

Des études de séries de cas (175,192,193) montrent que les endocardites sont rares, mais ont un pronostic généralement très sévère chez le malade cirrhotique (jusqu'à 40 % de décès) ; les germes incriminés sont surtout le pneumocoque, *Escherichia coli*, les staphylocoques et le streptocoque B. L'une des particularités des endocardites survenant chez les malades cirrhotiques est l'absence préalable de pathologies ou de lésions de l'endocarde (176).

Les méningites sont rares et graves. Divers germes responsables de cas de méningite chez des malades avec cirrhose ont été rapportés : le pneumocoque, *E. coli, Listeria monocytogenes,* le *Vibrio vulnificus*, le cryptocoque, *Aeromonas* (194-196). Dans la revue rétrospective de Pauwels *et al.* (196) portant sur 16 cas de méningite bactérienne chez des malades cirrhotiques, les germes les plus fréquemment mis en évidence étaient des bacilles Gram négatifs (en particulier *E. coli*) et *Listeria monocytogenes* (9 cas), plus rarement le pneumocoque ou *Neisseria meningitidis* (4 cas). Une bactériémie était trouvée dans 75 % des cas. La mortalité était de 62,5 % en rapport avec la méningite chez 7 malades ou secondaire à une décompensation de la cirrhose chez 3 malades. Le stade C de la classification de Child-Pugh était associé à un taux de mortalité plus important (80 % *versus* 33 % pour les stades A ou B) bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative (196).

Des cas d'abcès cérébraux (n = 53), notamment à staphylocoques, ont été décrits dans une série où une cirrhose était présente chez 11 % des malades (197). Une porte d'entrée aux abcès hépatiques d'origine dentaire a été suggérée dans l'étude de Schiff *et al.* (198). Des infections à *Yersinia enterolitica* ont été rapportées en cas de cirrhose surtout hémochromatosique (199).

4.2.7 Quel traitement curatif ?

Les recommandations thérapeutiques font appel à une antibiothérapie à large spectre (céfotaxime, amoxicilline associée à l'acide clavulanique, fluoroquinolones) après réalisation de prélèvements bactériologiques systématiques (hémocultures et ECBU). Un traitement antibiotique empirique doit être débuté dès que possible, lorsqu'une infection est suspectée, avant l'identification du germe en cause, celui-ci étant par ailleurs assez fréquemment non identifié. Différentes études (163,169,200) rapportent en effet un taux d'identification des germes en cause, tout type d'infection retenu, de 30 à 51 %.

4.2.8 Recommandations de la HAS sur le traitement des autres types d'infections (2007)

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

Les conclusions de la conférence de consensus française de 2003, portant sur les complications de l'hypertension portale (11), ont abordé le traitement des hémorragies aiguës par rupture de varices œsophagiennes (VO), gastriques ou ectopiques, ou par gastropathie congestive, ainsi que la prévention de leur récidive (prévention secondaire).
La conférence de consensus internationale de Baveno IV (avril 2005), dont les grandes conclusions ont été publiées par De Franchis (201), a également abordé ce thème. La littérature identifiée depuis 2005 et présentée ci-après, n'a pas remis en cause les conclusions majeures des recommandations internationales et françaises qui ont été reprises dans ce document, voire nuancées.

Les caractéristiques méthodologiques des recommandations citées dans ce document sont présentées en *annexe 1*.

5.1 Comment traiter une hémorragie aiguë par rupture de varices œsophagiennes ?

Les données citées dans ce chapitre sont issues d'un texte du groupe bibliographique (202) et de textes d'experts (203-206) rédigés dans le cadre de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7), et ont été actualisées.

5.1.1 Définition

La conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11) définit une hémorragie digestive comme la présence d'une hématémèse et/ou d'un méléna, ou par la présence de sang dans la sonde nasogastrique. Elle est dite aiguë dans les 48 premières heures. En l'absence d'hémorragie digestive significative de la 24e à la 48e heure, on parle de récidive précoce lorsqu'elle survient après la 48e heure.

5.1.2 Données épidémiologiques et facteurs pronostiques

Selon les conclusions de la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), il n'existe pas de modèle prognostic adéquat (grade B), et les caractéristiques individuelles sont insuffisantes pour établir un prognostic (grade B). La classe de Child-Pugh, une hémorragie active à l'endoscopie, le gradient de pression à la veine hépatique, une infection, une insuffisance rénale, la sévérité du 1er épisode hémorragique, la présence d'une thrombose de la veine porte ou d'un CHC ont été identifiés comme étant des indicateurs de mauvais prognostic (grade B).

Les hémorragies digestives par rupture de VO sont révélatrices ou compliquent une hypertension portale le plus souvent associée à une cirrhose. Elles représentent 3 à 23 % des causes d'hémorragies digestives hautes (207,208) et 40 à 75 % des causes hémorragiques chez le cirrhotique (200,209,210).
Il s'agit de la deuxième cause de mortalité du cirrhotique (211). Vingt à 40 % des décès surviennent dans l'année qui suit l'épisode hémorragique, et le taux de mortalité est de 15 à 30 % à 6 semaines (212) et de 50 % chez des malades de stade Child-Pugh C (213). La gravité d'une hémorragie digestive ne peut être dissociée de la gravité de la cirrhose qui est appréciée par le degré d'insuffisance hépatocellulaire. L'épisode hémorragique peut aggraver la fonction hépatique et décompenser l'hépatopathie sous-jacente.
Le décès n'est pas lié à l'hémorragie elle-même (perte sanguine initiale), car il y a rarement une hypovolémie aiguë et massive, mais dû aux complications comme les infections, l'encéphalopathie hépatique, la dégradation de l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale.

La survie secondaire à l'épisode hémorragique s'est améliorée en 40 ans, et est passée de 45 à 60 % grâce à plusieurs attitudes : une évaluation rapide de la gravité (facteurs pronostiques identifiés), une prise en charge non spécifique (réanimation adaptée), l'introduction en urgence et précoce d'un traitement médical spécifique de l'hémorragie digestive (214,215).

L'étude prospective de Singh *et al.* (216) montre que l'insuffisance hépatocellulaire est le principal facteur pronostique de la survie à court terme et de la survenue des complications.
D'autres facteurs de gravité semblent être des facteurs pronostiques indépendants (étude de cohorte) : l'hémorragie active, la fonction rénale, une transfusion massive supérieure à 5 culots globulaires, un état de choc initial et une intubation trachéale (217). L'étiologie de la cirrhose et les antécédents d'hémorragies ne semblent pas être des facteurs pronostiques indépendants (218). Dans une méta-analyse, la survenue d'une infection était associée à la récidive hémorragique et à une mortalité plus importante (158).

5.1.3 Comment diagnostiquer une hémorragie digestive et en apprécier la gravité ?

Les données citées dans ce chapitre sont issues des revues systématiques de la littérature de Plessier (202) et de Pateron (203), sollicités respectivement en tant que membre du groupe bibliographique et experts dans le cadre de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7).

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), la rupture de varices œsophagiennes est une urgence. La prise en charge doit commencer le plus tôt possible, idéalement au domicile du malade ou pendant le transport médicalisé. Le malade doit être hospitalisé dans un établissement comportant au moins une unité de soins intensifs et un plateau technique d'endoscopie. La prise en charge apprécie d'abord la gravité et le terrain ; elle comprend des mesures communes à toutes les hémorragies digestives et des mesures spécifiques propres à l'hypertension portale.

L'appréciation de la gravité dépend de l'abondance de l'hémorragie, de son activité et du terrain sur lequel elle survient (gravité de la cirrhose et existence de pathologies associées).

► Évaluation de l'abondance de l'hémorragie

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), l'état hémodynamique est apprécié par la prise de la pression artérielle, la fréquence cardiaque (à interprêter avec prudence, car chez le patient cirrhotique, elle peut être modifiée par l'hypercinésie circulatoire et la prise éventuelle de bêtabloquants) et la recoloration capillaire. L'abondance de l'hémorragie est appréciée également par des signes cliniques tels que la pâleur, la soif, des sueurs, la fréquence

respiratoire, l'agitation et les troubles de la conscience (à interpréter avec prudence en raison d'une possible encéphalopathie hépatique associée). L'hématocrite initial n'est pas un bon reflet de la perte sanguine en raison de l'apparition retardée de l'hypovolémie.
Il n'existe pas de critères spécifiques pour évaluer la perte sanguine chez le patient cirrhotique, et on se réfère aux recommandations pour la pratique clinique proposées par l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (Andem), la Société de réanimation de langue française (SRLF) et la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), sur le remplissage vasculaire lors des hypovolémies relatives ou absolues (219) (cf. *Tableau 9*).

Tableau 9. Paramètres cliniques permettant d'apprécier l'abondance d'une hémorragie d'après l'Andem, la SRLF et la SFAR, 1997 (219)

	I	II	III	IV
Perte sanguine (ml)	< 750	750-1 500	1 500-2 000	> 2000
PA systolique	Inchangée	Inchangée	Diminuée	Imprenable
PA diastolique	Inchangée	Augmentée	Diminuée	Imprenable
Fréquence cardiaque (b/min)	< 100	≥ 100	> 120	≥ 140
Pouls capillaire (sec)	< 2	> 2	> 2	> 2
Fréquence respiratoire (c/min)	14-29	20-30	30-40	> 40
État neurologique	anxiété modérée	anxiété prononcée	anxiété confusion	anxiété obnubilation

Andem : Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale ; SRLF : Société de réanimation de langue française ; SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation ; PA : pression artérielle.

► Évaluation de l'activité de l'hémorragie

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le caractère actif de l'hémorragie est un élément pronostique mais parfois difficile à déterminer. L'hémorragie est cliniquement active s'il est nécessaire de transfuser au moins 2 culots globulaires dans les 24 premières heures, et si la pression artérielle systolique est inférieure à 100 mmHg ou si elle chute de plus de 20 mmHg lors du passage à l'orthostatisme et/ou si la fréquence cardiaque est supérieure à 100 battements/min.
L'étude prospective de Ben-Ari *et al.* (220) a montré que chez des patients cirrhotiques présentant un hématémèse ou un méléna, une hémorragie active par rupture de varices (mise en évidence par endoscopie) est prédictive de l'échec de son contrôle (hémorragie persistante ou récidive précoce), lui-même prédictif d'une mortalité sous 30 jours.

L'hématémèse de sang frais et la rectorragie témoignent d'une hémorragie active, mais pas forcément de la présence d'un méléna.

► Appréciation du terrain

Comme indiqué dans les recommandations de la HAS sur les critères diagnostiques et le bilan initial de la cirrhose non compliquée (1), la gravité de la cirrhose est évaluée en pratique par le score de Child-Pugh. Dans sa revue de la littérature, Pateron (203) préconise également de rechercher systématiquement :

- la prise de médicaments gastrotoxiques (AINS) ;
- un alcoolisme actif (interrogatoire, signes cliniques, signes biologiques) ;
- des pathologies organiques associées à l'hépatopathie et en particulier une coronaropathie (ECG systématique), une insuffisance respiratoire, une insuffisance cardiaque ou rénale.

Il est nécessaire de prendre en compte la myocardiopathie alcoolique silencieuse et l'hypertension pulmonaire (risque de diminution de la réponse cardiovasculaire à l'hémorragie).

5.1.4 Quelles sont les mesures thérapeutiques non spécifiques à mettre en place immédiatement face à une hémorragie digestive ?

La prise en charge non spécifique associe une compensation volémique et un traitement hémostatique.

► **Remplissage vasculaire**

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le geste le plus urgent consiste à poser une ou au mieux 2 voies veineuses périphériques d'un calibre supérieur ou égal à 14 Gauge. L'objectif du remplissage vasculaire est de restaurer une fonction hémodynamique stable et d'assurer une perfusion rénale efficace.
Les précautions à observer sont les suivantes :

- *maintenir la pression artérielle moyenne à 80 mmHg (augmentation plus rapide de la pression portale par rapport à la volémie) ;*
- *éviter un excès de remplissage favorisant la récidive hémorragique en relation avec augmentation de la pression portale.*

Selon les résultats de l'étude d'une série de cas de Cárdenas *et al.* (221) et la revue de de Franchis et Primignani (222), une hypovolémie prolongée peut être responsable d'insuffisance rénale aiguë, d'infection, et être associée à un risque augmenté de récidive hémorragique et de mortalité.

Selon la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), la restitution du volume sanguin doit être réalisé avec précaution en utilisant des solutés de remplissage, afin de maintenir la stabilité hémodynamique, l'hématocrite et un taux d'hémoglobuline à 8 g/dl en fonction des autres facteurs propres au patient tels que la présence de comorbidités, l'âge, le statut hémodynamique et la présence d'hémorragie continue (grade A). Les recommandations concernant le traitement de la coagulopathie et de la thrombocytopénie ne peuvent se fonder actuellement sur la base de données suffisantes (grade D).

<u>Choix du soluté de remplissage</u>
Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), aucune étude ne permet de choisir entre cristalloïdes et colloïdes. L'utilisation de cristalloïdes (soluté salé isotonique) est préférée en première intention du fait de leur innocuité. En cas d'hémorragie abondante, les colloïdes, excepté l'hydroxyéthylamidon, peuvent être utilisés, malgré leur risque d'insuffisance rénale.
La supériorité de l'albumine (colloïde naturel) dans cette situation n'est pas démontrée par rapport aux colloïdes de synthèse dans l'hémorragie aiguë.
La transfusion de concentrés érythrocytaires doit être adaptée au degré de déglobulisation, c'est-à-dire qu'elle est recommandée quand l'hématocrite est inférieur à 25 % et le taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dL.
La correction systématique des troubles de la coagulation et de l'hémostase du cirrhotique par d'autres produits dérivés du sang (prothrombine, proconvertine, facteur de Stuart, facteur antihémophilique B, plasma frais congelé, transfusion plaquettaire) n'est pas recommandée.

Selon les recommandations Andem/SRLF/SFAR concernant le remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues (219), l'utilisation de cristalloïdes est recommandée quand la perte sanguine est inférieure à 20 % de la masse sanguine (sérum physiologique préféré au Ringer lactate, contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique) ; l'utilisation de colloïdes est recommandée quand la perte sanguine est supérieure à 20 % de la masse sanguine et la pression artérielle moyenne initiale inférieure à 80 mmHg (risque d'aggravation de l'insuffisance hépatique et de l'hypertension portale avec les dextrans, car risque d'allongement du temps de saignement et donc de la formation du caillot).

Le rejet de l'hydroxyéthylamidon se fonde sur les résultats de l'étude rétrospective de Christidis *et al.* (45) montrant que son administration répétée favorisait une hypertension portale, une insuffisance rénale ou encore une sepsis, avec une accumulation mise en évidence au niveau du foie et des macrophages sytémiques.

► Oxygénothérapie et ventilation

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le maintien d'une ventilation associée à une oxygénation (Sa O_2 > 95 %) sans hypoxémie doit être assuré notamment pour permettre la réalisation de l'endoscopie digestive haute. L'intubation trachéale doit être envisagée en cas de risque d'inhalation bronchique (troubles de la conscience, agitation ou hémorragie abondante).

En l'absence de ventilation assistée, la sédation doit être évitée chez le patient cirrhotique. La ventilation en pression positive est à éviter, car elle peut entraîner un risque d'aggravation de la fonction hépatique par diminution de la pression artérielle, du débit cardiaque, de la pression portale et du flux artériel hépatique.

► Pose d'une sonde gastrique et préparation du malade à l'endoscopie

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), l'intérêt du lavage par sonde nasogastrique n'est pas clairement démontré. La performance diagnostique et thérapeutique de l'endoscopie digestive haute est liée à la qualité de la vision perendoscopique.

Dans la littérature, les avantages et inconvénients de la préparation à l'endoscopie par lavages gastriques répétés n'ont pas été évalués. Une étude de pratiques (223) montre que la moitié des malades vus aux urgences pour hémorragies digestives hautes n'ont pas de sonde nasogastrique. Une étude nationale de pratiques hospitalières, concernant la prise en charge des hémorragies digestives (224), montre que 40 % des équipes ne posent pas de sonde nasogastrique.

Pourquoi la pose d'une sonde nasogastrique reste controversée ?

Les avantages potentiels de la sonde nasogastrique sont : la détermination d'un saignement digestif haut (sensibilité de 79 % et spécificité de 59 %), le suivi de l'activité de l'hémorragie par les lavages itératifs, la préparation de l'endoscopie digestive haute par lavage de la cavité gastrique (efficacité de 60 %) (203). Il n'a pas été trouvé d'étude permettant de contre-indiquer la pose d'une sonde nasogastrique en présence de VO. Les inconvénients de la sonde nasogastrique sont : le risque de perforation (exceptionnel), l'inhalation et le risque de pneumopathie ; enfin, c'est une procédure désagréable pour le patient, et consommatrice de temps médical et paramédical dans un contexte d'urgence.

Érythromycine IV

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), l'administration intraveineuse de 250 mg d'érythromycine, 30 à 60 minutes avant l'endoscopie, améliore la qualité de l'endoscopie car elle accélère la vidange gastrique.

Deux études randomisées (225,226) ont montré l'intérêt de l'érythromycine IV dans l'amélioration de l'efficacité de la fibroscopie œso-gastroduodénale (en terme de durée et de visibilité) lors d'une hémorragie digestive haute : l'administration d'érythromycine a permis d'observer une amélioration chez 92 % des patients cirrhotiques (12/13) ($p < 0,001$) (226). Elle permet une accélération de la vidange gastrique en induisant des contractions antrales (macrolide agoniste des récepteurs de la motiline). Le meilleur effet sur la vidange gastrique a été obtenu avec une dose de 3 mg/kg d'érythromycine IV (posologie évaluée chez des sujets sains, chez des diabétiques avec gastroparésie et chez des malades en réanimation).

La qualité de l'endoscopie digestive haute était améliorée après administration en bolus de 250 mg d'érythromycine IV, 30 à 60 minutes avant la procédure (y compris dans un sous-groupe de malades cirrhotiques). L'administration d'une dose unique d'érythromycine IV n'a

pas de conséquence sur la fonction hépatique et sur la survenue de résistance bactérienne (demi-vie courte de 3 à 5 heures).

L'intérêt d'associer lavages gastriques et érythromycine n'a pas été évalué.

► **Surveillance**

Une surveillance clinique (hématémèse, diurèse, conscience, etc.), hémodynamique (pression artérielle, fréquence cardiaque) et biologique (hémoglobinémie, hématocrite) rapprochée est nécessaire pendant les 48 premières heures suivant l'hémorragie, et particulièrement jusqu'à la réalisation de l'endoscopie digestive haute dans les 12 premières heures.

Selon la conférence internationale de Baveno III (227,228), les critères permettant de contrôler l'hémorragie sont :

- *l'absence de sang au lavage gastrique ;*
- *la stabilisation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ;*
- *la stabilité des paramètres hémodynamiques ;*
- *l'arrêt des transfusions sanguines.*

La conférence internationale de Baveno IV (201) a défini des critères d'échec au contrôle de l'hémorragie, non développés dans cet argumentaire.

5.1.5 Quelles sont les mesures associées à mettre en place face à une hémorragie digestive ?

Elles consistent à prévenir les éventuelles complications fréquentes chez le patient cirrhotique

► **Traiter les infections**

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), il est recommandé de rechercher systématiquement une infection chez tous les malades, et de la traiter de manière adaptée. Les aminosides doivent être proscrits. En l'absence d'infection, l'intérêt de l'antibioprophylaxie est validé : elle permet d'obtenir une diminution des infections de 32 % et une réduction de la mortalité de 9 %. Le choix de l'antibiotique et la durée du traitement ne sont pas clairement définis. Les antibiotiques qui ont été le mieux évalués sont les fluoroquinolones et l'amoxicilline/acide clavulanique. Le schéma recommandé est : norfloxacine 400 mg x 2/jour per os pendant 7 jours. En cas d'ascite associée à l'hémorragie digestive, une ponction exploratrice est recommandée à la recherche d'une infection. Les diurétiques sont contre-indiqués en période hémorragique.

Selon la conférence de consensus internationale de 2005 (201), la prophylaxie antibiotique fait partie intégrante du traitement des patients présentant une hémorragie digestive, et doit être instaurée dès l'admission du patient (grade A).

En cas d'hospitalisation pour hémorragie digestive chez un patient cirrhotique, l'incidence des infections est comprise entre 30 et 60 %, dont 15 % sont des ILA (103-106). Les infections bactériennes (principalement à entérobactéries) sont corrélées à la gravité de l'insuffisance hépatocellulaire, et sont potentiellement graves (septicémie, infection du liquide d'ascite) avec une mortalité due au choc septique de l'ordre de 100 % chez le patient cirrhotique (200). Le risque infectieux est augmenté par les mesures de réanimation et les examens endoscopiques, qui favorisent notamment la survenue d'une ILA (107,108). Le risque de bronchopneumopathie est majoré par la survenue d'une hématémèse, la réalisation d'une endoscopie digestive haute et la pose d'une sonde de tamponnement (229).
L'intérêt de l'antibioprophylaxie s'appuie sur 2 méta-analyses aux résultats concordants (158,230) : l'antibioprophylaxie diminue l'incidence des infections de 32 % (IC à 95 % 22 –

42) et la mortalité de 9,1 % (IC à 95 % 2,1 – 12,6) dans l'étude de Bernard *et al.* (158) ; dans l'étude de Soares-Weiser *et al.* (230), l'effet de l'antibioprophylaxie est bénéfique sur la mortalité (RR = 0,70, IC à 95 % 0,56 – 0,89) et sur la prévention des infections bactériennes (RR = 0,39, IC à 95 % 0,32 – 0,48).
L'étude de Sàbat *et al.* (156) conclut que le rapport coût/efficacité de la voie intraveineuse (IV) est identique à celui de la voie orale.
L'utilisation des quinolones et de amoxicilline/acide clavulanique a bien été évaluée dans la littérature (cf. chapitre « Conduite à tenir devant un syndrome infectieux »).
L'essai randomisé de Lata *et al.* (231) a démontré que chez des patients hospitalisés pour hémorragie digestive, l'administration orale de norfloxacine (n = 25) ou par voie IV d'ampicilline/sulbactam (n = 21) ne modifie pas la survie.
L'essai randomisé contrôlé de Fernández *et al.* (157) a montré que l'efficacité d'un traitement par ceftriaxone (IV, 1 g/jour ; n = 54) était supérieure à un traitement par norfloxacine (*per os*, 400 mg x 2/jour ; n = 57).

► Prévenir l'encéphalopathie hépatique

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), l'encéphalopathie hépatique aigu,ë contemporaine de l'hémorragie digestive est observée chez 30 % des patients cirrhotiques. L'efficacité du traitement préventif de l'encéphalopathie hépatique par lactulose ou antibiotiques non absorbables, n'est pas clairement démontrée dans cette situation.

Selon la conférence de consensus internationale (201), l'utilisation de lactulose/lactitol n'a pas été évaluée dans la prévention de l'encéphalopathie (grade D), mais à défaut, ce traitement est recommandé chez les patients présentant ou développant une encéphalopathie (grade D).

► Autres mesures

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), les diurétiques sont contre-indiqués en période hémorragique.

Dans sa revue de la littérature (203), Pateron préconise également de proscrire les aminosides (et les AINS), d'éviter les opacifications vasculaires et l'utilisation des sédatifs. L'essai contrôlé randomisé de de Ledinghen *et al.* (232) montre que lorsqu'il existe une dénutrition, fréquente chez le malade ayant une insuffisance hépatique sévère, ni l'alimentation parentérale ni une nutrition entérale précoce n'améliore la survie des patients.

5.1.6 Quels sont les traitements spécifiques des hémorragies digestives à mettre en place ?

La prise en charge comprend un traitement pharmacologique et des gestes endoscopiques. L'efficacité de ces méthodes est difficile à apprécier : les schémas thérapeutiques des différents essais identifiés dans la littérature sont hétérogènes, les comparaisons sont multiples (*versus* placebo, autre traitement seul ou associé), les périodes d'étude sont différentes et les critères principaux d'évaluation sont variés (absence de contrôle, récidive précoce, mortalité).

► Médicaments vasoactifs

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), deux types de médicaments sont utilisés : la terlipressine et la somatostatine (et ses analogues). En France, la vasopressine a été abandonnée en raison de ses effets secondaires. Il est recommandé de commencer le traitement vasoactif dès que possible, lorsque le diagnostic de rupture de varices œsophagiennes est probable sur des bases cliniques. En l'absence de contre-indication, le

traitement doit être débuté, si possible au domicile, pendant le transfert à l'hôpital ou aux urgences. Le traitement doit être prolongé 2 à 5 jours.

Selon la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), en cas d'hémorragie digestive suspectée, un traitement pharmacologique vasoactif doit être débuté dès que possible, avant le diagnostic par endoscopie (grade A). Ce traitement (par terlipressine, somatostatine, vapreotide ou octreotide) doit être maintenu chez des patients présentant une hémorragie par rupture des VO pendant 2 à 5 jours (grade A).

Les données citées dans ce chapitre sont issues de la revue systématique de la littérature fournie par un texte du groupe bibliographique (233) et du groupe d'experts (204) réunis dans le cadre de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7).
Le but du traitement est d'arrêter l'hémorragie, et de prévenir la récidive hémorragique précoce dans les 5 premiers jours. Les varices ne saignent que lorsque le gradient de pression hépatique (GPH) est supérieur à 12 mmHg. Il est bien établi que si l'on diminue le GPH en dessous de ce seuil, le risque de saignement est pratiquement nul.

Terlipressine

Dérivé synthétique de la vasopressine, la terlipressine est vasoactive intrinsèquement, et elle libére lentement de la vasopressine dans les tissus sous l'effet d'endopeptidases (prolongation de l'effet biologique et notamment de la diminution de la pression portale encore significative 4 heures après administration ; effets vasoconstricteurs importants malgré les taux faibles de vasopressine circulante). Cette biodisponibilité particulière expliquerait que la terlipressine a beaucoup moins d'effets indésirables que la vasopressine. L'association percutanée de dérivés nitrés peut amplifier la diminution de la pression portale.

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), des méta-analyses ont démontré que la terlipressine est plus efficace qu'un placebo pour contrôler l'hémorragie et réduire la mortalité. Il est possible qu'elle puisse aussi préserver la fonction rénale. Des effets secondaires ischémiques peuvent survenir : elle est contre-indiquée en cas d'antécédents d'ischémie myocardique, de troubles du rythme cardiaque, d'artériopathie des membres inférieurs ou d'antécédent d'accident vasculaire cérébral. La réalisation d'un électrocardiogramme est nécessaire avant traitement. La terlipressine est administrée toutes les 4 heures en intraveineux lent en fonction du poids : 1 mg si le poids est inférieur à 50 kg, 1,5 mg si le poids est compris entre 50 et 70 kg et 2 mg au-delà de 70 kg.

La revue systématique de la littérature de Ioannou *et al.* (234) et celle de Plessier (233) reprennent 5 études randomisées contrôlées et une méta-analyse permettant de conclure que la terlipressine est plus efficace que le placebo pour contrôler l'hémorragie et diminuer la mortalité (256 malades au total). En monothérapie pendant 5 jours, elle est aussi efficace que la sclérothérapie pour contrôler l'hémorragie et prévenir les récidives avec moins de complications. Son efficacité est supérieure à la vasopressine seule ou en association avec des dérivés nitrés, et aussi efficace et sûre que la somatostatine. Une efficacité d'environ 80 % est observée à 48 heures et 70 % à 5 jours.
Elle est aussi très efficace pour traiter le syndrome hépatorénal (cf. chapitre « Conduite à tenir devant une insuffisance rénale chez un cirrhotique »).

Somatostatine

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), la somatostatine est probablement plus efficace qu'un placebo sur le contrôle de l'hémorragie, mais pas sur la survie. Ses effets secondaires sont rares. La somatostatine est administrée en perfusion intraveineuse continue à la dose de 250 µg/h, précédée ou non d'un bolus de 250 µg.

Elle permet une réduction de la pression portale et du débit collatéral.
Les résultats de 2 études contrôlées randomisées sur 4 citées dans la revue de la littérature de Plessier (202) soutiennent le fait qu'elle est probablement plus efficace qu'un placebo et qu'un traitement non actif, mais sans diminution de la mortalité. Ce point a été confirmé par la méta-analyse de Gøtzsche et Hróbjartsson publiée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* (235) : sur les 20 essais retenus (N = 2 518), les traitements par la somatostatine ou analogues ne réduisait pas significativement la mortalité (RR = 0,96 avec un IC [0,74 – 1,24] pour les essais de bonne qualité et 0,79 pour les essais de faible qualité) ; le nombre de patients parvenant à l'hémostase initiale est réduit (RR = 0,67, variant de 0,53 à 0,86) et le risque de récidive n'est pas significativement diminué dans les essais de bonne qualité (RR = 0,82 avec IC [0,45 – 1,49]).
La fréquence d'effets secondaires est similaire à celle de la terlipressine, mais très rarement à l'origine de complications graves. Il a été montré que l'utilisation de doses supérieures (500 µg/h) permet d'accroître l'efficacité clinique dans le sous-groupe des malades présentant une hémorragie plus grave (saignement actif à l'endoscopie) (236). Cette possibilité thérapeutique a été confirmée dans l'étude de Villanueva *et al.* (237), où des patients non-répondeurs (définis par l'*hepatic venous pressure gradient* (HVPG) ne diminuant que de moins de 10 % de la baseline) à une dose de 250 µg/h de somatostatine après un bolus de 250µg, ont reçu soit 2 mg de terlipressine (n = 22) en bolus IV, soit 500 µg/h de somatostatine (n = 20), bien que la diminution du HVPG obtenue soit plus marquée avec la terlipressine comparativement à la somatostatine à forte dose (15 % ± 9 % *versus* 10 % ± 6 % de la baseline, p = 0,05).

Octréotide

Cet analogue synthétique de la somatostatine a une demi-vie moyenne plus longue, mais son utilisation ne s'accompagne pas pour autant d'effets hémodynamiques (chute de la pression portale) prolongés par rapport à ceux de la somatostatine.

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), l'octréotide est plus utilisé que la somatostatine en raison de son moindre coût. L'efficacité de l'octréotide, utilisé seul, reste discutée : il est apparu équivalent à la terlipressine dans plusieurs études comparatives, mais n'est pas apparu efficace dans l'étude où il a été utilisé seul contre un placebo. Ses effets secondaires sont rares. L'octréotide est administré en perfusion continue de 25 µg/heure, éventuellement précédée d'un bolus de 50 µg, dont l'intérêt n'est pas démontré.

La dose optimale n'est pas établie. Elle est généralement utilisée par voie intraveineuse, mais la voie sous-cutanée est possible.
L'efficacité de l'octréotide en traitement primaire de l'hémorragie par rupture de VO reste controversée. Une méta-analyse (238) montre qu'une diminution significative des récidives précoces est observée quand l'octréotide est utilisée en association à une sclérothérapie ou à une ligature endoscopique, mais sans diminution de la mortalité. Les effets secondaires imputables sont rares (parfois des complications en rapport avec l'élévation des pressions pulmonaires induites par l'octréotide).
La revue de la littérature de d'Amico *et al.* (239) montre que l'octréotide améliore les résultats du traitement endoscopique (pas d'efficacité démontrée en traitement primaire). Son intérêt en pratique clinique est soutenu par des études comparatives avec d'autres médicaments vasoactifs ayant montré une supériorité vis-à-vis de la vasopressine et une équivalence avec la terlipressine. Les résultats de l'étude comparative de Baik *et al.* (240) suggèrent une action transitoire de l'octréotide sur l'HVPG (21 patients ont reçu une dose de 250 µg/h après un bolus IV de 100 µg), alors que l'effet est plus prolongé chez les patients ayant reçu 2 mg de terlipressine, soit jusqu'à 25 minutes après l'administration.
Une étude (241) menée sur 14 patients (dont 12 de stade Child-Pugh B) souligne l'effet délétère sur la fonction rénale de l'octréotide administré à une dose de 0,75 µg/kg/h pendant 3 heures après un bolus de 0,75 µg/kg.

Autres analogues de la somatostatine

Le vapréotide et le lanréotide sont deux analogues de la somatostatine avec une affinité similaire pour les récepteurs de la somatostatine.
Une étude contrôlée en double aveugle (242) a montré que l'utilisation du vapréotide avant l'endoscopie à des doses équivalentes à celle de l'octréotide permet de contrôler l'hémorragie et de diminuer la mortalité.

► Gestes endoscopiques

Les données citées dans ce chapitre sont issues d'une revue systématique de la littérature réalisée par Nevens en tant qu'expert (205) dans le cadre de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7).

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), l'endoscopie est systématique à titre diagnostique : elle est indispensable, car elle permet d'affirmer l'origine du saignement. En effet la rupture de VO ne représente que 40 à 75 % des causes d'hémorragie chez les malades atteints de cirrhose. L'endoscopie peut être thérapeutique avec deux objectifs, le contrôle du saignement et la prévention d'une rechute précoce.

Selon la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), le traitement endoscopique est recommandé chez tout patient qui présente une hémorragie digestive haute et chez ceux dont la cause est une rupture des varices œsophagiennes (grade A).
Le traitement endoscopique est le traitement de base des hémorragies par rupture de VO permettant un arrêt du saignement dans 80 à 90 % des cas, avec un effet prolongé contrairement au traitement pharmacologique.
L'endoscopie est indispensable pour affirmer l'origine du saignement (rupture de VO : 40 à 75 % des causes d'hémorragie digestive haute du cirrhotique). Son intérêt est donc diagnostique, mais également thérapeutique avec 2 objectifs : le contrôle de l'hémorragie et la prévention de la rechute précoce.

Sous quel délai faut-il réaliser une endoscopie thérapeutique ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le moment de sa réalisation dépend de l'efficacité du traitement médical :

- *si l'hémorragie n'est pas contrôlée, l'endoscopie est à faire dès que les conditions de sécurité sont remplies. Les critères de saignement persistant sont : transfusion de plus de 3 concentrés érythrocytaires et impossibilité d'augmenter la pression artérielle systolique de 20 mmHg ou à plus de 70 mmHg, et/ou fréquence cardiaque à plus de 100 battements par minute ou absence de réduction de 20 battements par minute de la fréquence cardiaque de base ;*
- *si le malade est stable, l'endoscopie peut être différée au-delà de la sixième heure pour effectuer le geste dans les meilleures conditions.*

Selon la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), l'endoscopie doit être réalisée dès que possible après l'admission (dans les 12 heures), en particulier chez les patients présentant une hémorragie cliniquement significative ou chez les patients ayant des critères suggérant une cirrhose (grade D).

La revue de la littérature de Thabut et Bernard-Chabert (243) ne rapporte aucune étude ayant montré l'effet bénéfique d'une endoscopie précoce ou sur le délai de sa réalisation en fonction de critères cliniques comme un échec au contrôle de l'hémorragie, la récidive ou le décès. Mais l'instabilité hémodynamique est un facteur prédictif indépendant de la récidive et du décès.

Quelle endoscopie thérapeutique : ligation *versus* sclérothérapie ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), les gestes hémostatiques incluent la sclérose et la ligature, plus récente. Ils ont fait la preuve de leur efficacité. Ils donnent des résultats comparables au traitement pharmacologique. Les complications (ulcères, infections) sont plus fréquentes avec la sclérose endoscopique. Le choix du geste endoscopique est le suivant :

- *en cas d'hémorragie active à l'endoscopie, la ligature, si elle est possible, doit être préférée à la sclérose dans cette situation ;*
- *lorsque l'hémorragie est arrêtée, le bénéfice d'un geste thérapeutique lors de l'endoscopie n'est pas démontré. Si un geste endoscopique est décidé, la sclérose n'est pas recommandée, et la ligature est alors la technique de choix.*

Selon la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), la ligation est le traitement endoscopique recommandé pour les hémorragies aiguës, bien que la sclérothérapie puisse être utilisée si la ligation est techniquement difficile à réaliser (grade A).

► Sclérothérapie *versus* ligature de VO

Deux méta-analyses (244,245) ont montré que la ligature endoscopique était supérieure à la sclérothérapie endoscopique pour l'hémostase de la rupture de VO et sa récidive, avec dans l'une (245) un gain sur la survie pour la ligature endoscopique.
La comparaison entre ligature et sclérothérapie montre que le contrôle hémorragique est obtenu dans 80 à 100 % des cas avec ces deux techniques dans des sous-groupes de malades avec saignement actif. Dans l'analyse de de Franchis et Primignani (246), la combinaison des résultats des différentes études a montré que la différence d'efficacité du contrôle du saignement n'a pas été statistiquement significative, bien qu'une tendance en faveur de la ligature ait été constatée.
Une étude contrôlée randomisée (247), comparant la sclérothérapie et la ligature des VO en urgence, montre un meilleur contrôle de l'hémorragie avec la ligature, et des complications statistiquement moindres.

Parfois, il est difficile de réaliser des ligatures élastiques en présence de caillots et de grande quantité de sang dans l'œsophage. Dans ces situations, la sclérothérapie est plus facile à faire que la ligature élastique (problème visuel).
L'endoscopie thérapeutique peut entraîner des risques locaux et systémiques. Une étude comparative (248) montre que les ulcères observés au décours d'une ligature sont plus profonds, de plus grande surface et guérissent plus rapidement qu'avec la sclérothérapie. Un saignement sur ulcères se manifeste chez 2 à 13 % des malades après sclérothérapie (249).

Une méta-analyse (250) comparant la sclérothérapie à un traitement pharmacologique (somatostatine et octréotide) n'a pas démontré de supériorité de ce geste endoscopique en termes de contrôle de l'hémorragie et de mortalité.

Adhésifs tissulaires

Selon la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), le traitement endoscopique par adhésifs tissulaires (N-butyl-2-cyanoacrylate) est recommandé pour les hémorragies par rupture de varices gastriques (grade A).
Peu de résultats sont disponibles sur l'utilisation d'adhésifs tissulaires tels que le N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl®) ou l'isobutyl-2-cyanoacrylate (Bucrylate®) dans le traitement des ruptures de VO, ils sont plus communément utilisés dans le traitement des varices gastriques.
Deux études de faibles effectifs (251,252) ont montré que l'association d'adhésifs tissulaires à la sclérothérapie est plus efficace à la sclérothérapie seule dans le contrôle initial de l'hémostase.

► **Traitements combinés**

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), il existe des arguments en faveur d'une association du traitement endoscopique au traitement pharmacologique.

Selon la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), les traitements endoscopiques sont plus efficaces, utilisés en combinaison avec un traitement pharmacologique, qui doit être débuté de préférence avant l'endoscopie (grade A).

Plusieurs études et méta-analyses (246,253,254), notamment une publiée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* (250), comparant l'association de l'endoscopie thérapeutique (en général sclérothérapie) à différents agents vasoactifs (administrés avant, pendant ou après l'endoscopie), ont montré que la combinaison du traitement vasoactif administré précocement (dès la suspicion de rupture de VO), en association avec l'endoscopie thérapeutique lors de l'endoscopie diagnostique, permettait :

- un meilleur contrôle initial de l'hémorragie, défini par l'absence clinique de saignement entre les 6 à 48 heures de traitement (résultat fondés sur 4 études, soient 559 patients) ;
- un maintien de l'hémostase à 5 jours dans 75 % des cas (résultats basés sur 7 essais soient 939 patients au total).

Cependant, ce traitement combiné n'entraînait aucun effet sur la mortalité à 5 jours et à 6 semaines (résultats de 6 essais, soient 759 patients), et les événements indésirables, très hétérogènes, étaient rapportés en proportion égale en thérapie combinée ou endoscopie seule.
Plus précisément, la méta-analyse de d'Amico *et al.* (250) n'a pas montré de bénéfice de la sclérothérapie en urgence comme traitement de première ligne, mais un intérêt uniquement en cas d'échec du traitement pharmacologique.

Le choix de l'agent vasoactif et la durée d'administration ne sont pas encore définis dans ces publications, et nécessitent la réalisation d'études. De même, l'intérêt d'associer un traitement endoscopique quand l'hémorragie est contrôlée par un traitement vasoactif n'est pas validé, car l'étude de Villanueva *et al.* (255) n'a pas montré de bénéfice chez les malades les moins sévères, alors que ce geste engendre une augmentation des complications et du coût. Ceci reste à confirmer par d'autres études en utilisant notamment la ligature élastique (qui entraîne moins de complications graves).

5.1.7 Conduite à tenir en cas d'échec des traitements pharmacologiques et endoscopiques

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), il n'est pas certain que le changement de traitement pharmacologique soit utile. Une nouvelle endoscopie est justifiée en vue d'un geste d'hémostase ; elle permet de contrôler 10 % d'hémorragies supplémentaires. Si l'hémorragie persiste ou récidive précocement (5 à 10 % des ruptures de varices œsophagiennes), il s'agit alors d'une hémorragie dite « réfractaire ». Les principaux facteurs de risque sont l'existence d'un saignement actif lors de l'endoscopie initiale, l'existence d'une infection bactérienne et un GPH supérieur à 20 mmHg.
Si l'hémorragie est abondante, une sonde de tamponnement de Sengstaken-Blakemore peut être mise en place pour contrôler le saignement avant la réalisation d'un traitement plus radical (comme la mise en place d'un TIPS). Dans ce contexte, chez un malade Child-Pugh C qui présente au moins deux défaillances d'organes (parmi les 3 suivantes : cardiocirculatoire, respiratoire et rénale), la probabilité de survie, inférieure à 5 %, fait discuter l'utilité de poursuivre des gestes thérapeutiques hémostatiques.
Pour les autres, la pose d'un TIPS doit être envisagée en premier lieu, car moins invasif, il est réalisable quelle que soit la gravité de la maladie hépatique sous-jacente, ne compromet pas la réalisation d'une transplantation hépatique ultérieure, et permet de l'attendre. Une échographie Doppler doit rechercher une thrombose porte ou un CHC ; dans l'impossibilité

de mettre en place un TIPS, l'anastomose portocave chirurgicale est une alternative pour les malades Child-Pugh A et B.

Selon la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), les échecs au traitement initial (dont les critères ont été définis mais ne sont pas abordés dans ce document) combinant traitement pharmacologique et endoscopique sont mieux pris en charge par un nouvel essai par geste endoscopique ou par TIPS (grade B).
Les données citées dans ce chapitre sont issues de revues systématiques de la littérature réalisées pour le groupe bibliographique (256) et pour le groupe d'experts (206) réunis dans le cadre de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7).

► Facteurs prédictifs d'échec

La persistance de l'hémorragie par rupture de VO ou une récidive précoce survient dans 20 à 30 % des cas.
L'étude de Ready *et al.* (257) montre que les principaux facteurs prédictifs d'échec de contrôle de l'hémorragie ou de récidive précoce sont un gradient de pression sus-hépatique supérieur à 20 mmHg et une infection bactérienne.

La revue de la littérature de Pauwels (206) rapporte que les facteurs favorisant la persistance ou la récidive hémorragique sont un remplissage vasculaire trop important, une ascite tendue ou encore l'existence d'une infection bactérienne. Ce dernier point a été mis en évidence dans différentes études (109,110,258). En raison de la fréquence de ces infections bactériennes au cours des hémorragies chez le patient cirrhotique, l'intérêt d'une antibioprophylaxie a été démontré et admis (158).

Les recommandations de l'American Society for Gastrointestinal Endoscopy (259) entérinent le fait que tout patient cirrhotique qui présente une hémorragie digestive doit recevoir une prophylaxie antibiotique afin de diminuer le risque de complications infectieuses et de mortalité (grade A).

► Données concernant les situations d'échec

Il a été trouvé peu d'essais cliniques évaluant ces situations d'échec thérapeutique, et les revues de la littérature identifiées sur ce thème rapportent des recommandations basées sur des avis d'experts (260-263).

Les progrès thérapeutiques récents ont permis de mieux contrôler les hémorragies digestives par rupture de VO. Le taux d'hémorragie réfractaire par rupture de VO est compris entre 5 et 10 % (incidence annuelle en France des hémorragies par rupture de VO de l'ordre de 12 000, soit 600 à 1 200 hémorragies réfractaires par an) (206).
Une étude française (212) a rapporté que la mortalité atteignant 42 % en 1980 passait à 14 % en 2000, avec une diminution de la fréquence des récidives hémorragiques précoces de 47 à 13 %. Dans cette étude, l'échec du traitement médical était observé dans 11 cas sur 83 épisodes de rupture de VO (soit un taux d'hémorragie réfractaire de 13 %).
Un essai multicentrique français (264) rapporte une survie à 5 jours sans récidive hémorragique chez 87 % des malades traités par sclérothérapie et octréotide. Deux séries de cas anglaises (265,266) rapportent avoir recours à la mise en place d'un TIPS en urgence pour hémorragie réfractaire dans 8 et 15 % des cas.

► Pourquoi tenter un deuxième geste endoscopique ?

Souvent, le premier traitement endoscopique est réalisé dans des conditions difficiles (état hémodynamique précaire, grande quantité de sang et de caillots dans l'estomac, agitation du malade). L'intérêt d'une deuxième tentative endoscopique réalisée dans de meilleures conditions se justifie pour optimiser les gestes d'hémostase. En cas de nécessité, une sonde

de tamponnement peut permettre le plus souvent d'obtenir une hémostase transitoire et de corriger les troubles hémodynamiques (étude sur une série de cas) (267).

Selon la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), la sonde de tamponnement doit être utilisée uniquement en cas d'hémorragie abondante (lors du premier ou deuxième geste endoscopique), tel un « pont » temporaire jusqu'à ce qu'un traitement définitif soit mis en place (pour une durée maximale de 24 h, de préférence dans le cadre de soins intensifs) (grade D).

L'administration d'érythromycine est également indiquée dans ce cas (cf. *supra*).

► Quelle est la place du TIPS dans le traitement « de sauvetage » des hémorragies réfractaires ?

Principe

Le TIPS consiste en la création d'une communication entre une veine sus-hépatique et une branche de la veine porte à travers le parenchyme hépatique, grâce à la mise en place d'une prothèse métallique expansive. Il est réalisé par voie transjugulaire grâce aux techniques de radiologie interventionnelle. Il assure une décompression portale efficace caractérisée par une baisse du gradient de pression sus-hépatique, inférieur au seuil de survenue des hémorragies par rupture de VO (12 mmHg). En cas de persistance d'un remplissage des varices sur la portographie, il est possible d'emboliser les varices lors de la procédure.

Accessibilité

La revue de la littérature de Pauwels (206) rapporte que l'accessibilité aux traitements de sauvetage (TIPS, traitement chirurgical) reste limité en France (résultat d'une enquête de pratique) :

- sur 61 centres prenant en charge les hémorragies de l'hypertension portale (32 CHU et 29 CHG), la pose d'un TIPS est possible dans 23 CHU et 5 CHG, mais n'est réalisable en urgence (24 h/24) que dans 4 centres. En 2003, la pose de plus de 3 TIPS en urgence n'a été réalisée que dans 6 CHU, et moins de 100 TIPS ont été posés en urgence pour hémorragie réfractaire par rupture de VO ;
- l'anastomose portocave chirurgicale en urgence n'est possible que dans 24 CHU et 12 CHG ; cependant, cette procédure est rarement réalisée en urgence depuis plusieurs années ; en 2003, le nombre d'anastomoses portocaves chirurgicales réalisées en urgence pour hémorragie réfractaire par rupture de VO était inférieur à 20.

Avantages

Par rapport à la chirurgie, la mise en place d'un TIPS ne nécessite pas de laparotomie ni d'anesthésie générale. Cette technique est envisageable chez tous les patients cirrhotiques y compris ceux classés Child-Pugh C. La transplantation hépatique reste possible même après la mise en place d'un TIPS.
Il s'impose comme traitement de « sauvetage » des hémorragies réfractaires par rupture de VO (*versus* poursuite du traitement chirurgical ou médical) ; il n'a pas été identifié cependant d'étude contrôlée randomisée. Le taux de succès de la mise en place d'un TIPS est supérieur à 95 % entre des mains expertes. Un contrôle immédiat de l'hémorragie est constaté dans plus de 90 % des cas (cf. *Tableau 10*), et l'absence de contrôle hémorragique est le plus souvent en rapport avec une erreur diagnostique (hémorragie non variqueuse comme l'ulcération œsophagienne postsclérothérapie, syndrome de Mallory-Weiss, ulcérations gastriques ou duodénales méconnues) (206).
Les principales causes d'échec sont l'impossibilité de cathétériser une branche de la veine porte ou une thrombose portale méconnue en échographie Doppler. La survenue d'une récidive hémorragique précoce est rare (5 à 15 % des cas), habituellement liée à une thrombose du TIPS et contrôlée par la désobstruction de celui-ci. La mortalité reste cependant élevée particulièrement chez les malades de score Child-Pugh C. Les principales

causes de décès rapportées sont les suivantes : sepsis, syndrome hépatorénal, insuffisance hépatocellulaire, insuffisance multiviscérale en rapport avec la gravité de l'hépatopathie sous-jacente ; elle est rarement secondaire à la persistance de l'hémorragie ou à la procédure thérapeutique (206).

Tableau 10. Résultats de la mise en place de TIPS dans le traitement de « sauvetage » des hémorragies par rupture de VO non contrôlées par les traitements pharmacologiques et endoscopiques, d'après Pauwels, 2004 (206)

Études	Nombre de malades	% de malades CP C	Contrôle hémorragique immédiat (%)	Récidive hémorragique précoce (%)	Mortalité (% et délai)
LaBerge, 1993	32	np	97	np	np
Helton, 1993	23	78	np	np	56
Rössle, 1994	10	np	np	np	30 (30 j)
Le Moine, 1994	4	np	np	np	75 (3 mois)
Jalan, 1995	19	68	100	16	42 (30 j)
Sanyal, 1996	30	73	100	7	40 (6 sem)
Jabbour, 1996	25	48	96	np	44 (30 j)
Banares, 1998	56	41	95	14	28 (30 j)
Gerbes, 1998	11	64	91	27	27 (30 j)
Chau, 1998	112	71	98	13	37 (30 j) 39 (6 mois)
Williams, 1998	42	np	95	np	29 (30 j)
Barange, 1999	32	47	90	14	25 (30 j) 34 (3 mois)
Azoulay, 2001	58	np	90	4	29 (30 j) 35 (2 mois)
Bizollon, 2001	58	61	96	8	25 (6 sem)
Brensing, 2002	16	np	np	np	50 (60 j)
Domagk, 2002	55	np	np	np	36 (30 j)

np : non précisé ; CP : score de Child-Pugh. © Masson, Éditeur.

Compte tenu de la population de malades à haut risque de décès, les résultats du TIPS sont globalement bons dans cette indication, avec une survie de 65 à 75 % à 4-6 semaines dans les dernières séries françaises publiées (206). Cependant, le bénéfice du TIPS en termes de survie n'est pas évalué (268).

Surestimation possible du bénéfice du TIPS

Différents biais sont à prendre en compte afin de ne pas surestimer ce bénéfice :

- les malades récusés (par la gravité de leur état) ou décédés en attente de TIPS ne sont pas pris en compte dans les séries publiées ;
- dans certaines séries, la prise en charge médicale de l'hémorragie par rupture de VO n'est pas optimale en regard des critères actuels ;
- dans certaines séries, les critères d'échec du traitement médical et l'indication du TIPS de « sauvetage » seraient probablement plus « souples » que ce qui a été rapporté. Les résultats de la série du *Royal Free Hospital* de Londres, actualisée à trois reprises, sont rapportés par Pauwels (206). Dans ces études (cf. Tableau 11), les critères d'échec du traitement médical sont toujours identiques (hémorragie non contrôlée malgré un traitement vasoactif et deux séances de traitement endoscopique). L'augmentation du nombre de TIPS posés suivant les différentes périodes correspond probablement à un biais de recrutement (prise en charge d'un nombre croissant de malades adressés par d'autres centres). La diminution de la mortalité peut être liée à l'indication plus précoce du TIPS suivant les différentes périodes ; il est donc probable que l'indication du TIPS soit devenue par la suite plus précoce et plus large, passant d'un traitement de « sauvetage » à une prévention secondaire « précoce », chez des malades globalement moins graves ;
- l'efficacité du TIPS de « sauvetage » dépend du niveau d'expertise du centre (taux de pose élevé, taux faible de complication de la procédure) et de la rapidité de la mise en place du TIPS.

Tableau 11. TIPS de « sauvetage », série du *Royal Free Hospital*, d'après Pauwels, 2004 (206)

Actualisations successives	McCormick, 1994	Patch, 1998	Chau, 1998
Nombre HD/RVO	242	367	475
Nombre TIPS de « sauvetage »	20 (8 %)	54 (15 %)	112 (24 %)
Contrôle hémorragique	100 %	91 %	98 %
Récidive hémorragique précoce (5 j)	30 %	48 % (*)	13 %
Mortalité à 6 semaines (*) ou à 30 j (**)	60 % (*)		37 %(**)

HD : hémorragie digestive ; RVO : rupture de varices œsophagiennes. © Masson, Éditeur.

Toutes ces réserves soulignent l'intérêt de réaliser une étude multicentrique randomisée *versus* la poursuite du traitement médical, avec une analyse en intention de traiter.
Cette évaluation devra prendre en compte la morbidité et la mortalité secondaires, il existe :

- un risque de détérioration tardive des fonctions hépatiques après dérivation portale rendant difficile une évaluation de la mortalité à 30 jours ;
- un risque d'apparition ou d'aggravation d'une encéphalopathie hépatique, le plus souvent transitoire ou contrôlée par le traitement médical, mais chronique et invalidante dans environ 5 % des cas (269,270) ;
- un risque important d'obstruction du TIPS à moyen terme, d'environ 40 % à 1 an et de 50 % à 2 ans, nécessitant un suivi régulier pour le dépister et intervenir rapidement (270).

► Quelle est la place de la chirurgie dans le traitement « de sauvetage » des hémorragies réfractaires ?

Différents types d'intervention chirurgicale sont possibles dans le traitement des hémorragies par rupture de VO (206) :

- l'intervention de dévascularisation (non développée en France) ;
- la transsection œsophagienne, réalisable en urgence (section anastomose-œsophagienne en un temps grâce à une pince mécanique pour interrompre les varices intrapariétales), elle permet un contrôle hémorragique immédiat dans environ 90 % des cas, mais les complications postopératoires sont souvent sévères entre 55 et 90 % (cf. séries de transsection œsophagienne de « sauvetage » décrites dans le *tableau 12*) ; les récidives hémorragiques à distance sont fréquentes et le problème de l'hypertension portale n'est pas réglé ; elle est à proposer dans certains cas particuliers comme la thrombose portale ;
- les dérivations portosystémiques sélectives (shunt splénorénal non indiqué en urgence de par les difficultés techniques et la décompression variqueuse incomplète chez certains malades) ; les dérivations portosystémiques non systémiques sont de réalisation plus rapide, et assurent une décompression immédiate. Leur efficacité est équivalente dans le contrôle immédiat de l'hémorragie et la prévention de la récidive précoce de l'anastomose portocave termino-latérale ou latéro-latérale ou de l'anastomose mésentérico-cave avec greffon interposé (meilleure efficacité de l'anastomose portocave latéro-latérale et de l'anastomose mésentérico-cave en cas d'ascite réfractaire associée par rapport à l'anastomose portocave latéro-terminale). Un taux d'obstruction élevé est observé à long terme (jusqu'à 30 %) dans les anastomoses mésentérico-caves avec risque de récidive hémorragique, mais il n'y a pas de dissection du hile hépatique avec cette technique, et une transplantation hépatique reste possible (cf. *Tableau 13*).

Tableau 12. Résultats de la transsection œsophagienne en urgence dans le traitement de l'hémorragie réfractaire par rupture de VO, d'après Pauwels, 2004 (206)

Études	Nombre de malades	Malades CP C (%)	Contrôle hémorragique immédiat (%)	Mortalité opératoire (%)
Durtschi, 1985	10	80	-	90
Jenkins, 1989	15	-	87	73
McCormick, 1992	22	45	91	55
Jalan, 1995	19	58	100	79

CP : score de Child-Pugh. © Masson, Éditeur.

Tableau 13. Résultats de l'anastomose portocave chirurgicale en urgence dans le traitement de l'hémorragie réfractaire par rupture de VO, d'après Pauwels, 2004 (206).

Études	Nombre de malades	Malades CP C (%)	Mortalité opératoire (% et répartition en fonction du CP)
Sarfeh, 1980	54	22	56 (A 36, B 54, C 83)
Levine, 1985	36	75	22 (A et B 0, C 30)
Soutter, 1989	100	46	31 (A 17, B 19, C 46)
Spina, 1990	35	31	9
Rikkers, 1995	16	np	44
Hillebrand, 2000	10	np	0

CP : score de Child-Pugh. © Masson, Éditeur.

Un essai contrôlé randomisé a comparé le shunt splénorénal et la pose de TIPS chez des patients présentant une hémorragie réfractaire (271). Les résultats de cette étude montre que les 2 techniques sont similaires en termes d'efficacité, avec un taux de réintervention plus important dans le groupe ayant bénéficié du TIPS. Le choix dépendrait de l'expertise disponible dans l'établissement.

En cas de cirrhose classée Child-Pugh A ou B (chirurgie habituellement récusée en raison du risque opératoire chez les patients classés Child-Pugh C), l'anastomose portocave chirurgicale est une bonne alternative à la pose d'un TIPS en cas d'hémorragie réfractaire par rupture de VO. La mortalité opératoire est inférieure à 20 %, le risque d'encéphalopathie hépatique invalidante est faible, et l'intervention permet un traitement définitif de l'hypertension portale (206).

L'indication de l'anastomose portocave chirurgicale a diminué depuis les progrès des traitements médicaux et l'avènement du TIPS. À l'avenir, le problème de l'expertise chirurgicale se posera pour réaliser ces interventions en urgence.
Une revue systématique publiée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* (272), conclut à partir de l'analyse de 22 études (1 409 patients au total), à la supériorité de tous les types de shunt portosystémiques (chirurgicaux ou radiologiques) sur les traitements endoscopiques en termes de récidive hémorragique (OR = 0,24 avec un IC 0,18 – 0,3), mais au prix d'une incidence plus élevée d'encéphalopathie hépatique (aiguë ou chronique), sans que le bénéfice sur la survie ne soit significatif (OR = 1 avec un IC 0,82 – 1,21).

5.1.8 Comment prévenir les récidives hémorragiques ?

Selon la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), la prophylaxie secondaire doit être débutée dès que possible, soit dès le 6e jour après l'épisode d'hémorragie (grade D) ; la date de début de traitement doit être documentée.

En pratique, la conférence de consensus française de 2003, portant sur les complications de l'hypertension portale (11) a considéré les 4 situations schématiques suivantes en fonction des conditions de survenue de la première hémorragie.

Situation 1 : la première hémorragie est survenue chez un malade naïf de toute prophylaxie primaire. Le traitement par bêtabloquants et l'éradication par ligature sont les deux options. Ces choix thérapeutiques sont repris dans la conférence internationale de Baveno IV (201), avec en plus du traitement combiné, l'option thérapeutique associant l'un et l'autre (grade A) ; ses auteurs précisent que ce dernier est probablement le meilleur traitement (grade A), mais plus d'essais sont nécessaires pour confirmer ce point ; la réponse hémodynamique au traitement pharmacologique fournit une information pronostique sur le risque de récidive (grade B).

Situation 2 : la première hémorragie est survenue alors que le malade recevait une prophylaxie primaire par bêtabloquant à posologie adaptée. Cette situation est considérée comme un échec thérapeutique des bêtabloquants, et la poursuite de ce traitement ne semble pas utile en monothérapie. L'éradication des varices par ligature est recommandée. Cette stratégie est reprise dans la conférence internationale de Baveno IV (201) (grade D).

Situation 3 : la première hémorragie est survenue chez un malade qui recevait une prophylaxie primaire par bêtabloquant à posologie insuffisante. L'éradication par ligature ou la poursuite du traitement par bêtabloquant à posologie efficace (notion qui n'apparaît pas dans la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201)) sont les deux options possibles.

Situation 4 : la première hémorragie est survenue chez un malade qui avait reçu une prophylaxie primaire par ligature endoscopique, en raison d'une contre-indication aux bêtabloquants. Le TIPS est la première option à envisager. En cas d'impossibilité, l'optimisation du traitement endoscopique doit être tentée.

Les conclusions de la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201) précisent que les patients récidivant, tout en ayant reçu un traitement prophylactique pharmacologique ou endoscopique, doivent :

- *recourir à la mise en place d'un TIPS ou d'un shunt chirurgical (shunt distal splénorénal ou H–graft de 8 mm), efficaces s'ils sont classés Child-Pugh A ou B (grade B) ;*
- *recourir uniquement à la mise en place d'un TIPS s'ils ne sont pas opérables (grade D) ;*
- *considérer la transplantation s'ils sont classés Child-Pugh B ou C (grade B) ; dans ce cas le TIPS peut être un « pont » en attente d'une transplantation (grade C).*

Les données citées ci-après sont issues des recommandations de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » traitant de ce point (7), et ont été actualisées.

Après le contrôle d'une hémorragie digestive par rupture de VO, une récidive survient chez 17 % des malades dans les 6 semaines et chez 68 % à 2 ans, avec un taux de mortalité de 33 % (273). L'insuffisance hépatique, la présence d'un CHC, la poursuite d'une intoxication alcoolique sont des variables prédictives indépendantes de la survenue d'une récidive hémorragique. Le traitement de la maladie causale est primordial chez tous les malades afin d'améliorer l'insuffisance hépatocellulaire et par conséquent le risque hémorragique. Malgré ces variables, la prévention de la récidive hémorragique doit être appliquée à l'ensemble des malades ayant saigné. Les objectifs du traitement prophylactique (chirurgie, TIPS, traitements endoscopiques, médicamenteux ou combinés) sont de diminuer la fréquence des récidives hémorragiques et la mortalité.

► Méthodes chirurgicales

Les méthodes chirurgicales d'anastomoses portocaves préviennent la récidive, mais augmentent le risque d'encéphalopathie sans qu'il soit observé d'amélioration de la survie. Ces données ne permettent pas de recommander les dérivations chirurgicales portosystémiques. La transplantation hépatique ne peut être discutée comme un traitement prophylactique.

► TIPS

La revue de la littératue de Lévy (274), réalisée dans le cadre de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7) a répertorié les études randomisées où le TIPS a été comparé aux traitements endoscopiques (sclérose ou ligature) et aux traitements médicamenteux. Par rapport aux traitements endoscopiques, il réduit le risque hémorragique (31 %, [23 % – 39 %]) sans amélioration de la survie (2 %, [4 % – 9 %]) mais au prix d'une augmentation de l'incidence de l'encéphalopathie (16 %, [10 % – 22 %]). Il se complique d'une sténose ou d'une obstruction dans 55 % des cas (274)
Une étude randomisée, comparant le TIPS à un bêtabloquant, montrait des résultats similaires avec moins de récidives hémorragiques chez les malades traités par TIPS (13 % *versus* 42 %), mais plus d'épisodes d'encéphalopathie (38 % *versus* 14 %) et plus d'aggravation de la fonction hépatique (72 % *versus* 45 %), sans différence significative sur la survie à 2 ans (72 % *versus* 72 %) (274).

L'intérêt de prothèses couvertes de polytétrafluoroéthylène, dont le risque d'obstruction serait moindre, reste à confirmer (73).

► Traitements endoscopiques

Par rapport à l'absence de traitement, la sclérothérapie réduit le risque de récidive hémorragique (57 *versus* 43 %) et diminue significativement la mortalité (54 *versus* 46 %) (246).
Une méta-analyse (275) (19 essais contrôlés randomisés réalisés chez des patients cirrhotiques) a montré la supériorité de la ligature sur la sclérothérapie en termes de récidive hémorragique (*pool* OR = 0,53 avec IC 0,42 – 0,76), avec toutefois une fréquence des récidives des varices après ligature plus fréquente (*pool* OR = 1,36 avec IC 0,96 – 1,92).
Une méta-analyse a montré que l'association de la ligature et de la sclérothérapie ne devait pas être recommandée en raison de l'absence d'augmentation d'efficacité et d'une augmentation des effets indésirables (276).
La sclérothérapie peut être utile en cas de persistance de VO résiduelles postligature pour diminuer la réapparition trop rapide des varices (277).

► Traitements médicamenteux

Deux méta-analyses (273,278) ont montré que les bêtabloquants diminuaient le risque de récidive hémorragique (48 % *versus* 68 %) et amélioraient la survie (74 % *versus* 67 %) par rapport à l'absence de traitement. Il est à noter que la plupart des études ont évalué des malades ayant saigné sans prophylaxie primaire.
Deux méta-analyses de 9 essais (278,279) ont montré que les bêtabloquants et la sclérothérapie avaient une efficacité similaire, d'une part en termes de prévention de la récidive hémorragique quelle que soit la cause, respectivement 56 et 53 % (mais efficacité supérieure de la sclérothérapie en termes de récidive de rupture de varice, 45 *versus* 61 %, $p < 0,001$), et en termes de survie, respectivement 40 et 37 %, avec un taux moins important d'effets indésirables (24 % *versus* 44 %, $p < 0,001$).

Les dérivés nitrés en monothérapie n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Un essai (280) a comparé l'association dérivés nitrés + bêtabloquant à un traitement par bêtabloquant seul. À 2 ans, le taux de récidive était comparable dans les 2 groupes (40 *versus* 57 %, NS) ainsi que le taux de mortalité (24 *versus* 22 %, NS). Le taux d'effets secondaires était plus élevé

dans le groupe traité par l'association. Ces résultats ne permettent pas de recommander cette association.
L'essai contrôlé randomisé de Romero *et al.* (281) a comparé la prévention secondaire chez 57 patients traités par nadolol et 5-isosorbide mononitrate, et 52 patients traités par ligation (et sclérothérapie) sur une moyenne de suivi de 17 et 19 mois respectivement : aucune différence n'a été mise en évidence entre ces groupes, que ce soit en termes de récidive, d'échec de prise en charge en cas de récidive, de complications majeures ou de mortalité ; seul le délai d'apparition d'une récidive est plus court en cas de ligation qu'en cas de traitement médicamenteux (0,5 mois avec IC à 95 % [0 – 4,2] *versus* 7,6 mois avec IC à 95 % [2,9 – 12,3], $p < 0,013$]), mais ceci est à mettre en relation avec la classe de Child-Pugh de ces patients (Child-Pugh A *versus* B + C, $p < 0,01$), facteur prédictif de récidive mis en évidence ici par analyse multivariée, à confirmer dans d'autres essais.

► Traitements combinés endoscopiques et médicamenteux

L'association de la sclérothérapie aux bêtabloquants n'apporte pas de bénéfice par rapport au traitement par bêtabloquants seuls.
Dans la littérature analysée, la plupart des études ayant comparé l'association sclérothérapie + bêtabloquant à la sclérothérapie seule, ne note pas de supériorité significative du traitement combiné, probablement par manque de puissance. Bien qu'à interpréter avec prudence en raison de l'hétérogénéité des articles analysés, une méta-analyse suggérait que le traitement combiné était supérieur en termes de prévention de la récidive hémorragique, mais sans amélioration significative de la survie (246).
Deux essais (282,283) suggèrent un bénéfice de l'association ligature/bêtabloquants (nadolol) par rapport à la ligature seule. L'étude de Lo *et al.* (282) montrait une diminution des récidives hémorragiques (12 *versus* 29 %) et de la récidive des varices (26 *versus* 50 %). L'étude de de la Peña *et al.* (283) montrait des résultats similaires avec moins de récidives hémorragiques (14 % *versus* 38 %, $p < 0,006$), et moins de récidive de varice à un an (54 % *versus* 77 %, $p < 0,06$) dans le groupe traitement combiné par rapport au groupe ligature seule. Dans cette étude, la survie était similaire dans les 2 groupes (11,6 % *versus* 10,8 %).
Trois essais (284-286) ont comparé la ligature à l'association bêtabloquant/dérivés nitrés. Les résultats sont contradictoires en termes de récidive hémorragique, et ne montrent aucune différence significative en termes de survie en fonction du type de traitement.
Dans la pratique clinique, l'association bêtabloquants et ligature est fréquente. Cette attitude, actuellement non validée, nécessite des études complémentaires.

► Surveillance de l'efficacité des traitements

Chez les malades traités par bêtabloquants, la réduction du GPH serait associée à la réponse clinique. Cependant, la mesure du GPH ne peut être applicable en routine (caractère invasif de cette mesure, réalisation limitée à certains centres).
Chez les malades dont les varices ont été éradiquées par la ligature, l'intérêt de la surveillance endoscopique est probable mais non démontrée. Le rythme de cette éventuelle surveillance n'est pas codifié.

5.2 Comment traiter une hémorragie par rupture de varices gastriques ?

Les données citées ci-après sont issues des recommandations de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7), et ont été actualisées.
La prévalence des varices gastriques est estimée à 25 % des malades ayant une hypertension portale. Les hémorragies par varices gastriques représentent environ 10 % des hémorragies digestives hautes associées à une hypertension portale. Les varices gastriques saignent moins souvent que les VO, mais leurs hémorragies sont plus sévères (mortalité de 45 à 55 %).
On différencie 4 types de varices gastriques :

- les varices œsogastriques de type 1 (GOV1) qui correspondent aux VO se prolongeant au dessous de la jonction œsogastrique sur la petite courbure ;
- les varices œsogastriques de type 2 (GOV2) associant des varices fundiques et des VO ;
- les varices gastriques fundiques sans VO (IGV1) ;
- les varices siégeant au niveau du corps, de l'antre ou de la partie initiale du duodénum sont les varices gastriques isolées de type 2 (IGV2).

Les varices gastriques sont dites primaires si elles sont mises en évidence dès le diagnostic de cirrhose, ou secondaires si elles apparaissent après l'oblitération des VO.

5.2.1 Prise en charge d'une hémorragie aiguë

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), en cas d'hémorragie par rupture de varices gastriques, il est licite de réaliser un geste hémostatique : en cas de varices de type GOV1, sclérose et ligature sont à envisager en première intention ; en cas de varices gastriques non GOV1, il faut privilégier l'obturation par colle chimique. La mise en place du TIPS se justifie en cas d'échec des traitements endoscopiques.

Selon les conclusions de la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), pour les patients présentant une hémorragie digestive par rupture de varices gastriques types IGV1 ou GOV2, il est recommandé un traitement par N-butyl-cyanoacrylate (grade A), par TIPS (grade B) ou par bêtabloquants (grade B).

Les patients présentant une hémorragie digestive par rupture de varices œsogastriques GOV1 peuvent être traités par N-butyl-cyanoacrylate, par ligation ou bêtabloquants (grade B).

Le traitement non spécifique est identique à celui utilisé pour les hémorragies par rupture de VO.
Il n'a été trouvé aucune étude prospective étudiant les effets hémostatiques de la terlipressine ou de la somatostatine et de ses analogues dans la rupture des varices gastriques. Par similitude avec les VO, ces substances sont généralement utilisées.
La sclérose endoscopique assure l'arrêt du saignement dans 70 à 80 % des cas, surtout dans le groupe GOV1. Le taux de récidive précoce est de 60 à 90 %, plus élevé dans le groupe des varices non GOV1, et expliqué en partie par des ulcères postsclérose (cf. *supra*) (287).

La ligature endoscopique (à l'aide d'élastiques ou d'anses détachables) assure l'arrêt du saignement dans 45 à 90 % des cas. Le taux de récidive hémorragique est de 0 à 54 %. (288).

La colle chimique (le N-butyl-2-cyanoacrylate et le butyl-2-cyanoacrylate), permet d'obtenir une hémostase primaire dans 90 % des cas, avec un taux de récidive hémorragique de 30 à 50 % en moyenne (287).
L'isobutyl-2-cyanoacrylate n'est plus utilisé. Le cyanoacrylate est habituellement mélangé au lipiodol dans un rapport 1 : 1. La complication la plus sévère est l'embolie systémique par migration de la colle dans les dérivations veineuses (287).

L'essai contrôlé randomisé de Tan *et al.* (289) a montré, sur un suivi de 4 ans, que l'efficacité d'une ligation (48 patients) était similaire à l'injection de N-butyl-2-cyanoacrylate, un adhésif tissulaire (49 patients), celle-ci étant même associée à un taux de récidive hémorragique plus faible (21/48 patients ont récidivé *versus* 11/49 ; p = 0,044). L'association à un CHC et la méthode de traitement étaient des facteurs prédictifs indépendants de récidive hémorragique.

Le tamponnement ne garde une utilité qu'en cas d'échec des traitements endoscopiques dans l'attente d'un traitement plus radical. La sonde de Linton Nachlas doit être préférée (288).

La revue de la littérature d'Oberti (287) rapporte peu d'études ayant analysé l'intérêt du TIPS pour la rupture de varices gastriques. Le taux d'hémostase initiale est de l'ordre de 95 %. Le taux de récidive hémorragique précoce est de 15 à 20 %. La quasi-totalité des récidives hémorragiques après pose d'un TIPS est liée à un dysfonctionnement, par sténose ou obstruction de la prothèse.
Dans l'impossibilité de réalisation d'un TIPS, l'anastomose portocave chirurgicale est une alternative pour les malades de score Child-Pugh A et B.

5.2.2 Prévention secondaire

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), aucune étude ne permet de donner une recommandation, même si le taux de récidive est élevé. Cependant, par analogie à la prévention secondaire des varices œsophagiennes, les bêtabloquants peuvent être proposés chez un malade n'en ayant pas reçu en prophylaxie primaire. Dans tous les cas, le TIPS et la transplantation doivent être discutés.

5.3 Comment traiter une hémorragie par rupture de varices ectopiques ?

Elles correspondent au développement de la circulation collatérale en dehors de la région œsocardiofundique.
Elles peuvent être présentes sur l'ensemble du tube digestif, notamment au niveau du duodénum, du rectum et des stomies. Leur prévalence au cours de la cirrhose est de 1 à 30 %. Elles sont associées dans 70 % des cas à des varices œsophagiennes. Les hémorragies par rupture de varices ectopiques représentent moins de 5 % des hémorragies de l'hypertension portale (287).

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le traitement de leur rupture n'est pas standardisé et repose, au cas par cas, sur les médicaments vasoactifs, le geste endoscopique en fonction de la localisation anatomique, et le TIPS. Pour le traitement préventif, aucune recommandation ne peut être proposée.

5.4 Comment traiter une hémorragie par gastropathie congestive ?

Si la gastropathie congestive est fréquente, les hémorragies sont rares et peu sévères.

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), aucune attitude ne peut être recommandée. En phase aiguë, les médicaments vasoactifs peuvent être utilisés. Les bêtabloquants peuvent être utilisés en prophylaxie secondaire. Le TIPS est à discuter dans les formes sévères ou récidivantes.
Il est important de reconnaître les ectasies vasculaires antrales associées à la gastropathie congestive. Les ectasies, à elles seules, ne semblent pas être une indication de TIPS, car elles ne seraient pas liées à l'hypertension portale. Dans cette situation, le traitement par coagulation argon peut être envisagé dans les formes sévères.

Selon les conclusions de la conférence de consensus internationale de Baveno IV (201), pour les patients ayant présenté une hémorragie par gastropathie congestive, les bêtabloquants peuvent être utilisés en prévention d'une récidive (grade A).

5.5 Analyse économique

Les recommandations émises par le groupe de travail reprennent celles de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11) et celles de la conférence de consensus internationale de Baveno IV publiée en 2005 (201). Dans cette dernière, aucune étude économique n'a pu être retenue dans la rédaction des recommandations.
Seuls les articles économiques postérieurs à 2005 ont été recherchés. Aucune étude n'a été retrouvée.

5.6 Recommandations de la HAS sur la conduite à tenir devant une hémorragie digestive haute (2007)

Une hémorragie digestive est définie par la présence d'une hématémèse 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 vasoactif, 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.

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 hémoglobinémie 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 vasoactif 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).

L'endoscopie œso-gastroduodénale

L'endoscopie œso-gastroduodénale 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 nasogastrique.

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 1re 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 antibioprophylaxie 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).

Poursuite ou récidive à court terme de l'hémorragie digestive haute

L'attitude dépend des constatations de l'endoscopie initiale, de la sévérité de la récidive 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.

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 prophylaxique 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

6.1 Introduction

L'encéphalopathie hépatique (EH) correspond à un ensemble de manifestations neurologiques et psychiatriques. L'EH peut être la complication :

- d'une hépatopathie aiguë notamment au cours d'une hépatite fulminante ;

- d'une anastomose portocave chez des patients sans hépatopathie préexistante ;
- d'une cirrhose avec ou sans anastomose portocave.

Ce chapitre aborde uniquement l'EH du patient cirrhotique.

Les manifestations cliniques de l'EH sont diverses et variées, allant d'anomalies neurologiques subtiles au coma. Elles incluent des troubles de la conscience, des altérations neuromusculaires et des anomalies électroencéphalographiques (EEG).
La physiopathologie de l'EH est complexe et probablement plurifactorielle. Selon la revue de Bass (290), elle mettrait en cause l'accumulation d'ammoniac dans le sang et dans le cerveau, en raison d'une altération de la fonction hépatocellulaire et de shunt portosystémiques.

La survenue d'un épisode d'EH chez un patient cirrhotique a une signification pronostique péjorative, et représente un tournant évolutif de la maladie hépatique. Selon l'étude de Bustamante *et al.* (291), la survie à un an est estimée à 42 % et à 23 % à 3 ans, ce qui doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique.

6.2 Classifications et nomenclature

L'hétérogénéité et la variabilité des manifestations cliniques de l'EH chez un patient donné au cours du temps rendent difficile le diagnostic d'EH et l'appréciation de sa sévérité. C'est pourquoi un groupe de travail, réunissant des hépatologues, des neurologues et des scientifiques, a défini à la suite de différents congrès internationaux (*working party at the 11th World congress of Gastroenterology* en 1998 à Vienne, *10th International Symposium on Ammonia* en 1999 à Istanbul, *meetings of American Association of liver diseases* en 1999 et 2000 à Dallas) des recommandations consensuelles publiées dans un rapport final en 2002 (292). Il aborde la nomenclature, le diagnostic et l'appréciation de la sévérité de l'encéphalopathie, données rapportées dans la revue de Mullen (293).

Ce groupe de travail a proposé la nouvelle nomenclature suivante de l'EH (cf.*Tableau 14*) :
- l'EH de type A correspond à l'EH au cours de l'insuffisance hépatique aiguë (et notamment au cours de l'hépatite fulminante) ;
- l'EH de type B correspond aux shunts portosystémique sans anomalie du parenchyme hépatique ;
- l'EH de type C correspond à l'EH, chez les patients cirrhotiques ayant ou non une anastomose portocave chirurgicale ou transjugulaire.

En fonction de la persistance ou non d'anomalies et de facteurs précipitants, les EH de type B et C étaient classifiées comme épisodiques, persistantes ou minimes (cf.*Tableau 14*). Les EH épisodiques pouvaient être classées comme secondaires à un facteur précipitant, spontanées ou récidivantes. La mise en évidence d'un facteur déclenchant et sa correction constituent un élément essentiel de la prise en charge thérapeutique d'une EH épisodique.

D'après les revues de Mullen (293) et de Lizardi-Cervera *et al.* (294), les principaux facteurs déclenchants d'une EH sont décrits dans le *tableau 15*.

6.3 Quelles sont les manifestations cliniques et les formes d'encéphalopathie hépatique ?

6.3.1 Comment diagnostiquer une encéphalopathie hépatique ? Quels diagnostics différentiels ?

Le diagnostic d'EH chez un patient cirrhotique repose sur la mise en évidence de troubles de la conscience à des degrés variables, associés à des troubles de la personnalité et à des anomalies neurologiques (sans signe de localisation)(cf. *Encadré 2*). Le caractère protéiforme de ces anomalies cliniques impose de réaliser un examen clinique afin de ne pas attribuer tout trouble de la conscience du patient cirrhotique à une EH. Plusieurs anomalies extrahépatiques peuvent, par ailleurs, favoriser l'existence d'une authentique EH, et doivent être systématiquement recherchées, car elles peuvent nécessiter une thérapeutique spécifique.
La revue de Wright et Jalan (295) et l'étude rétrospective d'Akhtar *et al.* (296) rapportent que des troubles de la conscience d'origine métabolique ou neurologique sont plus fréquents chez les patients cirrhotiques. La mise en évidence d'une hyperammoniémie et d'anomalies électroencéphalographiques peut aider au diagnostic d'EH (297) bien qu'il n'existe pas de corrélation stricte entre l'importance de l'hyperammoniémie et sa sévérité. Ainsi, en présence de tout trouble de la conscience, l'examen clinique et en particulier neurologique devra rechercher des signes de localisation qui ne sont pas spécifiques d'EH (298).
En cas de doute sur l'existence d'une pathologie organique, un scanner cérébral complété si besoin d'une IRM encéphalique peuvent être effectués.
En l'absence d'anomalie radiologique, une ponction lombaire est à discuter.

L'hypoxémie, l'hypoglycémie et l'hypophosphorémie sont des anomalies métaboliques qui peuvent entraîner des symptômes superposables à ceux de l'EH. Les encéphalopathies métaboliques tels que le syndrome de sevrage alcoolique, l'intoxication alcoolique aiguë, le syndrome de Gayet-Wernicke (nystagmus, ophtalmoplégie) sont habituellement facilement diagnostiquées par l'examen clinique. La survenue d'un syndrome de sevrage alcoolique chez un patient cirrhotique sous bêtabloquants peut être de diagnostic difficile. En effet, certains symptômes bêta-adrénergiques comme la tachycardie, les tremblements et les sueurs peuvent manquer. Dans ce cas, le diagnostic ne peut être fait qu'à un stade de syndrome confusionnel et de manifestations psychiatriques.

Chez un malade cirrhotique, la dégénérescence hépatocérébrale ou la myélopathie hépatique peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel difficile avec l'EH (299). Ces complications neurologiques sont rares, et associent à des degrés divers une paraparésie spasmodique et des troubles extrapyramidaux qui ne répondent pas au traitement de l'EH.

Les principaux diagnostics différentiels de l'EH sont rapportés dans le *tableau 16*, adapté d'après la revue de la littérature de Quero-Guillén et Herrerías Gutiérrez (299).

6.3.2 Encéphalopathie hépatique minime

La nouvelle nomenclature recommandée dans le rapport final du groupe de travail multidisciplinaire, réuni lors de différents congrès internationaux entre 1998 et 2000 (292,293), a permis de mieux caractériser l'EH minime (dénommée auparavant EH infraclinique). Initialement décrite chez des patients cirrhotiques qui n'avaient pas d'anomalie clinique ou électroencéphalographique, cette terminologie s'applique à des malades qui présentent des anomalies neuropsychométriques.
Celles-ci peuvent être mises en évidence par une batterie de tests parmi lesquels le plus célèbre est le *Number Connection Test*. Il existe également d'autres tests regroupés sous le terme de Score Psychométrique de l'EH (*Psychometric-Hepatic-Encephalopathy Score* : PHES).

La mise en évidence d'une EH minime est cliniquement pertinente. Selon l'étude prospective de Romero-Gómez *et al.* (300) réalisée chez 63 patients cirrhotiques, une EH minime est présente chez 34 patients (53 %), et 19 patients présentaient une EH sous une forme symptomatique au cours du suivi. Un faible taux de glutamine, la présence d'une EH

minimine ou de varices œsophagiennes et le score de Child-Pugh sont des variables indépendantes corrélées à la survenue d'un EH au cours du suivi.
Dans l'étude de Wein *et al.* (301), une analyse multivariée a montré que l'existence de varices œsophagiennes, un score de Child-Pugh élevé, un taux de glutamine de base élevé et l'existence d'une EH minime étaient des facteurs indépendants de survenue d'une EH patente au cours du suivi. Par ailleurs, bien que cela ait été discuté, il semble que les patients présentant une EH minime aient une altération de la capacité à conduire.
Enfin, l'étude d'Assy *et al.* (302) rapporte que l'utilisation de midazolam pour une fibroscopie sous anesthésie générale aggrave l'EH minime pendant une période d'au moins deux heures.

En conclusion, l'ensemble de ces données permettrait de suggérer qu'une intervention thérapeutique précoce chez les patients présentant une EH minime soit utile, par exemple des conseils de prudence notamment chez les conducteurs de véhicule ou l'utilisation d'anesthésiques n'appartenant pas au groupe des benzodiazépines lors d'anesthésie brève.

6.3.3 Encéphalopathie hépatique après anastomose portocave par voie transjugulaire (TIPS)

L'anastomose portocave par voie transjugulaire (TIPS) consiste à créer une anastomose portocave par une méthode de radiologie interventionnelle, moins invasive que les anastomoses portocaves chirurgicales, pour le traitement de certaines complications de l'hypertension portale.
Selon la revue systématique de la littérature de Gerber et Schomerus (303), l'EH est l'une des complications les plus fréquentes de cette technique. Les résultats d'un essai prospectif randomisé (304) montrent qu'une EH survient dans les premiers mois après la pose d'un TIPS (n = 30), mais s'améliore généralement après l'intervention au cours du temps (suivi sur 6 mois). Cette revue souligne que la survenue d'une EH dépend du diamètre du shunt utilisé : lorsque ce diamètre est inférieur à 8 mm, le risque d'EH est faible.
Selon la revue de Ong et Mullen (305) et celle de Butterworth (306), d'autres facteurs de risque de survenue d'une EH après TIPS ont été mis en évidence :

- un âge au-delà de 65 ans ;
- l'existence d'antécédents d'EH avant la mise en place du TIPS ;
- la consommation active d'alcool ;
- le sexe féminin (dans certaines séries de cas).

La plupart des études ont montré des données concordantes sur la survenue d'une EH ou son aggravation dans 20 à 30 % des cas après la pose d'un TIPS (cf. *Tableau 17*).
La survenue d'une EH après anastomose portocave chirurgicale est variable selon la technique utilisée : 10 à 15 % après anastomose splénorénale, 50 % après anastomose portocave tronculaire (303).

En l'absence d'EH cliniquement décelable, une EH minime est fréquemment observée après la pose d'un TIPS (307). Alors que l'insuffisance hépatique est plus sévère après la pose d'un TIPS chez les patients ayant un flux hépatofuge, l'incidence d'EH post-TIPS est plus faible chez ces patients du fait d'un mécanisme hémodynamique compensateur différent (308). On peut rapprocher du mécanisme de ces EH « post-TIPS », les malades ayant une EH persistante et présentant de volumineuses anastomoses portosystémiques spontanées. Ainsi, dans une étude ayant comparé 14 patients cirrhotiques ayant une EH récidivante ou persistante et 14 patients appariés sur l'âge et le degré d'insuffisance hépatique sans signe d'EH patente (309), la présence d'un volumineux shunt spontané portosystémique évalué par examen tomodensitométrique était plus fréquent chez les patients ayant une EH récidivante que chez les patients sans EH (p = 0,002). Le groupe de patients atteints d'EH présentait moins souvent d'ascite (p = 0,002) et moins souvent de grosses varices œsophagiennes (p = 0,002) que le groupe-témoin.

L'étude rétrospective de Štefánková *et al.* (310), menée chez 430 patients cirrhotique traité par TIPS, montre qu'à un âge avancé, l'étiologie alcoolique et la présence d'un diabète (mais ce sous-groupe présentait un âge médian plus important) sont des facteurs prédictifs d'EH.

6.4 Comment prendre en charge l'encéphalopathie hépatique ?

Des recommandations pour la pratique clinique ont été publiées sous l'égide de l'*American College of Gastroenterology* (ACG) en 2001 (311). La prise en charge thérapeutique de l'EH repose sur les connaissances physiopathologiques et sur la mise en évidence de facteurs déclenchants. Ces facteurs déclenchants doivent être systématiquement recherchés par l'examen clinique et éventuellement par la réalisation d'examens complémentaires. L'identification d'un facteur déclenchant donné doit impérativement conduire le praticien à mettre en place une thérapeutique adaptée afin de le corriger (par exemple, traitement d'une infection bactérienne, arrêt d'un traitement « potentialisateur », traitement d'une hémorragie digestive, correction de troubles hydroélectrolytiques et/ou d'une insuffisance rénale, etc.).

6.4.1 Physiopathologie

De nombreuses revues de la littérature (303,305,312,313) se sont intéressées à la physiopathologie de l'EH qui est complexe et probablement plurifactorielle. L'ammoniac produit dans le côlon par les bactéries intestinales est la principale substance toxique impliquée dans la pathogénie de l'encéphalopathie hépatique. D'autres mécanismes (modifications dans le système GABA-benzodiazépines, modifications de la barrière hémato-encéphalique, modifications de la neurotransmission) ont été avancés.

La revue de la littérature de Williams (313) et celle de Shawcross et Jalan (314) rapportent le rôle majeur de la flore bactérienne dans la pathogénie de l'EH, ainsi que le rôle prépondérant de l'intestin grêle et des reins dans la production d'ammoniac, et l'implication des muscles dans la détoxification de l'ammoniac. En plus de la production d'ammoniac, la flore entérique génère la production d'autres substances neurotoxiques comme les phénols et les mercaptans qui peuvent potentialiser l'effet de l'ammoniac. Les bactéries constitueraient également une source de composants « *benzodiazépines-like* » impliqués dans les syndromes neuropsychiatriques des patients ayant une EH.

Les infections bactériennes sont reconnues comme étant des facteurs pouvant précipiter l'apparition d'une EH (cf. chapitre « Conduite à tenir devant un syndrome infectieux »). Elles pourraient agir par le biais de leurs effets sur la réaction inflammatoire systémique.

6.4.2 Biais méthodologiques des études évaluant les traitements de l'encéphalopathie hépatique

L'analyse des travaux qui se sont intéressés à la prise en charge thérapeutique de l'EH est rendue difficile en raison de nombreux biais :

- la fluctuation de l'EH chez un patient donné et l'existence de facteurs déclenchants pris en compte et traités, rendent difficile l'appréciation propre d'un traitement à l'étude ;
- la totalité des essais thérapeutiques présentent des biais méthodologiques majeurs :
  - la plupart des études ont des effectifs très faibles ; elles ne sont pas toujours randomisées et contrôlées, et rarement réalisées en double aveugle ;
  - la plupart des travaux n'ont pas été réalisés en intention de traiter ;
  - certaines études ont été faites en *cross-over*, méthodologie inadaptée du fait de la fluctuation de l'EH ;
  - beaucoup d'études ont testé le traitement à l'étude contre le lactulose alors que l'efficacité réelle de ce traitement n'a jamais été formellement démontrée.

D'un point de vue mécanistique, le traitement de choix de l'EH est la correction de l'insuffisance hépatocellulaire ainsi que la fermeture des anastomoses portosystémiques. La

transplantation hépatique orthotopique est la seule possibilité thérapeutique qui permettrait d'atteindre ces objectifs, mais elle est rarement indiquée en cas d'EH chronique.

6.4.3 Identification et correction des facteurs déclenchants

► Infections bactériennes

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), l'identification des infections bactériennes en tant que facteur déclenchant d'EH nécessite la culture de tous les prélèvements appropriés, notamment de l'ascite si elle est présente. L'infection du liquide d'ascite et la pneumonie peuvent être associées à une EH.

Les infections bactériennes représentent un facteur déclenchant très fréquent d'EH. Elles pourraient faire intervenir la réaction inflammatoire systémique (313). Elles doivent être systématiquement recherchées chez tout patient cirrhotique atteint d'EH. L'examen clinique est un élément indispensable. Les examens complémentaires qui seront réalisés n'ont pas de spécificité particulière chez le malade cirrhotique, à l'exception de la recherche d'une infection du liquide d'ascite en cas de décompensation ascitique.

Des prélèvements bactériologiques (sang, ascite, urine) doivent être systématiquement pratiqués en présence d'une EH. Un examen pneumologique (radiographie pulmonaire, éventuellement associée à un scanner pulmonaire sans injection) peut également être pratiqué. D'autres examens complémentaires seront à discuter en fonction de l'orientation clinique (par exemple, échographie cardiaque en cas de suspicion d'endocardite bactérienne, scanner cérébral en cas de suspicion d'abcès cérébral, tomodensitométrie abdominale en cas de suspicion d'infection abdominale, etc.).

► Hémorragie digestive

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), l'identification d'une hémorragie digestive (non extériorisée) nécessite une analyse des selles et/ou la pose d'une sonde nasogastrique.

L'hémorragie digestive est un facteur déclenchant bien établi d'EH. Le diagnostic est facilement évoqué dans la majorité des cas, car elle est habituellement extériorisée. Parfois, l'hémorragie digestive peut être occulte, et sa mise en évidence nécessite la réalisation d'un toucher rectal, voire la réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale.

► Perturbations électrolytiques

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), les perturbations électrolytiques comprennent une insuffisance rénale, une alcalose métabolique, une hypokaliémie, une deshydratation et/ou des effets diurétiques.

Une étude (315) a montré que l'hyponatrémie et l'insuffisance rénale étaient de manière égale des facteurs favorisant l'insuffisance hépatocellulaire du patient cirrhotique et l'EH. L'hyponatrémie jouerait un rôle en intervenant sur les astrocytes (par balonisation), et l'insuffisance rénale s'accompagnerait d'une augmentation de la production d'ammoniac d'origine rénale.

L'alcalose métabolique peut être favorisée par l'emploi de certains diurétiques et également par l'hypokaliémie et la déshydratation. Les diurétiques (spironolactone, furosémide) peuvent, par le biais d'une l'insuffisance rénale, déclencher une EH.

► Médicaments psychoactifs

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), l'utilisation de médicaments psychoactifs nécessite une recherche urinaire de benzodiazépines, de narcotiques et d'autres sédatifs.

Toutes les substances psychotropes et en particulier les benzodiazépines, mais également les dérivés morphiniques, les anti-histaminiques de type H1, les hypnotiques et tous les sédatifs peuvent être responsables d'EH. Toute prise de médicaments psychotropes est à rechercher systématiquement par l'interrogatoire du patient (si cela est cliniquement

possible) et/ou de sa famille. En cas de doute ou de suspicion sur la prise de benzodiazépines, le clinicien peut éventuellement être aidé par la réalisation d'un test au Flumazénil (cf. *infra*).

► Constipation

La constipation peut être un facteur déclenchant d'EH, et la recherche d'un fécalome doit être systématique. Cependant, ce facteur est rarement le seul élément pouvant induire une EH aiguë, ce qui nécessitera de rechercher d'autres cofacteurs.
D'autre part, l'étude de Bouin *et al.* (316) a montré que le temps de transit oro-cæcal était plus long chez les patients cirrhotiques alcooliques ayant une EH par rapport à ceux n'en ayant pas. Cette dysautonomie pourrait être responsable d'une pullulation microbienne et d'une translocation pouvant justifier dans certains cas une antibiothérapie.

► Régime protéique excessif

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), dans de nombreux cas le patient doit être interrogé sur tout antécédent de régime protéique excessif.

► Aggravation de la fonction hépatique

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), contrairement aux cas d'hépatite fulminante, l'aggravation de la fonction hépatocellulaire est rarement le seul facteur responsable de la survenue d'une EH. Dans deux situations (hépatite alcoolique aiguë et chirurgie d'une thrombose portale aiguë), l'aggravation de la fonction hépatique est directement reliée à l'apparition d'une EH.
Dans cette situation, la pose de shunts portosystémiques (TIPS) pour contrôler l'hypertension portale, est un facteur précipitant (cf. *supra*).

Le terme d'EH spontanée s'applique quand aucun facteur déclenchant n'a été mis en évidence, et doit faire suspecter une circulation collatérale anormale.

6.4.4 Approches thérapeutiques

► Mesures générales de réanimation

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), les patients présentant une EH évoluée (coma) sont à prendre en charge en service de réanimation. Des mesures spécifiques comme une intubation trachéale et une ventilation assistée sont à considérer.

► Prise en charge nutritionnelle

Régime protéique

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), une restriction protidique prolongée doit être évitée du fait du risque de dénutrition et en particulier de malnutrition (apport recommandé variant de 1 à 1,5 g de protéines/kg/jour). En cas d'EH chronique, un apport protéique maximal incluant plutôt des protéines d'origine végétale ou des produits laitiers est à privilégier (311).
L'étude de Córdoba *et al.* (317) a démontré qu'il n'était pas nécessaire de mettre en place un régime pauvre en protéines chez les patients cirrhotiques ayant une EH. Cette attitude est par ailleurs délétère, car elle risque d'aggraver une éventuelle dénutrition chez ces patients. Une revue de la littérature (314) rapporte qu'une étude randomisée portant sur 20 malades présentant une EH, a montré qu'une alimentation équilibrée en protéines (1,2 g/kg/jour) n'entraînait pas de modification de l'histoire naturelle de l'EH, et risquait d'entraîner une aggravation de celle-ci.
D'autre part, une balance nitrogénique positive aurait un effet positif sur l'EH en permettant l'augmentation de la capacité musculaire et ainsi l'augmentation de la transformation de l'ammoniac en glutamine par les muscles (311).

La L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) est une substance qui diminue l'ammoniémie, et qui permet de fournir des substrats pour la transformation métabolique de l'ammoniac en urée et en glutamine, mais elle n'est pas disponible en France.
Plusieurs études (318,319) ont suggéré l'efficacité de la LOLA. Une étude randomisée en double aveugle (290) a comparé chez 126 patients cirrhotiques, ayant une hyperammoniémie et une EH chronique, l'efficacité de 20 g de LOLA pendant 5 jours *versus* placebo. Une amélioration significative des tests psychométriques (score d'encéphalopathie) était notée, de même qu'une diminution de l'ammoniémie.

Zinc

Un déficit en zinc (cofacteur du cycle de l'urée) est fréquemment mis en évidence chez les patients cirrhotiques mal nourris et dénutris.
Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), cette carence est à dépister et à corriger (220 mg x2/jour) même si dans la littérature, les résultats des quelques études concernant une supplémentation en zinc restent contradictoires (certaines études ayant montré un effet de l'apport en zinc sur l'EH et d'autres aucun effet). Il réduirait l'absorption des autres cations divalents.

Acides aminés

Chez les patients atteints d'hépatopathie chronique, il a été mis en évidence un déséquilibre dans la répartition des acides aminés, avec une augmentation du rapport acides aminés aromatiques/acides aminés branchés. Cette constatation physiopathologique a été à l'origine de très nombreuses études dans le but de restaurer cet équilibre, afin notamment de traiter l'EH.
Les travaux réalisés sur ce sujet ont fait l'objet d'une méta-analyse publiée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* (320). Il n'y avait aucun argument convainquant en faveur de l'efficacité des acides aminés branchés en cas d'EH. Les essais étaient réalisés sur de petits effectifs avec un suivi court et une méthodologie de qualité moyenne. Les auteurs de cette méta-analyse concluaient qu'il n'était pas possible d'affirmer l'absence d'efficacité des acides aminés branchés, et ils préconisaient que des études randomisées *versus* placebo de bonne qualité, comprenant un groupe important de patients, soient effectuées dans ce domaine.

► Diminution de la charge en nitrogène de l'intestin

Des mesures visant à diminuer la charge en nitrogène de l'intestin ont été proposées dans plusieurs études : traitement laxatif, utilisation de saccharides non absorbables et/ou d'antibiotiques, mais ces mesures ne sont pas consensuelles.

Évacuation du contenu digestif

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), l'évacuation du contenu digestif permet de diminuer le contenu luminal en ammoniac, de réduire la quantité de bactéries coliques et de diminuer l'ammoniémie chez certains patients.
Ceci est d'autant plus important qu'il existe une diminution du temps de transit au cours de l'EH, et que l'EH pourrait par elle-même diminuer ce temps de transit (316).
Certains laxatifs peuvent être utilisés. La vacuité du colon peut être obtenue en utilisant des lavements évacuateurs chez les malades ayant des troubles de la conscience. Une irrigation du tube digestif après pose d'une sonde gastrique peut se discuter, en tenant compte des risques d'inhalation notamment en présence de troubles de la conscience.
Les lavements évacuateurs ou l'administration de laxatifs par voie orale devraient être réservés aux patients ayant des troubles profonds de la conscience.

Disaccharides non absorbables

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), le lactuose est le traitement pharmacologique de l'EH à utiliser en première ligne.
Les disaccharides non absorbables, lactulose (galactosido-fructose) et lactitol (bêta-galactosido-sorbitol) ont longtemps été considérés comme les traitements de référence de

l'EH. Un des effets importants des disaccharides pourrait être leur effet laxatif. En effet, le lactulose n'est pas détruit par les disaccharidases intestinales, et rejoint le côlon où il est métabolisé par les bactéries en acide acétique et en acide lactique. L'effet laxatif du lactulose pourrait être lié à l'acidification du côlon. Le passage de l'ammoniac dans la lumière colique comprend son assimilation par les bactéries et une diminution de l'ammoniémie portale et périphérique. Utilisés en excès, ces disaccharides peuvent se compliquer d'une déshydratation qui peut aggraver une EH.

Une revue de la littérature (314) rapporte quelques études contrôlées randomisées concernant l'utilisation de ces molécules (cf. *Tableau 18*). Une méta-analyse, publiée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* (321) a montré que la supériorité du lactulose contre placebo n'était pas démontrée, et que l'équivalence du lactulose et du lactitol n'était pas établie. Les antibiotiques apparaissaient plus efficaces sans que les paramètres de pertinence clinique soient modifiés. Dans cette méta-analyse, plusieurs biais ont été noté : randomisation incorrecte pour la majorité des études, absence d'analyse en intention de traiter et suivi trop court des malades. C'est pourquoi, seules 44 études sur 444 références initiales ont fait l'objet d'une analyse.
L'absence d'efficacité des disaccharides non absorbables avait déjà été mise en évidence dans des études plus anciennes. Une étude française bien conduite (322) avait montré que l'association lactulose-Néomycine® en double aveugle *versus* placebo n'apportait aucun bénéfice par rapport au placebo seul lorsque le facteur précipitant était correctement corrigé.
Les auteurs de cette méta-analyse de la *Cochrane* concluent qu'il n'y a pas d'éléments suffisants justifiant un traitement par disaccharides, que les antibiotiques apparaissent supérieurs aux disaccharides, et ils suggèrent que les disaccharides ne doivent plus être utilisés comme traitement de référence lors des études thérapeutiques évaluant l'efficacité d'une nouvelle molécule. Des études randomisées avec de grands effectifs et en double aveugle sont donc nécessaires pour pouvoir conclure sur l'utilité de ces molécules. Ces études doivent comporter une stratification sur le type de l'EH.

Antibiotiques

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), les antibiotiques sont une alternative thérapeutique aux disaccharides non absorbables, dans le traitement de l'encéphalopathie aiguë/chronique et de la cirrhose.
Plusieurs études ont confirmé l'intérêt des antibiotiques dans le traitement de l'EH (312,323-327). La méta-analyse publiée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* (321) a montré un effet supérieur des antibiotiques par rapport aux disaccharides non absorbables.

La néomycine a été initialement utilisée, et d'autres antibiotiques non absorbables ont fait l'objet de quelques études (paramomycine, vancomycine).

Le métronidazole, qui est un antibiotique absorbé par le tube digestif, a une toxicité neurologique, et ne doit pas être utilisé chez les patients cirrhotiques.

La rifamixine est un antibiotique peu absorbé et excrété dans les selles sous forme inchangée, mais n'est pas disponible en France. Selon la revue de la littérature de Bass (290), cet antibiotique a fait l'objet de nombreuses études, et semble montrer un bénéfice significatif par rapport au placebo et aux disaccharides non absorbables. Ce traitement est bien toléré chez les patients ayant une EH, et il n'a pas été décrit d'interaction médicamenteuse. Cette revue rapporte les résultats d'une étude contrôlée montrant que la dose à utiliser est de 1 200 ou de 2 400 mg par jour *per os*.
La rifamixine a montré un excellent profil de tolérance comparé notamment à la néomycine. Selon la revue de la littérature de Bass (290), une étude randomisée en double aveugle comparant la rifamixine et la néomycine, a montré que la rifamixine entraine une amélioration équivalente à la néomycine sur l'ammoniémie et sur les signes neuropsychiques après 21 jours de traitement. Cependant, la réduction de l'ammoniémie

était plus importante dans le groupe néomycine. Les patients ayant reçu de la rifamixine n'avaient pas d'effet secondaire, alors que 26 % des patients ayant reçu de la néomycine ont eu une élévation de l'urée et de la créatinine, et 33 % d'entre eux ont présenté des signes digestifs (nausées, douleurs abdominales, vomissements).
Au total, une quinzaine d'études a comparé la rifamixine au lactulose ou à d'autres antibiotiques (323). Les résultats des études réalisées sur de petits effectifs étaient comparables à ceux réalisés sur de grands effectifs. Tous ces travaux ont montré que la rifamixine était constamment au moins aussi efficace, voire plus efficace que le lactulose et la néomycine avec un très bon profil de tolérance.

6.4.5 Modification de la production d'ammoniac par manipulation de la flore digestive

Il est possible de modifier la flore bactérienne colique en administrant de fortes doses de substances dites probiotiques, et en particulier de bactéries uréases négatives telles que *Lactobacillus acidofilus* ou *Enterococcus fæcium* SF 68.
Dans l'étude de Liu *et al.* (328), l'administration de probiotiques chez des patients ayant une EH minime a entraîné une augmentation significative des espèces non productrices d'uréase, et une diminution significative de l'ammoniémie s'accompagnant d'une amélioration de l'EH minime chez 50 % des patients. Ce nouveau concept thérapeutique qui permet de modifier la flore intestinale est intéressant et novateur, et nécessite la réalisation d'études contrôlées sur une plus large échelle (329,330).

Le benzoate de sodium diminue l'ammoniémie en augmentant l'excrétion urinaire d'ammoniac. On dispose de peu de données concernant son utilisation. Dans une étude contrôlée randomisée (331), 38 patients ont été traités avec le benzoate de sodium et 36 avec le lactulose. L'incidence des effets secondaires était identique dans les deux groupes. Le coût de l'utilisation du lactulose était 30 fois plus important que celui du benzoate de sodium. Bien que cet essai n'ait pas été réalisé pour montrer une équivalence, les auteurs ont conclu que le benzoate de sodium était une alternative sûre et efficace dans la prise en charge de l'EH.

► Molécules affectant la neurotransmission

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), l'administration de flumazénil et de bromocriptine peut avoir un rôle thérapeutique chez des patients sélectionnés.
Les altérations de la neurotransmission dopaminergique sont un concept ancien, et ont été étudiées sous la théorie de l'hypothèse des faux neurotransmetteurs.
L'utilisation de la bromocriptine ou L-DOPA a donc été testée chez des patients ayant une EH et des signes extrapyramidaux. Une méta-analyse, publiée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* (320) n'a pas permis d'affirmer ou d'infirmer le rôle bénéfique des agonistes dopaminergiques pour traiter l'EH. Ces médicaments n'ont actuellement aucune place dans l'arsenal thérapeutique.

Il a été montré que l'augmentation du tonus GABA-ergique était impliquée dans la physiopathologie de l'EH (notamment car le GABA est l'un des médiateurs). Les benzodiazépines endogènes d'origine digestive pourraient être présentes en excès chez des patients ayant une EH, et exercer leur effet neuro-inhibiteur en se fixant sur le récepteur du GABA (311). Le flumazénil est, en pratique, utilisé dans les surdosages en benzodiazépines. Ce traitement a fait l'objet de nombreuses études de bonne qualité méthodologique dans l'EH (332) et de méta-analyses (333), dont une publiée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* (334).
La plus grande étude contrôlée identifiée (332) a inclus 527 patients ayant une EH de grade 3 ou 4 admis en unités de soins intensifs pendant une période de 5 ans. Le premier groupe (n = 265) avait reçu du flumazénil et le deuxième groupe (n = 262) un placebo. Cette étude a été réalisée en double aveugle et en *cross-over*. Le traitement était débuté 15 minutes après la randomisation. Une amélioration neurologique a été observée chez 17 % des patients

traités par le flumazénil ayant une EH de grade 3, et chez 14,7 % des patients ayant une EH de grade 4, comparé respectivement à 3,8 % et 2,7 % des patients sous placebo. Une amélioration des anomalies électroencéphalographiques était également notée chez les patients du groupe sous flumazénil (27,8 % dans les EH de grade 3 et 21,5 % dans les EH de grade 4) par rapport au groupe placebo (5 % dans les EH de grade 3 et 3,3 % dans les EH de grade 4). La détection des benzodiazépines n'a été retrouvée que chez 10 patients, 4 patients ayant une EH de grade 3 et 6 patients ayant une EH de grade 4. Ces auteurs ont conclu que l'utilisation de flumazénil était bénéfique seulement dans une population sélectionnée de patients cirrhotiques ayant une EH sévère. Deux méta-analyses ont confirmé les résultats de cette grande étude (333,334).

En général, l'amélioration clinique apportée par le flumazénil n'est pas majeure, et cette molécule n'existe que sous forme injectable. Malgré cela, il semble raisonnable de recommander l'administration de flumazénil à la dose de 1 mg par voie IV, en particulier chez les patients cirrhotiques ayant une EH et qui sont suspectés d'avoir reçu des benzodiazépines.

Aucun effet sur la survie n'a été démontré. L'une des méta-analyses (334) a conclu que le flumazénil pourrait se discuter chez les patients cirrhotiques ayant une EH, et propose la réalisation d'études randomisées dans le but de vérifier si le flumazénil a un effet sur la récupération de l'EH et la survie des patients. En raison de la fluctuation de l'EH chez ces malades, il est nécessaire d'établir un groupe-contrôle pour réaliser de telles études.

► Manipulation de la circulation splanchnique

Selon les recommandations américaines (ACG) de 2001 (311), la présence d'un large shunt portosystémique peut être recherchée chez certains patients présentant des épisodes répétés d'EH malgré un traitement médical, ou lorsqu'aucun facteur déclenchant n'a été mis en évidence.

Il a été montré que la présence de larges shunts spléno-rénaux ou spléno-gastro-rénaux pouvait être associée à des épisodes d'EH importante post-TIPS (cf. *supra*). Dans ces cas particuliers, l'occlusion partielle du shunt par différentes techniques de radiologie interventionnelle, comme l'utilisation d'endoprothèse vasculaire (stent) (335,336), a été décrite dans différentes publications (337-339). Ces méthodes nécessitent la compétence de radiologues interventionnels expérimentés. Il existe néanmoins un risque théorique de réapparition de grosses varices œsophagiennes en cas d'utilisation de ces techniques.

► Autres traitements

La L-carnitine pourrait diminuer l'ammoniémie en augmentant le métabolisme énergétique. Peu d'études ont été réalisées sur son intérêt dans l'EH (340). Dans une étude randomisée ayant inclus 150 patients (cirrhose alcoolique n = 10 ; cirrhose virale B n = 41 ; cirrhose virale C n = 78 et cirrhose cryptogénique n = 21), la L-carnitine utilisée à la posologie de 2 g/j permettait d'obtenir une diminution significative de l'ammoniac à jeun et une amélioration des tests psychométriques par rapport au placebo (341).

L'acarbose est un traitement antidiabétique oral utilisé à la posologie de 150 à 300 mg par jour. Dans une étude (342), 107 patients cirrhotiques avec EH de grade 1-2 et ayant un diabète de type 2 ont été randomisés en 2 groupes *versus* placebo. L'utilisation de l'acarbose diminuait significativement l'ammoniémie, améliorait les tests psychométriques (*Number Connection Test*) et la fonction intellectuelle par rapport au placebo. Des effets secondaires à type de flatulences et de douleurs abdominales étaient observées. Les auteurs concluaient que l'acarbose était un traitement sûr et efficace chez les patients cirrhotiques ayant une EH peu importante et un diabète de type 2. La réalisation de nouvelles études sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de cette thérapeutique dans l'EH.

Le système de foie bioartificiel et le système Mars® pourraient être efficaces dans la prise en charge de l'EH (études non contrôlées) (312). Ces techniques ont un intérêt dans les EH secondaires à une insuffisance hépatique aiguë, et ont pu être utilisées également chez des patients ayant des EH permanentes (343).

6.5 Comment prévenir la récidive d'encéphalopathie hépatique ?

Cette population doit faire l'objet de mesures préventives particulières. Les mesures suivantes doivent donc être proposées :

- prévention de la constipation ;
- traitement prophylactique de la rupture de varices œsophagiennes quand il est indiqué (cf. chapitre « Prévention des hémorragies digestives » de la recommandation réalisée en parallèle par la HAS et « Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primiare des complications ») ;
- prophylaxie de l'infection spontanée du liquide d'ascite (cf. *supra* chapitre « Conduite à tenir devant une ascite ») ;
- utilisation prudente des diurétiques et des médicaments à visée psychoactive.

En cas de troubles du sommeil ou d'insomnie, l'hydroxysine (Atarax®) pourrait être utilisée avec un moindre risque d'EH (344).

Chez les patients à haut risque d'EH récidivante, notamment après la pose d'un TIPS, il est fréquent de ne pas retrouver de facteurs déclenchants. Des médicaments ayant pour but de diminuer l'ammoniémie pourraient être nécessaires. Il n'a pas été identifié d'études contrôlées dans la littérature permettant d'atteindre cet objectif.

6.6 Recommandations de la HAS (2007) sur la prise en charge des troubles de la conscience

La survenue de troubles de la conscience chez un patient cirrhotique traduit le plus souvent une encéphalopathie hépatique[6]. L'encéphalopathie hépatique est caractérisée par l'association de troubles de l'état de conscience, de troubles de la personnalité, d'anomalies neurologiques (astérixis 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. *Tableau 15*), 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 le *tableau 16*.

6 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).

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 hépatique. Le traitement se résume le plus souvent à la prise en charge du facteur déclenchant [7].

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] 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).

Tableau 14. Nomenclature de l'encéphalopathie hépatique d'après Ferenci *et al.*, 2002 (292)

Type	Description	Sous-catégorie (par durée et caractéristiques)	Sous-division (par durée et caractéristiques)
A	EH associée à l'insuffisance hépatocellulaire aiguë	NA	NA
B	EH associée à des shunts portosystémiques sans hépatopathie	Épisodique	précipitée* spontanée° récidivante
C	EH associée à la cirrhose avec ou sans shunts portosystémiques	Persistante	minime sévère dépendante du traitement
		Minime	NA

EH : encéphalopathie hépatique ; (*) : existence de facteur déclenchant ; (°) : pas de facteur déclenc hant retrouvé ; NA : non approprié.

Tableau 15. Facteurs précipitant une encéphalopathie hépatique en fonction du mécanisme d'action possible d'après Mullen, 2007 (293) et Lizardi-Cervera *et al.*, 2003 (294)

Augmentation de la production de NH3	Anomalies hydroélectrolytiques	Médicaments	Autres
Hémorragie digestive **Constipation** **Apport protéique excessif** **Insuffisance rénale** **Azotémie**	Hyponatrémie (par balonisation des astrocytes) Hypokaliémie (augmentation NH3 rénal) Alcalose (augmentation de la diffusion de NH3 au niveau de la barrière hémato-encéphalique) Hypoxémie Déshydratation - pertes urinaires : diurétiques - pertes digestives	Benzodiazépines Morphiniques Sédatifs Diurétiques (catabolisme protéique)	Infections bactériennes Shunt portosystémiques Hépatite alcoolique aiguë Intervention chirurgicale (catabolisme protéique)

NH3 : ammoniac.

Encadré 2. Les manifestations cliniques de l'EH, d'après Abou-Assi et Vlahcevic, 2001 (345)

- troubles de la conscience à des degrés divers pouvant aller jusqu'au coma ;
- troubles de la personnalité ;
- anomalies neurologiques ;
- anomalies électroencéphalographiques.

Tableau 16. Principaux diagnostics différentiels de l'encéphalopathie hépatique chez un patient cirrhotique présentant des troubles de la conscience, adapté d'après Quero Guillén et Herrerías Gutiérrez, 2006 (299)

Étiologies	Examens
Causes neurologiques	
Hémorragie : - méningée - hématome sous-dural - intracérébrale Accident vasculaire cérébral Abcès, tumeurs	Scanner ou IRM cérébral Artériographie cérébrale
Méningite Encéphalite Épilepsie, confusion postcritique	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 *Delirium tremens* Carence en vitamine B1 (syndrome de Gayet Wernicke) **Médicaments** morphiniques, LSD, amphétamines psychotropes	Examens biologiques (recherche urinaire de toxiques, examen sanguin)

Tableau 17. Incidence de l'encéphalopathie hépatique après pose d'un TIPS, d'après Ong et Mullen, 2001 (305) et Butterworth, 2000 (306)

Études	Nombre de patients	Stade de Child-Pugh (%)			Apparition ou aggravation EH (%)	EH chronique (%)
A						
SOMBERG, 1995	77	16	55	29	23	5
SANYAL, 1994	30	20	33	47	33	3
DAGENAIS, 1994	45	2	51	47	25	18
COLDWELL, 1995	96	25	40	35	29	7
RÖSSLE, 1994	10	27	52	22	16	7
MARTIN, 1993	45	22	58	20	43	20
OCHS, 1995	50	-	36	64	44	16
JALAN, 1995	68	25	4	31	13	-

- : chiffres non disponibles.

Tableau 18. Études contrôlées randomisées disaccharides *versus* placebo ou absence de traitement au cours de l'encéphalopathie hépatique des malades cirrhotiques d'après Shawcross et Jalan, 2005 (314)

N						
ELKINGTON, 1969	*Cross-over*	7	Chronique	Lactulose/Sorbitol	Equivalence (*)	N
SIMMONS, 1970	Comparative	26	Aiguë et chronique	Lactulose/Glucose	4/14 – 5/12	3/14 ·
RODGERS, 1973	*Cross-over*	6	Chronique	Lactulose/Sorbitol	Equivalence (*)	3
GERMAIN, 1973	Comparative	18	Chronique	Lactulose/Saccharose	4/9 – 3/9	0

EH : encéphalopathie hépatique ; TRT : traitement à l'étude ; NT : placebo ou absence de traitement ; ND : non donné ; (*) : chiffres non disponibles

7 Conduite à tenir devant un carcinome hépatocellulaire

Le diagnostic de carcinome hépatocellulaire (CHC), à partir de lésion focale ou nodule intrahépatique dépistés chez un patient cirrhotique, a été abordé dans la partie des recommandations traitant de la détection de lésions focales à l'échographie, dans l'argumentaire réalisé en parallèle par la HAS « Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications. »

Ce chapitre et les recommandations émises par le groupe de travail, se fondent sur le Thésaurus français de cancérologie digestive de 2006[8] (346) comportant un chapitre sur le « carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) », dont les recommandations ont fait l'objet d'une publication (347), et sur les recommandations de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) de 2001 (348), actualisées par la conférence qui s'est déroulée à Barcelone en 2005, dont les principales conclusions ont été rapportées par ses organisateurs Bruix et Sherman, sous l'égide de l'AASLD (349).

Dans les recommandations publiées sous l'égide de l'AASLD en 2005 (349), aucune étude économique n'a pu être retenue dans la rédaction des recommandations concernant le traitement du carcinome hépatocellulaire. Seuls les articles économiques postérieurs à cette date ont été recherchés. Aucune étude n'a été identifiée.

Les caractéristiques méthodologiques des recommandations citées dans ce document sont présentées en *annexe 1*.

7.1 Sur quels critères discuter le choix du traitement ?

Selon les recommandations du Thésaurus français de cancérologie digestive de 2006 (346,347), la discussion se fait à partir de 2 critères principaux :

- *les caractéristiques de la tumeur (nombre, taille, extension vasculaire) ;*
- *l'existence et la sévérité de la cirrhose, appréciée sur le caractère symptomatique ou non de l'hépatopathie (ascite, hémorragie digestive due à l'hypertension portale, encéphalopathie, ictère, etc.) et l'existence ou non de signes d'insuffisance hépatocellulaire (bilirubinémie, TP) et/ou d'hypertension portale.*

À partir de ces critères, 4 situations on été définies. Elles seront développées dans le chapitre « Arbre décisionnel proposé par la thésaurus de cancérologie digestive. »

Afin de proposer la meilleure prise en charge thérapeutique du CHC, il est donc nécessaire :

- de prendre en compte un avis pluridisciplinaire avec des équipes comprenant des oncologues, des chirurgiens, des radiologues, des transplanteurs, des anatomopathologistes, des hépatologues et ayant à leur disposition l'ensemble des traitements disponibles.
- de prendre en charge la cause de l'hépatopathie (maladie alcoolique, virale, auto-immune, métabolique, etc.) et les comorbidités éventuelles associées (insuffisance rénale, pathologies cardiologiques ou respiratoires).

7.2 Quels sont les traitements curatifs du CHC ?

Auparavant, le diagnostic du CHC était tardif, souvent réalisé au stade d'hépatopathie chronique symptomatique ou de cirrhose compliquée (avec insuffisance de la fonction hépatocellulaire). À ce stade, il n'existe pas ou peu de traitement efficace permettant de

[8] Travail collaboratif sous l'égide de la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD), du Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie (GERCOR), de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) et la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE), reconnu par l'Institut national du cancer (INCa) ; il est actualisé chaque année.

prolonger ou d'améliorer la survie (morbidité inacceptable avec les traitements proposés comme la résection chirurgicale et la chimiothérapie systémique).
Actuellement, grâce au dépistage périodique et aux progrès des techniques diagnostiques d'imagerie, la détection d'un plus grand nombre de lésions focales (nodules) a lieu à un stade précoce de l'hépatopathie. La moitié des CHC dépistés à l'heure actuelle sont des tumeurs de petite taille accessibles à un traitement curatif.

Le revue systématique de la littérature de Lopez *et al.* (350) rapporte que les stratégies thérapeutiques recommandées pour le CHC s'appuie sur 77 essais contrôlés randomisés, ce qui le positionne comme un cancer « orphelin », en termes de recherche clinique comparativement aux autres cancers de grande prévalence.

7.2.1 Résection chirurgicale

Selon les recommandations publiées sous l'égide de l'AASLD en 2005 (349), les patients qui ont une lésion unique peuvent être proposés à une résection chirurgicale s'ils n'ont pas de cirrhose ou s'ils ont une cirrhose avec encore une fonction hépatique préservée (bilirubinémie normale et gradient portocave inférieur à 10 mmHg) (grade II) ; les traitements adjuvants avant ou après la résection chirurgicale ne sont pas recommandés (grade II).

Selon les recommandations du Thésaurus français de cancérologie digestive de 2006 (346,347), la résection est discutée si la fonction hépatique le permet, et si l'exérèse hépatique nécessaire n'est pas trop importante. Il est admis actuellement que le meilleur candidat à la résection a un seul nodule tumoral, une bilirubinémie normale, des ALAT inférieurs à 2 N, et pas de signe d'hypertension portale.

Il s'agit du traitement dit « de référence », or ceci reste à nuancer, car 1) il est le premier traitement utilisé, donc le mieux évalué (nombreuses études publiées avec du recul) avant l'avènement des traitements percutanés et de la transplantation hépatique ; 2) ce traitement chirurgical n'est proposé qu'aux malades n'ayant pas de facteurs péjoratifs (par exemple une mauvaise fonction hépatocellulaire, des comorbidités importantes ou des tumeurs multifocales), ce qui peut biaiser les résultats des études comparant la chirurgie et les traitements percutanés (le traitement par radiofréquence est proposé seulement aux malades non opérables).
Chez les patients atteints de cirrhose, plusieurs études (351-355) ont montré que l'efficacité du traitement chirurgical est limitée par l'éventuelle survenue d'une insuffisance hépatocellulaire et d'autre part, par une récidive tumorale quasi constante à 5 ans (de 50 à 100 %).
Des études comparatives (353,356) ou des analyses de séries de cas (357-359) ont montré qu'une meilleure sélection des candidats (permettant de diminuer les risques de complications postopératoires) ainsi que les progrès récents des techniques de chirurgie (embolisation portale préopératoire en cas de lésion du foie droit ; recours à des clamps intermittents ; utilisation de la voie cœlioscopique dans certaines indications ; échographie per-opératoire), permettaient d'améliorer la survie à 5 ans après résection chirurgicale, dans plus de 50 % des cas.

► Quelles sont les indications d'une résection chirurgicale ?

La résection chirurgicale est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'atrophie hépatique ou de thrombose tumorale tronculaire.

Présence d'une hypertension portale

En Europe et aux États-Unis, la sélection des candidats à une résection chirurgicale se base sur la présence d'une hypertension portale. Le calcul du score de Child-Pugh ne permet pas d'apprécier avec exactitude la fonction hépatocellulaire (valeur prédictive inconstante). Elle est évaluée cliniquement (présence de varices à l'endoscopie, ascite, thrombopénie

inférieure à 100 000/mm^3 ou splénomégalie significative) ou par la mesure du gradient de pression portocave.
Les meilleurs facteurs prédictifs de décompensation postopératoire établis à partir d'études de cohortes de patients réséqués (353,360) sont : une concentration normale de la bilirubine et l'absence d'hypertension portale cliniquement significative mesurée par cathétérisme transjugulaire (gradient de pression veineuse inférieur à 10 mmHg). À partir de ces données, un sous-groupe de patients a été identifié dans l'étude de Bruix *et al.* (360) : 70 % de ceux ayant des tumeurs uniques inférieures à 5 cm étaient vivants 5 ans après la résection. Cette étude montre également qu'une décompensation postopératoire (principalement une ascite) survient chez une majorité de malades ayant une hypertension portale significative, avec une survie à 5 ans inférieure à 50 %.
Le taux de mortalité globale postopératoire rapporté en Europe est de 1 à 10 %, avec une survie à 5 ans de 40 à 50 % (361), mais de moins de 30 % en présence de mauvais facteurs prédictifs (353). Une surmortalité est observée chez les patients atteints de cirrhose d'origine alcoolique, même en l'absence de stigmates d'hépatite alcoolique.

Caractéristiques de la tumeur

L'indication de la résection est restreinte aux tumeurs uniques (ou proches localement). La taille limite de la tumeur est encore discutée, mais le risque d'invasion vasculaire et de dissémination augmente avec celle-ci. Des centres spécialisés ont cependant obtenu de bons résultats en termes de survie après résection de tumeurs volumineuses (362). Le risque de récidive n'est pas significativement corrélé à la résection de petites tumeurs (352).

► Quels sont les facteurs prédictifs de récidive après résection chirurgicale ?

On observe une récidive tumorale après résection chirurgicale variant entre 75 et 100 % à 5 ans en fonction des séries ; elle est la principale cause de décès chez ces patients (352-355,363-365).
Une récidive précoce (survenant en général pendant les deux premières années) est souvent liée à des métastases intrahépatiques à partir du système veineux portal de la lésion réséquée (récurrence due à la dissémination) (363,366,367), alors qu'une récidive tardive est liée à l'apparition de nouvelles lésions tumorales (cancer *de novo*) (363,366). La majorité des récidives tumorales est due à la dissémination à partir de la tumeur primitive, et non liée à des tumeurs métachrones développées sur le foie cirrhotique (367).

Selon Ercolani *et al.* (368), les facteurs prédictifs de récidive identifiés sont liés à :

- des caractéristiques de la tumeur comme la taille (> 5 cm), le caractère infiltrant, le nombre de lésions, l'existence de nodules filles, l'envahissement vasculaire même microscopique, le taux initial élevé d'alpha-fœtoprotéine, l'absence de capsule (controversé), le degré de différenciation tumorale, l'index élevé de l'antigène Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) (surtout pour les petites tumeurs) ;
- l'hépatopathie sous-jacente comme l'étiologie (VHC), l'activité et le degré de fibrose ;
- l'hôte lui-même, notamment l'âge.

Différentes études (352-355,364,369) montrent que les facteurs prédictifs de récurrence ayant la plus grande valeur sont la présence d'une invasion microvasculaire et/ou la présence d'autres lésions tumorales à côté de la lésion primitive.

7.2.2 Traitements percutanés

Selon les recommandations publiées sous l'égide de l'AASLD en 2005 (349), l'ablation locale (traitement percutané) est un traitement sûr et efficace, pour les patients ne pouvant bénéficier d'une résection ou en attente d'une transplantation hépatique (grade II).

Selon les recommandations du Thésaurus français de cancérologie digestive de 2006 (346,347), la destruction percutanée est une alternative à la chirurgie ; méthode simple et habituellement bien tolérée, elle a l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral. Il est

communément admis qu'un traitement par destruction percutanée doit être proposé aux malades ne relevant pas d'une résection bien que la hiérarchie entre ces 2 méthodes ne repose sur aucun argument scientifique. Il faut donc faire appel à d'autres critères de choix que la survie, et donc nécessairement à une discussion multidisciplinaire.

Les données citées ci-après sont issues d'une revue systématique de la littérature portant sur les traitements percutanés du CHC développé sur cirrhose (370).

► Quelles sont les indications et contre-indications d'un traitement percutané ?

Les méthodes de destruction percutanée du CHC se sont largement développées en raison des limites du traitement chirurgical (récidive) et de la transplantation hépatique (pénurie de greffons cadavériques). Un traitement percutané consiste à appliquer directement *in situ* un agent thérapeutique, chimique ou physique. Il est proposé le plus souvent aux malades jugés non opérables du fait de la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente ou de la localisation de la tumeur. L'objectif du traitement reste l'éradication locale complète de la tumeur, il est donc nécessaire que la maladie soit limitée au foie (absence d'extension extrahépatique de la maladie tumorale). Il ne doit pas y avoir plus de 3 tumeurs décelables avec des diamètres inférieurs à 5 cm, et l'abord percutané doit être jugé possible par le radiologue.

Certaines contre-indications sont liées aux risques de complications (thrombopénie inférieure à 50 000/mm^3, TP inférieur à 50 %, présence d'une ascite périhépatique abondante). Il existe un risque de complication plus important en fonction de la localisation tumorale (lésions sous-capsulaires, tumeurs au contact des gros vaisseaux, de la vésicule et du diaphragme), mais il ne représente pas une contre-indication absolue s'il est pris en charge par des équipes expérimentées.
Il existe des contre-indications spécifiques aux techniques physiques liées aux (370) :

1. risques de dommages thermiques occasionnés aux structures anatomiques de voisinage (principalement pour les tumeurs situées à moins de 1 cm de la paroi colique ou adjacentes à la voie biliaire principale ou à sa convergence) ;
2. risque théorique d'interférences avec les défibrillateurs cardiaques lors de l'utilisation de la radiofréquence (pas consensuel) : l'avis cardiologique et l'assistance d'un anesthésiste-réanimateur peuvent être nécessaires dans cette situation ;
3. complications graves rares (1 à 3 %) : principalement hémopéritoine, thrombose portale (habituellement régressive), lésions de l'arbre biliaire, abcès hépatiques ou lésions d'organe digestif (essentiellement pour la radiofréquence) ; chez environ 40 % des malades traités par une technique percutanée, un syndrome de postdestruction percutanée a été rapporté, associant une fébricule (≤ 38℃) et des douleurs modérées de l'hypochondre droit ; celui-ci disparaît avec une prise de paracétamol en quelques jours.

► Quelles sont les modalités techniques d'un traitement percutané ?

Biopsie avant la destruction

En l'absence de critères histologiques sur la nature maligne de la lésion (diagnostic de CHC porté sur des critères radiologiques), il peut être nécessaire de réaliser une biopsie du nodule avant le traitement percutané, en particulier s'il y a indication secondaire de transplantation. Pour diminuer la morbidité liée à cette procédure, il est nécessaire d'utiliser des aiguilles à biopsies fines, et de limiter le nombre de passages (pas plus de 3). En cas de tumeur sous-capsulaire ou de troubles important de l'hémostase, l'intérêt de cette biopsie est à discuter.

Guidage des procédures

La ponction peut être guidée par toutes les modalités d'imagerie en coupes (échographie, TDM, IRM) ; le choix de la technique dépend du degré de maîtrise de l'opérateur. L'échographie est la technique la plus utilisée de part son coût, son accessibilité et ses performances : elle offre une excellente résolution en contraste naturel permettant de

visualiser en temps réel la plupart des CHC, et de guider la ponction en cas de tumeurs spontanément peu visibles, grâce à l'utilisation des nouveaux produits de contraste ultrasonores (371). En pratique, le recours à l'échographie diminue le temps de procédure et augmente la précision du geste. Dans la littérature analysée, la majorité des résultats publiés concerne les traitements percutanés des tumeurs hépatiques sous contrôle échographique.

Anesthésie

En théorie, les traitements percutanés sont réalisés sous anesthésie locale associée à une neuroleptanalgésie. Cependant, ce type d'anesthésie se révèle souvent insuffisant, notamment pour les lésions proches de la capsule. Dans une étude rétrospective multicentrique portant sur 1 066 malades traités par alcoolisation sous neuroleptanalgésie (372) : le traitement percutané n'a pu être mené à son terme chez 40 malades (3,7 %) en raison de la survenue de douleurs abdominales intenses. Le recours à une anesthésie générale semble justifié, car la surmorbidité qu'elle pourrait engendrer et son surcoût sont largement compensés par le confort procuré au malade et à l'opérateur (conditions indispensables pour la sécurité et l'efficacité du geste).

Contrôle postthérapeutique et surveillance

Sous neuroleptanalgésie, il est possible de réaliser ce geste en ambulatoire après une surveillance de quelques heures, alors qu'en cas d'anesthésie générale, le malade est hospitalisé au minimum une journée.
Les résultats du traitement percutané sont évalués par un examen TDM ou IRM comprenant une étude dynamique au temps artériel de l'injection de produit de contraste. Une destruction est considérée comme complète en l'absence de rehaussement tumoral. En raison des phénomènes inflammatoires locaux survenant au décours de la procédure, ce contrôle ne devient vraiment fiable qu'au minimum deux semaines après le geste thérapeutique. Il est nécessaire d'obtenir une normalisation du taux de l'alphafœtoprotéine si le taux est initialement élevé. En cas de nécrose complète, des séances supplémentaires sont discutées en fonction de l'objectif thérapeutique.

► Traitements percutanés par méthodes chimiques

Alcoolisation

Principe

Le traitement percutané par alcoolisation consiste en une injection intratumorale directe d'éthanol concentré à plus de 90 %, *via* une aiguille mono ou multi trous (diamètre de 0,8 mm, 21 Gauges), provoquant une nécrose tissulaire par déshydratation cellulaire, une dénaturation des protéines et une thrombose chimique de la microcirculation tumorale. En pratique, le schéma thérapeutique comprend de 4 à 8 sessions réalisées en 1 à 2 semaines. En fait, le nombre de sessions et la quantité d'alcool injecté sont très variables, et dépendent essentiellement du volume tumoral, de la diffusion intratumorale de l'éthanol et de la compliance du malade.

Efficacité et tolérance

Il s'agit du traitement percutané le plus ancien et donc le mieux évalué. Différentes études (373-375) ont montré que l'alcoolisation est très efficace à court terme, car elle permet d'obtenir de 70 à 90 % de nécrose complète des CHC inférieurs à 3 cm de diamètre. Pour des raisons éthiques évidentes, il n'existe pas d'essai randomisé comparant alcoolisation *versus* placebo, mais des arguments indirects plaident en faveur d'un impact positif du traitement sur la survie des patients. L'étude de Llovet *et al.* (376) rapporte qu'en l'absence de tout traitement, la survie à 3 ans des patients (n = 48) ayant un CHC peu évolué est de 50 %. Ce taux est inférieur aux taux de survie obtenus après alcoolisation (cf. *Tableau 19*). Dans une étude rétrospective, Sala *et al.* (377) rapportent un taux de survie significativement supérieur en cas de réponse thérapeutique complète qu'en cas de réponse partielle.

Tableau 19. Efficacité en termes de survie après traitement local du CHC

Études	Nombre de patients	Diamètre de la tumeur (cm)	Type de traitement	Survie 1 an	Survie 3 ans	Survie 5 ans
Ebara *et al.*, 2005 (373)	270	< 3	OH	99	81	60
Huang *et al.*, 2005 (378)	38	≤ 3	OH	100	-	-
Omata *et al.*, 2004 (374)	524	Moy : 2,9	OH	-	66	47
Livraghi *et al.*, 1995 (375)	293 149	< 5 < 5	OH OH	98 93	79 63	47 29
Lin *et al.*, 2005 (379)	62 63 62	Moy : 2,3 Moy : 2,3 Moy : 2,3	OH AA RF	88 90 93	51* 53* 74*	- - -
Tateishi *et al.*, 2004 (380)	664	Moy : 2,6	RF	94	77	54
Lencioni *et al.*, 2005 (381)	187	Moy : 2,8	RF	97	71	48
Lencioni *et al.*, 2003 (382)	50 52	Moy : 2,8 Moy : 2,8	OH RF	96 100	- -	- -
Lin *et al.*, 2004 (383)	52 53 52	Moy : 2,8 Moy : 2,8 Moy : 2,9	OH OH (d) RF	85 88 90	50* 55* 74*	- - -
Shiina *et al.*, 2005 (384)	114 118	- -	OH RF	96 97	63* 81*	- -
Chen *et al.*, 2006 (385)	71 90	< 3 (37) > 3 (34)** < 3 (42) > 3 (48)**	RF RF Résect Résect	96 93 	71 73 	- -

OH : alcoolisation percutanée ; AA : injection percutanée d'acide acétique ; RF : radiofréquence percutanée ; OH(d) : alcoolisation percutanée par injection de fortes doses d'éthanol ; Résect : résection ; Moy : moyenne ; * : différence statistiquement significative (p < 0,05) ; ** : diamètre maximal des tumeurs traitées = 5 cm ; nombre entre parenthèses () : effectifs des sous-groupes de patients ; - : non précisé.

Dans une étude multicentrique portant sur 1 066 patients traités par alcoolisation conventionnelle (372), la morbidité et la mortalité étaient respectivement de 3,2 % et de 0,09 % (cf. *Tableau 20*). Les complications sévères les plus fréquentes sont : des hémorragies (0,8 %), un ensemencement du trajet de ponction (0,7 %) et un épanchement pleural (0,4 %).

Tableau 20. Tolérance des traitements locaux du CHC

Études	Nombre de patients	% CHC	Type de traitement	Morbidité (%)	Mortalité (%)
Di Stasi *et al.*, 1997 (372)	1 066	100	OH	3,2	0,09
Tateishi *et al.*, 2005 (380)	664	100	RF	8,5	0,00
Giorgio *et al.*, 2005 (386)	336	85	RF	1,0	0,30
Rhim *et al.*, 2003 (387)	1 139	78	RF	3,3	0,09
Lencioni *et al.*, 2003 (382)	872	63	RF	9,5	0,11
Livraghi *et al.*, 2003 (388)	2 320	69	RF	7,2	0,25
Chen *et al.*, 2006 (385)	71	100	RF	1,3	0,00
	90	100	Résect	55,6	2,20

OH : alcoolisation percutanée ; RF : radiofréquence percutanée ; Résect : résection.

Morbidité et mortalité calculées par patient ; les complications sont incluses dans les calculs de morbidité.

Certaines variantes ont été introduites dans la technique afin de traiter des CHC plus volumineux (diamètre supérieur à 3 cm), à des stades plus avancés. Ces techniques s'inscrivent donc généralement plus dans une démarche palliative, elles consistent en :

1. une injection en une seule séance sous anesthésie générale (procédures dites « one shot ») d'importants volumes d'alcool (environ 60 ml) : l'étude de Livraghi *et al.* (389) a montré que cette technique était efficace pour des tumeurs mesurant jusqu'à 8 cm de diamètre ;
2. une alcoolisation par voie intra-artérielle après ponctions percutanées des artères nourricières permet de nécroser des CHC infiltrants avec envahissements portaux segmentaires (390).

Cependant, ces techniques modifiées du traitement des grosses tumeurs sont beaucoup moins bien tolérées. Dans l'étude de Giorgio *et al.* menée chez 112 patients par alcoolisation « one shot » (391), la morbidité était de 15,1 % et la mortalité de 4,4 %. Dans l'étude de Seror *et al.* (390) réalisée sur 18 malades traités par alcoolisation intra-artérielle, la morbidité était de 11,1 % et la mortalité de 5,5 %.

Les principales limitations de l'alcoolisation sont :

1. la compliance du patient (nécessité de faire plusieurs séances) ;
2. le manque de prédictibilité de la diffusion de l'éthanol dans la tumeur, souvent contrariée par la présence de septa fibreux intratumoraux (îlots de tumeur échappant au traitement) ;
3. l'impossibilité d'obtenir une marge de sécurité fiable (diffusion possible de l'alcool à l'extérieur du nodule, en raison de la moindre fermeté du CHC par rapport au parenchyme cirrhotique avoisinant).

Ces limites expliquent l'incidence souvent très élevée des récidives locales après alcoolisation, rapportée dans différentes études (373-375).

Acétisation

Principe

Le traitement percutané par acétisation consiste en une injection intratumorale d'acide acétique concentré à 50 % provoquant, comme pour l'éthanol, une nécrose tissulaire. Son action cytotoxique est potentialisée par sa capacité à dissoudre les graisses et à fragmenter les fibres de collagène. Son pouvoir de destruction des cellules tumorales enchâssées dans

des septa fibreux est donc expérimentalement supérieur à celui de l'alcool (392). En comparaison avec l'alcoolisation, l'acétisation permet de diviser par 2 le nombre de séances nécessaires et par 3 les volumes injectés.

Efficacité et tolérance

Dans une étude randomisée comparant acétisation (31 patients) *versus* alcoolisation (29 patients), une récidive locale était observée dans 37 % des tumeurs alcoolisées contre seulement 8 % des tumeurs acétisées (393). La survie à 1 an et 2 ans était significativement meilleure dans le groupe acétisé. Dans une étude randomisée plus récente incluant 62 *versus* 63 malades (379), une efficacité équivalente des 2 techniques était obtenue pour le traitement du CHC, tant en termes de récidive locale que de survie *(Tableau 19)*.

Malgré un pouvoir nécrosant puissant, l'efficacité de l'acétisation dans le traitement des petits CHC inférieurs ou égaux à 3 cm reste limitée par une incidence encore élevée des récidives locales (jusqu'à 31 % des patients traités (379)).

► Traitements percutanés par méthodes physiques

Radiofréquence

Selon les recommandations du Thésaurus français de cancérologie digestive de 2006 (346,347), un traitement par radiofréquence n'est envisageable que si la tumeur mesure moins de 5 cm de diamètre, est accessible à la ponction sous échographie ou scanner, n'est pas superficielle et se situe à distance du hile et des grosses voies biliaires. Une ascite importante est une contre-indication. Les durées de survie les plus longues sont observées chez les malades ayant un CHC inférieur ou égal à 3 cm de diamètre et une rémission complète après traitement.

Principe

La radiofréquence est une technique d'hyperthermie localisée utilisant pour source énergétique un courant alternatif de 380 kHz à 500 kHz. L'énergie est délivrée *in situ via* une électrode intratumorale alimentée par un générateur de 60 à 200 W. L'application d'un champ électrique alternatif provoque une agitation ionique à l'origine de l'échauffement local. Lorsqu'un tissu est exposé à une température comprise entre 55 et 60℃, on observe des lésions irréversibles de l'ADN cellulaire. Entre 60 et 100℃, une nécrose de coagulation quasi immédiate apparaît, associée à des dommages mitochondriaux irréversibles et une dégradation enzymatique. Au-delà de 100℃, survienn ent des phénomènes de vaporisation et de carbonisation tissulaire (ils sont à éviter autant que possible, car les gaz et tissus carbonisés se comportent comme de puissants isolants thermiques et électriques). Pour la destruction complète d'une tumeur avec une marge de sécurité, il faut donc que la totalité du volume tissulaire concerné soit exposée à des températures comprises entre 55℃ et 100℃ pendant au minimum 5 minutes. Au retrait de l'aiguille, il est nécessaire de cautériser les trajets de ponction par un « retrait chaud », afin de limiter les risques hémorragiques et de détruire les cellules tumorales libérées dans le chenal de la ponction.

Trois développements technologiques ont permis d'augmenter le volume maximal de nécrose : les électrodes à refroidissement interne, les électrodes déployables et les électrodes perfusées. Ces dispositifs induisent un diamètre maximal de nécrose compris entre 2,5 et 5 cm. Dans un essai randomisé (394), des résultats équivalents en termes d'efficacité et de tolérance étaient observés pour le traitement du CHC en utilisant une électrode refroidie ou une électrode déployable. Quel que soit le matériel utilisé, les résultats de la radiofréquence deviennent beaucoup plus aléatoires quand le diamètre des tumeurs traitées dépasse la capacité destructrice maximale d'une application (nécessité de réaliser alors plusieurs applications successives, en s'efforçant de les faire se chevaucher dans l'espace selon une planification plus complexe).

Efficacité et tolérance

Depuis son introduction au milieu des années 90, le traitement par radiofréquence s'est très largement répandu au point de supplanter l'alcoolisation dans le traitement des petits CHC. À volume tumoral équivalent, la radiofréquence permet d'obtenir une nécrose tumorale complète en un nombre réduit de séances. Les lésions induites par radiofréquence sont plus reproductibles et mieux prédictibles. Plusieurs études (379-384,393,394), dont quatre essais prospectifs comparatifs et randomisés (cf. *Tableau 19*) confirmaient l'efficacité de la radiofréquence en termes de survie. Dans ces quatre essais (379,381,383,384), il n'y avait pas de différence significative en termes de taux de nécrose complète obtenu par alcoolisation ou par radiofréquence, mais le nombre de séances de radiofréquence nécessaires était toujours très inférieur comparativement à l'alcoolisation (en moyenne 4 fois moins). L'incidence des récidives locales était significativement inférieure après traitement par radiofréquence. Cependant, la destruction des CHC volumineux par radiofréquence reste difficile. Dans l'étude de Livraghi *et al.* (395), chez 126 patients atteints de CHC de plus de 3 cm et traités par radiofréquence, une nécrose complète était obtenue seulement dans 47,6 % des cas.

Plusieurs études ont évalué la tolérance de la radiofréquence percutanée (cf.*Tableau 20*) : la morbidité rapportée n'excède pas 9,5 % (382) et la mortalité 0,3 % (386).

Les complications majeures les plus fréquentes sont : des hémorragies, des abcès, un ensemencement du trajet de ponction, un pneumothorax, des perforations digestives et des sténoses biliaires. Seule l'étude de Llovet *et al.* (396) rapportait un taux d'ensemencement du trajet de ponction après radiofréquence de 12,5 % (4/32), mais ce risque est lié à la localisation sous-capsulaire et à la haute malignité des tumeurs traitées. Ce résultat n'est pas confirmé dans les autres études publiées : dans l'étude rétrospective de Livraghi *et al.* (397) par exemple, incluant 1 314 patients (dont 215 avec une tumeur sous-capsulaire), l'incidence d'ensemencement du trajet de ponction est de seulement 0,9 %.

Autres méthodes

Micro-ondes

Le traitement par destruction micro-ondes des CHC n'a été utilisé à grande échelle que dans les populations asiatiques. C'est une technique très similaire à la radiofréquence : la fréquence utilisée est de 2 450 MHz, et l'applicateur est une électrode antenne bipolaire coaxiale de diamètre comparable aux électrodes de radiofréquence (1,5 mm, 17 Gauges). Selon les systèmes utilisés, une zone de nécrose de 1,6 à 2,2 cm de diamètre peut être obtenue par application (398).

Dans l'étude de Liang *et al.* (399) menée sur 288 malades avec 477 CHC traités par micro-ondes (diamètre moyen de 3,75 cm), des taux de récidives locales de 24 % et des taux de survie à 5 ans de 51 % étaient rapportés. Dans une étude contrôlée randomisée comparant le traitement percutané par micro-ondes à la radiofréquence (400), aucune différence significative n'était mise en évidence entre les deux groupes en termes de morbidité, de réponse thérapeutique immédiate et de récidive locale, mais le nombre de séances était significativement inférieur en cas de traitement par radiofréquence.

Laser

La source énergétique utilisée est une lumière laser haute énergie (neodymium : yttrium aluminium garnet ; YAG), dont la longueur d'onde est de 1 064 nm. L'énergie lumineuse est délivrée dans les tissus par l'intermédiaire de fibres optiques d'environ 1 mm de diamètre pourvues d'un diffuseur à leur extrémité. L'applicateur est un ensemble composé d'une fibre optique et d'un cathéter externe avec un diamètre variant de 2,3 à 3 mm. Le diamètre transversal maximal de la zone de nécrose induite par une illumination est de 15 mm, l'insertion simultanée de plusieurs applicateurs (jusqu'à 5) est donc nécessaire.

Les données publiées concernant l'intérêt de cette technique dans le traitement percutané du CHC sont très limitées. Dans une étude rétrospective (401) portant sur 74 malades avec

92 CHC, une nécrose tumorale complète était obtenue en 1,3 session dans 97 % des cas, sans complication majeure.

Cryothérapie

La destruction tumorale est provoquée par congélation des tissus au voisinage d'une cryosonde. Il est admis que les dommages tissulaires deviennent irréversibles quand la température devient inférieure à -40°C. Depuis la miniaturisation des cryosondes, il est possible d'utiliser cette méthode par voie percutanée. Une cryosonde est capable de détruire environ 25 mm de diamètre transversal maximal.
Les données publiées concernant cette technique dans le traitement du CHC sont également très limitées. Dans l'étude rétrospective d'Adam *et al.* (402) comparant cryothérapie et radiofréquence dans le traitement de tumeurs hépatiques malignes primitives ou secondaires, le taux de récidive locale était significativement supérieur après cryothérapie.

Associations de traitements percutanés

Dans l'étude de Yamakado *et al.* (403), le traitement de 108 CHC (diamètre parfois supérieur à 12 cm) par radiofréquence 15 jours après chimioembolisation permettait d'obtenir une nécrose complète dans 100 % des cas, mais avec un taux de complications de 28 %.
Dans l'étude de Akamatsu *et al.* (404), la chimioembolisation néoadjuvante n'induisait pas d'effet positif significatif sur l'incidence des récidives (locale et globale) et la survie des patients après radiofréquence.

L'association alcoolisation et radiofréquence est une stratégie permettant d'augmenter le volume de nécrose induit par application. Il existe un effet synergique de l'alcool préalablement injecté avant la radiofréquence, mais sans explication rationnelle. Les hypothèses évoquées sont : la réduction des effets de refroidissement des flux par l'action thrombosante de l'alcool sur la microcirculation, ou une meilleure diffusion tissulaire de l'éthanol par vaporisation sous l'effet de la chaleur (405).
L'association de techniques physiques et chimiques n'induit pas de surmorbidité. Le rapport bénéfice/risque de ces combinaisons thérapeutiques reste à évaluer.

Procédures d'occlusions vasculaires adjuvantes

De nombreuses études ont été consacrées au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant d'augmenter l'efficacité locale des traitements percutanés, notamment par la réduction locale ou globale de la perfusion hépatique durant le geste de destruction thermique. En clinique, la destruction physique des tumeurs au contact des gros vaisseaux (diamètre supérieur ou égal à 3 mm) conduit plus fréquemment à un traitement incomplet ou à une récidive locale. Dans l'étude rétrospective de de Baère *et al.* (406) portant sur 312 patients traités par radiofréquence et utilisant des manœuvres d'interruption des flux veineux pour les tumeurs situées à proximité de gros vaisseaux chez 84 patients, une thrombose veineuse était observée chez 11 malades (13 %), dont 3 ont conduit à un décès. Il est donc nécessaire d'adapter la technique de radiofréquence pour les tumeurs situées au contact des vaisseaux en réalisant des applications supplémentaires au plus près des axes vasculaires jouxtant les tumeurs.

Pour le traitement des CHC ayant un diamètre supérieur à 3 cm, des résultats prometteurs ont été obtenus en associant à la radiofréquence un geste d'occlusion artérielle. Dans l'étude de Rossi *et al.* (407), une nécrose complète était obtenue dans 82 % des CHC de diamètre compris entre 3,5 et 8,5 cm. Les complications observées dans 13 % des cas comprenaient des dégradations transitoires de la fonction hépatique, des cholécystites alithiasiques et une dissection de l'artère hépatique (surmorbidité imputable au geste d'occlusion artérielle).

7.2.3 Traitements percutanés et approches chirurgicales

► Traitements percutanés *versus* résection

Dans la prise en charge des petits CHC sur cirrhose, la survie à 5 ans, avec ou sans récidive, est comparable entre le recours à un traitement percutané (cf. *Tableau 19*) et la résection chirurgicale (cf. « cohorte prospective de patients ayant subi une résection chirurgicale » (357)). En l'absence de plusieurs études randomisées (de groupes comparables) comparant résection *versus* radiofréquence, l'hépatectomie mono ou plurisegmentaire est considérée comme le traitement ayant le plus de garanties en termes d'éradication complète de la tumeur.
Dans l'étude rétrospective de Vivarelli *et al.* (408) comparant 2 groupes de 72 patients traités par radiofréquence ou résection, les taux de survie globaux et de non-récidive à 3 ans étaient significativement inférieurs dans le groupe de patients traités par radiofréquence. Cependant, dans cette étude, les caractéristiques des 2 populations n'étaient pas comparables, notamment concernant des facteurs pronostiques comme le score de Child-Pugh et le nombre de tumeurs traitées.
Dans une autre étude monocentrique comparant hépatectomie et radiofréquence chez 148 patients (patients traités par radiofréquence n'ayant pas nécessairement de contre-indication à la chirurgie) (409), aucune différence en termes de survie n'a été mise en évidence entre les groupes de traitement, en dépit d'une incidence significativement plus importante des récidives locales après radiofréquence.
Dans l'étude de Chen *et al.* (385), étude randomisée comparant hépatectomie mono ou multisegmentaire (90 patients) à la radiofréquence percutanée (71 patients, dont 19 patients revenus sur leur consentement afin d'être opérés) dans le traitement de CHC de diamètre inférieur à 5 cm, aucune différence significative tant en termes de survie globale que de survie sans récidive à 1,2,3 et 4 ans n'était observée après un délai de surveillance moyen de 29,2 mois dans le groupe des patients opérés, et de 27,9 mois dans le groupe traité par radiofréquence.

En résumé, la taille des tumeurs reste un paramètre décisif dans le choix de la prise en charge thérapeutique. Une étude anatomopathologique menée sur plus de 1 073 pièces d'hépatectomie (410) a montré que des micro-invasions vasculaires étaient présentes dans 55 % des cas de CHC au-delà de 5 cm de diamètre.
Actuellement, il n'existe pas d'argument objectif pour préférer la chirurgie à la radiofréquence pour le traitement des petits CHC : les survies sont comparables (un essai randomisé (385) comparant la chirurgie de résection segmentaire à la radiofréquence pour le traitement de CHC inférieur à 5 cm). Dès lors, en cas de petit CHC inférieur à 3 cm, la radiofréquence apparaît comme un traitement légitime de première intention. Pour les CHC de plus grande taille, un traitement chirurgical (résection ou transplantation) reste l'option thérapeutique la plus adaptée en l'absence de contre-indications.

► Abord percutané *versus* laparotomique ou laparoscopique

Il est possible de traiter un CHC bilobaire en un seul temps opératoire, par laparotomie en réséquant la plus volumineuse tumeur, et en utilisant la radiofréquence pour la plus petite lésion controlatérale. Un abord laparoscopique est à discuter pour le traitement par radiofréquence de lésions non réséquables, de localisation superficielle, peu ou pas visibles en imagerie et à fort risque de complications en cas d'abord percutané. Il en est de même pour le traitement par radiofréquence des tumeurs non réséquables ayant un large contact avec le colon.

► Traitements percutanés en attente de transplantation

En raison de la progression tumorale et du fait de l'allongement des délais d'attente, un certain nombre de malades inscrits sur liste sont exclus, d'où le concept de « ponts thérapeutiques » pour les patients en attente de transplantation. Des études de faibles

effectifs suggèrent l'intérêt de la radiofréquence afin d'éviter les exclusions sur liste. (411-413), mais cette stratégie nécessite une identification précise des malades à qui la proposer.

7.2.4 Quel traitement percutané choisir ?

Selon les recommandations du Thésaurus français de cancérologie digestive de 2006 (346,347), l'alcoolisation est la méthode la mieux évaluée, mais elle est de plus en plus remplacée par la radiofréquence, qui nécessite moins de séances et, surtout, est associée à une survie sans récidive locale et globale plus longue qu'après alcoolisation.

Selon les recommandations publiées sous l'égide de l'AASLD en 2005 (349), l'alcoolisation et la radiofréquence ont la même efficacité pour les tumeurs de taille inférieure à 2 cm ; cependant, l'effet nécrotique de la radiofréquence est plus prévisible quelle que soit la taille tumorale et, son efficacité est, de plus, clairement supérieure à celle de l'alcoolisation pour les tumeurs de plus grande taille (grade I).

Une revue systématique australienne (414) conclut qu'en terme de tolérance, le traitement du CHC par radiofréquence est similaire aux autres techniques (alcoolisation, chimioembolisation transartérielle, micro-ondes, laser). En termes d'efficacité, l'ablation complète est significativement supérieure par radiofréquence par rapport à l'alcoolisation ; ces différences sont moins nettes lorsque le traitement par radiofréquence est comparé au traitement par chimioembolisation transartérielle ou par micro-ondes.

En conclusion, les traitements percutanés sont devenus l'option thérapeutique majeure pour les patients cirrhotiques atteints de petits CHC. Ils permettent une destruction complète dans la majorité des cas des tumeurs ayant un diamètre inférieur à 3 cm. Les traitements par alcoolisation et par radiofréquence ont montré un effet bénéfique sur la survie des patients avec des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 50 %. Ces traitements sont bien tolérés avec une mortalité inférieure à 1 % et une morbidité inférieure à 5 %. Le traitement percutané par radiofréquence est clairement supérieur à l'alcoolisation en termes de contrôle tumoral local et de survie des patients.

7.2.5 Transplantation hépatique

► Recommandations

Selon les recommandations du Thésaurus français de cancérologie digestive de 2006 (346,347), la transplantation sur cirrhose a l'avantage de traiter la tumeur et sa cause. Elle ne peut être indiquée que pour une tumeur strictement localisée au foie et en cas de tumeur unique mesurant moins de 5 cm de diamètre ou, en cas de tumeurs multiples, s'il y a au plus 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose du tronc ou d'une branche lobaire du système porte (critères de Milan[9] correspondant à un « petit CHC »). Elle guérit 2/3 des malades, avec des résultats comparables à ceux de la transplantation pour cirrhose sans tumeur, mais les contre-indications fréquentes (état physiologique, intoxication alcoolique active, refus d'un traitement au long cours) et la pénurie de greffons en limitent les indications.
En raison de l'allongement du délai avant transplantation, qui fait courir un risque de progression tumorale, il se pose le problème d'un traitement « d'attente », dont l'intérêt et les modalités ne sont pas clairement définis. La réalisation d'essais thérapeutiques est souhaitable.
La transplantation avec donneur vivant peut être envisagée si le délai d'attente prévisible parait excessif.

[9] Cf. paragraphe « Les critères de Milan » i*nfra.*

Selon les recommandations publiées sous l'égide de l'AASLD en 2005 (349) :

- *la transplantation hépatique est une option efficace pour les patients avec un CHC correspondant aux critères de Milan : tumeur unique inférieure ou égale à 5 cm ou jusqu'à 3 nodules inférieurs à 3 cm (grade II) ; la transplantation à donneur vivant peut être proposée si le temps d'attente est trop long (favorisant une progression tumorale qui conduirait à l'exclusion de la liste d'attente) (grade II) ;*
- *aucune recommandation ne peut être faite concernant l'extension des « critères de liste d'attente » au-delà des critères standards de Milan (grade III) ;*
- *un traitement préopératoire peut être considéré si le temps d'attente sur la liste d'attente dépasse 6 mois (grade II).*

La conférence de consensus française de 2005 portant sur « les indications de la transplantation hépatique » (85) a également abordé le traitement du CHC. Ses conclusions confirment que les CHC répondant aux critères de Milan représentent l'indication la mieux validée (grade B). Bien que la transplantation soit le traitement le plus efficace à long terme, le CHC unique de moins de 2 cm (T1 de la classification TNM[10]) ne doit plus être considéré comme une indication systématique de transplantation en dehors de la cirrhose de score Child-Pugh C (avis d'experts). Les raisons sont l'existence d'alternatives thérapeutiques (notamment la transplantation « de rattrapage immédiat »), le risque de faux positifs, la rareté des greffons contrastant avec l'augmentation prévisible de cette situation. En France, 28 % des patients transplantés pour CHC dépassent les critères de Milan. Les tumeurs définies par les critères UCSF[11] auraient une survie de 50 % à 5 ans. Le jury de cette conférence de consensus a recommandé une évaluation pour confirmer cette survie et préciser les facteurs prognostiques, notamment histologiques et biologiques. Il est essentiel, compte tenu de la pénurie actuelle de greffons, de faire de telles transplantations uniquement dans le cadre d'études.

Les recommandations américaines (AASLD) de 2005 portant sur « l'évaluation du patient pour une transplantation hépatique » (415) ont précisé les points suivants concernant plus particulièrement l'indication spécifique du CHC :

- *la transplantation doit être considérée comme un traitement de choix chez des patients sélectionnés ayant un CHC, non candidats à la résection chirurgicale et dont le cancer est confiné dans le foie (grade II-2) ;*
- *pour un meilleur pronostic, les patients qui présentent ces critères doivent recevoir l'organe d'un donneur dans les 6 mois suivant leur inscription sur la liste d'attente ;*
- *la transplantation hépatique (TH) constitue le traitement théorique idéal du CHC sur cirrhose. En Europe, le CHC représente 15 % des indications de TH.*
- L'évaluation des indications de la TH n'est basée sur aucune étude prospective randomisée comparant ce traitement à un autre ; seules des études de cohorte démontrent son efficacité en termes de survie comparée à celle des malades non tranplantés ayant un CHC. La TH apporte un bénéfice dans la plupart des formes de CHC, même dans les formes les plus évoluées : survie d'environ 20 % à 5 ans dans les CHC de stade IV de la classification TNM pour une survie attendue spontanée nulle. La restriction actuelle des indications de TH pour CHC repose sur la pénurie d'organes qui impose d'adopter des règles nécessaires à la gestion d'une ressource rare.

► Quelles sont les contre-indications à la transplantation hépatique ?

Extension extrahépatique du CHC

L'indication de TH en présence de métastases extrahépatiques, le plus souvent ganglionnaires, pulmonaires, surrénaliennes ou osseuses, n'est pas logique car la probabilité de survie à moyen terme est de l'ordre de 0 %. Il est donc nécessaire de rechercher des métastases extrahépatiques dans l'évaluation du candidat à la TH pour CHC.

[10] Cf. *Annexe 3.*
11 Cf. paragraphe « Volume tumoral excessif » i*nfra*.

Habituellement, une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdominale, éventuellement une scintigraphie osseuse, sont réalisées.

Envahissement veineux sus-hépatique ou portal préopératoire

L'invasion vasculaire macro et microscopique est un facteur indépendant de récidive tumorale avec probabilité de survie à 5 ans inférieure à 30 %, incompatible avec une utilisation rationnelle des greffons (416-418). Il n'a pas été trouvé dans la littérature de définition précise du niveau anatomique d'invasion vasculaire (tronc porte, envahissement segmentaire) contre-indiquant la TH. Cependant, il est raisonnable d'exclure tout malade ayant un envahissement veineux macroscopique même segmentaire, facteur pronostique d'une invasion vasculaire microscopique (418). Une analyse précise de la relation entre la thrombose portale macroscopique et la tumeur est nécessaire, car il existe un risque d'exclusion de malades ayant une thrombose portale cruorique sans relation anatomique avec une tumeur localisée à distance.

Volume tumoral excessif

Le volume tumoral (nombre de lésions et diamètre tumoral) évalué en préopératoire par l'imagerie, est un facteur prédictif indépendant de récidive. Les critères de Milan définissent clairement la taille tumorale compatible avec un faible risque de récidive, mais pas la taille tumorale pour laquelle la TH est incompatible avec une utilisation rationnelle des greffons.
L'extension des critères de Milan par une équipe de l'université de San Francisco pour obtenir ainsi les critères *University of California San Fransisco* (UCSF) (419) considère une tumeur unique de diamètre inférieur à 6,5 cm de diamètre, ou plusieurs nodules dont le plus volumineux est inférieur à 4,5 cm et dont la somme des diamètres n'exède pas 8 cm. Sur la base de ces critères UCSF, la survie après TH est de 70 % à 5 ans, mais la transposition de ces critères à l'évaluation préopératoire, sous-estimant généralement la taille tumorale par imagerie, biaise ces résultats.
D'autres études, dont celle de Leung (420), rapportent des taux de survie à 5 ans comprises entre 49 et 52 %, compatibles avec une utilisation rationnelle des greffons.

► Place de la ponction biopsie du CHC avant transplantation hépatique

Selon la conférence de consensus française de 2005 portant sur « les indications de la transplantation hépatique » (85), il n'y a pas de contre-indication à la biopsie hépatique chez les candidats à la TH, sous réserve de protéger le trajet pariétal et de sélectionner attentivement les indications (avis d'experts) :

- *sur tumeur unique de petite taille, elle permet de préciser la nature d'un petit nodule et de diminuer ainsi les faux-positifs (sous réserve de difficultés d'interprétation liée à la taille de l'échantillon tumoral et aux variations interobservateurs) ;*
- *sur tumeur plus volumineuse, elle permet de rechercher des critères de mauvais pronostic (invasion microvasculaire, mauvaise différenciation) ; s'ils sont détectés, ils peuvent amener à discuter l'indication de TH, mais cette attitude reste controversée. Le jury suggère des études spécifiques sur cette question.*

► Quelles sont les indications de transplantation hépatique pour CHC ?

Selon la conférence de consensus française de 2005 portant sur « les indications de la transplantation hépatique » (85), trois paramètres essentiels sont à prendre en compte avant de proposer une TH en cas de CHC :

- *le risque de récidive tumorale (efficacité thérapeutique intrinsèque de la TH) évalué en fonction des caractéristiques tumorales (nombre et taille des lésions actuellement) ;*
- *le délai d'attente avec le risque de sortir un malade de la liste en cas de progression de la maladie ou de décès (efficacité en intention de traiter) ;*
- *la notion d'utilisation rationnelle du greffon définie par la probabilité de survie minimale attendue à 5 ans (en dessous de cette limite, difficile de proposer une ressource rare, car utilisation plus efficace dans une autre indication).*

En tenant compte de ces paramètres, les indications de TH pour CHC sont variables d'un pays à l'autre, voire d'un centre à l'autre, car conditionnées par la pénurie d'organes, par le temps d'attente et par la limite fixée à l'utilisation rationnelle des greffons.
À partir des études identifiées (361,421,422), les contre-indications à la TH pour CHC sont clairement définies (probabilité attendue de récidive tumorale supérieure à 70 %, non compatible avec une utilisation rationnelle des greffons) ; il en est de même pour les indications de TH pour CHC correspondant à des tumeurs limitées en taille et en nombre (résultats en termes de survie à 5 ans similaires à ceux obtenus après transplantation pour hépatopathies bénignes) (423,424). La TH reste débattue dans les 2 situations suivantes (85) :

- tumeurs de petite taille avec la possibilité d'autres alternatives thérapeutiques à la greffe (risque de « surconsommation » peu rentable de greffons) ;
- tumeurs de taille intermédiaire sans autres alternatives thérapeutiques, et avec une probabilité de survie à 5 ans d'environ 50 % si TH, inférieure à celle attendue pour une hépatopathie bénigne, mais très supérieure à celle voisine de 0 % attendue en l'absence de traitement.

L'indication de TH pour CHC sur cirrhose est validée si la probabilité de survie après TH est voisine de celle observée après transplantation pour hépatopathie chronique non tumorale.
Dans l'étude de Bismuth *et al.* (423), la survie globale et sans récidive à 3 ans atteint 83 % après TH pour des CHC comportant 1 à 2 nodules de 3 cm au plus. Cette survie est significativement supérieure à celle observée après résection de tumeurs identiques, significativement supérieure à la survie globale et sans récidive observée après TH pour tumeurs plus volumineuses comportant 3 nodules, ou plus, de taille supérieur à 3 cm (46 % et 44 % respectivement), et semblable à la survie observée après TH pour hépatopathie non tumorale.

Critères de Milan

En 1996, l'étude de Mazzaferro *et al.* (424) a permis d'établir selon le même concept les critères de Milan, en montrant de manière prospective que les taux de survie étaient de 90 % et 75 % à 1 et 4 ans respectivement après TH, pour une tumeur unique de diamètre inférieur à 5 cm ou un CHC comportant au plus 3 lésions de diamètre maximal au plus égal à 3 cm, avec un risque de récidive tumoral de 8 %.
Les critères à prendre en compte sont : l'âge, la taille de la tumeur (inférieure à 5 cm), le nombre de tumeurs (moins de 3), le type de tumeur (différenciation histologique parfois difficile à préciser) et l'envahissement veineux (parfois difficile à prévoir ou à objectiver).
Les critères de Milan sont adoptés par le système UNOS *United Network for Organ Sharing* aux États-Unis depuis 1998, et utilisés pour sélectionner les candidats à la greffe hépatique (la TH à partir d'un donneur cadavérique étant contre-indiquée pour les tumeurs au-delà des critères de Milan). Actuellement, les critères de Milan ne sont pas consensuels (les critères UCSF sont adoptés par de nombreux centres) ; ils peuvent varier en fonction de l'étiologie et donc sont amenés à évoluer dans le temps.

Limites des critères de Milan

Les critères de Milan, fondés sur la valeur prédictive de non récidive tumorale, garantissent des résultats après TH pour CHC et donc une utilisation optimale des greffons, mais ils présentent les différentes limites suivantes :

- ils sont très restrictifs. Selon la revue de Marsh et Dvorchik (425), des études américaines permettent d'estimer que 27 à 49 % des malades ayant une tumeur hors critères de Milan ont pu guérir. En France, une étude rétrospective multicentrique (14 centres) (rapportées dans la conférence de consensus française de 2005 portant sur « les indications de la transplantation hépatique » (85)), a montré un taux de survie de 38 % après TH chez 165 malades hors critères de Milan ;
- leur objectif en termes de survie n'est pas adapté à la TH pour CHC, dont la probabilité de survie à 5 ans est proche de 70 à 80 %. En effet, le gain de survie apporté par la TH dans cette situation est extrêmement significatif malgré une survie de 45 % à 4 ans

(application d'un modèle pronostique du CHC). Le bénéfice de survie est probablement égal ou supérieur à celui apporté par la TH pour cirrhose alcoolique, malgré une survie en valeur absolue inférieure. L'objectif d'une survie de 50 % à 5 ans après traitement d'une maladie tumorale (excellent résultat d'un point de vue oncologique) est parfaitement compatible avec une utilisation rationnelle des greffons surtout en situation de pénurie (426) ;

- aux États-Unis, un organe cadavérique n'est pas attribué chez les malades hors critères de Milan (425) (cf. § II.5.5 « Cas de la transplantation pour CHC par donneur vivant ») ;
- un respect strict des critères de Milan nécessite de sortir de la liste d'attente des malades en progression tumorale pendant la période d'attente de greffe ;
- en cas de TH envisagée pour des tumeurs de taille inférieure à 2 – 3 cm, les possibilités d'alternatives thérapeutiques comme la destruction percutanée et la résection chirurgicale sont à évaluer en termes d'efficacité et de coût.

Peut-on sortir des critères de Milan ?

Aux États-Unis, les règles d'attribution des greffons cadavériques aux malades ayant un CHC se basent strictement sur les critères de Milan.
En France, il n'existe pas de recommandations contraignantes. Une cohorte de 467 malades transplantés entre 1985 et 1998 dans 14 centres français (85) montre que la proportion de transplantés hors critères de Milan était de 60 % avant 1991, 38 % entre 1991-1993, et s'est stabilisé à 28 % de 1994 à 1998, et ce malgré les critères de Bismuth[12] puis de Milan. En l'absence de règle contraignante, la plupart des équipes de greffe ont la volonté de restreindre les indications de TH aux indications comportant un risque moindre de récidive, mais aussi de pouvoir offrir une chance de guérison aux malades hors critères.

Une extension des indications au-delà des critères de Milan est-elle envisageable ?
Dans l'attente de données permettant de caractériser la sous-population de malades hors critères de Milan ne récidivant pas, un élargissement des indications est raisonnablement envisagé, notamment pour les malades ayant une probabilité de survie attendue à 5 ans de 50 %. Cette situation offre en effet une chance de guérison aux patients hors critères, tout en restant compatible avec une utilisation rationnelle des greffons. Il est nécessaire de parfaitement identifier les malades ayant un CHC à risque intermédiaire de récidive.
À partir de l'évaluation préopératoire des critères proposés par l'UCSF, l'étude de Leung *et al.* (420) a permis de définir un sous-groupe de malades caractérisés par une probabilité de survie à 5 ans de 49 % à 52 %. L'adoption des critères UCSF pourrait ainsi représenter un premier compromis satisfaisant.

Dans le cas particulier des tumeurs uniques volumineuses, la TH est contre-indiquée chez les malades ayant une tumeur mal différenciée à l'analyse histologique (valeur péjorative connue). Une série italienne (427) de 33 malades comportant 38 % de patients hors critères de Milan sélectionnés sur une biopsie tumorale préopératoire, ne montrant pas de contingent cellulaire tumoral mal différencié, a montré un taux de survie de 75 % à 5 ans et un taux de récidive de 6 %.
La classification TNM utilisée aux États-Unis permet d'identifier plus finement que les critères de Milan les malades à risque intermédiaire de récidive. Une série française (428) incluant 44 malades hors critères de Milan, mais satisfaisant aux critères de l'UCSF, et 279 malades satisfaisant aux critères de Milan, a démontré que lorsque les critères de l'UCSF étaient transposés à l'évaluation préopératoire, ils étaient associés à une survie à 5 ans de seulement 45,6 %. En France, il n'existe pas de restriction obligatoire des indications de transplantation hépatique pour CHC, et une enquête de l'Agence de la biomédecine sur les causes de décès en liste d'attente entre 2003 et 2005 rapportée par Duvoux (429) a montré qu'une proportion stable, entre 25 et 30 % des candidats à la transplantation hépatique pour CHC était inscrite hors critères de Milan.

[12] Cf. paragraphe « Quelles sont les indications de transplantation hépatique pour CHC » *supra*.

Dans ce contexte, l'Agence de la biomédecine dans son bilan des activités de prélèvements et de greffes en France en 2006 (430) rapporte une survie à 5 ans du receveur après greffe hépatique pour tumeur hépatique de 64,9 % ([61,9 – 68]), sachant que le nombre de malades greffés pour CHC (et autre tumeur) est de l'ordre de 16 %.

Cas des très petits CHC

Pour les tumeurs uniques de diamètre inférieur à 2 – 3 cm, les traitements percutanés ou la résection chirurgicale sont des alternatives thérapeutiques à la TH, mais ces traitements restent à évaluer en termes de coût et d'efficacité par rapport à la TH. En effet, le diagnostic de plus en plus fréquent de CHC à un stade très précoce expose potentiellement à une surconsommation de greffons, d'où l'intérêt de discuter en première intention d'un traitement conservateur des tumeurs uniques de petite taille et de réserver la TH aux tumeurs non traitables par résection chirurgicale ou destruction percutanée ou après échec du traitement conservateur.

Les arguments en faveur de cette approche sont les suivants :

- absence d'alternative thérapeutique à la TH pour traiter efficacement les tumeurs intermédiaires, alors qu'un traitement percutané ou une résection chirurgicale peuvent être proposés pour traiter des tumeurs TNM1 ;
- survie à 1 et 2 ans probablement identique (manque d'étude comparative) avec ou sans TH, en raison de la mortalité associée à la TH et de l'histoire naturelle de ce type de CHC. Le problème est donc de savoir quelle priorité accorder à ce type de tumeur. Dans 31 % des cas, l'analyse des foies explantés après TH pour CHC très précoce ne met pas en évidence de tumeur, ce qui démontre rétrospectivement que l'indication de TH est très fréquemment portée par excès chez ces malades. Aux États-Unis, la mise en place du score MELD[13] (forme initiale) dans l'évaluation des candidats à une greffe, a conduit à une probabilité de sortie de liste de 0 % à 6 mois et inférieure à 10 % à 1 an (431) pour progression tumorale ou décès, après inscription pour une tumeur unique de diamètre inférieur à 2 cm (TNM1). Après ces constatations, il a été décidé aux États-Unis de ne pas attribuer de « priorité MELD » particulière aux malades ayant un CHC très précoce (de taille inférieure à 2 cm). Cette mesure revient à exercer une forte pression en faveur du traitement conservateur pour ce type de tumeur ;
- recours à la TH possible en seconde intention après échec du traitement conservateur (suite à une décompensation de l'hépatopathie ou récidive). Dans le travail de Majno *et al*. (432), sur la base d'un temps d'attente de 1 an et d'un taux de sortie de liste de 4 % par mois pour progression tumorale, la probabilité de survie était similaire en cas de TH de « sauvetage » ou en cas de TH en première intention ; le nombre de greffons utilisés était inférieur de moitié par rapport à une stratégie recourant d'emblée à la TH. Cependant, la faisabilité d'une TH après une première chirurgie est contestée par certains travaux rétrospectifs montrant la survenue fréquente de la récidive tumorale sur foie cirrhotique dans une forme au-delà des critères de transplantabilité (433-435). Dans ces études rétrospectives, la TH de « rattrapage » n'était pas un objectif thérapeutique en soi, et les conditions de dépistage de la récidive étaient biaisées. De plus, le risque de récidive tumorale peut être limité par le traitement de l'étiologie de l'hépatopathie, en particulier dans le cas de l'infection virale C (436) ;
- TH possible de manière ciblée après une première résection. Cette approche, proposée dans le travail d'une équipe de Barcelone (437), prend en compte les caractéristiques tumorales des cancers réséqués pour définir la stratégie thérapeutique ultérieure. Dans cette étude, les malades ayant des tumeurs à faible risque de récidive sont juste suivis, alors qu'une TH de principe est proposée aux malades à risque élevé de récidive. Chez 6 malades à haut risque ayant été greffé, une récidive tumorale postrésection avait été observée dans 5 cas, et la guérison du CHC était obtenue dans 4 cas sur 5 avec la TH. Chez les malades à faible risque, une récidive tumorale à distance de la résection n'avait été observée que dans 2 cas sur 9, dont un cas traité par TH de « sauvetage ». Cette stratégie de TH orientée par l'analyse de la pièce de résection permet de réduire

[13] Cf. paragraphe « Sorties de liste d'attente et solutions américaines » *(score MELD) infra*.

le nombre de greffons utilisés tout en limitant le risque d'une TH de « rattrapage » trop tardive.

Malgré l'absence d'études contrôlées comparant les résultats de la TH d'emblée à ceux de la TH de « rattrapage » et dans un souci d'épargne de greffons, l'attitude suivante est proposée (347) pour les CHC découverts très précocement :

- en cas de tumeur résécable, chirurgie en première intention et analyse des facteurs de risque de récidives :
  - si le risque de récidive est important, inscription en liste d'attente de TH ;
  - si le risque de récidive est faible, surveillance simple et traitement de la cause de l'hépatopathie, avec une TH de « rattrapage » envisagée en cas de récidive tumorale ou de dégradation de la fonction hépatique.
- en cas de tumeur très précoce non résécable, destruction percutanée, traitement de l'étiologie de l'hépatopathie si besoin, surveillance et TH de « rattrapage » en cas de récidive tumorale ;
- en cas de tumeur très précoce non résécable et non accessible à un traitement percutané, la TH est proposée d'emblée.

Sorties de liste d'attente et solutions américaines (système MELD)

Le risque de progression tumorale pendant la phase d'attente de la greffe limite l'efficacité de la TH pour CHC.
En France, le temps d'attente médian est de 4,2 mois (mais très variable d'un centre à l'autre). Il n'existe pas de recommandations particulières concernant la priorité à accorder aux candidats pour CHC. Cependant, le rapport annuel 2005 de l'Agence de la biomédecine (438) rapporte une étude prospective menée pour prédire le risque de décès en liste d'attente pour des malades pris encharge en France, où, sur la période d'inclusion (de mai 2003 à mai 2005), on observe 6 % des décès ou retrait de liste d'attente pour aggravation de la maladie initiale avant 3 mois. Les taux de décès en liste d'attente sont significativement plus bas pour les malades atteints de CHC (4 %). Ils augmentent avec la sévérité de la maladie mesurée par le score de Child-Pugh ou de MELD.

Aux États-Unis, l'adoption de critères très stricts d'indication de TH pour CHC implique l'exclusion des malades en progression tumorale au-delà des critères de Milan pendant cette phase d'attente. En l'absence de priorité particulière attribuée en cas de CHC et en raison d'un temps moyen d'attente supérieur à 1 an, le taux de sortie de liste à 6 mois après l'inscription augmente très rapidement, pouvant atteindre 20 % à 1 an (419). L'étude de Llovet *et al.* (353) rapporte de mauvais résultats de la TH en intention de traiter (ITT) en cas de sortie de liste, et si le temps d'attente escompté est supérieur à 1 an, l'efficacité en ITT d'une résection tumorale est potentiellement supérieure par rapport à la TH.
Pour augmenter l'efficacité de la TH en ITT et réduire la proportion de malades sortant de liste pour progression tumorale, les États-Unis ont mis en place un nouveau système d'attribution des greffons pour les malades ayant un CHC (système MELD) (431). Il correspond au calcul d'un score prédictif implémenté du risque de décès à 3 mois des malades ayant une cirrhose, en prenant en compte la sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire. Si ce score est élevé, le risque de décès est élevé. Un score arbitraire a été attribué aux malades candidats à la TH pour CHC, habituellement sans altération de la fonction hépatique, en tenant compte du risque de sortie de liste à 3 mois pour progression tumorale : score arbitraire de 24 si tumeur unique inférieure à 2 cm (TNM 1) (malades répondant aux critères de Milan) et de 29 pour les tumeurs plus importantes (TNM II). Avec ce système de priorité, la TH est possible dans un délai de 3 mois pour 90 % des malades, et le taux de sortie de liste pour progression tumorale est réduit (431). Cependant, l'analyse des taux de sortie de liste des malades inscrits pour CHC montre une priorité donnée à ces malades surévaluée, ce qui nécessiterait de revoir à la baisse ces scores arbitraires (score MELD de 16 pour une tumeur TNM I, puis aucune priorité ; score MELD de 24 pour une tumeur TNM II).

► Cas de la transplantation pour CHC par donneur vivant

En Europe, les TH à partir d'un donneur vivant (don intrafamilial) représentaient 2,7 % des greffes en 2003, et en France 5 % (85).
Cette technique permet de diminuer considérablement le temps d'accès au greffon et augmente l'efficacité en ITT de la TH (diminution du nombre de sortie de liste pour progression tumorale). Elle augmente également l'accès au greffon de malades hors critères de Milan.

Selon la conférence de consensus française de 2005 portant sur « les indications de la transplantation hépatique » (85), la TH à partir d'un donneur vivant est une solution qui ne doit pas conduire, dans l'état actuel des connaissances, à un élargissement des indications, même si le jury de cette conférence a bien perçu l'extension souhaitée dans le cadre du CHC.

Les problèmes posés par l'utilisation du donneur vivant sont :

- l'exposition du donneur à un risque vital évalué à 0,2 % (données américaines et européennes à partir des différents registres). Cette technique est à discuter quand la balance est acceptable entre le bénéfice pour le receveur et le risque pour le donneur. L'étude de Sarasin *et al.* (439) considère cette option thérapeutique raisonnable quand le délai d'attente est supérieur à 7 mois : le résultat de la TH à partir de donneur vivant est satisfaisant en termes de risque de récidive, et le taux de sortie de liste est supérieur à 2 % par mois en cas de recours à la TH cadavérique ;
- l'utilisation du don intrafamilial permet de traiter certains CHC hors critères de Milan, mais en aucun cas des tumeurs à très haut risque de récidive (nécessité absolue de confirmer le diagnostic de CHC avec certitude avant prélèvement) ;
- le manque d'informations sur les caractéristiques biologiques de la tumeur (intérêt possible de la biopsie tumorale systématique afin d'obtenir un diagnostic de certitude, et des informations sur l'agressivité tumorale et notamment la différenciation tumorale) ;
- la survie observée à 3 ans après TH par don intrafamilial, toutes indications confondues, est inférieure de 10 % à celle observée après TH cadavérique, soit 80 % *versus* 70 % (440). Le risque opératoire ne justifie pas de recourir à cette technique pour le traitement des tumeurs de très petite taille ayant un pronostic spontané ou après traitement conservateur satisfaisant.

La TH par don intrafamilial serait à envisager raisonnablement pour des tumeurs de petite taille ou de taille intermédiaire (stades TNM II et III) après certitude diagnostique, et en particulier quand la pénurie en greffon implique un temps d'attente prolongé (> à 6 – 7 mois) et à un taux de sortie de liste élevé.

► Conclusions

Les indications de TH pour CHC sont en évolution permanente et non univoques, car dépendantes de la tumeur elle-même, de la pénurie d'organe et des modalités de gestion de la liste d'attente. En l'absence de pénurie d'organe, la TH pourait être proposée pour le traitement de tumeurs très volumineuses.

Aux États-Unis, l'application stricte des critères de Milan ne repose sur aucune étude à niveau de preuve élevé. Cette option arbitrairement choisie traduit la nécessité pratique d'adapter l'indication de TH pour CHC aux contraintes de la pénurie de greffon, mais elle exclut 20 à 30 % des malades pouvant être guéris par la TH, d'où une pression sur le recours au donneur vivant (425).
À partir de l'analyse de l'expérience américaine, on peut conclure à :

- une excellente indication de la TH pour les tumeurs TNM II (moins de 3 nodules, de taille inférieure ou égale à 3 cm ou 1 nodule unique de diamètre inférieur à 5 cm) pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique habituellement ;
- un traitement conservateur pour les lésions de très petite taille (< à 2 cm de diamètre) en laissant la priorité de la TH aux tumeurs sans alternative thérapeutique en raison d'un

nombre élevé de faux diagnostics, d'un pronostic spontané relativement satisfaisant à court terme et de la possibilité de pratiquer une TH en seconde intention en cas d'échec d'un traitement de première ligne. Cette stratégie est également reprise par Sala *et al.* (441).

Pour la communauté française de transplantation, le consensus à rechercher ne se résume pas à adopter ou non les critères de Milan, mais consiste à définir le niveau acceptable de décès par récidive tumorale, étant donné la pénurie actuelle de greffon.
En France, en raison de la pénurie moins importante et des temps d'attente relativement brefs, l'extension des indications au-delà des critères de Milan à des tumeurs TNM III-IVa soigneusement sélectionnées, voire à des tumeurs définies par les critères de l'UCSF, est envisageable et correspond à la pratique des centres français depuis 1994 (ce qui traduit implicitement qu'une probabilité de survie de 50 % à 5 ans est un objectif acceptable dans cette indication). En cas de tumeurs volumineuses, l'intérêt d'analyser la différenciation tumorale par biopsie est à discuter afin de permettre de récuser les malades avec un contingent tumoral mal différencié.
Il est possible de recourir à la TH par don intrafamilial, sans justifier l'extension des indications à des tumeurs à haut risque de récidive. Dans tous les cas, il est nécessaire de codifier la priorité à donner aux candidats à la TH pour CHC par rapport aux candidats pour cirrhose.

7.3 Quels sont les traitements palliatifs du CHC ?

Les données citées dans ce chapitre sont issues de la revue systématique de la littérature de Doffoël et Ananna (442).

Un traitement curatif chirurgical (résection ou transplantation hépatique) ou percutané (radiofréquence ou alcoolisation) ne peut être proposé qu'à 30 % des patients cirrhotiques ayant un CHC (443). Dans tous les autres cas où la lésion n'est pas accessible à un traitement curatif, un traitement palliatif ou uniquement symptomatique en raison du stade évolué du CHC et/ou de la gravité de la cirrhose au moment du diagnostic, est indiqué. La décision thérapeutique doit prendre en compte ces deux paramètres.
Le but du traitement palliatif est d'améliorer la survie, en durée et aussi en qualité de vie, sans aggraver l'évolution de la cirrhose.
L'efficacité des traitements palliatifs a été évaluée à partir des résultats d'essais contrôlés randomisés.

Selon la revue systématique de la littérature de Doffoël et Ananna (442), les traitements palliatifs ayant fait l'objet d'essais contrôlés randomisés sont :

- pour les techniques de radiologie interventionnelle locorégionale ;
  - L'embolisation,
  - La chimiothérapie intra-artérielle (± lipiodol),
  - La chimioembolisation (± lipiodol),
  - Le lipiodol radioactif (radiothérapie métabolique),
- pour l'hormonothérapie ;
  - Les antiœstrogènes (tamoxifène),
  - Les antiandrogènes,
  - Les analogues de la somatostatine,
  - Les analogues de la vitamine D,
- pour la chimiothérapie systémique ;
  - L'interféron alpha.

Selon les recommandations publiées sous l'égide de l'AASLD en 2005 (349), la chimioembolisation artérielle est recommandée en première ligne comme traitement non

curatif chez les patients ne pouvant pas bénéficier de traitement chirurgical à cause d'un CHC de grande taille ou multifocal sans invasion vasculaire ou diffusion extrahépatique.
Selon les recommandations du Thésaurus français de cancérologie digestive de 2006 (346,347) et celles publiées sous l'égide de l'AASLD en 2005 (349), le tamoxifène, les antiandrogènes, l'octréotide et l'embolisation ou la ligature de l'artère hépatique ne sont pas recommandés (grade I). Les autres possibilités telles que l'Yttrium radioactif, le lipiodol radioactif (Lipiocis®) ou l'immunothérapie ne sont pas recommandées en tant que traitements standards pour un CHC évolué en dehors d'essais cliniques. La chimiothérapie systémique ou intra-artériellle sélective n'est pas recommandée, et ne doit pas être utilisée comme un traitement standard (grade II).

7.3.1 Traitements intra-artériels

► Principe de la chimioembolisation intra-artérielle

Cette technique de radiologie interventionnelle locorégionale associe une injection intra-artérielle (ou transartérielle, TACE) d'un agent antimitotique (cisplatine, doxorubicine, mitomycine C) le plus souvent sous forme d'émulsion, et une occlusion artérielle (artère hépatique nourricière) par des particules synthétiques (gelfoam, spongel, ivalon, etc.) ou des particules naturelles résorbables (caillots sanguins). Dans le cas où le lipiodol est utilisé comme vecteur, on parle de chimioembolisation lipiodolée (CEL). Cette technique peut se limiter à une embolisation artérielle ou à une chimiothérapie intra-artérielle avec ou sans lipiodol, stratégies souvent confondues et regroupées sous la dénomination générale de chimioembolisation artérielle.
Le but du traitement est d'obtenir une nécrose tumorale (par ischémie et par de fortes concentrations d'agent antimitotique injectée dans la lésion), afin de freiner l'évolution locale et éventuellement de rendre la lésion accessible à un traitement percutané secondaire (444). Ce type de traitement est également à visée hémostatique en cas de rupture de CHC.
Les membres de la *Society of Interventional Radiology* (SIR) ont émis en 2006 des recommandations visant à améliorer les procédures techniques concernant le traitement du CHC par TACE, embolisation et infusion chimiothérapeutique (445).

► Efficacité des traitements intra-artériels

Il a été identifié 8 essais contrôlés randomisés publiés entre 1988 et 2002 (446-453) comparant l'embolisation ou la CEL à un traitement symptomatique ou suboptimal (hormonothérapie ou chimiothérapie systémique) (cf. *Tableau 21*). Dans toutes ces études, la classification d'Okuda est utilisée (cf. *Annexe 3*) pour caractériser le CHC.

Tableau 21. Caractéristiques des études contrôlées randomisées comparant la chimioembolisation intra-artérielle *versus* traitement symptomatique ou suboptimal d'après Doffoël et Ananna, 2006 (442).

Études	Séances Nombre moyen	Nombre de malades	%	Cirrhose Etiologies (%) CP A (%) VHC/VHB/alcool		CHC Multi-nodulaire	Stade Okuda I/II/III (%)	(%) TP segmentaire	Survie 2 ans (%)	p**
Lin *et al.*, 1988 (446) **Embolisation** **Embolisation + 5 FU iv** **5 FU iv**	2,1 1	21 21 21	-	-	- / 79 / -	-	- / - / -	-	25 20 13	0,01 NS
Pelletier *et al.*, 1990 (447) **CE (doxorubicine)** **Tt symptomatique**	2	21 21	88	-	- / 8 / 78	-	26 / 52 / 22	-	24* 33*	NS
Madden *et al.*, 1993 (448) **CL (doxorubicine)** **Tt symptomatique**	2	25 25	-	-	- / - / -	-	14 / 68 / 18	-	16* 16*	NS
GETCH, 1995 (449) **CEL (cisplatine)** **Tt symptomatique**	2,9	50 46	91	100	8 / 5 / 18	47	90 / 10 / 0	7	38 26	NS
Bruix *et al.*, 1998 (450) **Embolisation** **Tt symptomatique**	1,4	40 40	100	82	75 / 4 / 4	76	67 / 23 / 0	0	49 50	NS
Pelletier *et al.*, 1998 (451) **CEL (cisplatine) + Tx** **Tx**	2,8	37 36	89	76	14 / 15 / 53	-	60 / 40 / 0	0	24 26	NS
Lo *et al.*, 2002 (452) **CEL (cisplatine)** **Tt symptomatique**	4,8	40 39	-	100	- / 80 / -	59	47 / 53 / 0	26	31 11	0,002
Llovet *et al.*, 2002 (453) **Embolisation** **CEL (doxorubicine)** **Tt symptomatique**	3,1 2,8	37 40 35	100	70	85 / 6 / 7	71	65 / 35 / 0	0	50 63 27	NS 0,009
FFCD 9402, 1995*** **CEL (épirubicine) + Tx** **Tx**	2,8	62 61	100	70	11 / 5 / 76	70	88 / 35 / 0	10	25 22	NS

TP : thrombose portale ; CP : score de Child-Pugh ; CE : chimioembolisation ; CL : chimiothérapie lipiodolée ; CEL : chimioembolisation lipiodolée ; Tx : tamoxifène ; * survie à un an ; ** *versus* groupe-contrôle ; *** publication sous forme d'abstract. © Masson, Éditeur.

Une amélioration significative de la survie à 2 ans est observée dans 3 essais (446,452,453) : deux fois avec la CEL et une fois avec l'embolisation. La CEL est une variable pronostique indépendante en analyse multivariée du traitement dans 2 essais (452,453). Dans 5 autres études, des résultats négatifs sont obtenus pour la chimioembolisation artérielle (447-451).

Les deux méta-analyses (454,455) confirment également cette discordance des résultats (non significatifs en termes de survie à 3 et 6 mois) pour le traitement du CHC par chimioembolisation.
La revue systématique de la littérature (456) (incluant une méta-analyse sur 6 essais contrôlés randomisés) démontre un gain de survie chez un groupe sélectionné de patients (fonction hépatique préservée et tumeurs multinodulaires asymptomatiques sans invasion vasculaire ou localisation extrahépatique).

Les facteurs pouvant expliquer la disparité des résultats en termes de survie sont les suivants :

- l'utilisation de techniques différentes : la survie est supérieure après CEL et embolisation par rapport à la chimiothérapie intra-artérielle probablement du fait de la nécrose ischémique (454,456). D'autre part, la mortalité inhérente à la procédure est moins importante en cas de cathétérisme sélectif (segmentaire ou subsegmentaire) par rapport au cathétérisme non sélectif (454). Le nombre de cures est variable d'une étude à l'autre : soit à intervalle régulier, soit en fonction de la réponse tumorale objective (diminution de la taille de la tumeur supérieure à 50 % au scanner abdominal).
- la fonction hépatique : il existe un risque d'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire préexistante secondaire à l'ischémie hépatique après chimioembolisation ; or certains essais n'ont inclus que les malades ayant une fonction hépatique conservée ;
- l'étiologie différente des l'hépatopathies : les études françaises (447,449,451) ont été menées majoritairement chez des patients atteints de cirrhoses alcooliques, les essais espagnols (450,453) chez des patients atteints de cirrhoses virales C et les essais asiatiques (446,452) chez des patients atteints d'hépatites virales B (non cirrhotiques ou de cirrhoses peu évoluées).

Il a été identifié deux études évaluant la qualité de vie. Dans l'essai FFCD 9402 rapporté par Doffoël et Ananna (442), l'indice de Spitzer était une variable pronostique indépendante chez les patients cirrhotiques ayant un CHC de stade Okuda I (cf. *Annexe 3*) ; une détérioration de la qualité de vie était observée au cours du suivi, sans différence significative entre les malades traités par tamoxifène seul et ceux traités par l'association CEL-tamoxifène. Dans l'étude de Lo *et al.* (452), l'index de performance n'était pas pronostique en analyse univariée.

► Indications et contre-indications de la chimioembolisation artérielle

Elles sont actuellement bien définies malgré la discordance des résultats.
Dans une revue de la littérature (457) corrèlant les options thérapeutiques avec la classification BCLC Llovet *et al.*, un traitement palliatif est à discuter chez les malades ayant un CHC évolué (unifocal supérieur à 5 cm de diamètre ou multifocal avec plus de 3 nodules supérieurs à 3 cm), mais lorsqu'ils présentent un bon état général et une fonction hépatocellulaire préservée (score de Child-Pugh A, éventuellement B).
Les contre-indications à la chimioembolisation artérielle sont multiples : insuffisance hépatocellulaire sévère (score de Child-Pugh C), patients agés de plus de 75 ans, thrombose du tronc porte, shunt artério-veineux, localisations extrahépatiques à l'exception des adénopathies pédiculaires, thrombopénie inférieure à 50 000/mm^3, taux de prothrombine inférieur à 50 %, insuffisance rénale (créatininémie supérieure à 120 µmol/L ou clairance de la créatininémie estimée inférieure à 80 ml/min), formes infiltrantes ou diffuses (en raison de son inefficacité), flux hépatofuge et fraction d'éjection ventriculaire inférieure à 35 % (458).

En présence d'une thrombose du tronc porte, l'injection artérielle hépatique de lipiodol radioactif (Lipiocis®) est à discuter : il a été identifié un essai ancien incluant un petit nombre de malades (459) qui a démontré un gain de survie de cette technique par rapport à l'abstention thérapeutique.
En absence de thrombose porte, une étude contrôlée randomisée (460) a comparé un traitement par Lipiocis® à la CEL : un taux de réponse tumorale identique était observé, avec un nombre de complications moins important pour les patients traités par Lipiocis®. Matériellement, cette technique n'est réalisable que dans des services spécialisés, car elle nécessite une hospitalisation dans une chambre plombée pendant 7 jours.

► Approches combinées

Marelli *et al.* (461) ont réalisé une méta-analyse à partir de 4 essais contrôlés randomisés (n = 199 patients) qui avaient montré individuellement qu'un traitement combinant la TACE à un traitement percutané (alcoolisation ou radiofréquence) améliorait la survie sans tumeur comparativement à une monothérapie (TACE seule ou traitement percutanée seul), mais pas la survie globale. Cette méta-analyse montre une diminution significative de la mortalité en faveur du traitement combiné, comparé à la monothérapie (OR = 0,53 avec IC à 95 % [0,29 – 0,99] et p = 0,046).
Les données de cette revue systématique de la littérature permettent de conclure que (461) :

- l'association TACE et traitement par radiofréquence améliore la survie chez des patients ayant une tumeur avec thrombose portale ;
- la TACE réalisée avant résection n'améliore ni la survie, ni la récidive ;
- la CEL réalisée après hépatectomie améliore la survie et diminue la récidive ;
- la TACE avant transplantation hépatique est bien tolérée et permet de diminuer le taux de sortie de liste d'attente.

7.3.2 Chimiothérapie systémique

La chimiothérapie systémique (par doxorubicine le plus fréquemment) a été utilisée dans de nombreux essais. Dans un essai randomisé asiatique, un gain de survie minime a été observé avec cette molécule au prix d'effets secondaires majeurs (essai interrompu en raison de la toxicité hématologique) (462).
Dans d'autres études ayant recours à d'autres molécules ou à leurs associations, le taux de réponse objective ne dépassait pas 20 %, leur toxicité était importante et aucun gain n'était démontré sur la survie (463,464). La voie locale (injection intra-artérielle hépatique) ne présente pas d'avantage sur la toxicité générale.
Le rôle de la chimiothérapie dans le traitement palliatif du CHC reste limité en raison d'une grande chimiorésistance et de la toxicité de ces molécules sur ce terrain.
La chimiothérapie systémique reste à discuter dans le cadre d'essais thérapeutiques, chez des patients cirrhotiques jeunes, demandeurs de traitement, ayant une fonction hépatocellulaire préservée et atteints d'un CHC présentant des localisations extrahépatiques et/ou une thrombose portale.

7.3.3 Hormonothérapie

La présence de récepteurs hormonaux dans certains CHC a conduit à initier ce type de traitement.

► Tamoxifène

Ce traitement hormonal repose sur le fait que des récepteurs aux œstrogènes sont présents dans le CHC. Il a été identifié 11 essais contrôlés randomisés évaluant ce traitement du CHC évolué (465-475). Le tamoxifène est prescrit à une posologie variant de 20 à 120 mg par jour. Les résultats de ces études ont été regroupés dans 2 méta-analyses (dont l'une publiée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration*) incluant respectivement 689 (456) et 1 709 malades (10 essais randomisés retenus) (476). La survie à un an (456), la médiane de survie globale (476) et le taux de réponse tumorale ne sont pas améliorés par ce traitement par rapport à un traitement placebo ou un traitement symptomatique. La qualité de vie

évaluée dans 2 études incluses (473,475) n'est pas améliorée par le tamoxifène (avec même une tendance à l'augmentation de la mortalité dans les essais avec le moins de biais). Dans la méta-analyse de Nowak *et al.* (476), les auteurs concluent que le tamoxifène n'est pas indiqué dans le traitement du CHC évolué, et que la réalisation d'autres études évaluant l'intérêt du tamoxifène ne semble pas utile.

► Antiandrogènes et analogues de la LHRH

Évalués dans 3 essais contrôlés (468,477,478), ce type de traitement n'a pas démontré d'efficacité.

► Analogues de la somatostatine

Leurs propriétés antiangiogéniques ont été documentées *in vitro,* et leur utilisation a été évaluée dans 2 essais contrôlés randomisés (479,480).
Dans une étude grecque de 1998 (479) portant sur 28 malades dont 24 patients cirrhotiques (54 % de score Child-Pugh C), une augmentation de la médiane de survie globale et de la survie à 1 an était observée par rapport à un groupe-témoin (13 mois *versus* 4 mois et 56 % *versus* 13 %). D'autre part, le taux de l'alphafœtoprotéine diminuait significativement, et la qualité de vie était améliorée chez plus de la moitié des malades. En analyse multivariée, plusieurs paramètres étaient des variables pronostiques indépendantes comme le traitement, l'absence de cirrhose, l'augmentation de la concentration sérique de l'albumine et la taille de la tumeur inférieure à 3 cm.
Dans l'étude de Yuen *et al.* (480) comprenant 70 malades dont plus de la moitié avec une thrombose porte, aucun bénéfice sur la survie n'a été mis en évidence.

► Analogues de la vitamine D

Leurs propriétés antiprolifératives ont été démontrées *in vitro* et chez l'animal. Le séocalcitol a été évalué dans un essai multicentrique contrôlé en double aveugle incluant 747 malades ayant un CHC stade B ou C selon la classification barcelonaise *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), dont les résultats ont fait l'objet d'un abstract de congrès (481). Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur la survie à 1 an entre les groupes traités et les groupes placebo quel que soit le stade du CHC (stade B : 80 % *versus* 33 % et stade C : 27 % *versus* 23 %). Les taux de réponse objective obtenus étaient inférieurs à 10 % dans les 2 groupes.

7.3.4 Interféron alpha

Dans une étude contrôlée asiatique ancienne (482), incluant majoritairement des malades atteints de cirrhose virale B, un traitement palliatif par interféron à forte dose améliorait de façon significative la survie (14,5 mois *versus* 5,5 mois de médiane de survie), mais ce résultat reste négligeable sur le plan clinique, et n'a pas été confirmé dans une étude européenne randomisée plus récente (483) incluant des patients cirrhotiques ayant un CHC (de stade B ou C selon la classification BCLC), et majoritairement atteint de cirrhose virale C. Une mauvaise tolérance de ce traitement était observée malgré les faibles doses d'interféron administrées (3 X 3 MU par semaine).
D'autres études comparant l'interféron en association avec différents protocoles de chimiothérapie ont rapporté une tolérance souvent médiocre et sans véritable bénéfice sur la survie.

7.3.5 Autres classes thérapeutiques

► Thalidomide M

Cette molécule a été testée en raison de ses propriétés angiogéniques et immunomodulatrices. Relativement bien tolérée, son efficacité est médiocre (5 % de réponse partielle).

► **Statines**

En traitement adjuvant après chimioembolisation et chimiothérapie, les statines semblent apporter un gain significatif sur la survie par rapport à un groupe placebo. Ces données préliminaires nécessitent d'être confirmées dans d'autres essais.

7.3.6 Conclusion et perspectives

Actuellement, le traitement palliatif du CHC est limité à la chimioembolisation artérielle (traitement souvent délétère pour la fonction hépatique). Cependant, son efficacité sur la survie reste controversée (pas de gain de survie dans les études françaises et gain de survie dans les études espagnoles, chez des malades sélectionnés porteurs du virus de l'hépatite C. Ce choix thérapeutique est à discuter chez des malades en bon état général ayant une fonction hépatique préservée, en l'absence de thrombose du tronc porte et de dissémination extrahépatique.
Dans le futur, des études sont à mener afin de préciser :

- le rôle de l'étiologie de la cirrhose et du stade évolutif du CHC en utilisant des classifications différentes de celle d'Okuda ;
- la chimiorésistance du CHC pour pouvoir développer de nouvelles molécules anticancéreuses, sous réserve de l'absence de toxicité pour le foie non tumoral.

Actuellement, des essais sont en cours évaluant de nouveaux traitements anticancéreux comme les molécules antiangiogéniques.

7.4 Comment prévenir et/ou prendre en charge la récidive du CHC ?

Il est nécessaire d'éradiquer l'agent responsable de l'hépatopathie, qu'il soit toxique (alcool, fer) ou viral. Il existe un effet potentialisateur de l'alcool sur le risque de cancer au cours des autres hépatopathies.
Après un traitement à visée curative par résection ou destruction percutanée, il y a un risque très élevé de récidive locale (échec du traitement) ou à distance (nouveau CHC) ; cela pose le problème d'un éventuel traitement adjuvant.

Aucun traitement adjuvant n'a permis de diminuer le taux de récurrence néoplasique (484) : ni la chimioembolisation préopératoire ni la chimiothérapie adjuvante n'a montré d'efficacité, mais risque au contraire de compliquer le geste chirurgical. Les études préliminaires de Lau *et al.* (485) et Takayama *et al.* (486) ont montré une efficacité antitumorale probable de l'irradiation interne et de l'immunothérapie (activation des lymphocytes), mais ces résultats restent à valider dans d'autres études. Il en est de même quant à l'administration de rétinoïdes et d'interféron (487-489).
Il a été trouvé peu d'études concernant la prise en charge de la récidive d'un CHC après résection. Il est possible de proposer un nouveau traitement chirurgical en cas de nouvelle tumeur unique. Cependant, la récurrence est multifocale chez la plupart des patients après une première résection, en raison de la dissémination intrahépatique à partir de la tumeur primitive (355,435,490). Des études rétrospectives (432,435) ont montré qu'il est alors possible de proposer une transplantation hépatique « de sauvetage » ; certains auteurs (441) proposent d'ailleurs d'inscrire ces malades sur liste d'attente de transplantation immédiatement après la résection chirurgicale.

► **Traitements percutanés après résection**

Le taux d'opérabilité des patients cirrhotiques ayant un CHC est très faible, plus encore en cas de récidive posthépatectomie (5 ans après hépatectomie, une récidive survient dans 70 à 100 % des cas). Un traitement percutané et notamment la radiofréquence permet dans certains cas, de traiter la récidive tumorale (491,492)

► Traitements avant résection

Le recours à la chimioembolisation avant résection chirurgicale n'a apporté aucun bénéfice (493). L'intérêt de l'embolisation portale (induction d'une hypertrophie hépatique compensatrice et d'une augmentation de la capacité fonctionnelle du foie non tumoral) avant des résections chirurgicales importantes est à confirmer au vu des résultats de certaines études (494,495).

► Autres traitements adjuvants

Acide polyrétinoïque

Cette molécule a été testée au Japon chez 89 patients *versus* placebo pendant 1 an après résection ou traitement percutané (487,496) : elle a permis de réduire de façon significative la récidive à 3 ans (49 % *versus* 27 %) suivie d'un effet bénéfique sur la survie à long terme à 6 ans (74 % *versus* 46 %). Ce traitement pourrait prévenir l'émergence de nouveaux nodules probablement par la chimioprévention primaire. L'hépatotoxicité de ce médicament non disponible en Europe est cependant non négligeable. Des études de phase II/III en chimioprévention primaire sont en cours.

Lipiodol radioactif (Lipiocis®)

L'injection d'une dose unique de Lipiocis® après résection de la tumeur (captation préférentielle par les zones tumorales) a été étudiée sur 43 malades opérés d'un CHC d'origine virale B parfois sans cirrhose (485). Ce traitement était bien toléré, et permettait d'obtenir une meilleure médiane de survie sans récidive après 62 mois, avec un bénéfice sur la survie à long terme (74 % *versus* 46 %). Son efficacité n'a pas été testée sur les cirrhoses d'autres étiologies.

Interféron

L'essai controlé randomisé mené chez 74 patients sélectionnés (faible charge virale C) atteints de cirrhose compensée (436) montre que l'interféron permet d'engendrer un bénéfice en termes de survie et/ou de récidive.

Immunothérapie

Elle consiste en une autotransfusion de lymphocytes activés après résection du CHC (5 cycles). Cette technique nécessite un équipement lourd disponible dans peu de centres. Le taux de récidive observé à 4,4 ans est de 45 % dans le groupe traité *versus* 57 % dans le groupe sans traitement adjuvant (486), avec un bénéfice en termes de survie non clairement démontré.

Chimiothérapies adjuvantes

Différentes séries (493,497-500) utilisant des chimiothérapies adjuvantes artérielles associées ou non à du lipiodol ont conduit à des résultats très hétérogènes. La tolérance était acceptable, mais pour la plupart de ces études, il n'y avait pas de gain en termes de survie globale malgré une réduction significative de la survie sans récidive.

7.5 Quelles modalités de surveillance après traitement ?

Selon les recommandations du Thésaurus français de cancérologie digestive de 2006 (346,347), la surveillance s'organise en fonction du type de traitement (accord d'experts) :

- *après transplantation, selon les modalités discutées avec le centre de transplantation ;*
- *après résection ou destruction percutanée :*
  - *examens clinique et biologique (tests hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois,*
  - *examen de référence postopératoire (IRM ou scanner hépatique) à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois puis annuel,*

- *radiographie pulmonaire tous les 6 mois en cas de surveillance hépatique par IRM,*
- *scintigraphie osseuse et scanner cérébral seulement si point d'appel clinique,*
- *échographie tous les 6 mois à partir de la deuxième année.*

Le dépistage d'autres cancers, liés à l'intoxication alcoolo-tabagique éventuelle, est recommandé.

7.6 Arbre décisionnel proposé par le thésaurus français

Selon ces recommandations du Thésaurus français de cancérologie digestive de 2006 (346,347), 4 situations (décrites ci-après) ont été définies à partir des 2 critères principaux qui sont :

- *les caractéristiques de la tumeur (nombre, taille, extension vasculaire) ;*
- *l'existence et la sévérité de la cirrhose : celle-ci est appréciée sur le caractère symptomatique ou non de l'hépatopathie (ascite, hémorragie digestive due à l'hypertension portale, encéphalopathie, ictère, etc.) et l'existence ou non de signes d'insuffisance hépatocellulaire (bilirubinémie, TP) et/ou d'hypertension portale.*

La dénomination de « petit CHC » correspond aux critères de Milan, soit 1 nodule de taille inférieure à 5 cm ou 2 à 3 nodules de taille inférieure à 3 cm, et s'oppose à celle de « gros CHC » hors critères de Milan.

7.6.1 1re situation : Cirrhose symptomatique (classe B ou C de Child-Pugh) & « gros » CHC ou CHC métastatique

La preuve histologique du diagnostic de CHC n'est pas indispensable
RÉFÉRENCE : traitement symptomatique (grade B).

7.6.2 2e situation : Cirrhose symptomatique (classe B ou C de Child-Pugh) & « petit » CHC

Le problème thérapeutique est la sévérité de la cirrhose et non le CHC.
RÉFÉRENCE : transplantation hépatique pour cirrhose grave, à discuter avec un centre de référence (grade B).
SI CONTRE-INDICATION À LA TRANSPLANTATION : destruction percutanée pour les malades de la classe B de Child-Pugh n'ayant pas d'ascite (grade B).
Lorsqu'un traitement étiologique est possible (sevrage alcoolique, éradication virale B), la cirrhose peut s'améliorer, et la discussion thérapeutique vis-à-vis du CHC peut être réévaluée (accord d'experts).

7.6.3 3e situation cirrhose asymptomatique (classe A de Child-Pugh) & « petit » CHC

Le problème essentiel est de discuter l'indication d'une **transplantation ;** l'avis d'un centre de référence doit être systématiquement demandé sauf en cas de contre-indication évidente (âge, maladie extrahépatique sévère, infection VIH non contrôlée, obstruction portale tronculaire néoplasique).

► Malade transplantable

RÉFÉRENCE : transplantation (grade B).
ALTERNATIVE : transplantation précédée d'un traitement local (résection hépatique, destruction percutanée, CEL, éventuellement Lipiocis®) (grade B).
Selon les équipes, trois stratégies peuvent être discutées : a) mise sur liste d'attente sans traitement néoadjuvant si le délai d'attente prévisible est court ; b) traitement local et mise sur liste d'attente ; c) traitement local à visée curative, transplantation « de sauvetage » discutée en cas de récidive, option à privilégier en cas de CHC inférieur à 2 – 3 cm de diamètre selon la conférence de consensus française de 2005 portant sur « les indications de la transplantation hépatique » (85).

► **Malade non transplantable**

ALTERNATIVES (grade B) : résection (en l'absence de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire et de signes d'HTP) **ou destruction percutanée (ou encore traitement adjuvant dans le cadre d'essais cliniques)**.
Une discussion au cas par cas doit être menée en réunion multidisciplinaire ; les critères à prendre en compte sont la **morphologie et la localisation de la tumeur** (qui permettent d'apprécier sa résécabilité et son accessibilité pour les traitements percutanés), **l'opérabilité** du malade (âge physiologique, bilan respiratoire et cardiaque), **l'agressivité** de la tumeur telle que définie plus haut, l'existence d'une insuffisance hépatocellulaire (la résection ne s'adresse qu'aux malades sans signe biologique **d'insuffisance hépatocellulaire**) et/ou d'une **hypertension portale** (facteur de mauvais pronostic après résection).

► **Malade non opérable et ne pouvant pas recevoir un traitement percutané**

ALTERNATIVES (grade B) : **CEL**, surtout en cas de tumeur hypervascularisée et bien limitée, **ou Lipiocis®** en cas de thrombose portale **(ou encore traitement adjuvant dans le cadre d'essais cliniques)**

7.6.4 4e situation cirrhose asymptomatique (classe A de Child-Pugh) & « gros » CHC

Si sur un foie non cirrhotique, cela se discute, sur une cirrhose ou une hépatopathie grave, une transplantation ne peut être envisagée ; le taux de récidive est élevé quelque soit la méthode thérapeutique utilisée.

RÉFÉRENCE : abstention (grade B).
ALTERNATIVES (grade C) en l'absence de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire :
(1) Résection ;
(2) CEL ;
(3) Lipiocis® en cas de thrombose portale.

► **En cas de CHC métastatique**

RÉFÉRENCE : abstention (Niveau de la recommandation : grade B).

7.7 Recommandations de la HAS concernant la conduite à tenir devant un carcinome hépatocellulaire (2007)

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

7.7.1 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 sus-hépatique (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 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) (1).

(d) 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 »).

7.7.2 Quels sont les avantages et inconvénients des traitements disponibles ?

La transplantation hépatique **(85) 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[14] 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 récidive 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 récidive du CHC comme la résection chirurgicale. L'avantage des traitement percutanés est un taux de mortalité et de morbidité très faible (respectivement inférieur à 1 % et 5 %). Le traitement par radiofréquence[15] apparaît supérieur à l'alcoolisation[16] 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 chimioembolisation 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 antiandrogènes). 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.

---

[14] De l'ordre de 10 % ; survie à 5 ans supérieure à 75 % pour les tumeurs « répondant aux critères de Milan ».
[15] La survie à 3 ans varie de 70 à 80 % et les récidives locales sont significativement moins fréquentes.
[16] 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.

L'Yttrium radioactif, le lipiodol radioactif (Lipiocis®) 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.

7.8 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.

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 de cancérologie digestive de 2006 (346,347)

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 ;

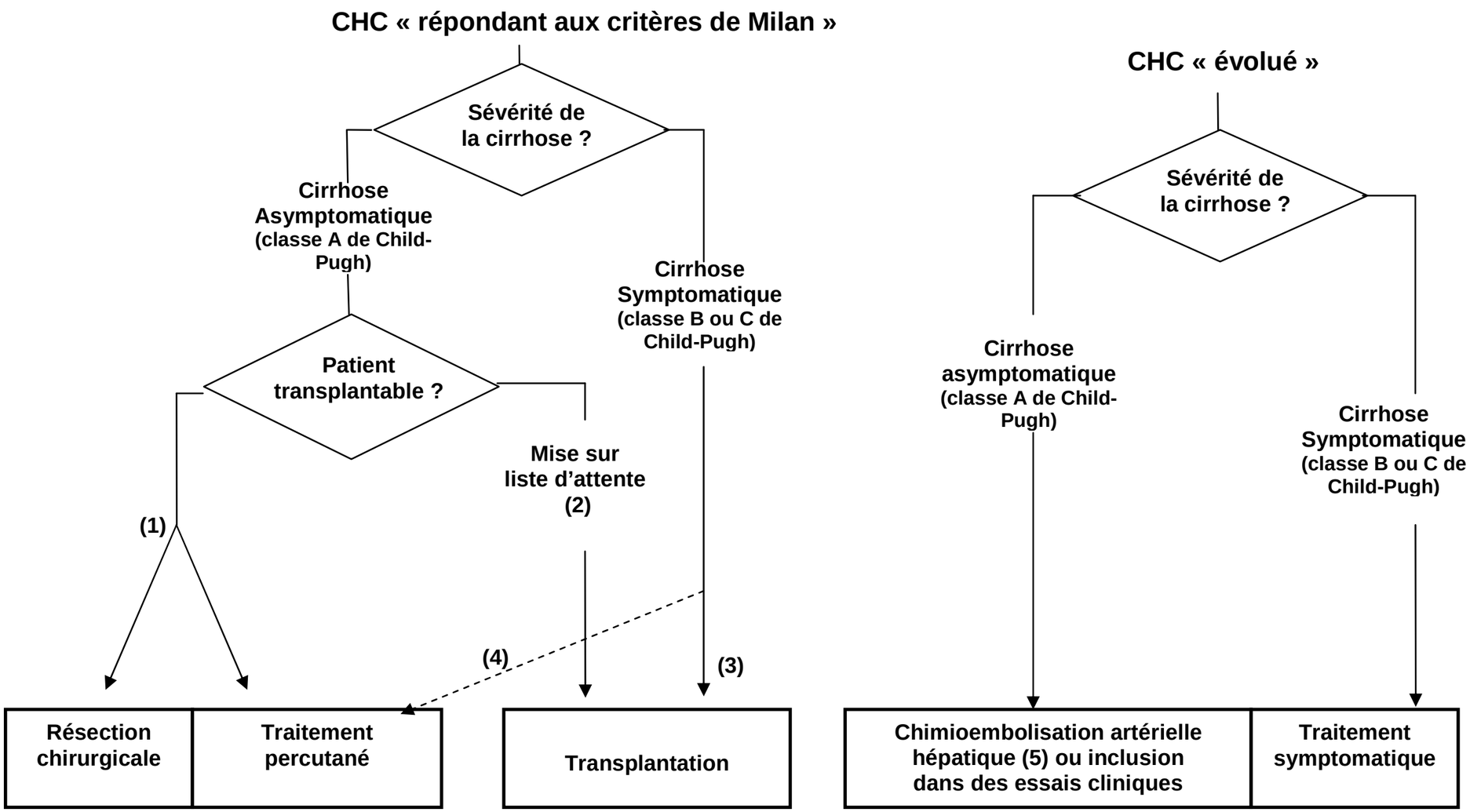
(1) à discuter au cas par cas en fonction du nombre de nodules et de leur localisation, de l'existence de signes d'hypertension portale ;

(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.


CHC « répondant aux critères de Milan »
Sévérité de la cirrhose ?
Cirrhose Asymptomatique (classe A de Child-Pugh)
Cirrhose Symptomatique (classe B ou C de Child-Pugh)
Patient transplantable ?
Mise sur liste d'attente (2)
(1)
(4)
(3)
Résection chirurgicale
Traitement percutané
Transplantation
CHC « évolué »
Sévérité de la cirrhose ?
Cirrhose asymptomatique (classe A de Child-Pugh)
Cirrhose Symptomatique (classe B ou C de Child-Pugh)
Chimioembolisation artérielle hépatique (5) ou inclusion dans des essais cliniques
Traitement symptomatique

8 Conduite à tenir devant une insuffisance rénale

Le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë a une importance pronostique. La mise en évidence d'une insuffisance rénale chez un patient cirrhotique, soit lors du suivi de sa pathologie, soit lors d'une hospitalisation motivée par la prise en charge d'une autre complication, implique de rechercher une étiologie organique ou fonctionnelle, dont le syndrome hépatorénal (SHR) en particulier. Les causes sont multiples et requièrent des traitements spécifiques.

Le diagnostic et le traitement du SHR ont fait l'objet de recommandations américaines (9,59) et françaises, dans le cadre de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11).

Les caractéristiques méthodologiques des recommandations citées dans ce document sont présentées en *annexe 1*.

8.1 Définitions

Il n'a été trouvé dans la littérature aucune donnée apportant actuellement de réponse concernant la définition de l'insuffisance rénale chez le malade cirrhotique. Il est donc usuel d'utiliser chez ces malades les critères habituels de l'insuffisance rénale.
En pratique, chez les patients sans altération de la fonction rénale à l'admission, l'insuffisance rénale aiguë est diagnostiquée quand le taux de créatinine sérique est supérieur à plus de 50 % de la valeur de base ou au-dessus de 133 µmol/l (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 (127).

Selon la revue de la littérature de Thadhani *et al.* (501), l'insuffisance rénale aiguë peut être liée à :

- une atteinte prérénale secondaire à une hypoperfusion rénale sans lésions glomérulaires ou tubulaires. Le SHR appartient à cette catégorie, et sera abordé dans le chapitre 4. Néphropathie fonctionnelle : le syndrome hépatorénal. C'est un état préischémique qui peut se compliquer d'une nécrose tubulaire ischémique ;
- une atteinte postrénale liée à une obstruction de l'arbre urinaire (lithiases urétérales) ;
- une atteinte rénale intrinsèque due à des lésions parenchymateuses primitives. L'insuffisance rénale intrinsèque peut être causée par une nécrose tubulaire (secondaire à une lésion toxique ou ischémique du tubule), par une glomérulonéphrite (attribuable à une diminution primitive des capacités de filtration du glomérule) ou par une néphrite interstitielle (en rapport avec une inflammation et un œdème tubulo-intersticiel). Ce type d'atteinte regroupe les maladies rénales primitives chroniques associées aux hépatopathies chroniques et qui sont souvent responsables d'insuffisance rénale chronique.

Caregaro *et al.* (502) ont utilisé la clairance de l'insuline comme *gold standard* pour évaluer le débit de filtration glomérulaire chez 55 patients ayant une cirrhose non compliquée. Ils ont montré que la créatininémie, la mesure du débit de filtration glomérulaire par la formule de Cockcroft, et la clairance de la créatinine avaient respectivement une sensibilité de 18,5 %, 51 % et 74 % pour détecter une insuffisance rénale dans cette population. Idéalement, la mesure du débit de filtration glomérulaire chez le patient ayant une cirrhose compliquée devrait être réalisée par la clairance de l'insuline ou l'utilisation de radio-isotopes comme le chrome 51 (51 cr-EDTA). Cependant, ces techniques ne sont pas disponibles en routine.

Les méthodes usuelles permettant d'apprécier la fonction rénale (taux de créatinine sanguine, estimation de la clairance de la créatinine ou du débit de filtration glomérulaire en utilisant la formule de Cockcroft) ne sont pas des moyens assez sensibles en cas de cirrhose compliquée. Dans une revue de la littérature, Sherman *et al.* (503) ont rapporté les études comparant la créatinine sérique avec la mesure du débit de filtration glomérulaire (par la mesure de la clairance de la créatinine ou par la mesure de la clairance de l'inuline) pour évaluer les altérations de la fonction rénale chez le patient cirrhotique. Dans l'étude de Demirtas *et al.* (504) portant sur 26 cirrhotiques décompensés (5 malades ayant un score de Child-Pugh B et 21 de Child-Pugh C), pour lesquels l'étiologie de la cirrhose était principalement virale (69 %), une diminution du débit de filtration glomérulaire était mise en évidence (moyenne : 33,5 ± 13 ml/min) malgré une créatininémie normale (moyenne : 79,6 ± 35,4 µmol/l). La sensibilité du taux de créatinine sérique pour détecter une altération de la fonction rénale chez ces malades n'était que de 23 %. Une autre étude (505) chez 36 cirrhotiques de score Child-Pugh C, ayant une cirrhose virale, a confirmé ces données (créatinine sérique moyenne : 105 ± 48µmol/l ; clairance de l'insuline moyenne : 43 ± 20 ml/min). La diminution de la créatininémie ou la surestimation de la clairance de la créatinine ou du débit de filtration glomérulaire dans ce contexte peuvent être biaisées par (503,506) :

- une diminution de la masse musculaire ;
- un régime pauvre en protéines ;
- une hyperbilirubinémie sévère ;
- une diminution de la synthèse hépatique de créatine (substrat de la production de créatinine par le muscle squelettique) ;
- une administration trop importante de solutés.

8.2 Comment diagnostiquer une insuffisance rénale aiguë ?

Les données de ce chapitre sont essentiellement tirées de deux revues systématiques de la littérature (507,508).

Une insuffisance rénale aiguë survient principalement chez les patients atteints de cirrhose compliquée. Le diagnostic étiologique de la néphropathie peut être difficile.

8.2.1 Interrogatoire et évaluation clinique

L'interrogatoire est une étape primordiale. Il doit être minutieux et rechercher :

- des antécédents personnels et familiaux ;
- l'étiologie de l'hépatopathie chronique ;
- une exposition récente à des traitements médicamenteux néphrotoxiques ou à des produits de contraste radiologique ;
- la notion d'une extériorisation.

Dans un deuxième temps, l'examen clinique doit chercher des arguments en faveur d'une hémorragie digestive ou d'une infection (hyperthermie, hypothermie, signes de choc septique, etc.). Une anurie suggèrera plus une atteinte postrénale. Un purpura, des arthralgies, un syndrome de Raynaud ou des ulcères des membres inférieurs orientent vers une cryoglobulinémie (501). Une hématurie macroscopique fait suspecter une néphropathie à IgA ; l'apparition d'une hypertension artérielle, inhabituelle dans la cirrhose, suggère une glomérulonéphrite (509).
Les informations recueillies au terme de cette étape peuvent aider le clinicien à établir des orientations diagnostiques et à discuter des examens complémentaires à réaliser.

8.2.2 Analyse d'urine

L'analyse du culot urinaire peut donner des informations diagnostiques intéressantes : des pigments urinaires granuleux sont typiques des insuffisances rénales aiguës toxiques ou ischémiques, et la présence de globules rouges d'une atteinte glomérulaire (501).

Une protéinurie significative supérieure à 3 g par 24 heures peut orienter vers un diagnostic de glomérulonéphrite aiguë ou subaiguë (501,509). Au contraire, l'absence de protéinurie ou sa présence en quantité modérée peut orienter vers les autres causes d'insuffisance rénale aiguë (510).
L'osmolalité urinaire, la concentration urinaire du sodium et l'excrétion fractionnée du sodium peuvent aider à distinguer une atteinte prérénale (incluant le syndrome hépatorénal) d'une nécrose tubulaire. La capacité tubulaire à réabsorber le sodium et à concentrer les urines est préservée dans les atteintes prérénales et altérée dans la nécrose tubulaire. Les valeurs de ces trois paramètres en fonction de la cause de l'insuffisance rénale aiguë sont résumées dans le *tableau 22*.

Tableau 22. Valeurs de l'osmolalité urinaire, de la concentration urinaire du sodium et de l'excrétion fractionnée du sodium en fonction de la cause de l'insuffisance rénale, d'après Thadhani *et al.*, 1996 (501) et Couser, 1999 (509)

Atteintes rénales	Osmolalité urinaire (mOsm/kg)	Natriurèse (mmol/l)	Excrétion fractionnée du sodium (%)
Atteinte prérénale	> 500	< 20	< 1
Atteinte rénale intrinsèque			
Nécrose tubulaire (1)	< 350	> 40	> 1
Néphrite interstitielle aiguë	< 350	> 40	> 1
Glomérulonéphrite aiguë (2)	> 500	< 20	< 1
Atteinte postrénale (3)	< 350	> 40	> 1

1) Dans l'insuffisance rénale aiguë non oligurique due à un sepsis ou à l'utilisation de produits de contraste, l'excrétion fractionnée initiale du sodium peut être supérieure à 1 %.

2) Quand des anomalies tubulo-interstitielles sont associées à des lésions glomérulaires, l'osmolalité urinaire est inférieure à 350 mOsm/l et l'excrétion fractionnée du sodium est supérieure à 1 %.

3) L'excrétion fractionnée du sodium peut être inférieure à 1 % au début de l'obstruction (avant l'installation des lésions tubulaires).

8.2.3 Analyse sanguine

L'étude de Couser (509) suggère que la présence d'anticorps anti-VHC et de l'ARN sérique du VHC, la concentration élevée de cryoglobuline, la positivité du facteur rhumatoïde et la baisse du complément sérique peuvent évoquer le diagnostic de glomérulonéphrite cryoglobulinémique associée à une hépatite virale C.

8.2.4 Diagnostic différentiel : évaluation de l'obstruction de l'arbre urinaire

Il est nécessaire d'éliminer une obstruction de l'arbre urinaire (atteinte postrénale) avant de rechercher une autre étiologie de insuffisance rénale. C'est une démarche diagnostique admise en uronéphrologie chez tous les malades, cirrhotiques ou non, et qui doit être réalisée rapidement, car un traitement curatif peut être proposé dans la plupart des cas. En effet, un retard de diagnostic peut être responsable de lésions rénales irréversibles. L'extraction d'une lithiase urétérale est indispensable dans les plus brefs délais si ce diagnostic est suspecté (501).
L'échographie des reins et de l'arbre urinaire est l'examen de référence pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'obstruction avec une spécificité de l'ordre de 93 %. Cependant, la sensibilité de cet examen pour diagnostiquer une hydronéphrose n'est que de 80 à 85 %. L'absence d'hydronéphrose n'exclut pas nécessairement une obstruction notamment chez les malades hypovolémiques (501).

8.2.5 Place de la ponction biopsie rénale

La biopsie rénale n'est généralement pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale aiguë (501). Dans certains cas, quand le diagnostic d'atteintes prérénale et postrénale a été infirmé par les examens complémentaires usuels et que le diagnostic d'atteinte rénale intrinsèque est suspecté, une ponction biopsie rénale peut être faite pour confirmer le diagnostic et orienter le traitement (501,511).
En pratique, la biopsie rénale percutanée est contre-indiquée chez le patient cirrhotique en raison des troubles de la crase sanguine. Cette voie d'abord a été utilisée par certaines équipes en s'assurant de l'absence de varices, et en corrigeant les anomalies de la coagulation pendant et après la procédure (512). La biopsie rénale par voie transjugulaire est souvent préférée à l'abord transpariétal, et c'est une méthode qui a une faible morbidité. Elle permet de donner un diagnostic dans 75 à 80 % des cas, et de modifier le traitement chez plus de 30 % des patients (511,513).

8.3 Néphropathies organiques

Les données de ce chapitre sont issues de la revue systématique de la littérature de Moreau et Lebrec (507,508).

La physiopathologie et le traitement des atteintes postrénales ne seront pas abordés, car ils sont identiques à ceux du malade non cirrhotique.

8.3.1 Données épidémiologiques

L'insuffisance rénale aiguë organique est une situation fréquente chez le patient cirrhotique, mais sa prévalence exacte n'a pas encore été précisément déterminée (510). Aucune donnée prospective sur l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë chez le patient cirrhotique n'a été identifiée dans la littérature.
Une étude rétrospective multicentrique française (514) a examiné 355 malades cirrhotiques ayant une insuffisance rénale aiguë. Cinquante-huit pour-cent (206 patients) avaient une atteinte prérénale incluant 71 patients ayant un SHR de type 1 (cf. chapitre 4 « Néphropathie fonctionnelle : le syndrome hépatorénal ») ; 41,7 % (148 patients) avaient une nécrose tubulaire aiguë et seulement un patient (0,3 %) une atteinte postrénale. Dans cette étude, il n'y avait aucun cas de glomérulonéphrite aiguë, confirmant la rareté de cette atteinte. La notion d'une altération préexistante de la fonction rénale chez ces malades n'était pas précisée dans ce travail. Ces données indiquent que l'atteinte prérénale représente la grande majorité des insuffisances rénales aiguës associées aux cirrhoses.

8.3.2 Physiopathologie

La littérature sur l'étiologie des néphropathies organiques chez les malades cirrhotiques est abondante. Les données citées ci-après sont issues de revues générales (507,508,515,516) qui ont colligé de manière exhaustive les données disponibles dans la littérature.

► Quelles sont les causes d'une atteinte prérénale ?

L'insuffisance rénale secondaire à une atteinte prérénale chez le patient ayant une cirrhose compliquée d'une ascite est souvent de causes plurifactorielles. Lorsque celles-ci sont Identifiées et corrigées, l'insuffisance rénale peut être rapidement réversible. Les causes peuvent être les suivantes :

- une déplétion volémique trop importante (hypovolémie « vraie ») ;

Une hypovolémie efficace peut être secondaire à une hémorragie digestive haute. Il en résulte un état de choc hypovolémique et une hypotension artérielle responsable de l'insuffisance rénale aiguë (501). Différentes études randomisées et non randomisées s'intéressant aux hémorragies digestives hautes chez le patient cirrhotique rapportent un choc hypovolémique chez 10 à 20 % des malades à l'inclusion. Cependant, l'incidence

exacte des épisodes hémorragiques induisant ce type d'atteinte rénale n'est pas connue, car l'impact immédiat du choc ou de l'hypotension artérielle sur la fonction rénale n'est pas un objectif principal dans la plupart des études. Un travail espagnol prospectif (221) a montré que 11,4 % des patients cirrhotiques hospitalisés pour hémorragie digestive haute avaient une insuffisance rénale aiguë qui apparaissait dans les 7 jours après le début de l'épisode hémorragique (20 insuffisances rénales sur 175 épisodes hémorragiques, dont 8 transitoires et 12 persistantes). L'insuffisance rénale était un événement fréquent dans cette condition, et son apparition était principalement liée à l'importance du saignement et à la fonction hépatique avant l'hémorragie (gravité de la cirrhose). L'insuffisance rénale était un important facteur prédictif de mortalité chez les patients cirrhotiques ayant un saignement gastro-intestinal. Cette étude a également conclu que les patients cirrhotiques admis pour hémorragie digestive haute pouvaient développer une atteinte prérénale secondaire à une autre cause. En effet, l'hémorragie gastro-intestinale haute peut prédisposer ces malades à des infections bactériennes qui peuvent induire une atteinte prérénale ou une nécrose tubulaire aiguë (258).

- une vasoconstriction rénale induite par des médicaments ;

Plusieurs traitements médicamenteux peuvent précipiter une insuffisance rénale aiguë par dysfonction rénale préglomérulaire, en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (517), les médicaments bloquant les récepteurs de l'angiotensine (losartan, irbesartan), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (518-520). Dans ce contexte, l'atteinte rénale survient principalement chez les patients ayant une cirrhose compliquée d'une ascite. Gentilini *et al.* (517) ont étudié les effets du captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion) contre placebo sur la fonction rénale chez des sujets sains, des patients cirrhotiques non compliqués (n = 25) et des cirrhotiques avec ascite (n = 13). Le débit de filtration glomérulaire diminuait significativement ($p < 0,05$) dans le groupe de malades cirrhotiques par rapport aux sujets sains, cette diminution étant plus importante lorsqu'il y avait de l'ascite (de 108 ± 7 à 78 ± 9 ml/min chez les patients cirrhotiques avec ascite ; de 102 ± 4 à 88 ± 3 ml/min chez les patients ayant une cirrhose non compliquée). L'excrétion urinaire de sodium diminuait aussi significativement chez les patients ascitiques (de 43,8 ± 4,4 à 30,6 ± 3,8 µmol/l).

Bien que les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (rofecoxib et celecoxib) fussent initialement reconnus comme des traitements moins néphrotoxiques que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (521), une étude menée chez le patient cirrhotique avec ascite et chez les sujets âgés ayant un régime désodé a mis en évidence une néphrotoxicité équivalente entre ces deux classes, avec une diminution importante du débit de filtration glomérulaire responsable d'une atteinte prérénale (522). L'administration au long cours des dérivés nitrés et en particulier de l'isosorbide-5-mononitrate prescrit dans le traitement de l'hypertension portale n'est pas responsable d'atteinte prérénale (523).

L'utilisation des produits de contraste iodés pourrait causer une insuffisance prérénale en induisant une vasoconstriction rénale. Trois facteurs de risque liés à l'emploi de ces produits ont été identifiés : une insuffisance rénale chronique, un diabète et une diminution effective du volume sanguin artériel. Ces trois situations sont fréquentes chez le patient cirrhotique avec ascite (524). L'étude rétrospective de Najjar *et al.* (525) a comparé 2 groupes (72 patients cirrhotiques et 72 non cirrhotiques, groupe-contrôle, recevant un produit de contraste radiologique avant une tomodensitométrie). L'azotémie et la créatininémie étaient dosés avant et 48 à 72 heures après l'injection intraveineuse. Une insuffisance rénale aiguë a été notée chez 2 malades cirrhotiques (2,8 %) et un patient du groupe-contrôle (1,4 %), cette différence n'étant pas statistiquement significative. Les 2 cirrhotiques avaient reçu des doses importantes de diurétiques et avaient une hypovolémie. Cette étude (525) comporte cependant plusieurs biais : son caractère rétrospectif, un faible effectif, et surtout l'évaluation de l'insuffisance rénale aiguë par le dosage de l'azotémie et de la créatininémie qui ne sont pas les paramètres biochimiques les plus sensibles (cf. *supra*). Dans une étude rétrospective menée sur 235 patients atteints de CHC traités par chimioembolisation (526), et une autre prospective (527), l'équipe de Huo a évalué l'incidence et les facteurs de risque

d'insuffisance rénale aiguë chez des patients cirrhotiques atteints de CHC traités par chimioembolisation, en considérant la néphrotoxicité des produits de contraste iodés. Selon les résultats de l'étude prospective (confimant ceux de l'étude rétrospective), une insuffisance rénale se développait chez 12 malades sur 140 (8,6 %) après chimioembolisation. En analyse univariée, le nombre de sessions thérapeutiques (2,3 ± 1,4 *versus* 1,3 ± 1,6, p = 0,013), le score de Child-Pugh B (50 % *versus* 21 %, p = 0,02) et l'apparition d'un syndrome sévère postembolisation (75 % *versus* 30 %, p = 0,003) étaient significativement associés au développement d'une insuffisance rénale aiguë. En analyse multivariée, le risque proportionnel d'insuffisance rénale aiguë était de 65 % pour chaque traitement supplémentaire par chimioembolisation (OR = 1,65, 95 % IC : 1,16 – 2,41, p = 0,01). Les autres facteurs de risques indépendants étaient le score de Child-Pugh B (OR = 12,82, 95 % IC : 2,44 – 67,29, p = 0,003) et le syndrome sévère postembolisation (OR = 6,64, 95 % IC : 1,60 – 27,49, p = 0,009). Quatre patients (33 %) ont développé une insuffisance rénale irréversible, le diabète étant le seul facteur associé dans ce groupe (p = 0,067).
Il est difficile de conclure sur la néphrotoxicité des produits de contraste iodés radiologiques chez le patient cirrhotique à partir des seules données trouvées dans la littérature, et d'autres études sont nécessaires. L'utilisation de ces produits associée à d'autres conditions comme une hypovolémie pourrait être responsable de l'atteinte prérénale.

- une diminution effective du volume sanguin circulant et/ou une hypotension sévère prolongée quelqu'en soit sa cause ;

Il n'a pas été trouvé dans la littérature de définition précise de la durée de cette hypovolémie circulante effective et de l'hypotension sévère. Plusieurs situations cliniques peuvent être présentes seules ou associées chez le patient cirrhotique décompensé (107,501,510) :

- une hémorragie digestive compliquant l'hypertension portale ;
- une ascite abondante responsable d'une anorexie ;
- l'utilisation inappropriée et parfois excessive de diurétiques ;
- une diarrhée induite par les laxatifs (lactulose) ;
- des vomissements importants parfois secondaire à une ascite de grand volume ;
- un état septique (en particulier une ILA avec ou sans choc septique).

Concernant ce dernier point, un choc septique avec insuffisance rénale aiguë associée apparaît chez 10 % des patients avec ILA (107), et une atteinte rénale est notée chez 20 à 40 % des ILA sans choc associé (95,127). Deux études prospectives ont montré qu'une infection autre que l'ILA peut précipiter une insuffisance rénale (528,529). Terra *et al.* (528) ont évalué la fréquence, les caractéristiques et le devenir de l'insuffisance rénale aiguë chez 106 malades cirrhotiques consécutifs présentant une infection autre qu'une ILA. Vingt-sept pour-cent (29 malades sur 106) ont développé une insuffisance rénale aiguë en association avec le sepsis comparé à seulement 8 malades sur 100 (8 %) d'un groupe-témoin de cirrhotiques sans infection (p < 0,001). L'insuffisance rénale dans le groupe des malades septiques était réversible dans 76 % des cas (22 malades), et irréversible chez 7 patients. Cette insuffisance rénale était associée à une altération du volume sanguin artériel efficace sans mise en évidence de lésions tubulaires. L'étude multicentrique de Fasolato *et al.* (529) a évalué une prévalence de l'insuffisance rénale consécutive à une infection bactérienne de 33,6 % (35 sur 104 patients infectés). Celle-ci était supérieure en cas d'ILA. Le score MELD est corrélé au devenir de l'insuffisance rénale aiguë dans ces 2 études.

► Quelles sont les causes d'une atteinte rénale intrinsèque ?

Les atteintes rénales intrinsèques (lésions parenchymateuses) peuvent être associées à des hépatopathies chroniques de causes variées. On distingue :

- les glomérulonéphrites incluant la glomérulonéphrite membranoproliférative, la glomérulonéphrite membraneuse, la néphropathie à IgA, la glomérulonéphrite mésangiale proliférative, la vascularite (soit à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles et/ou à anticorps antimembrane basale glomérulaire) et la glomérulopathie fibrillaire ;
- les néphropathies tubulo-interstitielles ;

- les maladies métaboliques ;
- les maladies structurales.

Plusieurs revues générales réalisées à partir d'une analyse exhaustive de la littérature ont colligé les principales maladies responsables d'une atteinte néphrologique et hépatique (515,516), ainsi que l'histoire naturelle et les risques de progression des néphropathies interstitielles et glomérulaires associées aux hépatopathies chroniques (515). Ces données sont regroupées en *annexe 4*.

Les mécanismes physiopathologiques de la nécrose tubulaire aiguë et des glomérulonéphrites aiguës sont développés ci-après.

Dans la nécrose tubulaire aiguë, les lésions des tubules rénaux peuvent être d'origine toxique ou ischémique. Les mécanismes physiopathologiques responsables de l'insuffisance rénale sont très similaires dans ces deux situations. Le débit de filtration glomérulaire se réduit en raison d'une diminution du flux sanguin rénal et de la pression capillaire glomérulaire, de lésions de l'épithélium tubulaire responsables d'une fuite du filtre glomérulaire et d'une obstruction du débit urinaire due à la formation intratubulaire de débris composés de cellules épithéliales et de reliquats cellulaires. L'évolution de la nécrose tubulaire peut être séparée en une phase d'initiation (quelques heures à quelques jours), une phase de maintenance (1 à 2 semaines) et une phase de rémission (530). Toutes les causes d'atteinte prérénale peuvent se compliquer de lésions tubulaires ischémiques. L'administration d'aminoglycoside, utilisé comme traitement anti-infectieux, est la cause la plus commune de nécrose tubulaire toxique chez le patient cirrhotique (510). L'incidence des nécroses tubulaires induites par les produits de contrastes radiologiques chez le patient cirrhotique n'est pas connue. L'association ischémie et toxines peut être combinée et causer une insuffisance rénale chez le patient cirrhotique décompensé, cette atteinte étant la plupart du temps intrinsèque (510).

Des cas de glomérulonéphrites aiguës postinfectieuses ont été décrits chez le patient cirrhotique notamment en cas de cirrhose alcoolique. Dans le travail de Montseny *et al.* (531), l'alcoolisme chronique était un des principaux facteurs de risque associés à la survenue d'une glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse. Dans cette étude, les sites infectieux étaient principalement les poumons, l'oropharynx, la peau et l'endocarde. Dans la cirrhose virale C, la glomérulonéphrite membranoproliférative cryoglobulinémique est une cause rare d'atteinte rénale aiguë (étude de 3 cas) (532). Chez ces patients, l'insuffisance rénale aiguë est liée à une nécrose tubulaire et non pas à des lésions glomérulaires. Cette nécrose tubulaire peut être secondaire à des lésions toxiques directes des tubules par les globules rouges qui sont présents dans la lumière tubulaire (501).

8.3.3 Traitements

Les données présentées ci-après sont issues des différentes revues de la littérature sur ce thème (227,228,507,508). Les recommandations proposées par certains de leurs auteurs sont également citées.

► Quelle est la prise en charge d'une atteinte prérénale ?

La recherche d'un facteur déclenchant supposé responsable de l'insuffisance rénale (comme un médicament néphrotoxique, une infection) est l'étape préliminaire avant la mise en place d'un traitement spécifique.

Une atteinte prérénale peut être rapidement réversible après restauration d'un flux sanguin rénal efficace. La prise en charge adaptée dépend directement de la cause de l'hypoperfusion rénale (501).

Hypovolémie « vraie »

En 2000, les conclusions de la conférence de consensus internationale de Baveno III portant sur l'hypertension portale (228) précisaient qu'en cas d'hypovolémie « vraie » secondaire à une hémorragie digestive aiguë, la transfusion de culots globulaires doit maintenir une hématocrite entre 25 et 30 %, et les solutés de remplissage plasmatique, une hémodynamique stable. La conférence de consensus internationale de Baveno IV qui s'est déroulé en 2005 n'a pas abouti à de nouvelles recommandations sur ce point (201).
Selon la revue de la littérature de Brady et Singer (530), chez les patients ayant des pertes liquidiennes rénales ou intestinales responsables de l'insuffisance rénale, des cristalloïdes (et parfois des colloïdes) sont administrés, et les traitements par diurétiques stoppés.

Utilisation de produits de contraste radiologique

Des travaux concernant la prévention de l'insuffisance rénale après utilisation de produits de contraste radiologique ont été réalisés chez des patients non cirrhotiques, mais à risque d'atteinte aiguë (insuffisant rénale chronique, diabétiques) (524). En raison du rôle central de la vasoconstriction rénale dans la genèse de ce type d'atteinte, plusieurs études randomisées ont évalué les effets des traitements vasodilatateurs, et sont colligées dans l'article de Safirstein *et al.* (533). Les anticalciques, le captopril, la dopamine, la prostaglandine E1 et les molécules bloquant les récepteurs de l'endothéline ne sont pas efficaces pour prévenir la néphropathie induite par les agents de contraste radiologique. D'autre part, la perfusion de solution saline seule est plus efficace pour prévenir ce type d'atteinte que l'association solution saline plus mannitol ou furosémide (524,533). Finalement, une étude randomisée (534) chez 83 patients cliniquement stables avec une créatininémie moyenne de 220 µmol/l a montré que l'adjonction orale de N-acétylcystéine à la perfusion d'une solution saline diminuait significativement la fréquence de l'insuffisance rénale après exposition aux produits de contraste radiologique (2 % dans le groupe N-acétylcystéine plus solution saline *versus* 21 % dans le groupe solution saline seule). En conclusion, il n'a été retrouvé aucune étude publiée sur la prévention de ce type de néphropathie chez le patient cirrhotique cliniquement stable. L'utilisation intraveineuse d'une solution saline et de N-acétylcystéine chez l'insuffisant rénal et/ou le diabétique n'est pas consensuelle, et a même été critiquée par Barrett et Parfrey (524). Aucune recommandation n'a été établie chez le malade cirrhotique.

Sepsis sévère

La prise en charge est la même que dans le cas d'un malade non cirrhotique. Il n'a pas été trouvé d'étude spécifique sur ce sujet chez le malade cirrhotique. Elle comprend :

- une antibiothérapie, empirique puis adaptée dans un second temps, aux germes mis en évidence, au site de l'infection, aux contre-indications relatives et absolues, et aux effets secondaires potentiellement induits ;
- (b) une correction de l'hypovolémie, afin de prévenir l'évolution vers une nécrose tubulaire aiguë (501,535). Le choix des solutés de remplissage n'est pas consensuel (cristalloïdes ou colloïdes ; choix des colloïdes, albumine, gélatines fluides, dextran,etc.), et des essais cliniques randomisés restent à mener. Chez les malades en état de choc septique, l'hypotension peut persister malgré un remplissage adapté utilisant des catécholamines en IV. L'utilisation de faibles doses de dopamine (< 3 µg/kg/min, posologie induisant une vasodilatation rénale dont le rôle est important dans l'insuffisance rénale aiguë induite par le sepsis) reste controversée : une étude randomisée multicentrique *versus* placebo (536), réalisée sur 324 malades ayant un sepsis sévère et une dysfonction rénale précoce n'a pas démontré que les faibles doses de dopamine avait un effet bénéfique sur la fonction rénale ou sur le recours à la dialyse. Une étude randomisée contrôlée contre placebo (537), portant sur 1 690 patients ayant un sepsis sévère, a montré que l'administration de protéine C activée recombinante (qui a une action anti-inflammatoire et anticoagulante), diminuait significativement le nombre de dysfonction d'organes et la mortalité. Cependant, l'utilisation de ce traitement était associée à une augmentation du risque hémorragique.

De nouvelles approches thérapeutiques existent (utilisation d'anticorps anti-TNF-alpha, d'antagonistes au récepteur de l'IL-1, de corticostéroïdes, etc.), mais aucune n'a été spécifiquement évaluée chez le patient cirrhotique ;

- un délai court de prise en charge : une prise en charge retardée des désordres circulatoires est un facteur de risque significatif dans la survenue d'une nécrose tubulaire aiguë chez les patients en sepsis grave (535). Une étude randomisée (538) portant sur 263 patients atteints d'un sepsis grave a comparé un traitement précoce intensif (remplissage vasculaire, molécules vasoactives, transfusions globulaires, molécules inotropes pour maintenir une pression veineuse centrale entre 8 et 12 mmHg, une pression artérielle moyenne entre 60 et 90 mmHg et une saturation en oxygène au moins à 70 %) à un traitement standard. Les malades ne répondant pas à ces traitements recevaient une sédation et une ventilation mécanique. Les patients ayant reçu un traitement agressif avaient significativement moins de dysfonction sévère d'organes, et la mortalité hospitalière était plus basse par rapport à ceux recevant un traitement standard. Ces constatations indiquent qu'un traitement agressif d'emblée chez les malades ayant un sepsis sévère peut être utilisé pour prévenir la dysfonction rénale et améliorer la survie ;
- une évaluation du degré de sévérité du sepsis à l'admission en unité de soins intensifs ou en réanimation : c'est un autre facteur de risque significatif dans la survenue d'une nécrose tubulaire aiguë qui peut compliquer une atteinte prérénale (535).

► Quelle est la prise en charge d'une atteinte rénale intrinsèque ?

Aucune recommandation spécifique, ni d'étude évaluant des traitements de ce type d'atteinte rénale n'a été identifiée chez le patient cirrhotique.
Les stratégies concernant la prévention ou le traitement, notamment de la nécrose tubulaire aiguë, présentées ci-après, ont été évaluées principalement dans la population générale.

Précautions particulières

Selon la revue générale de Moreau et Lebrec (507), les principes généraux pour prévenir une nécrose tubulaire chez le patient cirrhotique sont les suivants :

- éviter l'administration discontinue des molécules néphrotoxiques (aminosides, AINS) ;
- éviter l'utilisation des produits de contraste radiologique ;
- traiter l'hyperkaliémie et l'acidose métabolique ;
- apporter un support nutritionnel suffisant ;
- prévenir et traiter les complications hémorragiques de l'hypertension portale ;
- prévenir et traiter les infections bactériennes.

Traitements spécifiques

La vasoconstriction rénale est impliquée dans la physiopathologie de la nécrose tubulaire aiguë. Fondées sur l'action vasodilatatrice rénale du peptide natriurétique, 2 études randomisées (539,540) ont été menées sur plus de 700 patients ayant une insuffisance rénale aiguë secondaire à une nécrose tubulaire aiguë, mais elles n'ont pas montré d'effet bénéfique de ce peptide sur le recours à la dialyse.
L'obstruction tubulaire est également impliquée dans la diminution du débit de filtration glomérulaire en cas de nécrose tubulaire aiguë (cf. *supra*). Les diurétiques peuvent induire une diurèse, et ainsi nettoyer les débris cellulaires obstruant les tubules (501). Une étude randomisée en double aveugle contre placebo (541), chez 92 patients atteints de nécrose tubulaire aiguë oligurique et traités par de petites doses de dopamine, a montré que les diurétiques induisaient une diurèse, mais ne modifiaient pas les autres principales variables étudiées comme la récupération de la fonction rénale, le recours à la dialyse et la survie.
D'autres traitements (petites doses de dopamine, mannitol, anticalciques) ont été rapportés dans différentes revues de la littérature (501,508,530), mais aucun effet bénéfique n'a été démontré avec ces substances.

Traitements supplétifs

Dans la population générale, les atteintes rénales intrinsèques au stade d'insuffisance rénale terminale, nécessitent le recours à des traitements supplétifs (hémodialyse intermittente ou continue, dialyse quotidienne, dialyse péritonéale), en particulier lorsqu'il existe un syndrome urémique, une hyperkaliémie ou une acidose réfractaire aux traitements usuels. Les données actuelles sont très insuffisantes pour aider à la décision de mise en place d'un traitement supplétif chez les patients cirrhotiques, et par conséquent les indications sont les mêmes dans cette population (508).
La question concernant les modalités de ce traitement supplétif optimal reste en suspens, car les résultats des différentes études rapportées dans les revues de la littérature sont contradictoires (507,508). La place du néphrologue est donc centrale pour décider du moment et du type de traitement supplétif.

Théoriquement, chez les patients cirrhotiques ayant une nécrose tubulaire aiguë, les indications de traitement supplétif sont les mêmes que pour la population générale. Cependant, un nombre significatif de ces malades sont dans un état général très altéré et ont une forte probabilité de décès à court terme avant de recourir à ce type de traitement.
Bien qu'il n'ait été trouvé aucune étude spécifique s'intéressant à la dialyse péritonéale chez le patient cirrhotique, il ne semble pas raisonnable d'utiliser cette technique en raison du risque d'ILA.
L'hémodialyse rénale continue est réalisable et plus efficace que la dialyse intermittente chez le patient cirrhotique avec nécrose tubulaire aiguë (542). Cependant, des études non randomisées colligées dans l'article de Davis *et al.* (542) ont montré que, chez des malades candidats à une transplantation hépatique, la mortalité était plus élevée chez les patients cirrhotiques traités par une hémodialyse continue par rapport à ceux traités par une hémodialyse discontinue. Dans la population des patients cirrhotiques, comme dans la population générale, le traitement optimal de la nécrose tubulaire aiguë reste à déterminer.

En conclusion, la prise en charge d'une atteinte rénale intrinsèque chez le patient cirrhotique, s'appuie sur :

- la pluridisciplinarité des intervenants, avec au premier plan le néphrologue et le réanimateur ;
- le traitement si possible curatif de l'hépatopathie chronique pouvant améliorer la néphropathie chronique ou retarder son évolution terminale (par exemple dans l'hépatite chronique virale C avec cryoglobulinémie et atteinte rénale).

8.3.4 Place de la transplantation

La conférence de consensus française de 2005 portant sur « les indications de la transplantation hépatique » (85) a rappelé les indications de greffes combinées foie-rein. Ce type de transplantation doit être réservée aux affections primitives touchant les deux organes lorsqu'il existe une néphropathie et/ou une hépatopathie terminale (essentiellement les atteintes rénales intrinsèques, cf. *annexe 4*) (542).

8.3.5 Conclusions

Chez les patients cirrhotiques, l'insuffisance rénale aiguë est principalement due à une atteinte prérénale ou à une nécrose tubulaire. Excepté pour le SHR, l'incidence, l'évolution naturelle et la prise en charge des différentes étiologies de l'insuffisance rénale aiguë associée à la cirrhose ne sont pas connues. Des travaux scientifiques sont donc nécessaires portant en particulier sur le sepsis sévère, la néphrotoxicité des produits de contraste radiologique et les traitements supplétifs. La complexité des atteintes combinées hépatiques et rénales doit faire évoluer les pratiques, et faire se développer la multidisciplinarité entre les cliniciens qui ont la charge de ces malades.

La recherche d'une néphropathie primitive chez tous les malades ayant une hépatopathie chronique doit être active notamment par la réalisation d'examens complémentaires orientés

(et parfois une biopsie rénale). En effet, une fibrose interstitielle et glomérulaire significative prédit le développement précoce d'une néphropathie terminale, et peut faire discuter une greffe combinée foie-rein. Chez les patients sans atteinte rénale significativement irréversible, des stratégies thérapeutiques ciblant la maladie primitive doivent être discutées et initiées quand elles sont possibles.

8.3.6 Recommandations de la HAS sur le diagnostic, la prévention et la prise en charge d'une insuffisance rénale (hors SHR) (2007)

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 µmol/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 évènement 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).

Chez les patients cirrhotiques sans altération de la fonction rénale à l'admission, 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 µmol/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).

- 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).**

  - 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 postrénales (liées à une obstruction de l'arbre urinaire, lithiases urétérales) est identique à celui des patients non cirrhotiques.

8.4 Néphropathie fonctionnelle : le syndrome hépatorénal

Les données citées dans ce chapitre sont issues d'un texte du groupe bibliographique (543) et d'un texte d'experts (544) rédigés dans le cadre de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7). Les recommandations américaines (AASLD) sont également rapportées (9,59).

8.4.1 Définitions

Le terme de syndrome hépatorénal (SHR) est une atteinte prérénale qui correspond à un type spécifique d'insuffisance rénale fonctionnelle, chez des malades ayant une insuffisance hépatique aiguë ou chronique. C'est une des complications de la cirrhose avec hypertension portale et ascite, dont le pronostic est sévère à court ou moyen terme conduisant au décès en l'absence d'une prise en charge thérapeutique adaptée et rapide.
Deux types de SHR ont été différenciés en fonction de leur profil évolutif :
(4) le SHR de type 1 (forme aiguë) est l'installation rapide (moins de deux semaines) d'une insuffisance rénale sévère avec une créatininémie supérieure à 221 µmol/l et/ou une clairance de la créatinine inférieure à 20 ml/min. Son pronostic est très mauvais avec une médiane de survie de deux semaines ;
(5) le SHR de type 2 (forme « chronique ») apparaît plus progressivement, et est de meilleur pronostic que le SHR de type 1. Il est plus souvent l'expression d'une cirrhose évoluée avec ascite irréductible. L'insuffisance rénale est moins grave avec une créatininémie supérieure à 132 µmol/l et/ou une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min.
Le SHR de type 2 peut évoluer vers un type I lorsqu'un facteur favorisant apparaît.

8.4.2 Données physiopathologiques

La réduction de la capacité du rein à excréter le sodium et l'eau libre (clairance de l'eau libre) et la diminution de la perfusion rénale et du débit de filtration glomérulaire sont les trois principales anomalies de la fonction rénale du cirrhotique.
Le SHR est une insuffisance rénale fonctionnelle en rapport avec une vasoconstriction rénale intense liée à une vasodilatation majeure du territoire splanchnique. La rétention hydrosodée est secondaire à une diminution primitive des résistances vasculaires par intense vasodilatation, cette vasodilatation artérielle systémique est essentiellement localisée dans le territoire splanchnique.
D'après Arroyo et Jiménez, 2000 (545), Aguillon *et al.,* 2003 (546), Arroyo et Colmenero, 2003 (18), Gattoni *et al.,* 2004 (547), Møller *et al.,* 2001 (548), Moreau *et al.,* 2006 (46), les vasodilatateurs potentiellement responsables de la vasodilatation systémique dans la cirrhose sont :
- Monoxyde d'azote (NO) ;
- Prostacycline (PGI2) ;
- Glucagon ;
- Acides biliaires ;
- Neuropeptides ;

- Substance P ;
- Adrénoméduline ;
- Endotoxine, TNF-alpha ;
- Monoxyde de carbone ;
- Histamine ;
- Peptide natriurétique A et C ;
- *Calcitonine Gene Related Peptide*.

Cette vasodilatation a pour conséquence physiologique une activation des systèmes vasoconstricteurs qui sont pour la plupart d'entre eux antinatriurétiques (546,548) : système nerveux sympathique (adrénaline et noradrénaline), système rénine-angiotensine-aldostérone, arginine-vasopressine, l'endothéline 1, thromboxane A2 et leucotriène D4. Le SHR se développe dans ce contexte de déséquilibre entre systèmes vasodilatateurs et vasoconstricteurs au profit des systèmes vasoconstricteurs.
Les mécanismes physiopathologiques précis induisant un SHR sont complexes, et ont été décrits dans de nombreuses revues générales (18,510,546,547,549,550).

8.4.3 Comment diagnostiquer un syndrome hépatorénal ?

Le SHR est caractérisé par un profil hémodynamique particulier, différent des sujets sans atteinte hépatique ou des cirrhotiques sans atteinte rénale. En effet, il existe une hypotension artérielle avec une pression artérielle moyenne entre 60 et 80 mmHg, des résistances vasculaires périphériques significativement diminuées et un débit cardiaque significativement plus élevé (551).

Les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11) ont repris les critères diagnostiques du SHR établis par un groupe d'experts internationaux réunis au sein de *l'International Ascites Club* (18,510). Ces items comportent des critères majeurs et des critères mineurs. Les critères majeurs sont indispensables au diagnostic ; les critères mineurs renforcent celui-ci.
Les critères majeurs comportent :
- la diminution de filtration glomérulaire :
  - créatinine plasmatique supérieure à 1,5 mg/dl ou supérieure à 130 µmol/l ;
  - clairance de la créatinine des 24 heures inférieure à 40 ml/min ;
- l'absence d'une autre cause :
  - choc, sepsis, hypovolémie ;
  - médicaments néphrotoxiques ;
  - absence de néphropathie organique (protéinurie inférieure à 0,5 g/j et échographie rénale normale) ;
- l'absence d'amélioration de la fonction rénale après arrêt des diurétiques et expansion volémique plasmatique (IV de 1 500 ml de sérum physiologique avec 200 ml d'albumine à 20 %).

Les critères mineurs comportent :
- la diurèse inférieure à 500 ml/j ;
- la natriurèse inférieure à 10 mmol/l ;
- l'osmolarité urinaire supérieure à l'osmolarité plasmatique ;
- l'hématurie inférieure à 50 cellules/champ ;
- la natrémie inférieure à 130 mmol/l.

8.4.4 Données épidémiologiques

La prévalence du SHR chez les patients cirrhotiques hospitalisés pour ascite est d'environ 4 à 10 %. Lorsque la fonction rénale est initialement normale, la probabilité de survenue d'un SHR chez les patients cirrhotiques avec ascite a été évaluée entre 10 et 18 % à un an, 32 % à 2 ans et entre 39 et 41 % à 5 ans (10,552). Dans le SHR de type 1, la mortalité à 15 jours est estimée à 80 %, le décès survenant suite à une insuffisance rénale, hépatique et circulatoire associée à une encéphalopathie hépatique (552). Le pronostic des cirrhotiques

avec un SHR de type 2 est également mauvais avec un taux de survie de 50 % à 5 mois et de 20 % à un an, après le début de l'insuffisance rénale (18).

8.4.5 Quels sont les facteurs favorisant un SHR ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), les événements favorisants sont :

- *l'infection spontanée du liquide d'ascite (ILA) ;*
- *les ponctions d'ascite évacuatrices de grand volume non compensée ;*
- *l'hémorragie digestive ;*
- *l'hépatite alcoolique aiguë grave ;*
- *l'utilisation excessive de diurétiques et l'administration d'anti-inflamatoires non stéroïdiens (AINS) (incluant les anti-COX 2), d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de dérivés nitrés ou de sartans.*

L'intensité et la vitesse d'installation de l'insuffisance rénale permettent de distinguer les deux types de SHR. Cependant, dans environ 75 % des cas, les circonstances de survenue d'un SHR de type 1 sont associées à des facteurs favorisants. Ces mêmes facteurs peuvent aggraver un SHR de type 2, et le faire évoluer comme un SHR de type 1 (549).

► Infection du liquide d'ascite (ILA)

Près de 30 % des patients cirrhotiques avec ILA vont développer un SHR de type 1 qui est lui-même un important facteur de surmortalité (545,553). L'insuffisance rénale est la conséquence des altérations hémodynamiques où la réponse systémique et locale a un rôle central (augmentation des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha et l'interleukine 6) (95). Pour corroborer ce fait, les travaux de Sort *et al.* (127) ont montré que la prise en charge thérapeutique qui associait un remplissage vasculaire par de l'albumine à une antibiothérapie permettait de réduire significativement le risque d'insuffisance rénale (6 *versus* 21 %), mais aussi la mortalité hospitalière (6 *versus* 18 %) et la mortalité à 3 mois (14 *versus* 26 %) par rapport à une antibiothérapie seule.
L'étude de Terra *et al.* (528) a confirmé qu'une infection bactérienne (même autre que l'ILA) peut précipiter un SHR.

► Paracentèse de « grand volume »

Chez les malades ayant une ascite réfractaire, l'existence d'une hyponatrémie et d'une forte élévation de l'activité rénine plasmatique sont prédictives de l'évolution vers le SHR de type 1 (554). Une dysfonction circulatoire conduisant à une altération de la fonction rénale survient après ponction d'ascite de grand volume dans 30 % des cas. Les ponctions d'ascite itératives et de grand volume notamment en cas d'ascite irréductible peuvent être à l'origine d'une hypovolémie circulante chronique conduisant à une insuffisance rénale qui peut être difficile à différencier d'un SHR. Le remplissage vasculaire par du sérum physiologique tel qu'il est définit dans les critères de l'*International Ascites Club* permet de faire la part des choses entre ces deux situations (510). Chez les malades atteints de SHR, la ponction d'ascite associée à un remplissage vasculaire a été proposée pour diminuer la pression intra-abdominale et limiter l'insuffisance rénale. Mais ce traitement n'est que transitoirement efficace sur la fonction rénale. De plus, la ponction d'ascite induit des anomalies circulatoires dont la conséquence est une exacerbation des systèmes vasoconstricteurs en réponse à une vasodilatation splanchnique augmentée (555).

► Hémorragie digestive

L'hypovolémie induite par une hémorragie digestive massive est classiquement susceptible d'aggraver la fonction rénale et d'entraîner un SHR (510,546). On considère que 5 % des patients hospitalisés pour hémorragie digestive vont développer un SHR de type 1 (221). Cependant, la détérioration de la fonction rénale lors d'une hémorragie digestive importante est la plupart du temps secondaire à des lésions organiques rénales et en particulier à une nécrose tubulaire aiguë.

► **Ictère et/ou hépatite alcoolique aiguë.**

L'hépatite alcoolique aiguë est un état pathologique qui peut fréquemment se compliquer d'un SHR (510). L'augmentation des taux de TNF-alpha, proportionnelle à la gravité de l'hépatite alcoolique aiguë (556), et impliquée dans la production de substances vasodilatatrices, est un facteur pathogénique qui pourrait expliquer la survenue d'un SHR. C'est pourquoi des traitements inhibant l'action du TNF-alpha comme la pentoxyfylline ont été proposés dans les hépatites alcooliques aiguës sévères : l'essai contrôlé randomisé d'Akriviadis *et al.* (557) a montré une diminution significative de la mortalité des hépatites alcooliques aiguës en particulier par réduction du risque de survenue d'un SHR.

► **Médicaments néphrotoxiques**

L'utilisation de médicaments néphrotoxiques est un élément important à prendre en compte en cas d'aggravation de la fonction rénale chez un cirrhotique. Ce type de traitement peut induire des lésions rénales organiques (cf. *supra*), et n'est donc pas responsable de la survenue d'un SHR comme il a été établit dans les critères diagnostiques majeurs du SHR (510). Cependant, d'autres traitements médicamenteux peuvent, sans induire de lésions organiques, induire une altération de la fonction rénale, susceptible d'évoluer vers un SHR.
Les AINS à doses anti-inflammatoires ou à visée antiagrégante ainsi que les récents inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) sont habituellement contre-indiqués, car ils inhibent le tonus vasodilatateur de l'artériole afférente, ce qui a pour conséquence de diminuer le gradient de pression capillaire glomérulaire et d'altérer la fonction rénale (518,521).
La prescription excessive des traitements diurétiques dans la prise en charge de l'ascite peut également conduire à une altération de la fonction rénale (par majoration de l'hypovolémie efficace provoquant un renforcement de l'activité des systèmes vasoconstricteurs). Une étude randomisée réalisée en 1987 (33) a comparé la ponction d'ascite seule à l'association spironolactone et furosémide dans le traitement de l'ascite, et a montré que la survenue d'une insuffisance rénale était plus fréquente dans le groupe traité par diurétiques (27,1 % *versus* 3,4 %).
Peu de travaux de haut niveau de preuve sont disponibles dans la littérature concernant l'emploi des médicaments et leur rôle dans la survenue d'un SHR, et il ne s'agit que de cas cliniques ou d'études rétrospectives rapportées dans des revues générales.

8.4.6 Quels sont les traitements préventifs du SHR ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), les traitements préventifs consistent à éviter les événements favorisants cités précédemment. En cas d'insuffisance rénale débutante, l'optimisation précoce et intensive de l'état hémodynamique et rénal peut prévenir l'apparition du SHR.

La décontamination sélective intestinale pourrait avoir un intérêt comme traitement préventif dans la survenue d'un SHR. En effet, elle diminue indirectement les taux sanguins circulants d'endotoxines et de cytokines (conséquences de la translocation des bactéries intestinales) qui sont des facteurs favorisants la vasodilatation systémique. L'utilisation de norfloxacine a montré une réduction des bactéries productrices de cytokines, inhibant ainsi la surproduction de monoxyde d'azote, avec comme conséquence de normaliser certains symptômes hémodynamiques comme l'hypotension et le débit cardiaque (558,559). Cette stratégie nécessite d'être validée par des études complémentaires prospectives incluant un plus grand nombre de malades.

8.4.7 Quels sont les traitements curatifs du SHR ?

► Traitements pharmacologiques

Les progrès réalisés depuis une vingtaine d'années dans la compréhension des phénomènes physiopathologiques conduisant à la survenue d'un SHR ont été une avancée importante dans la mise en place de traitements spécifiques. De nombreuses approches thérapeutiques ont été évaluées. Cependant, les travaux disponibles dans la littérature analysée restent de faible niveau de preuve (effectifs limités, caractère rétrospectif).
La finalité des traitements médicamenteux utilisés dans le SHR est d'augmenter le flux sanguin rénal et de maîtriser la vasoconstriction rénale. Ceci a été développé avec des médicaments agissant soit directement en augmentant la vasodilatation rénale, soit indirectement par l'utilisation d'agents vasoconstricteurs splanchniques afin d'améliorer l'hypercinésie circulatoire (stimuli neurohumoraux vasoconstricteurs).

Traitements vasoconstricteurs

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), les traitements vasoactifs pouvant être proposés sont les suivants :

- *la terlipressine administrée en bolus intraveineux (1 mg 2 à 4 fois/jour) permet une amélioration de la fonction rénale dans 40 à 60 % des cas, et semble améliorer la survie ; la durée habituelle de traitement est de 5 à 15 jours ;*
- *la noradrénaline semble prometteuse, mais l'expérience reste limitée.*

Selon les recommandations américaines (AASLD) de 2004 sur la prise en charge des ascites (9), l'administration d'albumine associée à des traitements vasoconstricteurs tels que l'octréotide et la midodrine est à considérer chez des patients atteints de SHR de type 1 (grade II-1).
En raison des données physiopathologiques et du rôle primordial de la vasodilatation splanchnique dans la survenue du SHR, plusieurs traitements vasoconstricteurs plus ou moins sélectifs ont été utilisés et évalués dans le SHR surtout de type 1. L'amélioration des paramètres hémodynamiques a permis de diminuer la réponse vasoconstrictrice de l'organisme qui est à l'origine du SHR (notamment par le biais du système rénine-angiotensine et le système nerveux sympathique). Les conséquences bénéfiques de ces thérapeutiques ont été une amélioration de la perfusion rénale et du débit de filtration glomérulaire.
Plusieurs études, dont les résultats sont résumés dans le *tableau 23* suivant, ont été publiées dans la littérature avec différentes molécules vasoconstrictrices, associées dans la majorité des cas à des perfusions simultanées d'albumine, et leur résultats repris dans deux revues de la littérature sur ce thème (550,560). Ces études ne concernent qu'un petit nombre de malades (sauf l'étude rétrospective de Moreau *et al.* (514)), mais positionnent ces traitements comme une thérapeutique d'attente avant une éventuelle transplantation hépatique. On observe une bonne tolérance vis-à-vis de ces traitements.

Tableau 23. Résultats des principales études utilisant des agents vasoconstricteurs dans le SHR de type 1 : réponse au traitement et devenir

Études	Traitement (dose) + adjuvant	Nombre de patients (SHR type 1/SHR type 2)	Réversibilité du SHR (amélioration des paramètres biologiques)	S/T/D	Suivi
	Ornipressine				
Guevara *et al.*, 1998 (561)	(2 UI/h) + albumine	8 (NP)	4	5/0/6	1 mois
Gülberg *et al.*, 1999 (562)	(6 UI/h) + dopamine	7 (7/0)	4	4/2/5	8 mois
	Terlipressine				
Uriz *et al.*, 2000 (563)	(0,5 – 2 mg/4 h) + albumine	9 (6/3)	7	5/3/6	4 mois
Mulkay *et al.*, 2001 (564)	(2 mg/8 – 12 h) + albumine	12 (12/0)	6	4/3/9	4 mois
Ortega *et al.*, 2002 (565)	(0,5 – 2 mg/ 4h) ± albumine	21(16/5)	12	9/5/13	3 mois
Alessandria *et al.*, 2002 (566)	(1 mg/ 4h) + albumine	11 (0/11)	7	NP	NP
Moreau *et al.*, 2002[(a)] (514)	(3,2 mg/j) [(b)] ± albumine	99 (NP)	NP	36/13/75	12 mois
Colle *et al.*, 2002 (567)	(2 – 4 mg/j) ± albumine	18 (18/0)	NP	1/2/15	40 jours
Halimi *et al.*, 2002 (568)	(1,5 – 12 mg/j) + albumine	18 (16/2)	8	1/1/16	36 mois
Solanki *et al.*, 2003 (569)	(1 mg/12 h) + albumine + FFP	12 (12/0)	5	5/0/7 [(c)]	15 jours
Danalioglu *et al.*, 2003[(d)] (570)	(2 – 4 mg/j) + albumine	22 (15/7)	3	NP/NP/14	
	Noradrénaline				
Duvoux *et al.*, 2002 (81)	(0,5 – 3 mg/h) + albumine	12 (12/0)	10	4/3/5	6 mois
Alessandria *et al.*, 2007 (571)	(0,1 – 0,7 µg/kg/min) + albumine	10 (4/6)	7	1/7/2	19 jours
	Midodrine				
Angeli *et al.*, 1999 (572)	(7,5 – 12,5 mg/8 h) + octréotide + albumine	5 (5/0)	5	5/2/2	16 mois

S/T/D : survivants à 1 mois/Transplantés/Décédés ; NP : non précisé ; FFP : plasma frais congelé.
[(a)] étude rétrospective : tous les patients n'ont pas reçu d'expansion volumique (seulement 68 sur 99 ont été traités de façon concomitante avec des perfusions d'albumine) ; [(b)] dose moyenne ; [(c)] Étude randomisée contrôlée : résultats significatifs *versus* groupe placebo ; [(d)] étude rétrospective, 14 patients sont décédés avant de recevoir leur traitement.

L'ornipressine, analogue de la vasopressine, a été utilisée dans plusieurs études (561,562,573). Cette molécule a induit une augmentation de la pression artérielle moyenne, une diminution du débit cardiaque, une amélioration de la perfusion et de la fonction rénale. Le taux des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) ainsi que l'activité rénine plasmatique étaient diminués, excepté dans une étude où elle était utilisée sur une période plus courte (574). La durée de perfusion est probablement un paramètre important à prendre en compte dans l'efficacité thérapeutique de l'ornipressine. Ceci a été mis en évidence dans l'étude de Guevara *et al.* (561) qui a montré une amélioration significative de la filtration glomérulaire et de la diurèse seulement après 15 jours d'utilisation. Dans cette même étude, le traitement a du être interrompu en raison de la survenue de complications ischémiques et rythmiques réversibles à l'arrêt du traitement.

La terlipressine est également un analogue de synthèse de la vasopressine, et a une action essentiellement sur les récepteurs vasculaires et moins d'effet antidiurétique. Sa demi-vie est plus longue (2 à 10 heures) que l'ornipressine, autorisant une administration discontinue. Elle induit moins d'effets secondaires vasculaires que la vasopressine. La terlipressine a été utilisée dans de nombreuses études prospectives ou rétrospectives, la plupart du temps en association à un remplissage vasculaire par de l'albumine dans les premiers jours de traitement (cf. *Tableau 23*).

Une méta-analyse publiée dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* (575) a évalué l'intérêt de la terlipressine dans le SHR, à partir d'essais randomisés retenus. Sur un total de 51 patients, elle montre que le traitement par terlipressine améliore la fonction rénale (en terme de clairance de la créatinine, de créatinine sérique et de diurèse), et réduit le taux de mortalité qui atteint 34 % (*versus* 65 % dans le groupe-contrôle). Les auteurs concluent cependant que d'autres preuves et donc d'autres études sont nécessaires avant d'établir des recommandations thérapeutiques fiables, et que la dose et la durée de ce traitement ainsi que l'influence des interventions associées (albumine, cimetidine) reste à établir.
La méta-analyse de Fabrizi *et al.* (576) considérant les résultats de 10 études concluait que le traitement par terlipressine permettait une réversibilité du SHR dans environ la moitié des cas (fréquence de 0,52 avec IC à 95 %[0,42 – 0,61]) ; la fréquence de récidive était de 0,55 (IC à 95 %[0,4 – 0,69]) et celle des effets secondaires de 0,29 (IC à 95 %[0,17 – 0,42]). La mortalité chez les patients non-répondeurs à la terlipressine *versus* les patients répondeurs est plus élevée (OR = 5,75).
Dans l'étude prospective randomisée en double aveugle et *cross-over* de Hadengue *et al.* (577), la terlipressine a été utilisée pendant 48 heures chez neuf malades atteints de SHR de type 1 : une amélioration de la clairance de la créatinine (+ 44 %) et de la diurèse (+ 22 %) a été mise en évidence, mais pas en ce qui concerne la natriurèse. Il existait également une diminution des taux plasmatiques de rénine et d'aldostérone, mais pas du peptide natriurétique atrial.
Dans une étude prospective randomisée contrôlée contre placebo (n = 12), Solanki *et al.* (569) ont examiné les effets de la terlipressine (1 mg IV/12 h) sur la fonction rénale, l'hémodynamique systémique et le devenir des patients ayant un SHR de type 1 (n = 12). Après traitement par terlipressine, la clairance de la créatinine s'améliore et la diurèse augmente significativement ($p < 0,05$) progressivement dans le groupe traité comparé au groupe placebo. La créatininémie diminue dans le groupe traité, mais pas dans le groupe placebo ($p < 0,05$). L'amélioration de la fonction rénale définie par la réversibilité du SHR et la survie au 15e jour est observée pour 5 malades traités sur 12, et pour aucun dans le groupe placebo ($p < 0,05$).

La midodrine est un agoniste alpha-adrénergique avec une action vasoconstrictrice, et se donne par voie orale. Utilisée seule, elle n'améliore aucun des paramètres hémodynamiques étudiés, et est sans effet sur la fonction rénale (578). L'association avec l'octréotide, dans l'étude d'Angeli *et al.* (572) menée chez 5 patients cirrhotiques avec un SHR de type 1, a permis de réaliser 2 transplantations hépatiques et d'obtenir une amélioration de la fonction rénale chez un malade, les 2 autres patients étant décédés. L'étude prospective de Wong *et*

al. (579) montre également que la combinaison de midodrine et d'octréotide avec albumine permet d'améliorer la fonction rénale (créatinine sérique) et l'excrétion rénale de sodium chez 10 patients cirrhotiques ayant un SHR de type 1 sur 14 patients (les 4 patients non-répondeurs étant décédés).

L'octréotide a été utilisé dans la prise en charge du SHR dans quelques études. C'est un analogue de synthèse de la somatostatine qui inhibe la sécrétion de glucagon, et dont le rôle dans la vasodilatation splanchnique a été bien démontré (546,548,580). Cette molécule a été évaluée dans une étude (581) regroupant 5 malades ayant une insuffisance rénale d'intensité variable (clairance de la créatinine entre 8 et 57 ml/min) : une amélioration des paramètres urinaires, du débit urinaire et de la clairance de la créatinine a été observée chez 4 malades. Un essai randomisé (582) réalisé en double aveugle et *cross-over* a comparé un traitement par octréotide (n = 6) *versus* placebo (n = 8) : ce traitement seul n'a pas montré d'effet sur la fonction rénale.
L'étude rétrospective de Kiser *et al.* (583) a comparé un traitement par vasopressine (n = 8), par octréotide (n = 16) ou par l'association des 2 (n = 19) chez des patients atteints de SHR (il faut noter la proportion en SHR de type 1 inégale selon le bras de traitement, respectivement 75 %, 50 % et 94 %). Les patients traités par vasopressine présentaient de meilleurs taux de réversibilité du SHR, une survie supérieure et accèdaient plus à la transplantation.
En association avec la midodrine, l'octréotide semble donner des résultats encourageants (cf. *supra*) (572,579).

La noradrénaline est un autre vasoconstricteur alpha-adrénergique qui n'a été utilisé que dans peu de travaux. Les résultats de ces études sont contradictoires. Saló *et al.* (574) n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique sur la fonction rénale chez 5 malades lorsque la noradrénaline était utilisée seule puis en association avec la prostacycline (vasodilatateur). Dans l'étude pilote de Duvoux *et al.* (81), 12 patients cirrhotiques avec un SHR de type 1 ont été traités par de la noradrénaline (0,5 – 3 mg/h) en association avec un remplissage vasculaire par de l'albumine (et furosémide) pendant au moins 5 jours. Une réversibilité du SHR était observé chez 10 d'entre eux, avec une augmentation de la pression artérielle moyenne et une diminution importante des taux plasmatiques de rénine et d'aldostérone. Trois malades ont été transplantés et 4 autres avaient une survie prolongée supérieure à 6 mois. Une étude randomisée (571) montre qu'une réversibilité du SHR est observée chez 7 patients des 10 patients traités par noradrénaline (0,1 – 0,7 µg/kg/min) en association avec un remplissage vasculaire par de l'albumine. Cette réversibilité est associée à une amélioration de la survie. Aucun effet secondaire majeur (effet cardiovasculairen hypertension artérielle, anormalités du rythme cardiaque) n'a été observé.

Traitements vasodilatateurs

La dopamine est sans effet dans le traitement du SHR (578,584,585).

Le misoprostol est un analogue de synthèse de la prostaglandine E1. Il a été utilisé dans le traitement du SHR en raison de la diminution de la synthèse intrarénale de cette molécule vasodilatatrice. Deux travaux ont montré des résultats contradictoires. La première étude a montré des résultats encourageants chez 4 malades atteints de SHR (586). Ces données ont été infirmées par une équipe espagnole ; celle-ci n'a pas mis en évidence d'amélioration du débit de filtration glomérulaire, de la clairance de l'eau libre et de l'excrétion sodée en utilisant le misoprostol (554). Dans cette même étude, l'administration intraveineuse de prostaglandine E2 était inefficace chez 7 malades.
En conclusion, il ne semble pas y avoir d'effet bénéfique des prostaglandines sur l'insuffisance rénale, mais des études complémentaires sont nécessaires pour pouvoir conclure définitivement.

Autres molécules

L'endothéline 1 est un vasoconstricteur endogène puissant, et son taux sanguin est élevé dans la cirrhose. Un peptide antagoniste (BQ 123) bloquant les récepteurs de l'endothéline-A a été utilisé chez trois patients et a montré une amélioration du débit de filtration glomérulaire (559,587).
Des études complémentaires à plus grande échelle sont nécessaires pour préciser la place de cette molécule et son utilisation thérapeutique future dans le SHR.

Un antagoniste du récepteur V2 de la vasopressine (VPA 985) développé récemment a été utilisé dans une étude pilote de phase II. Administrée par voie orale, cette molécule a permis d'augmenter significativement la diurèse (588) : elle pourrait être utilisée comme traitement diurétique chez le patient cirrhotique, en particulier lorsqu'il existe une ascite irréductible compliquée d'une hyponatrémie. Un essai multicentrique contrôlé et randomisé contre placebo (589) a montré que cet antagoniste augmentait la concentration sérique de sodium en améliorant la clairance de l'eau libre et le bilan « entrée-sortie ».

La N-acétylcystéine a également été proposée dans le traitement du syndrome hépatorénal. Du fait de ses propriétés antioxydantes, cette molécule a été utilisée pendant 5 jours dans une étude chez 12 patients atteints de SHR dont le type n'a pas été précisé (590). La clairance de la créatinine était significativement augmentée (de 24 à 43 ml/min) et la survie à 1 et 3 mois était respectivement de 67 % et 58 %.

D'une manière générale, d'autres études prospectives randomisées incluant un plus grand nombre de malades sont nécessaires pour évaluer l'efficacité (en terme d'amélioration de la fonction rénale et de survie), ainsi que la tolérance de ces traitements pharmacologiques.

► Anastomose portocave intrahépatique transjugulaire (TIPS)

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), en augmentant la part de volume sanguin splanchnique retournant dans la circulation systémique, le TIPS réduit l'activation des systèmes vasoconstricteurs et améliore le débit de filtration glomérulaire. Les données sont limitées, mais ont montré une efficacité sur la fonction rénale avec une survie à 3 mois de 64 % et de 90 % respectivement dans les SHR de type 1 et 2. Le bénéfice était net chez les malades dont la bilirubinémie était inférieure à 85 µmol/L, et dont le score de Child-Pugh était inférieur ou égal à 12.

Selon les recommandations américaines (AASLD) de 2005 concernant le TIPS (59) sur le rôle du TIPS dans la prise en charge de l'hypertension portale et de ses complications, le TIPS n'est pas recommandé dans le traitement du SHR et particulièrement dans celui de type 1, dans l'attente de publication d'essais contrôlés (grade II-3).

Plusieurs travaux ont étudié cette méthode comme alternative aux traitements pharmacologiques (591-594). Les données citées ci-après sont issues de la revue générale d'Arroyo et Colmenero (18).
La série de cas étudiée par Guevara *et al.* (591) a montré une amélioration significative, mais modeste du débit de filtration glomérulaire chez 7 patients (de 9 à 27 ml/min).
Une étude prospective (592) a étudié l'effet du TIPS sur la fonction rénale et la survie chez 31 patients cirrhotiques atteints de SHR de type 1 (n = 14) et de type 2 (n = 17) : une amélioration durable de la diurèse, de la clairance de la créatinine et de l'excrétion sodée était observé chez 24 malades, 7 ne répondant pas au traitement. La survie à 1 an était de 20 % chez les patients atteints de SHR de type 1, et de 45 % chez des patients atteints de SHR de type 2. Après la pose d'un TIPS, la survie à 12 et 18 mois était de 48 et 35 % respectivement, comparativement à ceux n'en ayant pas bénéficié (10 % à 3 mois). Il faut noter que 25 % des patients ayant une altération de la fonction hépatique ne pouvait pas avoir accès au TIPS.

Dans une revue générale (18), la survie rapportée chez 27 malades sur 30 qui ont reçu un TIPS, 3 ayant été transplantés, était de 81 % à un mois et de 44 % à 6 mois. Une encéphalopathie hépatique *de novo* ou l'aggravation d'une encéphalopathie préexistante survenait chez un tiers des patients, et était traitée avec succès par l'utilisation de lactulose dans la moitié des cas (18).
L'étude prospective de Wong *et al.* (579) a montré que le TIPS permet d'améliorer la fonction rénale (créatinine sérique) et l'excrétion rénale de sodium de façon stable (jusqu'à 12 mois post-TIPS) chez 4 patients cirrhotiques ayant un SHR de type 1 préalablement répondeurs à un traitement pharmacologique (associant midodrine et d'octréotide avec albumine). La survie était de 100 % à 12 mois. La revue générale de Senzolo *et al.* (595) a conclu que cette stratégie associant TIPS et traitement pharmacologique, se révèle significativement meilleure que le recours au TIPS seul ou au traitement pharmacologique seul.

En conclusion, ces résultats suggèrent que le TIPS peut être une alternative thérapeutique, soit seul, soit en continuité d'autres traitements pharmacologiques, mais plutôt dans la prise en charge du SHR de type 2. Sa place exacte reste à préciser par la réalisation d'études contrôlées (bénéfice en termes de survie à démontrer).

► Techniques d'épuration hépatique et rénale

Hémodialyse

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), l'hémodialyse ou l'hémofiltration n'ont pas montré d'efficacité.
Elle est même dangereuse, car elle peut entraîner une hypotension artérielle et elle augmente le risque d'hémorragie et d'infection (596).

Système MARS® *(Molecular Adsorbent Recirculating System)*

Cette nouvelle technique combine une dialyse sur albumine et une adsorption sur colonne de charbon et de résine.
Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), son efficacité est suggérée dans des essais préliminaires, mais son utilisation n'est concevable actuellement que dans le cadre d'essais cliniques prospectifs.
Le système MARS® est une méthode d'épuration extracorporelle permettant d'éliminer les toxiques liés à l'albumine en utilisant un dialysat enrichi en albumine, se régénérant par passage successifs sur une colonne de charbon et une résine échangeuse d'ions. Habituellement employé dans l'attente d'une transplantation hépatique, il a été utilisé dans la prise en charge des SHR de type 1 dans quelques études (597-600). Dans l'étude de Mitzner *et al.* (597), 8 malades atteints de SHR de type 1 ont été pris en charge avec cette technique, et comparés à des patients traités par hémofiltration. La survie au 30e jour était significativement améliorée dans le groupe traité par le système MARS® (25 *versus* 0 %).
En conclusion, cette technique coûteuse et difficile à mettre en place nécessite d'être mieux évaluée sur un plus grand nombre de malades ayant un SHR.

<u>Analyse économique sur le système MARS®</u>
Seules deux études économiques ont été identifiées, et sont décrites dans le *tableau 24* (601,602). Les résultats de l'une d'elle ne montrent pas d'amélioration significative de la survie ($p < 0,1$) entre le traitement par le système MARS® et le traitement conventionnel ; le traitement par MARS® est alors à la limite du seuil généralement retenu pour conclure à un traitement coût-efficace, et aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée (602). L'autre conclut que ce système permet d'économiser des coûts, mais le recueil des données cliniques et économiques provenant d'études différentes, aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée et l'étude ne porte que sur 23 patients (601). Ces deux études sont insuffisantes pour conclure sur l'évaluation économique du système MARS®.

Tableau 24. Caractéristiques des études économiques analysées évaluant le système MARS®

Études	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées	Perspective/Coûts utilisés	Résultats	Biais/Commentaires
Hessel *et al.*, 2003 (602)	Cas-témoin + recueil de coûts MAF + insuffisance hépatique aiguë	Ttt conventionnel + MARS ® *Vs* ttt conventionnel	Etb. (proxi. sociétal) et payeur Coûts internes hôpital Remboursement AM	Survie meilleure pour MARS® mais NS Technique à la limite du C/E	Étude cas-témoin rétrospective La différence de survie sur laquelle se base l'analyse n'est statistiquement significative qu'avec p < 0,1 Pas d'analyse de sensibilité
Hassanein *et al.*, 2003 (601)	Cas-témoin + valorisation de la consommation médicamenteuse *a posteriori* cirrhose + insuffisance hépatique aiguë	Ttt conventionnel + MARS *Vs* ttt conventionnel	- coûts issus d'une étude nord-américaine	Meilleure survie et coût inférieur pour MARS®	Faible effectif (n = 23) Coûts et données cliniques recueillis dans des études différentes, avec des populations différentes Pas d'analyse de sensibilité

MAF : maladie alcoolique du foie ; ttt : traitement ; etb : établissement ; NS : non significatif ; C/E : coût-efficace ; AM : Assurance maladie.

► Place de la transplantation hépatique

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11) et les recommandations américaines (AASLD) de 2004 sur la prise en charge des ascites (9), la transplantation hépatique doit être discutée chez les patients ayant un SHR de type 1 (grade II-3), car elle constitue le traitement curatif idéal.

En 2005, la conférence de consensus française portant sur « les indications de la transplantation hépatique » (85) a rappelé que le SHR était une indication validée de greffe du foie.

Cette méthode est le seul traitement curatif du SHR, et permet des survies prolongées nettement supérieures aux autres thérapeutiques. Cependant, la pénurie de greffons disponibles actuellement rend l'accès à la transplantation plus difficile, ceci expliquant le recours aux autres traitements alternatifs en attente de la transplantation et notamment au TIPS.

La transplantation hépatique apporte un bénéfice en termes de survie incontestable : de l'ordre de 60 à 67 % à 5 ans (603,604). Dans une étude (603) prospective, sur 56 patients cirrhotiques atteints de SHR qui ont été transplantés (sur les 569 malades transplantés), la survie actuarielle des greffés et des greffons à 5 ans étaient de 60 % et de 51 % respectivement

Dans une étude rétrospective plus ancienne réalisée par la même équipe, 31 patients atteints de SHR transplantés ont été comparés avec 294 patients transplantés indemnes de SHR. La mortalité à 3 mois était similaire dans les 2 groupes (12,9 % *versus* 9,5 %). La transplantation permettait une amélioration durable de la fonction rénale dans la majorité des cas (605).

Cependant, il a été montré que la présence d'un SHR était associée à une morbidité et à une mortalité précoce accrue. En effet, immédiatement après la transplantation hépatique, une altération de la fonction rénale était notée chez la plupart des patients, et plus d'un tiers nécessitait une hémodialyse transitoire (comparé au 5 % de transplantés hépatiques n'ayant pas de SHR) (606). Dans une étude rétrospective portant sur 834 transplantés hépatiques survivant plus de 6 mois après la greffe, Gonwa *et al.* (607) ont montré, chez les malades transplantés pour un SHR, que le recours à une hémodialyse dans les 3 premiers mois après la transplantation hépatique augmentait le risque de développer une insuffisance rénale chronique et une maladie rénale terminale. Parmi les transplantés ayant eu un SHR, 7,9 % développaient une insuffisance rénale chronique et 11,4 % une maladie rénale terminale après un suivi de 13 ans comparé au 4,4 % et 4,4 % respectivement transplantés sans SHR (p = 0,04).

Le SHR n'est pas une indication de transplantation combinée foie-rein du fait de la réversibilité de l'atteinte rénale après transplantation hépatique isolée (insuffisance rénale fonctionnelle) (85,604,608). Des données rétrospectives américaines (UNOS) rapportaient un taux de greffes combinées pour SHR de 11,6 % entre 1985 et 1996 ; aucune double transplantation foie-rein n'a été rapportée dans cette indication après 1996 (542). Cependant, chez les patients ayant un mauvais état nutritionnel et pour lesquels la récupération de la fonction rénale après transplantation hépatique isolée n'est pas attendue, une transplantation combinée pourrait être discutée au cas par cas.

Une étude cas-témoin de Restuccia *et al.* (609) menée sur 9 patients atteints de SHR, traités par analogues de la vasopressine *versus* 27 patients transplantés sans SHR sur une période de 6 mois posttransplantation, a montré que l'état des patients en posttransplantation était comparable dans ces 2 groupes en termes de suceptibilité à des infections, de rejet de greffe, de recours à des tranfusions (absence cependant de mesure du taux de filtration glomérulaire en posttransplantation) ; il serait donc intéressant d'améliorer la fonction rénale chez des patients cirrhotiques en attente de greffe hépatique.

8.4.8 Quelle stratégie thérapeutique ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11) :

- *pour les SHR de type 1, la fonction hépatique étant habituellement incompatible avec la mise en place d'un TIPS, la terlipressine associée à l'albumine est utilisée prioritairement ;*
- *pour les SHR de type 2, les places respectives du TIPS et de la terlipressine doivent être évaluées. L'utilisation du TIPS dépend de la réponse à la terlipressine, de la fonction hépatique et du délai d'attente d'une éventuelle transplantation hépatique.*

8.4.9 Recommandations de la HAS sur le diagnostic et la prise en charge du syndrome hépatorénal (2007)

- 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 (11,510) :

(a) **le SHR de type 1 (créatininémie supérieure à 230 µmol/L ou clairance de la créatinine inférieure à 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[17].

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

[17] 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.

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.

9 Conduite à tenir devant une dyspnée

Le bilan réalisé en prétransplantation chez des malades cirrhotiques permet de détecter une dyspnée dans 70 % des cas. Ce symptôme, qu'il soit aigu ou chronique, est fréquent chez le patient cirrhotique, et doit conduire le clinicien à rechercher une pathologie pulmonaire intercurrente (pneumopathie infectieuse, embolie pulmonaire, etc.) ou une cardiopathie chronique quelle qu'en soit sa cause (cardiopathie ischémique, cardiopathie hypertensive, etc.) indépendamment de la maladie hépatique.
Il existe des situations cliniques spécifiques de la cirrhose, qui peuvent poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques au clinicien. Ces pathologies peuvent être en rapport avec :

- une atteinte pulmonaire secondaire à l'insuffisance hépatocellulaire et à l'hypertension portale comme par exemple l'ascite (qui est la première cause de dyspnée aiguë du patient cirrhotique), la formation d'un hydrothorax, ou le développement d'une hypertension portopulmonaire ou d'un syndrome hépatopulmonaire ;
- une atteinte cardio-vasculaire ;
- une atteinte spécifique d'un type d'hépatopathie chronique comme l'emphysème pulmonaire par déficit en alpha-1 antitrypsine ou la pneumopathie infiltrante diffuse de la cirrhose biliaire primitive (pathologies qui ne sont pas spécifiquement abordées dans ce chapitre).

Les caractéristiques méthodologiques des recommandations citées dans ce document sont présentées en *annexe 1*.

9.1 Complications pulmonaires chez le patient cirrhotique

Les données citées dans ce chapitre sont issues de la revue systématique de la littérature fournie par un texte du groupe bibliographique (610) et un texte d'experts (611) rédigés dans le cadre de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « es complications de l'hypertension portale » (7). Les données publiées depuis ont été rapportées, mais n'ont pas remis en cause les conclusions majeures de la conférence de consensus française.

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), des complications pleuropulmonaires sont fréquemment observées au cours de la cirrhose, en particulier lorsqu'il existe une insuffisance hépatique sévère. La plupart de ces anomalies ne sont pas spécifiques : pneumopathies infectieuses, compression des bases pulmonaires par l'ascite, bronchopneumopathies obstructives associées. D'autres, plus rares, sont spécifiques et nécessitent une prise en charge particulière. Il s'agit de l'accumulation de liquide d'ascite dans la cavité pleurale (hydrothorax hépatique), du syndrome hépatopulmonaire (SHP) et de l'hypertension portopulmonaire (HTPP).

9.1.1 Hydrothorax

► Définition et physiopathologie

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), l'hydrothorax est défini par la présence d'un épanchement pleural abondant (habituellement supérieur à 500 ml) chez un malade

cirrhotique avec hypertension portale, en l'absence de tout autre pathologie cardiaque, pulmonaire ou pleurale associée.
Il est observé chez 5 % des patients cirrhotiques environ.
La prévalence de l'hydrothorax chez les malades cirrhotiques varie de 0,4 à 12,2 % (611) (en moyenne de 5,5 % selon la revue de Strauss (612)).
Selon la revue de la littérature de Lazaridis *et al.* (613), le développement d'un hydrothorax n'était pas en rapport avec une étiologie spécifique de la cirrhose, même s'il a été décrit principalement en cas de cirrhose alcoolique. La majorité des malades qui ont un hydrothorax ont également une ascite cliniquement décelable et souvent réfractaire. Cependant, des cas d'hydrothorax sans ascite ou avec une ascite minime ont été décrits (614). Un hydrothorax, même en quantité modérée, peut donner une symptomatologie respiratoire parfois bruyante. En effet, le retentissement de cet épanchement sur le médiastin, en raison d'un moindre degré d'expansibilité de l'espace pleural, peut expliquer la mauvaise tolérance clinique, ce qui n'est pas le cas avec l'ascite qui peut être bien tolérée même lorsqu'elle est présente en grande quantité (613).

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), l'épanchement résulte du passage direct de l'ascite, de la cavité péritonéale vers la cavité pleurale, au travers de brèches diaphragmatiques spontanées de petite taille. Le gradient de pression hydrostatique existant à l'état normal entre la cavité abdominale et la cavité pleurale favorise ce passage. L'épanchement pleural se constitue le plus souvent à droite (85 % des cas), mais il peut occasionnellement siéger à gauche ou être bilatéral.
L'ascite qui l'accompagne est le plus souvent réfractaire, mais peut également être totalement absente.

La mise en évidence de ces brèches peut être difficile en raison de leur petite taille qui varie entre 0,03 et 6 mm de diamètre (613,615). Ces brèches sont principalement localisées sur l'hémicoupole diaphragmatique en raison de sa résistance plus faible et en raison des anomalies du développement embryologiques du diaphragme qui sont le plus souvent à droite (613,615). Ceci explique la plus grande fréquence de l'hydrothorax à droite. En effet, l'épanchement pleural siège à droite dans 85 % des cas, à gauche dans 13 %, et est bilatéral dans 2 % (612). Ces brèches sont situées sur la partie tendineuse du diaphragme, et sont recouvertes d'un côté par la plèvre et de l'autre par le péritoine, et peuvent entraîner des évaginations (blebs) (613). Les membranes ainsi créées peuvent se déchirer lors d'une hyperpression abdominale secondaire par exemple à la formation d'une ascite.
L'hydrothorax va se développer quand l'accumulation de l'ascite dans la cavité pleurale dépasse les capacités de résorption de la plèvre (616,617).
L'étude de Huang *et al.* (618) réalisée chez 11 patients a permis de caractériser en peropératoire ces brèches en 4 sous-types en fonction de l'atteinte du diaphragme, non corrélée à l'effusion pleurale.

► Comment diagnostiquer l'hydrothorax ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), les manifestations de l'hydrothorax sont communes à celles des autres épanchements pleuraux, avec en particulier une dyspnée et une toux. Son volume peut retentir sévèrement sur la fonction ventilatoire ou cardiaque. L'épanchement contient le plus souvent moins de 25 g/L de protides. Le diagnostic impose d'écarter une cause cardiaque ou pleuropulmonaire d'épanchement pleural (échographie cardiaque, scanner thoracique, examen bactériologique et biopsie pleurale, si l'hémostase le permet, peuvent être nécessaires). Pour affirmer l'origine abdominale de l'épanchement pleural, un marqueur isotopique (sulfocolloïdes marqués) peut être injecté dans la cavité péritonéale pour enregistrer son passage pleural.

Eléments du diagnostic

L'hydrothorax peut compliquer toutes les cirrhoses quelles qu'en soient leurs étiologies. Il a été décrit essentiellement avec la cirrhose alcoolique avant la découverte du virus de l'hépatite C. Dans une étude de cas portant sur 10 malades cirrhotiques atteints d'hydrothorax, les causes de cirrhose étaient virale C dans 8 cas, auto-immune dans un cas et d'étiologie indéterminée dans un cas (619).
Poser le diagnostic d'hydrothorax nécessite d'écarter une étiologie cardiaque ou pleuropulmonaire d'épanchement pleural par la réalisation d'examens complémentaires comme par exemple une échographie cardiaque, une tomodensitométrie pulmonaire, un examen bactériologique du liquide pleural et éventuellement une thoracoscopie avec biopsie pleurale si l'hémostase le permet. Ce diagnostic peut être difficile à faire, surtout quand l'épanchement pleural est à gauche et quand l'ascite est absente ou minime, situation décrite dans plusieurs observations de la littérature.

Diagnostic différentiel

L'hydrothorax situé à gauche doit faire évoquer les diagnostics différentiels d'autres causes d'épanchements pleuraux et en particulier une tuberculose. En effet, dans une étude prospective ancienne portant sur 22 patients cirrhotiques ayant un épanchement pleural gauche, la prévalence de la tuberculose était de 18 % (4 malades sur 22, liquide riche en protides) (620). Plus récemment, une série portant sur 215 thoracocentèses réalisées sur 60 patients cirrhotiques a montré une prévalence de la tuberculose de 22 % lorsque l'épanchement était localisé à gauche (2 sur 9) (621).

Ponction pleurale exploratrice

La ponction pleurale exploratrice permet de déterminer la composition et les caractéristiques du liquide pleural de l'hydrothorax hépatique, ce qui peut orienter le diagnostic (622). L'épanchement pleural associé à l'hypertension portale est pauvre en protides (< 25 g/L) et le nombre de cellules est inférieur à 1 000/mm^3 avec habituellement des cellules mononuclées et moins de 250 polynucléaires neutrophiles par mm^3. Les concentrations de protides totaux, de cholestérol, de lipides et d'albumine sont quelquefois plus élevées dans le liquide pleural que dans l'ascite (cf. *Tableau 25*). Ceci pourrait s'expliquer par l'hypertension portale qui empêche la résorption par le péritoine de liquide qui ne contient pas de protéines (623). Les rapports plèvre/ascite du nombre de leucocytes et des concentrations de protides totaux semblent être une aide intéressante pour le diagnostic d'hydrothorax. En effet, l'étude d'Ackerman et Reynolds (624) a montré que ces rapports sont significativement plus bas en cas d'hydrothorax qu'en cas d'épanchement pleural d'autres étiologies (p = 0,015 et 0,014 respectivement) ; cependant, l'augmentation du rapport plèvre/ascite des leucocytes ne permettait pas de différencier la surinfection d'un hydrothorax d'une pleurésie purulente.

Tableau 25. Principales caractéristiques de l'hydrothorax, d'après Cárdenas et Arroyo (625)

Polynucléaires neutrophiles	< 250/mm^3
Concentration en protides	< 25 g/l
Protides totaux (FP/S)	< 0,5
Lactate-deshydrogénase (FP/S)	< 2/3
Gradient d'albumine (FP/S)	> 11 g/l
Albumine (FP/S)	< 0,6
pH	> 7,4
Taux de glucose similaire au glucose sérique	

FP/S : rapport fluide pleural sur sérum.

Scintigraphie péritonéale

Dans certaines situations cliniques difficiles, et notamment pour confirmer l'origine abdominale de l'épanchement, le clinicien peut avoir recours à la scintigraphie péritonéale qui est un examen simple et peu invasif (611). Cet examen est intéressant en l'absence d'ascite, et consiste à injecter dans le péritoine à l'aide d'un cathéter guidé par imagerie un radio-isotope (albumine ou sulfocolloïdes marqué au technétium 99). Les particules injectées ne sont pas absorbées par le péritoine ou par la plèvre. L'apparition d'une activité dans la plèvre après l'injection du radiotraceur, soit précoce, soit tardive (supérieure ou inférieure à une heure), signe son origine abdominale (619) (étude réalisée sur 10 patients). Dans ces conditions, le marquage isotopique pleural est très spécifique du diagnostic d'hydrothorax. Dans l'étude de Rubinstein *et al.* (616), il n'était noté aucun passage de la radioactivité dans la plèvre chez 5 malades qui avaient un épanchement pleural d'origine cardiaque ou pulmonaire. Mittal *et al.* (626) ont trouvé des résultats similaires avec une spécificité de 100 % de la scintigraphie péritonéale pour poser le diagnostic d'hydrothorax. Cependant, la sensibilité de cet examen n'était que d'environ 71 % dans l'étude de Ajmi *et al.* (619). La principale source de faux négatif de cet examen serait en rapport avec l'existence d'une hyperpression du liquide pleural s'opposant au passage pleural de la radioactivité abdominale. Pour certains auteurs, la ponction pleurale première avant l'administration du radiotraceur dans la cavité péritonéale permettrait d'augmenter la sensibilité de cet examen à 100 % (624).

Autres techniques d'imagerie

Les brèches diaphragmatiques peuvent parfois être mises en évidence par échographie abdominale (611,615) ou l'imagerie par résonance magnétique (627). L'échographie Doppler abdominale fait également partie du bilan standard d'un hydrothorax, car cet examen permet également de voir l'état du parenchyme hépatique et de vérifier la liberté des systèmes vasculaires porte et hépatique, notamment avant de discuter de la mise en place d'un shunt intrahépatique portosystémique par voie transjugulaire (TIPS) (613).

Manifestations cliniques

L'histoire médicale, l'examen physique et en particulier l'auscultation pulmonaire et la radiologie sont les éléments qui permettent de suspecter le diagnostic d'hydrothorax.
Les manifestations cliniques ne sont pas différentes de celles des autres épanchements pleuraux avec en particulier une dyspnée, une toux et parfois une douleur thoracique d'origine pleurale. Un large volume d'ascite peut être bien toléré cliniquement alors qu'un épanchement pleural de faible abondance peut être responsable d'une dyspnée invalidante. Le volume de l'hydrothorax peut sévèrement retentir sur la fonction ventilatoire ou cardiaque qu'il faudra apprécier cliniquement (fréquence respiratoire, cyanose, tirage, auscultation cardio-pulmonaire, électrocardiogramme, etc.), biologiquement (gaz du sang, etc.) et par d'autres examens complémentaires (échocardiographie pour déterminer notamment la fonction ventriculaire gauche, épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR)).

L'hydrothorax peut être asymptomatique ou se révéler par une détresse respiratoire en cas de constitution rapide ou d'épanchement de grand volume (611,612,615,623). Quelquefois, des épanchements de faible abondance inférieurs à 2 litres peuvent se manifester par des symptômes respiratoires bruyants comme une toux et une dyspnée importante, avec hypoxémie profonde nécessitant une ponction pleurale évacuatrice salvatrice (612). Les EFR et les gaz du sang peuvent montrer une diminution de la capacité vitale, de la capacité pulmonaire totale et une diminution de la PaO_2.
La radiographie pulmonaire permet d'apprécier la taille de l'épanchement : inférieure à 25 % du volume de l'hémithorax, entre 25 et 50 % du volume de l'hémithorax et supérieure à 50 % du volume de l'hémithorax (624).
Un hydrothorax massif peut avoir des conséquences hémodynamiques sévères et notamment une tamponnade cardiaque répondant à la ponction pleurale évacuatrice (628) ; un cas d'adiastolie associée à une hypovolémie secondaire à une compression de l'oreillette droite par l'hydrothorax a été décrit chez un malade ayant une ascite volumineuse.

Dans l'étude de van Thiel *et al*. (629), la mise en place d'un TIPS a permis une régression de la compression auriculaire droite et de l'adiastolie.

Cas de l'infection de l'hydrothorax

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), comme l'ascite, l'hydrothorax hépatique peut s'infecter. Le diagnostic d'infection repose sur un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 250/mm^3 associé à une culture positive ou sur un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 500/mm^3 si la culture est négative. Il est important de noter que l'hydrothorax hépatique peut être infecté en l'absence d'infection concomitante de l'ascite (40 % environ). En cas d'infection, le traitement antibiotique est comparable à celui de l'ascite infectée. Il est déconseillé de réaliser un drainage pleural. L'utilité de l'adjonction d'albumine aux antibiotiques est probable, par analogie avec les infections d'ascite.

Un hydrothorax peut se surinfecter spontanément (empyème spontané bactérien pleural) (630), même en l'absence d'ascite (631). Ce diagnostic est évoqué en l'absence de pneumopathie associée et d'épanchement riche en protides (tuberculose, néoplasie, etc.). Par analogie avec l'infection du liquide d'ascite et quand on suspecte un empyème spontané bactérien pleural, une ponction pleurale exploratrice doit être réalisée. En clinique, ce diagnostic peut être suspecté lors de l'apparition récente d'un hydrothorax, devant la suspicion clinique d'infection ou quand la fonction hépatique et/ou la fonction rénale se détériore (632). Plusieurs critères peuvent aider à porter le diagnostic d'empyème spontané bactérien pleural : une histoire clinique d'hydrothorax précédant la surinfection, un liquide pleural pauvre en protides associé à l'empyème (633), un nombre de polynucléaires neutrophiles supérieurs à 250/mm^3 avec une culture positive ou un nombre de polynucléaires neutrophiles supérieurs à 500/mm^3. Dans l'étude rétrospective de Xiol *et al.* (630) portant sur 11 cas d'empyème spontané bactérien pleural chez 8 malades cirrhotiques, une ascite riche en polynucléaires neutrophiles et/ou une infection du liquide d'ascite étaient mises en évidence chez 1 et 5 malades respectivement. Cette même équipe a montré de manière prospective que la prévalence de la surinfection de l'hydrothorax était de 13 % (soit 16 malades sur 120), l'ascite était absente au cours de 6 épisodes et stérile au cours de 4 épisodes. Les hémocultures étaient positives dans 50 % des cas et l'activité des LDH pleurales était significativement augmentée lors d'empyème spontané bactérien pleural (633). Les germes trouvés étaient *Escherichia coli* à 12 reprises et *Klebsiella pneumoniae* à 4 reprises. Un germe peut être détecté par l'inoculation du liquide pleural sur des flacons d'hémocultures aéro-anaérobies (75 % *versus* 33 % en cas de cultures conventionnelles, p = 0,004) (633). Dans cette étude, la mortalité était de 20 % ; 40 % ont eu une ou plusieurs récidives d'empyème spontané bactérien pleural, et 5 malades ont été transplantés. L'empyème spontané bactérien pleural est une complication grave de l'hydrothorax et doit faire discuter une transplantation hépatique (633).
Par analogie avec le traitement de l'ascite, l'antibiothérapie et la perfusion d'albumine rapportées dans la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale sont appliquées (11).

► Comment traiter l'hydrothorax hépatique ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le traitement de l'hydrothorax repose en premier lieu sur le régime désodé et les diurétiques (spironolactone, éventuellement associée au furosémide), selon les mêmes modalités que pour l'ascite. Une ponction évacuatrice est nécessaire en cas de dyspnée et/ou d'hypoxémie marquées. La ponction doit être limitée à 2 litres pour éviter l'œdème de réexpansion. Si une ascite tendue est associée, son évacuation doit précéder celle de l'hydrothorax.
L'association du régime désodé et des diurétiques semble efficace dans la majorité des cas. Toutefois, il n'a pas été trouvé suffisamment de données pour chiffrer le taux de réponse au traitement médical.

Lorsque l'hydrothorax persiste ou récidive, le traitement peut faire appel à des ponctions itératives, à une pleurodèse, à un TIPS ou à une transplantation hépatique.
Les ponctions itératives sont associées à un taux particulièrement élevé de complications, dont la plupart sont graves (pneumothorax, hémothorax favorisé par les troubles de l'hémostase, infection). Ces ponctions ne sont pas recommandées. La mise en place d'un drain pleural doit être évitée, car le taux de complications est également élevé. Lorsque le drain est en place, la persistance d'un débit élevé du drainage rend son ablation difficile, et celle-ci peut s'accompagner d'une fuite prolongée.
La pleurodèse chimique par pulvérisation de talc sous thoracoscopie, éventuellement associée à une fermeture des brèches diaphragmatiques lorsqu'elles sont individualisables, peut corriger efficacement l'hydrothorax hépatique. Toutefois, le taux de complications graves et la mortalité sont élevés (611).
Si une transplantation hépatique ne peut pas être réalisée rapidement, le TIPS semble être le traitement le plus approprié. Ce dernier permettrait l'arrêt des ponctions pleurales évacuatrices dans 40 à 70 % des cas. Ces résultats de ces essais doivent cependant être interprétés avec prudence, compte tenu de la faible taille des effectifs et de leur court suivi (611).
Au total, l'hydrothorax symptomatique réfractaire constitue une menace vitale à court terme. Les complications des ponctions itératives comme celles des pleurodèses chimiques sont nombreuses et sévères. Lorsque l'hydrothorax persiste ou récidive, le TIPS doit être proposé et la transplantation hépatique doit être envisagée.

La présence d'un hydrothorax est associée dans la majorité des cas à une hépatopathie chronique cirrhogène grave, de stade B ou C selon la classification de Child-Pugh, et très souvent à une ascite dite « réfractaire » (cf. chapitre « Conduite à tenir devant une ascite »).
Le traitement d'un hydrothorax doit tenir compte de la possibilité de proposer une transplantation hépatique, qui est le seul traitement curatif de l'hydrothorax et de sa cause. Certaines données (634) montrent que la transplantation en présence d'un hydrothrax n'implique pas plus de complications postopératoires, et que la survie à long terme est similaire à d'autres indications de transplantation.
En raison de l'absence d'études thérapeutiques contrôlées, le choix du traitement va dépendre de plusieurs paramètres :

- la présence d'une ascite associée et son volume ;
- le degré de l'insuffisance hépatocellulaire apprécié par le score de Child-Pugh (qui peut être sous-estimé en l'absence d'ascite associée à l'hydrothorax ; en effet, 20 % des malades ayant un hydrothorax « réfractaire » n'ont pas d'ascite) (611) ;
- la morbidité et la mortalité des traitements proposés ;
- la possibilité de réaliser une transplantation hépatique.

Contrairement à l'ascite réfractaire, l'hydrothorax récidivant ou « réfractaire » n'est pas parfaitement défini. Sa prise en charge n'est donc pas précisément codifiée. Par analogie avec l'ascite réfractaire, l'hydrothorax récidivant pourrait être défini par un hydrothorax ne répondant pas à un traitement diurétique bien mené et/ou compliqué d'effets secondaires (611,615,635).

Diurétiques
Le premier objectif du traitement médical est d'obtenir une balance sodée négative, car l'hydrothorax est la conséquence de la formation de l'ascite. Un régime pauvre en sodium (< 90 mmol/jour) associé à la mise en place d'un traitement diurétique doit être en premier lieu proposé. Un régime plus pauvre en sodium peut être délétère chez ces malades en aggravant la dénutrition (15). L'efficacité de ce traitement est appréciée par une perte pondérale de 500 g par jour ou de 1 kg par jour lorsqu'il existe des œdèmes des membres inférieurs associés. L'association première d'un diurétique de l'anse (furosémide) et de spironolactone est recommandée. Aucune donnée chiffrée sur l'efficacité de ce traitement n'a été trouvée dans la littérature chez ces malades, mais selon la revue de la littérature de Strauss et Boyer (612), il semble que cette thérapeutique soit suffisante chez la plupart des

malades. En l'absence d'efficacité ou à l'apparition de complications notamment rénales ou hydroélectrolytiques, d'autres traitements doivent être discutés chez ces malades (612,613).

Molécules vasoactives

Deux cas cliniques ont montré une efficacité de l'octréotide et suggéré son intérêt dans le traitement de l'hydrothorax (636,637).

Dans le premier cas (636), l'octréotide a été utilisé en perfusion pendant 5 jours à la posologie de 600 µg/24 h associé à un drainage thoracique chez un malade ayant une cirrhose alcoolique, un SHR et un hydrothorax réfractaire. Une amélioration de l'hydrothorax et une disparition du SHR ont été observées.

Dans le deuxième cas (637), l'utilisation d'octréotide a été suivie d'une diminution du débit du drain thoracique.

Les vasoconstricteurs artériels splanchniques pourraient avoir une utilité dans le traitement de l'hydrothorax. Ceci doit être confirmé par des études prospectives évaluant rigoureusement les effets de ces molécules. Dans l'attente d'une transplantation hépatique chez les malades porteurs d'un hydrothorax et d'un SHR de type 1 associé, Arroyo et Colmenero (18) suggèrent l'utilisation de la terlipressine ou de la noradrénaline avec des perfusions d'albumine.

Ponction pleurale thérapeutique

C'est la méthode la plus rapidement efficace quand il existe des symptômes cliniques respiratoires (612,613). Ce traitement s'accompagne d'une amélioration objective des paramètres de la gazométrie artérielle (PaO2) et des EFR (capacité vitale, capacité pulmonaire totale) (615). Le volume de l'épanchement et l'existence d'épanchements cloisonnés peuvent être appréciés par la radiographie pulmonaire, et parfois par l'échographie (613). La présence d'un épanchement pleural cloisonné peut diminuer l'efficacité thérapeutique de la ponction pleurale. Une ponction exploratrice est systématiquement associée notamment à la recherche d'une infection. En cas d'anomalies minimes de la coagulation, aucun argument scientifique n'a été identifié pour décider de l'administration de produits sanguins afin de corriger ces anomalies avant la ponction pleurale. Cependant, par analogie avec l'ascite, il faudra être prudent en cas de thrombopénie inférieure à 50 000/mm^3, d'hématomes spontanés et d'insuffisance rénale. Certains auteurs recommandent d'administrer du plasma frais congelé avant ou après la ponction pleurale, notamment quand l'INR est supérieur à 1,5 (612).

La principale complication de la ponction pleurale est l'apparition d'un pneumothorax (621). Ce risque a été évalué, et était de 4 % (9 % en cas de ponction pleurale thérapeutique et 2 % en cas de ponction évacuatrice ; $p < 0,05$). D'autres complications plus rares ont été décrites : empyème, hémoptysie, embolie gazeuse, malaise vagal, emphysème sous-cutanée, plaie hépatique ou splénique (613). Il existe également un risque d'œdème pulmonaire unilatéral de réexpansion lors de la première ponction pleurale thérapeutique, ceci conduisant à limiter le volume de soustraction de cette première ponction à 2 litres (613). D'autres traitements (TIPS, pleurodèse chimique) de l'hydrothorax doivent être discutés en cas de ponctions pleurales thérapeutiques itératives.

Runyon *et al.* (638), dans une étude de cas ancienne, ont rapporté deux observations de malades cirrhotiques ayant une ascite ancienne et un hydrothorax droit massif qui avait été traité par la mise en place d'un drain thoracique. Ces deux malades sont décédés par pertes importantes d'électrolytes et de protides. D'autres observations similaires ont été rapportées (612,623,639) ; la pose d'un drain thoracique n'est donc pas recommandée.

Contrairement à la ponction d'ascite (38), la question de la compensation (expansion volémique) et du choix du soluté après ponction pleurale thérapeutique reste débattue, et aucune étude clinique n'a été retrouvée dans la littérature sur ce sujet. Par analogie, une expansion volémique par albumine humaine à la posologie de 8 g/l d'épanchement pleural, retiré chez les patients cirrhotiques de score CP C, est pratiquée (11). Une ponction d'ascite première, notamment en cas de volume abondant, permettrait d'améliorer les symptômes et de rendre la ponction pleurale plus facile (612).

Pleurodèse chimique

Bien tolérée, la pleurodèse chimique pourrait être proposée en première intention chez les patients cirrhotiques ayant une insuffisance hépatocellulaire sévère, mais elle est inconstamment efficace avec un taux d'échec de près de 50 % dans l'étude de Milanez de Campos *et al.* (640). Ces échecs seraient secondaires d'une part, à une dilution du produit sclérosant dans un volume élevé, et d'autre part à l'arrivée permanente d'ascite dans la cavité pleurale empêchant ainsi le contact des 2 feuillets pleuraux (612,613).

Pour pallier ces échecs, il a été proposé d'associer à la pleurodèse chimique une ventilation spontanée continue en pression positive afin de diminuer ou d'inverser le gradient de pression péritonéopleural pour maintenir l'espace pleural le plus sec possible (641). L'équipe française à l'origine de cette méthode, l'a réalisée chez 7 malades (pleurodèse chimique à la tétracycline en association avec des périodes de ventilation spontanée continue en pression positive d'au moins 3 heures 4 fois par jour). Une amélioration clinique était notée chez 6 malades sur 7 avec un traitement de 2 à 4 jours. Trois malades étaient vivants avec un recul de 20, 27 et 40 mois. Cependant, il n'a pas été trouvé de publication rapportant des travaux complémentaires sur cette technique lourde depuis la publication *princeps* (641).

Trois études plus récentes (642-644) ont évalué de manière prospective l'intérêt de la pleurodèse chimique dans le traitement de l'hydrothorax notamment réfractaire.

- La première étude française (642) a inclus 21 malades cirrhotiques ayant un hydrothorax réfractaire (7 malades Child-Pugh B et 14 malades Child-Pugh C). Le premier groupe regroupait 13 malades traités par pleurodèse chimique avec aérosolisation de talc sous vidéothoracoscopie. Le deuxième groupe comprenait 8 malades traités par pleurodèse chimique avec instillation de talc par le drain thoracique en raison d'une contre-indication à l'anesthésie générale. Ce traitement a été très efficace dans 77 % des cas dans le groupe 1 avec disparition complète de l'hydrothorax (10 malades), un malade a eu une pleurodèse complémentaire, et 2 ont récidivé et sont décédés de leur hépatopathie. Dans le deuxième groupe, 3 malades sont décédés d'un sepsis secondaire à un empyème, les 5 autres ont eu une récidive de leur hydrothorax qui a été traité 3 fois par une deuxième procédure et une fois par la pose d'un TIPS.
- La deuxième étude américaine portait sur 15 malades cirrhotiques (9 Child-Pugh C et 6 Child-Pugh B) traités par pleurodèse chimique avec aérosolisation de talc sous vidéothoracoscopie (643). L'hydrothorax était réfractaire chez 12 malades. Le traitement a été efficace avec une amélioration clinique précoce dans les 30 jours chez 11 malades sur 15 (73 %) sans recours à des ponctions pleurales thérapeutiques. Parmi ces 11 répondeurs, 8 n'ont pas eu de récidives avec un suivi de 5,5 mois, et 3 de ces 8 malades ont eu une transplantation hépatique à 1, 2 et 3 mois après le traitement. Les 3 malades qui avaient récidivé ont eu une deuxième procédure identique avec succès.
- La troisième étude portait sur 41 patients atteints d'hydrothorax réfractaire (14 CP B et 25 CP C et 2 transplantés) traités par pleurodèse chimique avec aérosolisation de talc sous vidéothoracoscopie (644). Cette procédure était efficace dans 80 % des cas, mais nécessitait d'être répétée (pour 4 patients respectivement à 45, 61, 62 et 102 jours).

En conclusion, la pleurodèse chimique sous vidéothoracoscopie est une thérapeutique qui pourrait être parfois utilisée pour des malades sélectionnés dans le but de restreindre le recours à des ponctions pleurales thérapeutiques itératives. Ce type de traitement ne modifie pas l'histoire naturelle de l'hypertension portale, et ne semble pas efficace lorsqu'il y a une ascite de grand volume. La pleurodèse chimique associée à un drainage thoracique doit probablement être abandonnée en raison de sa mortalité importante. Dans l'optique éventuelle d'une transplantation hépatique, ce traitement n'a probablement pas sa place. Il est nécessaire de réaliser des études complémentaires incluant un plus grand nombre de malades et un suivi thérapeutique plus long pour pouvoir conclure à l'intérêt de la pleurodèse chimique dans le traitement de l'hydrothorax

Traitement des brèches diaphragmatiques

La réparation des brèches diaphragmatiques est un traitement la plupart du temps associé à une pleurodèse chimique. Son évaluation est donc difficile, d'autant qu'il n'existe pas d'études randomisées de bon niveau de preuve dans la littérature (612).

L'amélioration de la technique notamment depuis le développement de la vidéothoracoscopie a permis de diminuer les complications opératoires de cette chirurgie chez ces malades à haut risque. Trente et une procédures chez 26 malades ont été rapportées dans la littérature à partir de 2 séries (640,645) et d'études de cas cliniques (646,647).

Dans la première série (18 malades et 21 traitements), une pleurodèse chimique au talc avait été faite 16 fois, et associée dans 5 cas (24 %) à une réparation des brèches diaphragmatiques (640). Ce traitement a été efficace dans 47,6 % des cas, avec une récidive dans 4 cas (19,1 %) traitée avec succès dans un seul cas. Le traitement des brèches diaphragmatiques permettait d'augmenter le taux de réponse à 60 %. Dans ce travail hétérogène, 13 patients avaient eu une vidéothoracoscopie assistée, associée à une suture dans 5 cas, et 5 malades une thoracotomie conventionnelle. Dans cette étude, la mortalité à 3 mois était de 38,9 % et la morbidité de 57,1 %. Plusieurs biais gênent l'interprétation des résultats de cette étude : l'hétérogénéité des procédures, l'absence de renseignements concernant la gravité de l'hépatopathie. La thoracoscopie vidéo-assistée permettait probablement d'améliorer la détection des brèches diaphragmatiques.

La deuxième série française plus homogène (645) a montré une efficacité de 75 % (6 malades sur 8) de la thoracoscopie vidéo-assistée avec réparation des brèches diaphragmatiques associée à une pleurodèse chimique. Les 2 malades qui n'ont pas eu de réparation des brèches diaphragmatiques sont décédés 2 mois après le traitement.

Dans l'étude de Huang *et al.* (648), la réparation des brèches diaphragmatiques réalisée chez 10 patients atteints d'hydrothorax réfractaire, a permis d'améliorer la fonction respiratoire sur un suivi moyen de 7,7 mois, chez 7 patients, sans récidive.

En conclusion, la pleurodèse chimique sous vidéothoracoscopie avec réparation des brèches diaphragmatiques pourrait être proposée pour traiter l'hydrothorax récidivant chez certains patients lorsque les brèches diaphragmatiques peuvent être mises en évidence. Ces traitements ont une morbidité et une mortalité importante, ne modifient pas l'histoire naturelle de l'hypertension portale, et sont probablement inefficaces en cas d'ascite abondante. Pour certains (613), l'éventualité d'une transplantation hépatique est une contre-indication de ces techniques en raison des risques inhérents au drainage thoracique. Des travaux complémentaires prospectifs ayant notamment des effectifs plus importants et précisant la gravité de l'hépatopathie chronique sont nécessaires pour déterminer la place de la thoracoscopie vidéo-assistée avec pleurodèse chimique et réparation des brèches diaphragmatiques dans le traitement de l'hydrothorax récidivant.

Dérivations péritonéo-jugulaires et pleuro-péritonéales

Par analogie avec l'utilisation de la dérivation péritonéo-jugulaire dans le traitement spécifique de l'ascite réfractaire (valve de Le Veen ou de Denver), ce traitement a été proposé dans la prise en charge thérapeutique de l'hydrothorax, mais s'est avéré inefficace s'il n'était pas associé à une pleurodèse chimique (613), ceci en raison d'un gradient de pression supérieur entre l'abdomen rempli d'ascite et une veine centrale pour permettre l'ouverture de la valve du shunt de Le Veen. Il n'est donc pas logique de le proposer dans le traitement de l'hydrothorax en l'absence d'ascite, du fait du gradient de pression négatif entre la cavité péritonéale et la cavité pleurale (613).

Leveen *et al.* (649) ont utilisé une dérivation péritonéo-jugulaire associée à une pleurodèse chimique (talc ou talc et moutarde nitrée) pour traiter un hydrothorax associé à une ascite chez 22 patients cirrhotiques, et ont évalué cette technique par la réalisation d'une scintigraphie aux sulfocolloïdes marqués au technétium 99 avant et après le traitement. Une disparition de l'ascite et de l'hydrothorax était complète dans 64 % (14 malades), partielle chez 4 malades avec nécessité de recourir à une deuxième pleurodèse chimique et inefficace chez les 4 autres malades. Dans cette étude, la durée du suivi n'était pas

précisée. Cette méthode thérapeutique peut être responsable de complications thrombotiques et infectieuses (18).
Dans l'étude de Xiol *et al.* (630), les 3 malades sur 8 qui sont décédés d'un empyème spontané bactérien pleural avaient une dérivation péritonéo-jugulaire. D'autre part, il existe un risque de péritonite encapsulante qui pourrait compromettre le recours à une éventuelle transplantation hépatique si cette indication était posée (613).

La dérivation pleuro-péritonéale est une technique plus récente pour laquelle il n'a pas été trouvé d'études prospectives. Ce traitement a été utilisé chez 2 malades (cas cliniques) ayant un hydrothorax réfractaire pour lesquels l'indication de transplantation hépatique avait été écartée (650,651). Dans un cas, ce traitement était associé à une valve de Le Veen et à une ventilation en pression positive. Il n' y a pas eu de récidive de l'hydrothorax dans ces 2 observations avec un recul de 6 mois (650) et d'un an (651).

Ces deux techniques n'ont qu'une place minime dans le traitement de l'hydrothorax, et sont probablement à réserver aux malades qui ont une ascite et un hydrothorax réfractaire, quand la mise en place d'un TIPS ou l'indication d'une transplantation hépatique n'ont pas été retenues.

Shunt intrahépatique portosystémique par voie transjugulaire (TIPS)
Selon les recommandations américaines (AASLD) de 2005 concernant le TIPS (59) abordant plus particulièrement la place du TIPS dans le traitement de l'hypertension portale, la pose d'un TIPS est efficace dans le contrôle d'un hydrothorax hépatique, mais il doit être utilisé uniquement chez les patients dont l'effusion ne peut être contrôlée par diurétiques ou restriction sodée (grade II-3).

Le TIPS est une technique non chirurgicale qui consiste à créer sous radioscopie une communication entre une veine sus-hépatique et une branche de la veine porte à travers le foie par la mise en place d'une prothèse métallique expansive. Son utilisation dans le traitement des complications de l'hypertension portale s'est de plus en plus développée en raison des améliorations technologiques. Ce traitement a fait l'objet de nombreuses évaluations rapportées dans plusieurs articles de la littérature.
D'un point de physiopathologique, le TIPS a la même action qu'une anastomose portocave, et diminue la pression portale, modifiant ainsi les anomalies vasculaires qui conduisent à la formation de l'ascite et de l'hydrothorax (18). Il entraîne donc une diminution de la vasodilatation artérielle splanchnique, et améliore le remplissage vasculaire artériel. Ceci supprime la mise en jeu des systèmes vasoconstricteurs endogènes, ce qui permet d'améliorer la perfusion rénale, la filtration glomérulaire et la réponse aux diurétiques (18). D'autre part, la mise en place d'un TIPS est responsable d'une augmentation du débit cardiaque, de la pression auriculaire droite et des résistances artérielles pulmonaires avec, comme conséquence secondaire, une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et une diminution des résistances vasculaires pulmonaires. Son utilisation est contre-indiquée quand il existe une hypertension artérielle pulmonaire (15).
Plusieurs complications liées à la pose d'un TIPS ont été rapportées dans la littérature (652,653). Les principales complications immédiates sont : la perforation de la capsule de Glisson (33 %), l'hémolyse (10 – 15 %), l'infection (2 – 10 %), l'hémobilie (< 5 %), les hémorragies intra-péritonéales (1 – 2 %). Les complications tardives sont représentées par la thrombose et l'occlusion survenant respectivement avec une prévalence de 10 à 15 % et de 18 à 78 % (15,652,653). Ce risque de complications tardives pourrait être diminué par la mise en place de prothèses couvertes en polytétrafluoroéthylène (654). La complication clinique la plus handicapante est l'apparition d'une encéphalopathie hépatique qui survient dans environ un tiers des cas après la pose d'un TIPS. Son incidence augmente lorsque l'encéphalopathie préexiste à la pose du TIPS et chez les malades de plus de 60 ans (15). Le caractère très invalidant de l'encéphalopathie hépatique peut rendre nécessaire son occlusion (5 % des cas environ) (652). La fonction hépatocellulaire peut également se

détériorer après la mise en place du TIPS. La mortalité à un an après la pose d'un TIPS dans l'indication de l'ascite réfractaire varie entre 24 et 54 % (652).
Dans le traitement de l'ascite réfractaire, le TIPS a pratiquement remplacé la dérivation portocave chirurgicale du fait des nombreux avantages qu'il procure par rapport à la chirurgie (cf chapitre « Comment traiter une ascite réfractaire ? »). En effet, sa pose ne nécessite pas de laparotomie et pas obligatoirement une anesthésie générale. Il peut être placé même en cas de cirrhose compliquée (Child-Pugh C), et ne contre-indique pas le recours à une éventuelle transplantation hépatique (15).

Le TIPS a été bien évalué dans le traitement de l'hydrothorax réfractaire (612,613), même si aucune étude contrôlée n'a été trouvée dans la littérature comme pour les autres thérapeutiques. Cette technique est considérée par certains comme une procédure de première ligne du traitement de l'hydrothorax réfractaire (652,653). Les premiers résultats intéressants ont été rapportés sous forme de cas cliniques (655,656). Le TIPS était efficace dans le traitement de l'hydrothorax isolé (656,657) ou quand il était associé à une ascite (658-660) avec un recul allant de 3 à 18 mois. Un biais de publication existe, car les cas cliniques rapportant les échecs du TIPS ne sont pas publiés.
Dans la première étude de Strauss *et al.* (655), 5 malades cirrhotiques de classe Child-Pugh C avec hydrothorax réfractaire ont été traités par la mise en place d'un TIPS. Ce traitement a été efficace chez 2 malades, et a été un échec chez les 3 autres avec une récidive de l'hydrothorax par occlusion du TIPS. Le gradient d'hypertension portale avait diminué chez tous les malades passant de 18,8 ± 4,8 à 6,2 ± 5,1 mmHg. Le traitement de l'occlusion du TIPS (angioplastie ou urokinase) associé à la mise en place d'une deuxième prothèse chez 2 malades a permis une amélioration clinique chez 2 malades supplémentaires. Au total, 4 cirrhotiques sur 5 n'avaient plus besoin de thoracocentèses évacuatrices. Deux malades sont décédés des complications de leur hépatopathie 14 et 44 semaines après la pose du TIPS. La durée du suivi était de 41,6 semaines (14 – 75 semaines).
Núñez *et al.* (661) ont traité 5 malades avec hydrothorax réfractaire par la pose d'un TIPS. Un malade est mort à J 17 sans réponse clinique, un autre a été transplanté à J 20. Le TIPS a été efficace chez les 3 malades restants avec une disparition de l'hydrothorax.
Une étude française de Péron *et al.* (662) rapporte les résultats du traitement d'un hydrothorax réfractaire associé à une ascite par la mise en place d'un TIPS chez 4 malades cirrhotiques (1 CP B et 3 CP C). Le TIPS a permis une diminution significative de l'hypertension portale chez tous les malades (de 16,6 ± 1,6 à 2,3 ± 2,5 mmHg). L'hydrothorax a régressé chez 3 malades. Deux malades étaient décédés sans hydrothorax 1 et 2 mois après la pose du TIPS, un malade était vivant 34 mois après la pose du shunt, et le dernier avait été transplanté 26 jours après la procédure.
Il a été identifié 4 études de cohorte s'intéressant au TIPS dans le traitement de l'hydrothorax réfractaire publiées entre 1997 et 2002 (663-666), dont les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 26. Efficacité de la pose d'un TIPS sur l'évolution de l'hydrothorax à partir de 4 études

Études	Nombre de malades	Child-Pugh A-B/C (%)	Suivi	Contrôle de l'hydrothorax (%)	Nombre de décès précoces (%)	Nombre de THO (%)
Jeffries *et al.*, 1998 (663)	12	6/6 (50/50)	7-926 jours	41,6 % (5)	25 % (3)	41,6 % (5)
Spencer *et al.*, 2002 (666)	21	7/14 (33/67)	7,2 mois (1-1 641 jours)	62 % (12)	28,5 % (6)	9,5 % (2)
Gordon *et al.*, 1997 (664)	24	5/19 (21/79)	7,2 mois (0,25 – 49)	58 % (14)	21 % (5)	16,6 % (4)
Siegerstetter *et al.*, 2001 (665)	40	24/16 (60/40)	16 ± 14mois (1 jour – 54 mois)	71 % (28)	5 % (2)	8 % (3) (15 en attente)

Dans les étude de Jeffries *et al.* (663) et Spencer *et al.* (666), le nombre de malades ayant eu un drainage thoracique n'est pas précisé. Dans l'étude de Gordon *et al.* (664), ce pourcentage était de 20,8 %, et dans celle de Siegerstetter *et al.* (665), de 37,5 %. Dans ces 4 études, le contrôle total de l'hydrothorax, c'est-à-dire l'arrêt des paracentèses évacuatrices variait entre 41,6 % et 71 %. Le contrôle partiel de l'hydrothorax, c'est-à-dire une diminution de la fréquence des paracentèses évacuatrices, était obtenu dans 16,6 % (663), 11 % (666), 20,8 % (664) et 11 % des cas (665). La perméabilité du TIPS à 6 mois était de 49 % (666) et de 35 % (665) à un an. Dans ces 4 travaux, tous les malades qui ne répondaient pas après la pose d'un TIPS sont décédés dans les 6 mois. La mortalité précoce à 30 jours était de 25 % (664) et de 28,5 % (665). Elle était de 20,8 % à 45 jours (663). La survie actuarielle à un an était de 42 % dans l'étude de Jeffries *et al.* (663), 48 % dans l'étude de Spencer *et al.* (666) et de 64 % dans celle de Siegerstetter *et al.* (665). L'apparition d'une encéphalopathie ou son aggravation était une complication fréquente variant de 33 % (663) à 50 % (665). Une amélioration du score de Child-Pugh était notée chez 58,3 % des malades survivant plus de 30 jours dans l'étude de Gordon *et al.* (664). Chez 17 malades suivis plus d'un an et qui avaient répondu efficacement après la pose du TIPS (665), l'excrétion urinaire du sodium, l'albuminémie et le score de Child-Pugh se sont améliorés.
En conclusion, le TIPS est une procédure thérapeutique qui a une place de choix dans le traitement de l'hydrothorax réfractaire, en particulier lorsque l'insuffisance hépatocellulaire est modérée. Les résultats du TIPS dans cette indication seraient plus intéressants chez les malades âgés de moins de 60 ans (663) ou de moins de 65 ans (665) et Child-Pugh B (665). En l'absence de réponse thérapeutique, l'insuffisance hépatocellulaire peut se dégrader rapidement et conduire au décès précoce des malades (663,664). La décision de mettre en place un TIPS pour traiter un hydrothorax réfractaire devra donc toujours s'envisager lors d'une concertation pluridisciplinaire avec une équipe de transplantation hépatique (613).

► Quelle stratégie thérapeutique ?

La revue de la littérature de Cárdenas et Arroyo (625) propose en premier lieu de discuter de la possibilité d'une transplantation et parallèlement d'avoir recours en première intention aux diurétiques (furosémide 40 mg/jour et spironolactone 100 mg/jour) associés à une restriction sodée. En cas de non-réponse, des thoracocentèses (si l'effusion pleurale est supérieure à 2 litres) peuvent être réalisées, mais si celles-ci restent sans effet, la pose d'un TIPS est à envisager.

En conclusion, la survenue d'un hydrothorax hépatique est une complication grave dans l'histoire naturelle d'une cirrhose, en particulier lorsqu'il devient réfractaire. Le caractère réfractaire de l'hydrothorax ne répond pas à l'heure actuelle à des critères bien définis, et mérite donc d'être précisé par des travaux complémentaires incluant plus de malades. De plus, la classification de Child-Pugh est inadaptée pour l'appréciation de la gravité de l'hépatopathie en l'absence d'ascite associée à l'hydrothorax hépatique. Cette complication doit faire discuter d'une transplantation hépatique avec une équipe spécialisée. Les différents traitements qui ont été décrits ultérieurement ne doivent se concevoir qu'avec cette équipe, et ne sont donc que des traitements palliatifs et d'attente. En effet, la transplantation hépatique est le seul traitement définitivement efficace de l'hydrothorax réfractaire, car elle permet de traiter à la fois l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale.
Chez le malade cirrhotique qui présente un épanchement pleural récidivant, il est impératif de porter un diagnostic clinique précis afin d'adapter la conduite à tenir optimale. Le diagnostic d'hydrothorax hépatique est souvent aisé, et est orienté par l'examen clinique, la radiographie pulmonaire et l'analyse biochimique du liquide pleural. Parfois, le diagnostic d'hydrothorax hépatique peut être confirmé par la réalisation d'une scintigraphie au technétium 99c. En cas de doute diagnostique, d'autres examens complémentaires doivent être discutés, et en particulier un scanner thoracique, des gaz du sang, des épreuves fonctionnelles respiratoires et une échographie cardiaque transthoracique. S'il existe une hypoxémie sévère, il faudra rechercher un syndrome hépato-pulmonaire. En cas de dyspnée

persistante après ponction pleurale thérapeutique, le diagnostic d'hypertension portopulmonaire devra être évoqué.
Quand le diagnostic d'hydrothorax est posé, un bilan préthérapeutique est indispensable. L'échographie Doppler hépatique permet d'apprécier la structure et la taille du foie ainsi que le système vasculaire hépatique. L'échographie cardiaque permet d'éliminer une hypertension artérielle pulmonaire qui est une contre-indication à la pose d'un TIPS. Quand une ascite est associée, une ponction d'ascite doit être faite.
Dans tous les cas, un traitement médical associant restriction sodée et diurétiques devra être proposé. En cas de besoin, des ponctions pleurales évacuatrices pourront être réalisées plus ou moins associées à un remplissage vasculaire pour certains auteurs. S'il existe un marquage précoce après scintigraphie isotopique péritonéale au technétium 99c, la vidéothoracoscopie assistée peut être discutée pour mettre en évidence une brèche diaphragmatique et la traiter dans le même temps (suture ± pleurodèse au talc). Pour Lazaridis *et al.* (613), cette procédure ne doit pas être faite si l'option thérapeutique d'une transplantation hépatique est envisagée. La pleurodèse chimique avec ventilation en pression positive pourrait être un traitement alternatif à proposer, mais il n'y a pas assez de données précises dans la littérature pour pouvoir conclure.
Si l'indication de transplantation hépatique n'est pas retenue par l'équipe pluridisciplinaire, une dérivation pleuro-péritonéale peut être proposée chez certains malades. Un TIPS peut se discuter, et sera efficace dans environ 70 % des cas. Cependant, sa place exacte dans cette indication reste à définir et à évaluer précisément. Une morbidité et une mortalité importante ont été observées après la mise en place d'un TIPS dans certaines conditions (âge supérieur à 60 ou 70 ans, hypertension artérielle pulmonaire, encéphalopathie hépatique préexistante, fraction d'éjection inférieure à 55 %, score de Child-Pugh supérieur à 12) qui constituent des contre-indications à sa pose.
Des travaux complémentaires contrôlés avec un nombre plus important de malades sont nécessaires pour évaluer avec précision la place de ces différents traitements, et notamment celle de la réparation des brèches sous vidéothoracoscopie assistée, associée à une pleurodèse chimique, et celle du TIPS. L'utilisation de molécules vasoconstrictrices artérielles splanchniques nécessite également la réalisation d'études contrôlées.

9.1.2 Recommandations de la HAS sur le diagnostic et la prise en charge de l'hydrothorax hépatique (2007)

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 pleuro-pulmonaire 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 recommandé (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 récidive de l'hydrothorax constitue une menace vitale à court terme. La réalisation de ponctions pleurales itératives est déconseillée (risque de pneumothorax, d'hémothorax, 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.

9.1.3 Syndrome hépatopulmonaire (SHP)

Les données citées dans ce chapitre sont issues de la revue systématique de la littérature fournie par un texte du groupe bibliographique (667) et un texte du groupe d'experts (668) de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7). Elles ont été actualisées le cas échéant par les données publiées depuis 2004, notamment par les données des revues de la littérature de Palma et Fallon (669) et de Herve *et al.* (670).

► Définition

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le SHP est défini par l'association d'une maladie

chronique du foie, d'une hypoxémie (PaO_2 < 70 mmHg en air ambiant), d'une élévation du gradient alvéolo-artériel d'O_2 au dessus de 20 mmHg et d'une vasodilatation pulmonaire.

Ce syndrome (anciennement dénommé « shunt intrapulmonaire ou dilatations vasculaires intrapulmonaires ») reste toutefois difficile à définir avec précision, car l'hypoxémie peut varier d'une étude à l'autre, notamment quant à (671) :

- ses conditions de mesure (décubitus ou en position debout) ;
- son expression (PaO_2 ou différence alvéolo-artérielle en O_2 ($D(A\text{-}a)O_2$) ;
- son intensité (PaO_2 < 80, 70 ou 60 mmHg ; $D(A\text{-}a)O_2$ > 15 ou 20 mmHg ou supérieure à la valeur normale corrigée par rapport à l'âge).

Les échanges gazeux pulmonaires anormaux se caractérisent par une désoxygénation artérielle. La *European Respiratory Society (ERS)* (672) a proposé la gradation de la sévérité suivante, basée sur la détermination de la PaO_2 :

- moyenne (PaO_2 > 80 mmHg) ;
- modérée (60 ≤ PaO_2 < 80 mmHg) ;
- sévère (50 ≤ PaO_2 < 60 mmHg) ;
- très sévère (PaO_2 < 50 mmHg).

Classiquement, l'augmentation de la $D(A\text{-}a)O_2$ en air ambiant corrigée selon l'âge, avec ou sans hypoxémie, est retenue et quelle que soit la position de la mesure. Cependant, des dilatations vasculaires intrapulmonaires (DVIP) peuvent s'accompagner d'une gazométrie artérielle strictement normale (SHP dite « frustre » pour certains auteurs) (673), et il n'est pas certain qu'apparaissent des anomalies des échanges gazeux au cours de l'évolution de ces syndromes hépatopulmonaires dit « frustres ». D'autre part, la relation entre les DVIP et les anomalies des échanges gazeux n'est pas synonyme de SHP, et plusieurs autres étiologies peuvent en être responsables. L'existence d'une autre pathologie cardio-pulmonaire n'est pas non plus un critère qui exclut de façon formelle le diagnostic dans la mesure où un SHP peut s'y associer et entraîner significativement des anomalies des échanges gazeux, comme cela a été rapporté dans différentes études (674-676).
Les moyens de mettre en évidence les DVIP sont également variables d'une étude à l'autre : échocardiographie de contraste par voie transthoracique ou échographie cardiaque transœsophagienne (677,678) ou scintigraphie pulmonaire de perfusion aux microagrégats d'albumine marqués au technécium 99 avec comptage systémique (679).
Les examens complémentaires à la recherche d'une autre étiologie cardiovasculaire ou pulmonaire sont rarement précisés dans les études sur le SHP.

► Physiopathologie

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), les manifestations sont essentiellement représentées par une dyspnée d'effort et/ou de repos. Lorsque l'hypoxémie est sévère, il peut exister une cyanose. La radiographie du thorax est normale. La mesure des gaz du sang met en évidence une hypoxémie, souvent associée à une hypocapnie. L'hypoxémie est majorée par l'orthostatisme (orthodéoxie). Il est important de noter que le SHP est une complication de l'hypertension portale et que dans certains cas, il peut se développer chez des malades ayant une hypertension portale non cirrhotique.

La physiopathologie exacte du SHP n'est pas connue, mais il semble que l'hypertension portale soit l'un des éléments déterminants. L'augmentation de la production pulmonaire de monoxyde d'azote (NO) pourrait avoir un rôle fondamental. Différents mécanismes physiopathologiques pourraient expliquer l'installation d'un SHP comme des troubles de la diffusion-perfusion, une hétérogénéité des rapports ventilation-perfusion et plus rarement des shunts anatomiques.
L'examen histologique (grâce notamment aux séries autopsiques) permet de mettre en évidence des dilatations vasculaires diffuses des capillaires et des artérioles précapillaires intrapulmonaires de 15 à 500 µm de diamètre, plus rarement des communications artério-veineuses pulmonaires et des angiomes stellaires pleuraux. Ces anomalies anatomiques prédominent aux bases pulmonaires et dans les zones sous-pleurales, et ont pu être

visualisées par tomodensitométrie thoracique et angiographie pulmonaire (SHP de type 1). La mise en évidence de malformations artérioveineuses réalisant d'authentiques shunts anatomiques et définissant le SHP de type 2 est plus difficile à documenter aussi bien anatomiquement que radiologiquement.
La présence de ces anomalies anatomiques est associée à une augmentation du débit cardiaque, une diminution des résistances vasculaires pulmonaires et une altération de la vasoconstriction hypoxique, significativement plus importantes que celles observées en cas d'hépatopathie chronique sans SHP (680).
La conséquence sur les échanges gazeux est une hypoxémie de repos plus ou moins sévère. En raison de l'hyperventilation alvéolaire qui est constamment associée, l'hypoxémie peut être absente en décubitus et au repos, et ne se révéler que lors du passage en position debout (orthodéoxie) ou lors d'un effort. L'hypoxémie est liée à une inadéquation des rapports ventilation-perfusion avec des territoires à ventilation conservée, mais à perfusion augmentée. La présence d'un compartiment de shunt pur associé à des troubles de la diffusion a également été démontré dans plusieurs études ayant utilisé la méthode des gaz inertes (681-683). D'autre part, un mécanisme d'anomalie de diffusion-perfusion a été postulé par Rodriguez-Roisin *et al.* (684) et Thorens et Junod (685) en raison d'une amélioration de l'hypoxémie sous oxygène pur plus importante que celle attendue en cas de shunt anatomique.
Dans le SHP, l'implication de médiateurs solubles présents anormalement dans le flux veineux cave inférieur, régulant l'angiogénèse et la réactivité vasculaire pulmonaire a été suggérée (668). Ces médiateurs proviendraient du foie pathologique par le flux sus-hépatique ou de l'intestin par le flux portal non filtré par le foie, en raison des dérivations portocaves. Le NO est probablement le médiateur le plus impliqué dans la physiopathologie du SHP. La surproduction de NO pourrait être secondaire à l'activation soit des cellules endothéliales lésées par les forces de cisaillement liées à l'hyperdébit vasculaire pulmonaire, soit des macrophages intravasculaires stimulés par l'endotoxinémie. Le SHP est caractérisé par une augmentation du NO exhalé qui peut se corriger après transplantation hépatique parallèlement à la correction du SHP, comme cela a été rapporté dans les études de Krowka (686) et de Rolla *et al.* (687). D'autre part, il a été montré que la sévérité du SHP pouvait diminuer après inhalation d'un inhibiteur de la synthèse de NO (688), également après la perfusion de bleu de méthylène (inhibiteur de l'effet vasorelaxant de la guanylate cyclable, enzyme activée par le NO) (689) ou après l'administration d'une antibiothérapie (690).
Il a été suggéré également que l'augmentation de la production d'endothéline 1 par le foie pathologique pouvait favoriser l'apparition des DVIP en stimulant la production endothéliale de NO pulmonaire (691). Si cette hypothèse physiopathologique se confirmait, cela pourrait ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le traitement du SHP, notamment en utilisant des inhibiteurs pharmacologiques spécifiques des récepteurs de l'endothéline 1.

► Épidémiologie

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le SHP est observé chez 5 % des patients cirrhotiques environ. Son incidence pourrait être un peu plus élevée chez les patients cirrhotiques graves, en attente de transplantation.
La fréquence du SHP est variable en fonction de l'hépatopathie sous-jacente, de la population de malades étudiés (malades consécutifs ou recrutés lors de leur bilan de prétransplantation) et surtout des critères choisis pour définir les anomalies des échanges gazeux et du test utilisé pour mettre en évidence les DVIP.
Ce syndrome est observé plus fréquemment chez les malades atteints d'hépatopathie chronique cirrhogène avec hypertension portale quelle qu'en soit l'étiologie, mais plus rarement en cas d'hypertension portale non cirrhotique et exceptionnellement en cas d'hépatite fulminante ou d'hépatite virale aiguë (667).
Le SHP aurait une fréquence particulière chez les enfants en cas d'atrésie des voies biliaires associée à un syndrome de polysplénie (667).

Plusieurs études ont montré des discordances sur l'augmentation de la fréquence du SHP en fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire appréciée par le score de Child-Pugh ou les anomalies des tests biologiques hépatiques (667).
La fréquence du SHP, lorsqu'il est défini par une PaO_2 inférieure à 70 mmHg et une échographie cardiaque transthoracique de contraste positive, varie de 5 à 17,5 % dans 5 études regroupant des malades en bilan prétransplantation (692). La fréquence varie également en fonction de la méthode diagnostique, de 8 à 13 % respectivement quand on utilise une échographie cardiaque de contraste par voie transthoracique ou une échocardiographie transœsophagienne (692). Enfin, la fréquence du SHP est différente en fonction des paramètres gazométriques utilisés : elle est respectivement de 12, 15 et 19 % pour des PaO_2 inférieures à 60, 70 et 80 mmHg, et de 32 % quand la $D(A\text{-}a)O_2$ est supérieure à 15 mmHg (692).
Par ailleurs, le SHP serait plus fréquent (668) :

- chez l'enfant ;
- dans les maladies biliaires et dans les hépatopathies chroniques par rapport aux hypertensions portales isolées ;
- en cas de cirrhose de score Child-Pugh C et chez les malades en bilan prétransplantation hépatique.

En conclusion, le SHP doit être évoqué en présence d'un symptôme respiratoire ou d'une anomalie des échanges gazeux au cours d'une hépatopathie, *a fortiori* quand il s'agit d'une cirrhose avec hypertension portale, quelle que soit sa gravité, mais aussi en cas d'hypertension portale isolée.

► Pronostic

Il n'a pas été trouvé de données dans la littérature précisant l'évolution naturelle du SHP et les facteurs pronostiques conduisant au décès de ces malades. Krowka *et al.*, à partir de ses études et d'une revue de la littérature (671,693,694), rapportent des taux de mortalité de 33 et 41 % à 2,5 ans, de 50 % à 3,4 ans et de 40 % à 4 ans chez des malades non transplantés. Cependant, il n'y a pas d'information sur les raisons pour lesquelles ces malades n'ont pas été transplantés (contre-indication, refus du malade, pénurie de greffons ou sévérité du SHP). D'autre part, le nombre de malades qui ont été transplantés entre 1991 et 2000 en Île de France pour un SHP varie entre 0 et 2,7 % (694), alors que la fréquence du SHP est estimée entre 5 et 18 % chez des malades consultant pour un bilan prétransplantation (694). Cette discordance signifie qu'environ 80 % des malades porteurs d'un SHP en Île de France sont soit non transplantés, soit non dépistés.

En conclusion, le SHP évolue vers l'aggravation malgré une stabilité de l'insuffisance hépatopulmonaire, et pourrait être responsable du décès de 30 % des malades à 2,5 ans. Malgré l'absence de données conséquentes, il est recommandé de mettre en place un registre national des malades ayant un SHP, de définir un bilan initial standardisé en prétransplantation et d'établir des modalités de suivi de ces malades notamment avec un questionnaire de qualité de vie.

► Comment diagnostiquer le syndrome hépatopulmonaire ?

Diagnostic différentiel

La difficulté du clinicien est de porter un diagnostic précis et surtout d'évoquer le diagnostic de SHP lors d'une dyspnée ou d'une hypoxémie chez un malade porteur d'une hépatopathie chronique. La dyspnée est présente à l'interrogatoire chez 70 % des patients cirrhotiques en bilan prétransplantation et des anomalies des échanges gazeux sont présentes dans 14 à 70 % des cas (668).
La dyspnée ou les anomalies des échanges gazeux peuvent être en rapport avec une maladie cardio-vasculaire ou respiratoire :

- secondaires à une hépatopathie chronique associée à une ascite, un hydrothorax, une HTPP ou un SHP ;
- associées à une hépatopathie spécifique (emphysème pulmonaire lié à un déficit en alpha-1 antitrypsine, une dilatation des bronches dans la mucoviscidose ou une pneumopathie infiltrante diffuse de la cirrhose biliaire primitive) ;
- indépendantes de l'hépatopathie chronique.

La distinction entre le SHP et les autres maladies cardio-vasculaires ou respiratoires est indispensable en raison des conséquences que ce syndrome induit sur le pronostic des malades atteints, et en raison de sa prise en charge spécifique qui peut être le motif principal d'une transplantation hépatique le plus souvent bénéfique. À l'inverse, il serait préjudiciable d'attribuer à tort une hypoxémie à un SHP alors qu'elle pourrait être en relation avec une autre pathologie cardio-respiratoire qui ne constitue pas en soi une indication de transplantation hépatique. L'interrogatoire, l'anamnèse, l'examen clinique et les examens complémentaires simples (radiographie pulmonaire, épreuves fonctionnelles respiratoires et échographie cardiaque) permettent d'écarter ces diagnostics différentiels.
Le SHP peut être associé à une pathologie cardio-respiratoire (674,676) et être responsable d'altérations des échanges gazeux à des degrés variables. De manière exceptionnelle, le SHP peut être associé à une HTPP (695), même si habituellement ces deux complications de l'hypertension portale s'excluent mutuellement.

Clinique

Le SHP est habituellement diagnostiqué chez des patients cirrhotiques avec hypertension portale. Cependant, il peut survenir quelle que soit la nature de l'hépatopathie, acquise ou congénitale, aiguë ou chronique, et également en cas d'hypertension portale non cirrhotique comme par exemple dans le syndrome de Budd-Chiari ou en cas d'hyperplasie nodulaire régénérative (668).
Dans la série la plus importante de SHP trouvée dans la littérature (693), la symptomatologie initiale était en rapport avec l'hépatopathie chronique sous-jacente dans 82 % des cas, alors que la dyspnée n'était révélatrice que dans 18 % des cas. La dyspnée est le symptôme pulmonaire le plus fréquent, d'abord d'installation insidieuse à l'effort puis apparaissant au repos. Elle est rapportée dans 78 à 100 % (693,696,697) et évolue en moyenne depuis 1,3 à 4,8 ans avant le diagnostic de SHP (693,696). La dyspnée n'est pas spécifique du SHP, et est décrite par 70 % des malades vus lors d'un bilan prétransplantation (691). En effet, une autre cause cardio-respiratoire à la dyspnée et à l'hypoxémie a été mise en évidence dans 26 à 31 % des cas de SHP documentés (674,676,694).
La platypnée (majoration de la dyspnée lors du passage de la position allongée à la position debout expliquée par la prédominance des lésions vasculaires aux bases pulmonaires) peut orienter vers le diagnostic de SHP, mais est également présente en cas de fibrose pulmonaire ou de cardiopathie cyanogène. Il n'a pas été trouvé dans la littérature de publication évaluant précisément sa fréquence, et sa valeur diagnostique n'ont jamais été précisément évaluées de manière prospective dans la littérature.
La cyanose est rarement présente, et pour certains auteurs, elle est fortement évocatrice du diagnostic (698,699). D'autres symptômes comme l'hippocratisme digital et les angiomes stellaires ont été décrits avec une fréquence respective de 0 à 71,4 % et de 33,3 à 100 % (696,697,699,700). Ces deux symptômes sont plus fréquents, pour certains auteurs, dans la cirrhose avec SHP qu'en l'absence de ce syndrome (692,696,697), mais cette constatation n'est pas retrouvée dans tous les articles (699,700). Dans l'article de Fallon et Abrams (691) qui comparait 15 malades avec SHP à 112 malades sans syndrome hépatopulmonaire, la sensibilité des angiomes stellaires, de l'hippocratisme digital et de la cyanose pour le diagnostic de ce syndrome était respectivement de 73 %, 47 % et 33 %, et la spécificité de 63 %, 98 % et 100 % respectivement.
Aucune relation évidente entre la gravité du SHP et la sévérité de l'hépatopathie chronique évaluée par le score de Child-Pugh ou les anomalies des tests biologiques hépatiques n'a été mise en évidence (676,691,701).

En conclusion, il n'y a pas de signes cliniques pathognomoniques du SHP. Les angiomes stellaires, la cyanose et l'hippocratisme digital peuvent orienter vers ce diagnostic, mais il n'a pas été trouvé dans la littérature d'étude analysant prospectivement la valeur prédictive de ces symptômes, seuls ou en association.

Approche diagnostique

Le diagnostic de SHP repose sur la mise en évidence de DVIP et d'une altération des échanges gazeux. Il est important de porter ce diagnostic sans faire d'examens invasifs ou coûteux par excès. Il y a peu de données sur les méthodes de détection à utiliser et leurs modalités pratiques.

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le diagnostic repose sur la mise en évidence de la vasodilatation pulmonaire et des shunts par 2 examens non invasifs : l'échocardiographie transthoracique avec une épreuve des « microbulles » qui après injection dans une veine périphérique traversent massivement les capillaires pulmonaires dilatés et apparaissent dans les cavités cardiaques gauches en moins de 4 – 5 systoles. La scintigraphie pulmonaire de perfusion avec injection de macroagrégats d'albumine marquée au Tc99 permet de quantifier le shunt, ce qui présente un intérêt particulier lors de l'évaluation en vue d'une transplantation. Dans ce cas, on peut compléter le bilan par une mesure de la PaO_2 sous 100 % d'oxygène. Une PaO_2 inférieure à 150 mmHg doit conduire à rechercher un shunt anatomique.

La mesure systématique de l'oxymétrie de pouls en position couchée et debout chez des malades ayant une hypertension portale pourrait peut-être permettre de dépister le SHP à un stade plus précoce.

Au cours du SHP, l'hypoxémie est liée à des anomalies du rapport ventilation/perfusion elles-mêmes secondaires à une vasodilatation pulmonaire majeure qui conduit à une diminution du temps de transit du sang dans les capillaires pulmonaires et à une altération des échanges gazeux. On ne connaît pas les mécanismes qui conduisent à cette vasodilatation pulmonaire anormale chez certains malades. Des données suggèrent que le SHP sévère est un facteur significatif indépendant de mortalité des cirrhoses. On estime que la mortalité à 3 ans est de l'ordre de 50 %. Ce taux est de 90 % chez les malades dont la PaO_2 est inférieure à 60 mmHg..

<u>(a) Anomalies des échanges gazeux : mesure de la saturation artérielle en oxygène transcutanée (SpO_2)</u>

La mesure de la SpO_2 au doigt à l'aide d'un oxymètre de pouls pour dépister ces malades a été évaluée prospectivement dans une étude (702). La SpO_2 a été comparée à la saturation en O_2 (SaO_2) mesurée par les gaz du sang artériel chez 200 patients candidats à la transplantation hépatique et 94 patients contrôles sans maladie hépatique. La SpO_2 surestimait la SaO_2 chez 98 % des cirrhotiques, avec une discordance supérieure à 4 % chez 44 % d'entre eux. Des résultats identiques étaient trouvés dans le groupe-contrôle. Aucun paramètre clinique, épidémiologique ou biologique n'était prédictif de cette surestimation. Sur les 200 malades, une hypoxémie ($PaO_2 < 70$ mmHg) a été mise en évidence chez 25 malades, et était en rapport avec un SHP dans 15 cas. Quelle que soit la cause, un seuil de SpO_2 inférieur ou égal à 97 % avait une sensibilité de 96 % et une spécificité de 75 % pour déterminer les malades ayant une hypoxémie. Une SpO_2 inférieure ou égale à 94 % permettait de détecter tous les patients qui avaient une PaO_2 inférieure à 60 mmHg. Dans l'étude de Deibert *et al.* (703), la détermination de la SaO_2 en position couchée (89,7 % ± 5,4) ou debout (84,3 % ± 5) était significativement différente chez les patients ayant un SHP (n = 4) comparativement à des patients cirrhotiques sans SHP (n = 245), atteints d'hépatite chronique (n = 69) ou d'hypertension portale (n = 2) (globalement *versus* 96 % ± 2,3 en position couchée et 96 % ± 2,4 debout) ; la SaO_2 corrélait avec le volume du shunt intrapulmonaire (R = -0,94).

En conclusion, la mesure de la SpO_2 pourrait être une technique simple, non invasive et sensible pour le dépistage et la détection d'une hypoxémie chez les malades candidats à la transplantation hépatique. Cette méthode permettrait d'éviter de faire des gaz du sang artériel, examen coûteux et douloureux, notamment quand la SpO_2 est supérieure à 97 %.

(b) Mesure des gaz du sang

Les critères gazométriques permettant de définir le SHP sont très variables dans la littérature. L'augmentation de la $D(A\text{-}a)O_2$ en air ambiant corrigé selon l'âge, avec ou sans hypoxémie associée, et quelle que soit la position de la mesure, est le critère qui a été choisi par la majorité des experts (680,684,691,701,704,705), et notamment dans la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11). La $D(A\text{-}a)O_2$ permet de tenir compte de la $PaCO_2$ qui est souvent basse dans la cirrhose en raison de l'hyperventilation. Schenk *et al.* (692) ont étudié la pertinence clinique de plusieurs seuils de $D(A\text{-}a)O_2$ et de PaO_2 en air ambiant chez 98 cirrhotiques, dont 33 avaient des DVIP à l'échographie cardiaque de contraste par voie transthoracique. Un SHP était mis en évidence chez 15 à 32 % des malades en fonction du seuil fixé. La valeur prédictive positive de la $D(A\text{-}a)O_2$ pour porter le diagnostic de SHP était médiocre, respectivement de 34 %, 37 % et 53 % pour une $D(A\text{-}a)O_2$ supérieure à 15 mmHg, à 20 mmHg et à la valeur seuil pour l'âge. La valeur prédictive positive de la PaO_2 était meilleure, respectivement de 44 %, 93 %, 94 % et 100 % pour une PaO_2 inférieure à 80 mmHg, à 70 mmHg, à la valeur seuil pour l'âge et à 65 mmHg.

Dans le SHP, il existe une hypocapnie, mais ce critère n'est pas déterminant car il est également présent dans la cirrhose sans SHP (696).

L'orthodéoxie (traduction gazométrique de la platypnée) correspond à une diminution de la PaO_2 de plus de 10 % entre la position couchée et la position debout. Cette anomalie n'est pas pathognomonique du SHP, mais est caractéristique et s'observe dans 71,4 à 88 % des cas en air ambiant (667). Cependant, dans une série, ce signe n'a été trouvé que dans 14,3 % des cas (696).

L'épreuve des gaz du sang en 100 % a pour but de distinguer un shunt fonctionnel d'un shunt anatomique, lié aux hétérogénéités de rapport ventilation/perfusion et aux troubles de la diffusion-perfusion. Cette méthode exige une occlusion nasale, et peut être difficile à faire chez les enfants. Les résultats sont très variables dans le SHP, mais un shunt vrai est exceptionnel (667). Selon les études de Krowka *et al.* (676,693) et de Poterucha *et al.* (706), une PaO_2 en 100 % inférieure à 150 mmHg justifie de faire une angiographie pulmonaire pour rechercher des shunts artério-veineux à emboliser.

En conclusion, les gaz du sang artériel en air ambiant restent indispensables pour identifier le SHP. Les anomalies mises en évidence sont très variables mais une hypoxémie inférieure à 65 mmHg suggère le diagnostic de SHP. L'absence d'orthodéoxie et d'une réponse normale en 100 % ne sont pas des éléments qui doivent éliminer ce diagnostic. L'intérêt des mesures positionnelles, debout et couché, et en 100 % reste à prouver.

(c) Mise en évidence des DVIP

- par échographie cardiaque de contraste

Le principe de cet examen est d'injecter dans une veine périphérique, des microbulles d'air obtenues par agitation d'une solution qui peut être du vert d'indocyanine, du sérum physiologique, des gélatines ou du mannitol. Normalement, les bulles opacifient les cavités droites, et sont piégées dans les capillaires pulmonaires (8 à 15 µm) où elles sont résorbées rapidement. Dans les DVIP, les bulles atteignent l'oreillette gauche où elles sont mises en évidence par échographie transthoracique (ETT) ou transœsophagienne (ETO). Cet examen distingue un shunt intrapulmonaire où les bulles vont apparaître dans l'oreillette gauche dans les 4 à 6 cycles cardiaques après avoir quitté le ventricule droit, du shunt intracardiaque où les bulles apparaissent dans l'oreillette gauche avant 3 cycles. Quand il existe des DVIP, on peut localiser le shunt (essentiellement par ETO) en latéralisant la source des bulles au

sommet ou à la base du poumon droit ou gauche. La technique de réalisation (679) doit être standardisée et rigoureuse, et doit comporter au moins 2 à 3 injections successives.
L'ETT de contraste est un test diagnostique plus sensible que la scintigraphie pulmonaire de perfusion pour mettre en évidence les DVIP (679). Cependant, la sensibilité de cet examen dans le diagnostic de SHP n'est pas précisément établie du fait de l'absence de « gold standard ». L'ETT est positive chez 0 à 47 % des malades ayant une cirrhose évoluée (667), mais seulement la moitié des malades ont une hypoxémie associée permettant de remplir les critères diagnostiques de SHP. La positivité de l'ETT n'est pas suffisante pour porter ce diagnostic chez un malade hypoxémique qui a une maladie cardio-respiratoire intrinsèque, puisque les anomalies des échanges gazeux peuvent être secondaires aux DVIP, mais également à l'autre pathologie cardio-respiratoire. Dans ce cas, une scintigraphie pulmonaire de perfusion est indispensable.
L'ETO est un autre examen d'imagerie qui est invasif, et qui peut être risqué en cas de varices œsophagiennes même si les complications sont rares. La qualité des images est améliorée et la sensibilité de l'échographie cardiaque de contraste augmente pour visualiser le passage des microbulles dans les cavités cardiaques gauches (667). Cependant, aucune étude n'a démontré la supériorité de l'ETO par rapport à l'ETT pour détecter les DVIP chez les malades hypoxémiques (667). La spécificité de l'ETO est moins bonne que celle de l'ETT pour le diagnostic de SHP. L'ETO pourrait permettre également d'évaluer semi-quantitativement l'importance du shunt intrapulmonaire (707). Les gélatines ou le mannitol seraient plus sensibles que le sérum physiologique pour la détection des DVIP chez les malades hypoxémiques, mais moins spécifiques (667).

En conclusion, l'échographie transthoracique (ETT) de contraste est l'examen non invasif de référence pour mettre en évidence les DVIP dans le SHP. Cet examen doit être fait en première intention. L' échographie transœsophagienne (ETO) serait plus sensible que l'ETT pour mettre en évidence les DVIP, cependant il n'a pas été trouvé dans la littérature de publication prouvant sa supériorité dans le SHP. L'ETO est à privilégier chez les malades qui ont des anomalies des échanges gazeux, et chez qui l'ETT est de mauvaise qualité ou douteuse.

- par scintigraphie pulmonaire de perfusion (SPP)

Le principe de cet examen consiste à injecter, dans une veine périphérique, des microagrégats d'albumine marquée au Technétium 99 (99mTC-MAA), dont le diamètre est entre 20 et 100 µm. La technique doit être rigoureuse et standardisée (708). En l'absence de pathologie, ces particules sont stoppées dans les capillaires pulmonaires dont la taille est de 8 à 15 µm. En présence de DVIP, les microagrégats d'albumine marquée au 99mTC-MAA passent dans la circulation systémique et peuvent atteindre le cerveau, les reins et le foie où la radioactivité sera alors anormalement captée. Cet examen peut mettre en évidence un shunt droit-gauche sans pour autant distinguer un shunt intrapulmonaire d'un shunt intracardiaque. Elle permet aussi de quantifier le shunt, calculé le plus souvent par la radioactivité cérébrale rapportée à la radioactivité pulmonaire. Ce ratio est pathologique lorsqu'il est supérieur à 6 %.
La SPP est moins sensible que l'ETT de contraste pour mettre en évidence les DVIP, et elle n'est habituellement positive que quand l'hypoxémie est franche (679). La sensibilité a été évaluée à 84 % dans le diagnostic d'un SHP quand celui-ci est défini par une PaO_2 en air ambiant inférieure à 70 mmHg ou une $D(A\text{-}a)O_2$ en air ambiant supérieure à la valeur normale pour l'âge et une ETT de contraste positive (675). Il a été montré que la SPP était toujours positive si la PaO_2 était inférieure à 60 mmHg et négative si la PaO_2 était supérieure à 60 mmHg (675). À l'inverse, chez l'enfant, une étude a montré que cet examen serait très précocement positif avant même l'apparition d'une hypoxémie (709). La fraction du shunt isotopique varie de 0 à 73 % dans le SHP (667), et est étroitement corrélée à la PaO_2 et à la $D(A\text{-}a)O_2$ en air ambiant (667).
La spécificité de cet examen pour le diagnostic de SHP est estimée à 100 % quand il est défini par une PaO_2 en air ambiant inférieure à 70 mmHg ou une $D(A\text{-}a)O_2$ en air ambiant

supérieure à la valeur normale pour l'âge et une ETT de contraste positive (675). La SPP a probablement un intérêt chez les patients cirrhotiques hypoxémiques ayant une maladie cardio-respiratoire intrinsèque et des DVIP à l'ETT de contraste, chacune pouvant contribuer à l'hypoxémie observée. Dans cette situation, une scintigraphie positive peut permettre de relier l'hypoxémie aux DVIP, et donc de confirmer le diagnostic de SHP (675,676).
La SPP a une valeur pronostique dans le SHP en cas d'évolution spontanée (676) ou en cas de transplantation hépatique.
Il n'y a pas de relation constante entre le shunt isotopique et la PaO_2 en 100 % (667) avec une discordance entre le shunt mesuré par SPP et par les gaz du sang artériel en 100 % pouvant atteindre 30 %, la valeur du shunt isotopique étant habituellement plus élevée (710). Chez un malade donné, l'association des gaz du sang artériel en 100 % et de la SPP pourrait donner des informations sur le mécanisme principal de l'hypoxémie : un résultat convergent entre ces deux méthodes évoquerait la prédominance de larges dilatations vasculaires, alors qu'une divergence entre les résultats de ces deux examens serait en faveur de la prépondérance de petites dilatations microvasculaires (693,710).

En conclusion, la scintigraphie pulmonaire de perfusion (SPP) aux microagrégats d'albumine marquée au 99mTC-MAA a une moins bonne sensibilité que l'ETT de contraste, et ne sera réalisée qu'en deuxième intention. Elle a une valeur diagnostique chez les malades qui ont une maladie cardio-respiratoire associée. Elle a aussi une valeur pronostique, notamment chez les candidats à la transplantation hépatique. La SPP est un examen peu invasif, quantitatif, reproductible et utile pour surveiller l'évolution de la maladie.

- par angiographie pulmonaire

Deux aspects angiographiques du SHP ont été décrits par Krowka *et al.* (676,693) :

- Le type 1 est représenté par des dilatations artérielles distales, diffuses, avec un aspect « spongieux » dans la forme avancée. Il existe une hypoxémie en général modérée, rarement sévère dans la forme avancée, avec une réponse normale ou partielle à l'épreuve en 100 %. Les mécanismes prédominants de l'hypoxémie pourraient être les hétérogénéités des rapports ventilation/perfusion.
- Le type 2 est plus rarement observé et correspond à des communications artério-veineuses localisées, identiques aux malformations artério-veineuses congénitales. Il y a une hypoxémie le plus souvent sévère avec une réponse médiocre à l'épreuve en 100 %. L'hypoxémie serait essentiellement secondaire au shunt anatomique.

Cependant, l'angiographie pulmonaire peut être normale dans le SHP, et les 2 types de lésions peuvent être mises en évidence chez le même malade.
Dans quelques cas, cet examen a un intérêt thérapeutique en permettant d'emboliser les malformations artério-veineuses (676,706).

En conclusion, l'indication de l'angiographie pulmonaire est très limitée dans le SHP. C'est un examen invasif et peu sensible pour détecter les DVIP. Elle peut être réalisée chez les malades qui ont une hypoxémie sévère et une mauvaise réponse à l'épreuve en 100 % (définie par une $PaO_2 < 150$ mmHg), notamment pour discuter d'une éventuelle embolisation thérapeutique.

- par tomodensitométrie pulmonaire

Cet examen a permis de mettre en évidence les DVIP dans le SHP initialement dans deux études (711,712). Les anomalies sont représentées par la dilatation des vaisseaux distaux associée à un nombre anormalement élevé de branches terminales distales, s'étendant jusqu'au contact de la plèvre. Dans le travail le plus récent identifié (712), le diamètre des dilatations vasculaires au scanner était corrélé au degré de l'hypoxémie. Par analogie avec les malformations artério-veineuses congénitales, la tomodensitométrie peut visualiser les malformations du type 2, et permettrait d'éviter de réaliser dans quelques cas une angiographie pulmonaire. L'étude prospective de Köksal *et al.* (713) montre qu'une tomographie haute résolution du thorax permet de distinguer significativement la vasodilation

pulmonaire chez des patients atteints de SHP (n = 10) comparativement à des patients sains (n = 12, avec p < 0,001).

En conclusion, actuellement, le scanner thoracique n'est pas systématiquement recommandé dans le bilan d'un SHP. Des études sont nécessaires pour identifier la place de cet examen dans la stratégie diagnostique par rapport aux autres examens disponibles, notamment en cas de suspicion de malformations artério-veineuses.

(d) autres examens

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont la plupart du temps normales dans le SHP. Un syndrome restrictif modéré peut s'observer dans le SHP comme dans la cirrhose sans SHP (667). Cependant, la majorité des malades ayant un SHP ont une diminution de la capacité de la diffusion libre de CO (DLCO). Cette diminution est fréquemment observée dans la cirrhose, mais il a été montré que la valeur de la DLCO était plus basse en cas de SHP qu'en cas de cirrhose sans SHP. Cette anomalie serait un bon facteur prédictif du diagnostic de SHP (667). Ces résultats nécessitent d'être confirmés par d'autres travaux. L'intérêt principal des épreuves fonctionnelles respiratoires est surtout de rechercher et d'éliminer une maladie respiratoire intrinsèque responsable de l'hypoxémie.

La radiographie pulmonaire peut être normale dans le SHP ou montrer des opacités réticulomicronodulaires sous-pleurales prédominant aux bases et correspondant vraisemblablement aux DVIP (667). L'intérêt essentiel de cet examen est d'éliminer une autre étiologie à de l'hypoxémie, ce qui est fréquent en cas de cirrhose.

En conclusion, les épreuves fonctionnelles respiratoires et la radiographie pulmonaire sont des examens systématiques chez tous les patients cirrhotiques suspects de SHP. Le but principal de ces examens est d'éliminer une autre étiologie à l'hypoxémie.

► Comment traiter le syndrome hépatopulmonaire ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le traitement des formes sévères repose en premier lieu sur l'oxygénothérapie continue ou discontinue qui permet de corriger tout ou partie de l'hypoxémie.
Il n'existe pas de traitement pharmacologique spécifique et efficace du SHP. Le TIPS n'a pas fait la preuve de son efficacité et doit être évalué.
Le seul traitement curatif est la transplantation hépatique. La mortalité précoce en rapport avec la transplantation hépatique semble un peu plus élevée en cas de SHP (de l'ordre de 30 %). Toutefois, à distance de la transplantation, la réversibilité du SHP est presque constante. L'intervalle moyen entre la transplantation et l'arrêt de l'oxygénothérapie est de 3 mois, mais il peut dans certains cas dépasser 4 ans. Outre le bénéfice en termes de survie, la transplantation apporte un bénéfice notable en termes de qualité de vie.
Au total, le SHP est une complication rare mais grave de la cirrhose qui réduit significativement l'espérance de vie. La constitution d'un registre prospectif est souhaitable. Il est suggéré que tout malade ayant des anomalies des échanges gazeux au cours d'une hépatopathie chronique soit adressé à un centre spécialisé.

Traitement médical

Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie en continue 24 heures sur 24 est utilisée à visée purement symptomatique, mais essentiel, même si aucune étude n'a évalué l'amélioration de la qualité de vie ou de la survie. L'oxygène est délivré par lunettes ou masque à haute concentration. Le débit doit être adapté aux résultats de la gazométrie artérielle, et sera ajusté en position orthostatique et à l'exercice. En général, un fort débit est souvent indispensable. En cas de shunt anatomique, de forts débits d'oxygène ne permettent pas de corriger totalement l'hypoxémie, mais permettent de maintenir une oxygénation compatible avec la vie.

En conclusion, l'oxygénothérapie continue est un traitement symptomatique mais indispensable, dont l'indication et le débit dépendra des résultats des gaz du sang artériel.

Traitement médicamenteux

Plusieurs traitements médicamenteux ont été utilisés dans le SHP (667,668) : bêtabloquants, almitrine bismesylate, indométacine, aspirine, corticoïdes et cyclophosphamide, analogue de la somatostatine, poudre d'ail, bleu de méthylène et antibiothérapie.
À ce jour, aucun produit n'a fait preuve de son efficacité soit parce que les résultats sont contradictoires, soit parce que ces produits ont été utilisés dans de petites séries ou dans des cas isolés.

Le bleu de méthylène, puissant inhibiteur de la guanylate cyclase et donc des effets du NO qui a un rôle central dans la pathogénie du SHP, a été utilisé en aigu par voie intraveineuse, et a permis d'obtenir une amélioration de l'hypoxémie dans un cas isolé (714) et dans une petite série (689). Dans cette étude pilote (689), 7 malades dont 5 de score Child-Pugh C ayant un SHP avec une PaO_2 inférieure à 60 mmHg ont reçu une perfusion de bleu de méthylène (3 mg/kg en 15 min) et ont été évalués pendant 10 heures. La PaO_2 sous air se situait entre 53 et 60 mmHg, et le shunt oxymétrique moyen était de 41 ± 3,1 %. Après une perfusion de 5 heures, la PaO_2 moyenne passait de 58 ± 2,5 à 74 ± 11,5 mmHg, et le shunt oxymétrique de 41 ± 3,1 à 25 ± 4,5. Cet effet était maintenu à 10 heures, mais était moins important. Le débit cardiaque diminuait également significativement, et les résistances vasculaires augmentaient. Aucun effet indésirable grave n'était observé.

L'antibiothérapie pourrait améliorer le SHP. En effet, l'hyperproduction pulmonaire de NO serait en grande partie liée à une induction de la NO synthétase par endotoxine, elle-même secondaire à une translocation digestive bactérienne (715). Añel et Sheagren (690) rapportent le cas d'un homme de 44 ans ayant une cirrhose mixte, virale C et alcoolique, et un SHP sévère (SaO_2 à 76 % en air ambiant et PaO_2 à 38 mmHg) qui a été traité par une antibiothérapie prolongée (ceftriaxone et métronidazole puis vancomycine puis chloramphénicol) pour un abcès cérébral. De façon fortuite, il a été constaté une amélioration de l'hypoxémie avec une PaO_2 à 48 – 52 mmHg en air ambiant. Un traitement par norfloxacine a été introduit, et après 4 semaines, le malade était sevré en oxygène, il n'avait plus de désaturation à l'effort, et sa SaO_2 était à 95 % en air ambiant. Dans cet article, l'évolution ultérieure n'a pas été précisée.

Le mécanisme d'action de l'ail en poudre n'est pas connu. Abrams et Fallon (716) ont effectué une étude prospective pilote en utilisant ce composé. Cette étude a été menée chez 15 malades ayant un SHP avec une PaO_2 inférieure à 70 mmHg qui ont reçu 1 à 3 g/j d'ail en poudre pendant 6 mois. Tous avaient une cirrhose (étiologie variée), et le score de Child-Pugh était A pour 13 d'entre eux. La PaO_2 moyenne était de 47 mmHg (26 à 69 mmHg), et le shunt isotopique de 35 % (12 à 70 %). Six malades (40 %) ont amélioré significativement leurs échanges gazeux (augmentation de la PaO_2 de 10 mmHg et/ou diminution de la $D(A-a)O_2$ de 10 mmHg), et leur score de dyspnée à 8 semaines de traitement ; un malade a complètement normalisé sa PaO_2. Cette amélioration était maintenue chez 5 de ces 6 malades avec un recul de 8 à 36 mois, un malade étant décédé à 7 mois. Parmi les 9 malades qui n'ont pas répondu à ce traitement, 5 sont décédés dans les 4 à 12 mois. Les malades répondeurs étaient significativement plus jeunes et avaient un shunt isotopique moins important (21 % *versus* 44 %). Aucun effet indésirable grave n'était observé avec l'utilisation d'ail en poudre.

En conclusion, de nombreux médicaments ont été essayés dans le SHP, mais aucun n'a fait la preuve de son efficacité de façon formelle.

La poudre d'ail améliore l'hypoxémie et le shunt oxymétrique au cours du SHP. L'absence d'effet secondaire et la facilité d'administration de ce produit doit inciter à faire une étude prospective randomisée contre placebo.
Le bleu de méthylène en perfusion peut améliorer l'hypoxémie et le shunt oxymétrique observés lors d'un SHP. Ces observations sont cohérentes avec le rôle reconnu du NO dans la physiopathologie du SHP. Ces résultats doivent être vérifiés par une étude prospective randomisée contre placebo. Des études prospectives ouvertes doivent être faites afin d'évaluer l'effet des autres inhibiteurs pharmacologiques plus spécifiques de la synthèse du NO qui sont plus adaptés à un traitement prolongé.
Concernant les antibiotiques dans le traitement du SHP, aucune conclusion ne peut être portée quant à leurs effets chez l'homme. Néanmoins, leur effet paraît démontré chez l'animal. L'effet de l'antibiothérapie est à confirmer chez l'homme dans une étude prospective ouverte de durée suffisante.

Traitements non pharmacologiques

L'embolisation thérapeutique sélective n'a permis que dans de rares cas rapportés d'améliorer l'oxygénation artérielle (mesure transitoire) (706).
La cavoplastie est un traitement permettant une décompression de la cave inférieure qui s'est révélé efficace chez 5 malades (cavoplastie par ballonnet) et chez un autre ayant un SHP secondaire à un syndrome de Budd-Chiari (cavoplastie par ponction drainage d'un abcès) (717).

La pose d'un TIPS a été rapportée dans le traitement d'un SHP chez 6 malades dont 1 enfant (668). Une amélioration significative de la PaO_2 a été observée dans 5 cas sur 6, associée à une diminution du gradient portosystémique ; mais la durée de suivi était courte (3 semaines à 9 mois), car ces malades ont été rapidement transplantés. L'étude de Martínez-Pallí *et al.* (718) rapporte que sur 7 patients ayant reçu un TIPS, une amélioration transitoire de l'oxygénation artérielle n'a été observée que chez un seul malade, sans maintien de celle-ci à 4 mois. Ces résultats ne confortent pas le recours au TIPS comme un traitement spécifique pour le SHP.

Transplantation hépatique

La revue de la littérature de Krowka (686) rapporte que le SHP a longtemps été considéré comme une contre-indication absolue à la transplantation hépatique du fait de la morbidité et de la mortalité périopératoires liées à l'hypoxémie, puis est devenu une contre-indication relative, et est à présent une indication en soi à la transplantation hépatique. Les nouvelles recommandations de *l'United Network for Organ Sharing* (UNOS) font de l'hypoxémie inférieure à 60 mmHg un critère prioritaire de la transplantation hépatique (719). L'histoire naturelle du SHP étant peu connue, les critères d'inscription sur liste de transplantation et le moment le plus approprié de la greffe hépatique restent discutés. En effet, plusieurs tableaux cliniques différents peuvent être regroupés sous le terme de SHP allant de l'augmentation modérée de la $D(A\text{-}a)O_2$ longtemps bien tolérée, à l'hypoxémie gravissime rapidement progressive et mortelle. D'autre part, il peut y avoir une aggravation du SHP sans déterioration de la fonction hépatique (693,720,721). S'il n'y a pas « d'indication hépatique », il est parfois difficile d'indiquer une transplantation hépatique dans un SHP peu sévère et peu symptomatique. Quand l'indication de transplantation est liée à une hépatopathie, la présence d'un SHP renforce cette indication, mais nécessite une prise en charge spécifique. La double transplantation pulmonaire et hépatique ne se justifie pas pour un SHP, à l'exception des situations où une autre pathologie pulmonaire coexisterait avec le SHP.

L'efficacité de la transplantation hépatique, les facteurs pronostiques sur la survie et sur le délai de résolution du SHP et la morbi-mortalité associée ont été évalués à partir d'une revue de la littérature (671), d'études prospectives (722,723) et de différentes études rétrospectives (694,724-726), concernant notamment la transplantation hépatique en

pédiatrie (720,727-730). Les séries de moins de 4 cas ou les cas isolés n'ont pas été analysées.

Revue de la littérature

L'article de Krowka *et al.* (671) a analysé les résultats de la transplantation hépatique chez 81 malades ayant un SHP à partir d'études publiées entre 1968 et 1997. Le SHP se définissait par une PaO_2 inférieure à 70 mmHg ou une SaO_2 inférieure à 88 % dans tous les cas sauf 4. Cependant, la PaO_2 n'était pas précisée dans 39 % des cas. L'âge des malades n'était pas précisément connu, mais dans 45 % cet âge était inférieur à 18 ans (38 enfants), et les étiologies des hépatopathies étaient extrêmement variées. Les DVIP étaient mises en évidence par échocardiographie de contraste par voie transthoracique, angiographie pulmonaire ou scintigraphie pulmonaire de perfusion.

La mortalité globale était de 16 %. Tous les décès observés étaient précoces c'est-à-dire dans les trois mois en posttransplantation. Soixante-dix-sept pour-cent de ces décès étaient trouvés chez les malades de moins de 18 ans. La mortalité globale était significativement plus importante quand l'indication de la transplantation était le SHP (25 % *versus* 13,5 %). Le SHP était responsable du décès dans 61,5 % des cas (insuffisance respiratoire réfractaire), et dans 21 % des cas le décès était secondaire à une autre cause (rejet, sepsis, hémorragie cérébrale). La PaO_2 prétransplantation était significativement plus basse chez les malades décédés comparativement aux survivants (44,7 ± 77 *versus* 54,2 ± 13,2 mmHg). De plus, le nombre de malades avec une PaO_2 en prégreffe inférieure à 50 mmHg était plus important chez les malades décédés (30 % *versus* 4 %).

Une amélioration du SHP (définition imprécise) était mise en évidence chez 97 % des transplantés survivants dans un délai inférieur à 15 mois après la greffe de foie.

Études de cohortes prospectives

Arguedas *et al.* (722) ont rapporté dans une étude prospective bicentrique américaine les résultats de la transplantation hépatique réalisée entre février 1996 et mars 2001 chez 24 malades (23 adultes et 1 enfant) atteints de SHP. Le SHP se définissait par une PaO_2 inférieure à 70 mmHg (une $D(A\text{-}a)O_2$ supérieure à 20 mmHg corrigée pour l'âge) mesurée debout, sous air et une échocardiographie de contraste par voie transthoracique positive. Une mesure de la PaO_2 sous oxygène pur et une scintigraphie pulmonaire de perfusion étaient également faites. Cette population était composée d'adultes âgés en moyenne de 50 ans (12 à 67 ans) ayant une cirrhose postalcoolique, posthépatique ou cryptogénique dans 71 % des cas. Le score de Child-Pugh était B ou C dans 88 % des cas. La PaO_2 moyenne était de 54 mmHg (36 à 67) et inférieure à 50 mmHg dans 38 % des cas (9 malades sur 24). Le shunt isotopique moyen était de 25 % (1 à 68 %). La sévérité de l'hypoxémie était corrélée à l'importance du shunt isotopique. Chez 21 % des malades, il existait une atteinte respiratoire autre que le SHP.

À un an, la mortalité globale était de 29 %. La mortalité était secondaire au SHP dans 57 % des cas (insuffisance respiratoire réfractaire) et à une autre cause dans 47 % des cas. La surmortalité constatée par rapport aux autres indications de transplantation hépatique pouvait être attribuée à l'hypoxémie postopératoire et aux complications postopératoires précoces. Tous les décès étaient survenus dans les 10 semaines après la greffe (entre 3 et 71 jours) chez des malades hospitalisés en Unité de soins intensifs. Sur les 7 malades décédés, 6 avaient une hypoxémie nécessitant une ventilation assistée. Les causes de décès étaient : sepsis et hypertension pulmonaire (n = 1), insuffisance respiratoire (n = 1), insuffisance respiratoire et accident vasculaire cérébral hémorragique (n = 1), pneumonie et insuffisance respiratoire (n = 1), sepsis et insuffisance respiratoire (n = 1), fibrillation auriculaire et accident vasculaire cérébral (n = 1), infarctus du myocarde (n = 1). En analyse univariée, le risque de décès était associé à la gravité du shunt isotopique prétransplantation et à l'hypoxémie. Aucune relation n'était mise en évidence avec la PaO_2 mesurée sous 100 % d'O_2, le score de Child-Pugh et l'âge. Une PaO_2 inférieure ou égale à 50 mmHg avait une sensibilité de 86 %, une spécificité de 82 %, une valeur prédictive positive de 67 % et une valeur prédictive négative de 93 % pour prédire le décès avec un risque relatif de 4,85. Un shunt isotopique supérieur ou égal à 20 % avait une sensibilité de 100 %, une spécificité

de 76 %, une valeur prédictive positive de 64 % et une valeur prédictive négative de 100 % pour prédire le décès avec un risque relatif de 4,25. Ces deux paramètres associés avaient une sensibilité de 86 %, une spécificité de 88 %, une valeur prédictive positive de 75 %, et une valeur prédictive négative de 94 % pour prédire le décès avec un risque relatif de 7,29. Dans cette étude, à distance de l'intervention chirurgicale, le SHP s'améliorait (PaO_2 > à 75 mmHg) chez 70,5 % des malades survivants (12 patients) à 6 mois, et dans 100 % des cas (17 malades) à 12 mois.

Schiffer *et al.* (723) ont étudié l'incidence du SHP et la mortalité postopératoire chez 90 patients consécutifs candidats à une greffe hépatique : sur 18 patients suspectés d'avoir un SHP, 13 ont bénéficié d'une échographie de contraste transthoracique permettant de confirmer le diagnostic de SHP chez 9 d'entre eux ; leur PaO_2 étant comprise entre 52 et 70 mmHg, leur SHP était considéré comme modéré à sévère. Six patients ont complètement résolu leur SHP suite à la transplantation et 3 sont décédés avant 1 mois ; ainsi une tranplantation hépatique implique un taux de mortalité important même si la PaO_2 est supérieure à 50 mmHg chez ces patients en préopératoire.

Études de cohortes rétrospectives menées chez l'adulte

Taillé *et al.* (694) ont rapporté les résultats des transplantations hépatiques réalisées entre janvier 1991 et décembre 2000 dans 4 centres parisiens (étude rétrospective multicentrique) chez 23 adultes atteints de SHP, ce qui représentait 1 % des malades transplantés pendant la même période. Le SHP était défini par une PaO_2 inférieure à 70 mmHg (ou $D(A-a)O_2$ supérieur à 20 mmHg) mesuré debout, sous air et une échocardiographie de contraste par voie transthoracique positive. La plupart des malades avait également eu une scintigraphie pulmonaire de perfusion et une mesure de la PaO_2 sous oxygène pur. Les malades étaient âgés en moyenne de 44 ans (14 à 64 ans), et avaient une cirrhose posthépatitique ou postalcoolique dans 82 % des cas. Ces cirrhoses étaient classées stade B ou C de la classification de Child-Pugh dans 70 % des cas. La PaO_2 était inférieure à 50 mmHg dans 43 % des cas (10 malades sur 23) ; la PaO_2 moyenne était de 51 mmHg (32 à 67 mmHg). La moitié des malades avait une oxygénothérapie nasale à domicile. Le shunt isotopique moyen était de 35 % (1 à 80 %). Il y avait une corrélation entre la sévérité de l'hypoxémie et l'importance du shunt isotopique. Une autre atteinte respiratoire différente du SHP était mise en évidence chez 30 % des malades.
Les malades étaient suivis pendant une moyenne de 17 mois (1 à 72 mois). Le taux de survie globale était de 69,5 %. En posttransplantation, 56,5 % des malades aggravaient leur hypoxémie, et cette aggravation était significativement en relation avec la sévérité de la PaO_2 en prétransplantation. La mortalité périopératoire à 3 mois était de 8,5 % et imputable au SHP dans tous les cas (hypoxémie réfractaire). Parmi les 21 malades survivants à la période postopératoire, tous amélioraient leur $D(A-a)O_2$ d'au moins 5 mmHg (délai médian : 3 mois, écart 1 à 24 mois) et 15 (71,4 %) avaient une PaO_2 supérieure à 70 mmHg (délai médian 6 mois, écart 1 à 48 mois). Le délai d'amélioration était corrélé à la sévérité de l'hypoxémie prétransplantation. Onze des treize malades sous oxygène lors de la transplantation hépatique ont pu l'arrêter définitivement. La mortalité tardive était de 22 % et n'a jamais été attribuée au SHP (sepsis, rejet, hémorragie cérébrale). Dans cette étude, une valeur de la PaO_2 supérieure à 70 mmHg était le critère de résolution du SHP. Le délai pour l'obtenir était significativement associé aux paramètres suivants : âge supérieur ou égal à 48 ans, PaO_2 préopératoire inférieure à 52 mmHg, $D(Aa)O_2$ préopératoire inférieure à 66 mmHg et déterioration gazométrique postopératoire transitoire. Aucune variable n'était prédictive de la résolution du SHP. Aucun critère prétransplantation n'était prédictif de la survenue d'un décès. Cependant, la nécessité d'une trachéotomie et la durée du séjour postopératoire en réanimation étaient corrélées à une mortalité globale plus importante.

Collisson *et al.* (724) ont réalisé une étude rétrospective monocentrique chez 6 adultes ayant un SHP nécessitant une transplantation hépatique entre 1993 et 1997. Le SHP se définissait par une PaO_2 inférieure à 70 mmHg (ou $D(A-a)O_2$ supérieure à 20 mmHg) mesurée debout sous air et par une échocardiographie de contraste par voie transthoracique positive. Tous

les malades avaient une mesure de la PaO_2 sous oxygène pur. L'âge moyen était de 58 ans (48 à 69 ans). Tous ces malades avaient une cirrhose. Quatre-vingt-six pour-cent des malades étaient sous oxygène nasal à domicile. La PaO_2 moyenne était de 55,6 mmHg (45 à 84 mmHg), et le shunt oxymétrique moyen était de 20,5 plus ou moins 5 %. La survie globale était de 56 %. Les décès survenaient plus d'un an après la greffe et n'étaient pas en rapport avec le SHP (sepsis, accident de la voie publique, bronchopneumopathie obstructive). L'amélioration du SHP (SaO_2 supérieure ou égal à 98 mmHg et/ou un arrêt de l'oxygénothérapie nasale) s'observait chez tous les malades (même ceux décédés tardivement) en moyenne 4 mois après la transplantation (1 à 9 mois).
L'étude rétrospective de Kim *et al.* (725) a comparé 13 patients atteints de SHP à 65 patients ayant également bénéficié d'une transplantation hépatique. Aucune différence en termes de survie à 3 mois, de durée d'intubation endotrachéale, de temps d'hospitalisation ou de complications pulmonaires n'a été rapportée.

L'étude cas-témoin de Swanson *et al.* (726) a évalué la survie à long terme de patients atteints de SHP (n = 61), et particulièrement l'impact de la transplantation hépatique : 76 % des patients ayant bénéficié d'une transplantation (24/61) survivent 5 ans après (*versus* 23 % sans transplantation chez des patients appariés sur l'étiologie de l'hépatopathie, l'âge, le score MELD et le score de Child-Pugh, avec $p < 0,0001$). Une valeur seuil inférieure ou égale à 50 mmHg est associée à une moins bonne survie indépendamment du recours à la transplantation.

Études rétrospectives en pédiatrie
Dans l'étude d'Hobeika *et al.* (729), les résultats de transplantations hépatiques réalisées entre 1986 et 1992 chez 9 enfants atteints d'un SHP sont rapportés restrospectivement. Le SHP était défini par la positivité de l'échocardiographie de contraste par voie transthoracique et par une PaO_2 inférieure à 80 mmHg mesurée debout sous air. La plupart des malades avait également une scintigraphie pulmonaire de perfusion et une mesure de la PaO_2 sous oxygène pur. L'âge moyen était de 9 ans (28 mois à 17 ans), et près de la moitié (44 %) avait une maladie biliaire. La PaO_2 moyenne était de 59 mmHg (44 à 78 mmHg) et inférieure à 50 mmHg dans 33 % des cas (3 malades sur 9). Le shunt isotopique moyen était de 22 % (8 à 31 %). La mortalité globale était de 44 % et tous les décès avaient lieu dans les 3 mois après la transplantation. Dans 75 % des cas, cette mortalité était imputable au SHP et à une autre cause dans 25 % des cas (rejet). Le SHP s'améliorait (normalisation de la PaO_2) chez 100 % des survivants en moyenne 4 mois après la transplantation (3 à 6 mois).

Dans l'étude rétrospective de Uemoto *et al.* (730), 9 enfants ayant un SHP défini par une échocardiographie de contraste par voie transthoracique positive ont été transplantés entre 1994 et 1995. Tous les malades avaient également une mesure de la PaO_2 sous oxygène pur et une scintigraphie pulmonaire de perfusion. Ces 9 enfants avaient une atrésie des voies biliaires. L'âge moyen était de 10 ans (2 à 16 ans). Le shunt moyen (mesuré par la scintigraphie pulmonaire) était de 41,5 % (16 à 61 %). La PaO_2 variait entre 34 et 61 mmHg (moyenne de 47,8 mmHg). La survie globale était de 66 %. La mortalité précoce à 3 mois était de 22 % (thrombose veineuse hépatique et hémorragie cérébrale). La mortalité tardive était de 14 % et secondaire à un sepsis d'origine biliaire. Le nombre de complications infectieuses et thrombotiques postopératoires était plus important chez les malades qui avaient un shunt isotopique supérieur à 40 %, et plus important que dans une cohorte de 40 malades non hypoxémiques transplantés pour les mêmes raisons durant la même période. Dans ce travail, 5 enfants s'amélioraient (critère non défini) avec une PaO_2 à 80 mmHg à 3 mois chez 4 d'entre eux. Le shunt isotopique disparaissait (inférieur à 5 %) à 3 mois chez 2 enfants et à 6 mois chez un autre. Cette amélioration était plus rapide chez les malades ayant un shunt isotopique inférieur à 40 %.

Fewtrell *et al.* (720), dans une étude rétrospective monocentrique, rapportent les résultats de la transplantation hépatique entre 1989 et 1993 chez 8 enfants ayant un SHP (8,6 % des enfants greffés pour atrésie des voies biliaires pendant la même période). Le SHP se

définissait par une SaO_2 inférieure à 80 % sous air et une échocardiographie de contraste par voie transthoracique positive. L'âge moyen était de 5,2 ans (6 mois à 11 ans) et tous avaient une atrésie des voies biliaires. Tous les enfants avaient une oxygénothérapie nasale et la SaO_2 moyenne était de 83 % (80 à 86 %). Le shunt isotopique moyen était de 37 % (14 à 56 %). Le seul décès observé (mortalité globale de 12,5 %) n'était pas attribuable au SHP (rejet) et survenait dans les 3 mois postopératoire. La normalisation de la SaO_2 et l'arrêt de l'oxygénothérapie définissant l'amélioration du SHP étaient observés chez tous les survivants 4 mois en moyenne après la transplantation hépatique (1 à 8 mois).

Le travail rétrospectif d'Egawa *et al.* (728) montre les résultats de la greffe du foie faite entre 1990 et 1997 chez 21 malades (19 enfants et 2 adultes) atteints de SHP et représentant 6 % des enfants transplantés durant la même période. Le SHP était défini par une échocardiographie de contraste par voie transthoracique positive et une hypoxémie non précisée. Chez certains d'entre-eux, une scintigraphie pulmonaire de perfusion et une mesure de la PaO_2 sous oxygène pur étaient réalisées. L'âge moyen des malades était de 12,7 ans (2,4 à 33 ans), et tous avaient une atrésie des voies biliaires. Le shunt isotopique moyen était de 33,3 % (9 à 61 %) et la PaO_2 moyenne de 56,5 mmHg (36 à 118 mmHg). La sévérité de l'hypoxémie était reliée à l'importance du shunt isotopique. La survie globale était de 62 %. La mortalité périopératoire était de 19 % en 3 mois (accident vasculaire cérébrale, nécrose hépatique, thrombose portale). La mortalité tardive évaluée à 19 % n'était jamais en rapport avec le SHP (thrombose ou rupture vasculaire, rejet). La sévérité du shunt isotopique était corrélée à la mortalité globale. Chez des patients ayant un shunt supérieur à 40 %, une infection de la paroi et une fuite biliaire apparaissent respectivement dans 80 et 40 % des cas. Les complications postopératoires thrombotiques et infectieuses étaient reliées à l'importance du shunt isotopique. Le SHP s'améliorait chez tous les survivants 1 à 32 mois après la transplantation hépatique, et ce délai d'amélioration était corrélé à la sévérité du shunt isotopique.

L'étude rétrospective de van Obbergh *et al.* (727) rapporte les résultats de la greffe du foie réalisée entre 1981 et 1995 chez 7 enfants ayant un SHP, représentant 10 % des malades transplantés pendant la même période. Le SHP était défini par une PaO_2 inférieure à 70 mmHg sous air et une échocardiographie de contraste par voie transthoracique positive. Tous les malades avaient eu une scintigraphie pulmonaire de perfusion et une mesure de la PaO_2 sous oxygène pur. Une atrésie des voies biliaires était diagnostiquée dans 71 % des cas. Les malades étaient âgés en moyenne de 8,6 ans (2 à 15 ans). La PaO_2 moyenne était de 48 mmHg (32 à 63 mmHg). Le shunt moyen (mesuré par la technique des gaz inertes) était de 36 % (26 à 56 %). Tous les malades amélioraient leur SHP (normalisation de la PaO_2) dans un délai moyen de 6 mois (0,5 à 16 mois) après la transplantation hépatique.

► Conclusions

Le SHP atteint 5 à 20 % des malades en bilan prétransplantation. Il est indispensable d'évoquer le diagnostic, et de le confirmer en raison de la morbidité et de la mortalité qui lui est attribuable en posttransplantation hépatique.
Il n'y a pas actuellement de traitement médical ou instrumental pouvant guérir efficacement un SHP. Cependant, certains traitements pourraient être des alternatives chez les malades ne pouvant être transplantés ou en attente de transplantation. Le seul traitement efficace du SHP est la transplantation hépatique. Elle ne peut être proposée qu'aux malades sélectionnés chez qui la probabilité de survie et d'amélioration du SHP est supérieure à celle de l'évolution spontanée du SHP vers le décès. De ce fait, il semble nécessaire de mettre en place un registre national des malades ayant un SHP, afin d'établir les études qui permettront de répondre aux questions nombreuses non encore résolues, notamment sur le pronostic et le traitement de cette maladie.

► **Recommandations de la HAS sur le diagnostic et la prise en charge du syndrome hépatopulmonaire (2007)**

- 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 PaO_2 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 »[18] ;**
- **scintigraphie pulmonaire de perfusion avec injection de macroagrégats d'albumine marquée au Tc99, qui permet de quantifier les shunts.**

En complément, une mesure de la PaO_2 sous 100 % d'oxygène peut être réalisée. Une PaO_2 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 réalisable (85), 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).

9.1.4 Hypertension portopulmonaire (HTPP)

Les données citées dans ce chapitre sont issues des revues systématiques de la littérature de, de Coninck *et al.* (731), de Colle et Hillaire (732), et de celles fournies par un texte du groupe bibliographique (733) et un texte d'experts (734) de la conférence de consensus française de 2003 portant sur « les complications de l'hypertension portale » (7). Elles ont été actualisées le cas échéant par les données publiées depuis 2004.

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

► Définition et épidémiologie

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), l'HTPP est définie par l'association d'une maladie chronique du foie, d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) au-delà de 25 mmHg, d'une pression capillaire pulmonaire inférieure à 15 mmHg et de la résistance vasculaire pulmonaire supérieure à 120 dynes.s.cm-5.
Elle est plus rare que le SHP et s'observe chez 2 à 5 % des patients cirrhotiques. Comme pour le SHP, il s'agit d'une complication de l'hypertension portale qui peut occasionnellement survenir chez des malades ayant une hypertension portale non cirrhotique. La présence d'une HTPP contre-indique le TIPS.

L'HTPP se définit comme l'association d'une hypertension portale et d'une hypertension artérielle pulmonaire pour laquelle aucune étiologie précise n'a été mise en évidence (cardiopathie congénitale, maladie valvulaire cardiaque, sclérodermie, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), bilharziose, embolie pulmonaire, consommations d'anorexigènes,etc.).
La prévalence de cette maladie est d'environ 2 % chez les malades cirrhotiques (735) et de 8,5 % chez les candidats à la transplantation hépatique (736,737). Cette prévalence est de 1 à 2 cas par million d'habitants dans la population générale.
L'HTPP se différencie de l'hypertension pulmonaire primaire par l'absence de maladie thromboembolique récurrente ou de maladie veino-occlusive. Cette maladie atteint les petites artères pulmonaires de moins de 500 µm de diamètre. D'un point de vue histologique, il est observé une prolifération de l'endothélium vasculaire et des cellules musculaires lisses ainsi qu'une prolifération intimale et une hypertrophie de la média. Ces modifications structurelles sont responsables d'un épaississement de la paroi des artérioles pulmonaires et de l'apparition de lésions plexiformes qui peuvent se compliquer de phénomènes de thromboses. D'autre part, la revue de Colle et Hillaire (732) note que ces anomalies vasculaires entraînent une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, une hypertrophie du ventricule droit, une dilatation des cavités droites et, à terme, une décompensation cardiaque droite.

► Physiopathologie

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), les mécanismes de l'HTPP ne sont pas connus avec précision. Ils font intervenir à la fois une vasoconstriction artérielle pulmonaire et une réduction du calibre des artères pulmonaires liée à une prolifération de la média et une fibrose de l'intima, parfois associée à des thromboses. On ne connaît pas de facteurs prédictifs de survenue de ce syndrome au cours de la cirrhose.
Le plus souvent, l'HTPP ne s'accompagne d'aucune manifestation clinique jusqu'à ce que la PAPm dépasse 40 à 50 mmHg, ce qui correspond à une hypertension artérielle pulmonaire sévère. Les manifestations, lorsqu'elles existent, sont essentiellement représentées par une dyspnée d'effort sans caractère spécifique. La radiographie du thorax est normale ou montre un débord des cavités droites et un élargissement des hiles. Habituellement, la mesure des gaz du sang est normale ou montre une hypoxémie modérée.

La physiopathologie de l'HTPP reste incertaine. En 1998, l'OMS a établi une classification de l'hypertension artérielle pulmonaire qui prend en compte les mécanismes physiopathologiques et l'efficacité des traitements (738,739) : l'HTPP est classée avec l'hypertension pulmonaire primitive, l'hypertension artérielle pulmonaire liée au VIH, les maladies de système et l'hypertension pulmonaire en rapport avec la prise de médicaments ou de toxiques. Dans la grande majorité des cas, l'HTPP est associée à la présence d'une hépatopathie chronique cirrhogène. Cependant, elle peut être observée chez certains malades ayant une hypertension portale sans cirrhose, ce qui suggère bien que l'hypertension portale et non la cirrhose aurait un rôle dans sa survenue. L'augmentation du débit sanguin dans le réseau vasculaire du poumon pourrait constituer l'un des mécanismes

lésionnels en générant des lésions endothéliales (740). D'autres facteurs sont probablement responsables de l'apparition de cette maladie, car tous les patients atteints d'hypertension portale ne développent pas une HTPP. Selon Budhiraja et Hassoun (740), des facteurs hormonaux, des facteurs environnementaux et une susceptibilité génétique pourraient également contribuer à la physiopathologie de cette entité nosologique. Les lésions endothéliales induites sont responsables d'une augmentation des facteurs de prolifération et des facteurs angiogéniques comme le *Vascular Endothelium Growth Factor* (VEGF) et le *Tumor Growth Factor* β (TGF-β). Différentes revues de la littérature (741-743) ont montré qu'il se créé un déséquilibre entre substances vasodilatatrices endothéliales (prostacycline et monoxyde d'azote) qui ont une action antiproliférative et substances vasoconstrictrices endothéliales comme l'endothéline et le thromboxane A2 qui sont des facteurs de croissance. La conséquence de ce déséquilibre est une hypertrophie des cellules musculaires lisses et un rétrécissement de la lumière vasculaire (741-743). Les progrès effectués dans la compréhension de la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire se sont accompagnés d'une amélioration de la prise en charge thérapeutique, notamment par l'utilisation de traitements (dérivés de la prostacycline et antagonistes des récepteurs de l'endothéline) inhibant la prolifération des cellules vasculaires pulmonaires afin de faire diminuer les lésions hypertrophiques ainsi que le remodelage vasculaire (744).

► Pronostic

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le pronostic de l'HTPP est mauvais, en particulier lorsqu'il existe une insuffisance cardiaque droite installée. La majorité des décès (80 % environ) sont liés à l'HTPP elle-même, et non aux conséquences de la cirrhose. Les taux de survie à 1, 2 et 5 ans sont estimés à 76, 72 et 50 %, respectivement.

L'HTPP est une maladie grave avec un très mauvais pronostic spontané. La survie moyenne est de l'ordre de 15 mois avec une médiane de 6 mois en l'absence de transplantation hépatique (732). La cohorte rétrospective étudiée par Kawut e*t al.* (745) (n = 13) met en évidence un risque de mortalité augmenté chez ces patients de 2,8 (IC à 95 % 1,04 – 7,4 et p = 0,04). Le centre national de référence français de l'hypertension artérielle pulmonaire a étudié 198 patients atteints d'HTPP (670) : leur survie à 1, 3 et 5 ans était respectivement de 86 %, 74 % et 67 %.

Il est indispensable de poser le diagnostic d'HTPP avant la transplantation, car la morbidité péri et postopératoire ainsi que la mortalité sont supérieures à celles des patients cirrhotiques sans hypertension artérielle pulmonaire. Krowka *et al*. (746) et Ramsay (747) ont montré que la mortalité était de 100 % quand la PAP était supérieure à 50 mmHg, et de 50 % quand cette pression était entre 35 et 50 mmHg. Il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité quand la PAPm était inférieure à 35 mmHg. Il existe un risque opératoire majeur quand la PAPm est supérieure à 35 mmHg, les résistances vasculaires pulmonaires supérieures ou égales à 250 dynes/sec/cm et le débit cardiaque inférieur à 8L/min (732). L'étude prospective de Saner *et al.* (748) nuance ce point en concluant que l'HTPP sévère (PAP > 45 mmHg) ne doit pas être considérée comme une contre-indication absolue à la transplantation : l'HTPP augmente le taux de mortalité observé 30 jours après transplantation hépatique de manière non significative (22 % *versus* 12 % avec p = 0,1) ; l'HTPP peu sévère (PAP comprise entre 25 et 34 mmHg) est courante (16/74) comparativement à l'HTPP modérée et sévère (respectivement 5 et 2 patients sur 74).

► Comment diagnostiquer l'hypertension portopulmonaire ?

La présentation clinique et l'approche diagnostique de l'HTPP sont semblables aux autres étiologies d'hypertension artérielle pulmonaire.

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), le diagnostic repose sur l'échographie Doppler cardiaque et le cathétérisme cardiaque droit. Lorsqu'on suspecte une HTPP ou lorsqu'on souhaite la dépister, une échographie Doppler cardiaque doit être réalisée en première

intention : la PAP systolique est élevée au-delà de 30 à 40 mmHg, et la dilatation des cavités droites est inconstante. Ces anomalies ne sont pas spécifiques, et environ 50 % des malades chez lesquels elles sont présentes n'ont en fait qu'un syndrome hyperkinétique. L'absence d'élévation de la PAP systolique, en échographie, permet d'écarter le diagnostic de façon quasi certaine. Le diagnostic d'HTPP ne peut être établi avec certitude que par le cathétérisme cardiaque droit avec mesure directe des pressions pulmonaires.

Manifestations cliniques

Lors du diagnostic d'HTPP, 60 % des malades sont asymptomatiques (749). Les principaux symptômes cliniques sont la dyspnée, les douleurs thoraciques, les syncopes, les épisodes d'hémoptysies et l'asthénie. Les gaz du sang montrent une alcalose respiratoire chronique et une augmentation du gradient alvéolo-artériel témoignant d'une anomalie des échanges gazeux (750).

L'HTPP doit être suspectée chez tous les malades cirrhotiques, notamment lors du bilan prétransplantation hépatique quand il existe :

- une hypertension artérielle systémique (pression artérielle systolique supérieure à 15 mmHg et diastolique supérieure à 90 mmHg) ;
- une insuffisance cardiaque d'origine pulmonaire ;
- une dilatation et une hypertrophie du ventricule droit à l'échographie cardiaque ;
- une PAP systolique supérieure à 30 ou 40 mmHg à l'échographie cardiaque.

Éléments du diagnostic

L'échographie Doppler cardiaque est un examen non invasif qui permet d'évoquer le diagnostic d'HTPP quand la PAP systolique est supérieure à 30 mmHg (731,732). Dans l'étude de Colle *et al*. (751), la sensibilité de cet examen était de 100 %, sa spécificité de 96 %, sa VPP de 59 % et sa VPN de 100 %. Dans l'étude de Saner *et al.* (748), la VPP était de 39 % et la VPN de 90 %.

L'examen de référence pour porter le diagnostic d'HTPP reste le cathétérisme cardiaque droit mettant en évidence une PAPm supérieure à 25 mmHg, une pression capillaire bloquée inférieure à 15 mmHg et une résistance vasculaire pulmonaire supérieure à 120 dynes/sec/cm (731). L'étude prospective de Krowka *et al.* (752) menée sur 101 patients conclut que le cathétérisme cardiaque droit est nécessaire pour confirmer le diagnostic de l'HTPP, et permet d'identifier les raisons de l'hypertension pulmonaire chez les candidats à une greffe hépatique.

En résumé, les critères diagnostiques de l'HTPP repose sur les examens suivants (732) : échographie Doppler cardiaque, pression artérielle pulmonaire supérieure à 30 mmHg, cathétérisme cardiaque droit, PAPm supérieure à 25 mmHg, pression capillaire pulmonaire bloquée inférieure à 15 mmHg, résistance vasculaire pulmonaire supérieure à 120 dynes/sec/cm.

► Comment traiter l'hypertension portopulmonaire ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 portant sur les complications de l'hypertension portale (11), la première mesure thérapeutique consiste à arrêter les bêtabloquants qui tendent à aggraver l'hypertension artérielle pulmonaire. L'oxygénothérapie doit être envisagée pour les malades qui ont une PaO_2 inférieure à 55 mmHg.

L'intérêt d'un traitement anticoagulant, fréquemment administré aux malades ayant une hypertension artérielle pulmonaire primitive, n'est pas démontré dans cette situation. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (bosentan) sont actuellement contre-indiqués en raison de leur hépatotoxicité.

Le traitement de référence est représenté par la prostacycline (époprosténol) et ses analogues. Dans des petites séries de malades (753,754) (cf. ci-après), on a montré que la prostacycline en perfusion continue améliore significativement les variables hémodynamiques (PAP, index cardiaque), sans toutefois corriger complètement

l'hypertension artérielle pulmonaire. Un bénéfice sur la survie n'est pas démontré. Enfin, il s'agit d'un traitement particulièrement contraignant (perfusion continue sur un cathéter central à demeure) et coûteux. Les autres analogues des prostaglandines administrables par voie orale (beraprost), sous-cutanée ou en inhalation (iloprost) n'ont pas été évalués dans cette indication.
Lorsque la PAP dépasse 50 mmHg (avec ou sans traitement), la transplantation hépatique est clairement contre-indiquée en raison d'un risque majeur de décès périopératoire. Lorsque la PAP est inférieure à 35 mmHg, la transplantation n'est pas contre-indiquée. Pour des valeurs de PAP situées entre 35 et 50 mmHg, l'indication de la transplantation est controversée. Elle semble ne pouvoir être envisagée que lorsque la résistance vasculaire pulmonaire est inférieure à 250 dynes.s.cm-5. La réversibilité de l'hypertension artérielle pulmonaire après la transplantation et l'arrêt de la prostacycline sont inconstantes, mais possibles. L'hypertension artérielle pulmonaire a continué de progresser chez d'autres malades transplantés, conduisant par elle-même au décès. Il n'a pas été possible d'identifier de facteurs prédictifs de réponse.
Au total, l'HTPP est une complication rare, mais particulièrement grave de la cirrhose. Son dépistage systématique est recommandé chez les candidats à la transplantation, car elle constitue un risque opératoire notable et ses manifestations sont tardives. La perfusion intraveineuse continue de prostacycline améliore le plus souvent les paramètres hémodynamiques, mais elle est très contraignante, et il n'est pas certain qu'elle améliore le pronostic. Vis-à-vis de la transplantation, deux situations peuvent être distinguées. Si la transplantation est justifiée par la gravité de la cirrhose, une HTPP modérée (PAP < 50 mmHg) avec ou sans traitement augmente son risque, mais ne la contre-indique pas.
La justification d'une transplantation essentiellement basée sur la découverte d'une HTPP est controversée. Une évaluation prospective est indispensable pour mieux définir la place de la transplantation hépatique.

Mesures générales

Il est conseillé d'éviter toute les situations qui peuvent aggraver la symptomatologie de l'HTPP. Il faut ainsi limiter les efforts physiques en fonction des symptômes ressentis. Il y a des risques de syncope et de mort subite en cas d'exercices physiques inappropriés. L'altitude peut aggraver l'hypertension artérielle pulmonaire par un phénomène de vasoconstriction hypoxique. La grossesse est contre-indiquée, et une méthode de contraception efficace doit être proposée aux femmes en âge de procréer. Les gestes invasifs (cathétérismes cardiaques répétés, intervention chirurgicale) doivent faire l'objet d'une concertation et être évités lorsqu'ils ne sont pas nécessaires.
Les traitements par bêtabloquants, largement utilisés dans le traitement de l'hypertension portale, doivent obligatoirement être stoppés dans cette pathologie, car ils majorent l'HTPP en diminuant le débit cardiaque. L'étude de Provencher *et al.* (755) menée chez 10 patients consécutifs présentant une HTPP modérée à sévère montre que les bêtabloquants entrainent une aggravation significative de leur capacité à faire de l'exercice et des paramètres hémodynamiques pulmonaires.

Traitements non spécifiques

- Anticoagulation

Le rationnel permettant d'utiliser un traitement anticoagulant dans l'HTPP est basé sur les risques de thromboses dans les vaisseaux pulmonaires et sur le fait qu'il pourrait améliorer la survie. Cependant, son utilisation peut être compliquée dans l'HTPP en raison des anomalies de la coagulation (thrombopénies, diminution des facteurs de la coagulation synthétisés par le foie). Un traitement anticoagulant oral n'est pas recommandé en raison des risques hémorragiques importants (680).

- Oxygénothérapie

Une hypoxie minime ou modérée est fréquemment observée dans l'HTPP, et elle peut majorer l'HTPP en augmentant la vasoconstriction artérielle pulmonaire. Quand la PaO_2 est inférieure à 55 mmHg, témoignant d'une hypoxie sévère, une oxygénothérapie doit être mise en place et peut améliorer l'HTPP (734). Cependant, il n'a été trouvé aucune étude contrôlée confirmant l'intérêt d'une oxygénothérapie au long cours dans la prise en charge de l'HTPP.

- Diurétiques

Les diurétiques permettent de diminuer le volume intravasculaire et la congestion hépatique en cas d'insuffisance ventriculaire droite. La spironolactone et le furosémide sont les médicaments les plus fréquemment utilisés, leur posologie étant adaptée à la symptomatologie. Ils peuvent être cependant délétères lorsque l'hypovolémie induite est trop importante, et augmenter le débit cardiaque en diminuant la précharge ventriculaire droite.

Traitements vasodilatateurs par voie orale

Dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire, la prolifération vasculaire est l'un des éléments prépondérants (744). La vasoconstriction tient une place moins importante qui a été utilisée comme rationnel pour l'emploi de traitements purement vasodilatateurs. Ces traitements, et en particulier les inhibiteurs calciques, ont été utilisés au long cours et à fortes doses dans des études non contrôlées (nifédipine 80 à 180 mg/j, diltiazem 360 à 720 mg/j) avec une amélioration de la survie chez certains malades « répondeurs » (756). Ce groupe de malades répondant au traitement par inhibiteurs calciques peut être identifié par un test de vasoréactivité pulmonaire au NO inhalé ou à la prostacycline IV, test réalisé lors du bilan initial de la maladie par cathétérisme cardiaque droit (757).

Dans l'hypertension portopulmonaire, aucune étude contrôlée n'a été identifiée démontrant l'efficacité des inhibiteurs calciques. Il semble logique de les proposer dans cette indication, surtout aux malades vasoréactifs en aigu comme dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique.

Il n'a été trouvé aucune donnée dans la littérature concernant les autres traitements vasodilatateurs par voie orale (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, hydralazine, etc.). Un malade a été traité avec succès par le mononitrate d'isosorbide (dérivé nitré), mais il ne s'agit que d'un cas clinique rapporté (758).

En conclusion, la place des traitements vasodilatateurs et notamment des inhibiteurs calciques dans l'HTPP n'est pas clairement définie et nécessite la réalisation d'essais contrôlés à plus grande échelle. Ces traitements ne semblent s'adresser qu'à un sous-groupe de malades qu'il conviendra de bien évaluer.

Injection continue intraveineuse de prostacycline (Flolan®)

Le traitement par injection continue de prostacycline (epoprostenol, Flolan®) a montré son efficacité chez les malades ayant une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique sévère non-répondeurs au monoxyde d'azote ou au traitement vasodilatateur par voie orale. Cette thérapeutique permet une amélioration significative des capacités fonctionnelles à l'effort, de l'hémodynamique, de la qualité de vie et surtout de la survie (759-761). Il représente actuellement une alternative à la transplantation pulmonaire. Cependant, malgré cette efficacité thérapeutique chez la majorité des patients, il existe plusieurs limites à son utilisation. En effet, il nécessite une prise en charge contraignante (intraveineux continue en raison de sa courte demi-vie de 3 à 5 min). D'autre part, ce traitement peut être associé à l'apparition d'effets secondaires pouvant gêner la qualité de vie des malades (diarrhée, bouffées de chaleur, céphalée, etc.), et parfois être responsable d'infections liées au système d'administration (cathéter central). De plus, le coût de ce traitement est très élevé de l'ordre de 150 000 à 300 000 euros par an et par patient.

L'époprosténol a également été employé avec succès (amélioration significative des symptômes, des capacités à l'exercice et de l'hémodynamique) dans l'hypertension artérielle pulmonaire sévère secondaire à la sclérodermie (essai contrôlé randomisé) (762). Ce traitement a été évalué dans d'autres situations pathologiques (essais non contrôlés) et était

efficace dans l'hypertension artérielle pulmonaire lié aux cardiopathies congénitales (763,764), dans l'hypertension artérielle pulmonaire liée à l'infection par le VIH (765) et dans l'hypertension artérielle pulmonaire postembolique chronique (766).

Il n'a pas été trouvé d'étude contrôlée concernant l'utilisation de l'époprosténol dans l'HTPP, mais plusieurs publications (études de cas) ont montré des résultats intéressants.
Kuo *et al.* ont analysé les résultats hémodynamiques chez 4 malades porteurs d'une HTPP sévère et traités par prostacycline (753). Après 6 à 14 mois de traitement intraveineux continu (10 à 28 ng/kg/min), la diminution de la PAPm était de 29 à 46 %, et la baisse des résistances vasculaires pulmonaires de 22 à 71 %.
Dans l'étude de Krowka *et al*. (754), 10 malades ont reçu un traitement par époprosténol au long cours (6 à 48 ng/kg/min) dans cette indication. Chez 6 malades, une réévaluation hémodynamique a été faite et a montré une diminution de la PAPm de 17 ± 16 % (-36 à +3 %) et des résistances vasculaires pulmonaires de 47 ± 12 % (-66 à -30 %). Six malades traités sont décédés après une durée médiane de 5,5 mois, dont 3 suite à des complications de leur hépatopathie chronique, et un malade a eu une transplantation hépatique après 3 mois de traitement.
McLaughlin *et al.* (764) ont utilisé ce traitement à titre compassionnel chez 33 malades ayant une hypertension artérielle pulmonaire sévère associée à une cardiopathie congénitale, une maladie de système ou une hypertension portale. Parmi eux, les 7 malades avec HTPP ont eu une amélioration spectaculaire des paramètres hémodynamiques, mais 3 sont décédés des complications de leur cirrhose.
Dans cette indication, les effets secondaires observés sont identiques à ceux rencontrés dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. Cependant, Findlay *et al.* (767) ont mis en évidence une splénomégalie associée à une majoration de la leucopénie et de la thrombopénie chez 4 malades traités pour HTPP par époprosténol. Cette complication est à prendre en compte dans cette population et pourrait limiter l'utilisation de la prostacycline.
En conclusion, le traitement de l'HTPP par injection continue de prostacycline (époprosténol, Flolan®) semble être intéressant, mais son efficacité n'a été rapportée que dans de petites séries (cas cliniques). Ce traitement nécessite une évaluation par des essais contrôlés randomisés notamment depuis l'avènement d'autres thérapeutiques.

Monoxyde d'azote inhalé

La place du monoxyde d'azote inhalé dans le traitement de l'HTPP n'est pas clairement définie, et son efficacité n'a pas été démontrée. Dans l'étude de Findlay *et al.* (768), son utilisation était suivie d'une diminution de la PAPm et des résistances vasculaires pulmonaires chez 5 malades sur 6. Des résultats différents ne montrant aucune amélioration des paramètres hémodynamiques et notamment aucun effet vasodilatateur significatif ont été publiés par d'autres auteurs (769,770).
Il n'a été trouvé aucune étude dans la littérature évaluant l'administration de monoxyde d'azote au long cours dans cette indication.

Nouveaux traitements

En raison du caractère contraignant de l'utilisation du Flolan® en intraveineux continu, des alternatives thérapeutiques utilisant d'autres voies d'administration (voie orale, voie sous-cutanée, voie inhalée) ont été développées depuis quelques années (analogues de la prostacycline, antagonistes des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs des phosphodiestérases). Des études contrôlées contre placebo présentées ci-après incluant plus de 1 000 malades ayant une hypertension artérielle pulmonaire ont été effectuées, mais l'HTPP était un critère d'exclusion dans la majorité de ces travaux. Un seul essai avec un analogue de la prostacycline (beraprost) administré par voie orale a inclus ce groupe de malades.

- Analogues de la prostacycline

Différents analogues plus stable de la prostacycline ont été récemment utilisés par voie orale (beraprost), par voie sous-cutanée (treprostinil) et par voie inhalée (iloprost).

Le tréprostinil par voie sous-cutanée continue a été évalué dans une étude multicentrique contrôlée contre placebo, et a montré une discrète amélioration significative des paramètres hémodynamiques et des capacités à l'effort (771). Les effets secondaires au site de perfusion (inflammation locale, douleurs) étaient très fréquents. Actuellement, plusieurs malades sont traités « en ouvert » avec du tréprostinil, mais les résultats de cette cohorte ne sont pas encore disponibles.
Le béraprost donné *per os* a été utilisé dans un essai à court terme de 12 semaines chez des malades ayant une hypertension artérielle pulmonaire à la dose moyenne de 80 µg 4 fois par jour (772). Chez les malades avec hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, ce traitement a permis une amélioration significative du test de marche de 6 minutes. Il était cependant inefficace dans le groupe des malades ayant une hypertension artérielle pulmonaire associée à une autre pathologie dont 21 patients avec HTPP. Les effets secondaires étaient fréquents et en rapport particulièrement avec la vasodilatation systémique (trouble du transit, céphalées, bouffées de chaleur, etc.). Cette mauvaise tolérance pourrait entraîner une observance aléatoire et diminuer ainsi l'efficacité thérapeutique de ce traitement au long cours (773).
L'iloprost peut être utilisé par voie intraveineuse ou par voie inhalée dans les hypertensions artérielles pulmonaires sévères. Ce traitement a été évalué dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo (774) (aucun patient ayant une HTPP n'a été inclus dans ce travail). Il a montré une bonne efficacité sur les capacités fonctionnelles à l'effort, mais les effets à long terme ne sont pas encore connus. La principale limite à l'emploi de l'iloprost est son mode d'administration (6 à 9 aérosols quotidien pendant 30 minutes).
Schroeder *et al.* (775) ont rapporté le cas d'un malade avec HTPP traité par époprosténol inhalé avec une diminution de la pression artérielle moyenne de 26 % et des résistances vasculaires pulmonaires de 42 %. Aucune conclusion ne peut être établie quant à l'efficacité de cette thérapeutique en l'absence d'autres données publiées.

- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

L'endothéline est une substance vasoconstrictrice puissante qui favorise la prolifération des cellules musculaires lisses. Ceci a pour conséquence une augmentation du tonus vasculaire pulmonaire et une hypertrophie des parois artérielles pulmonaires. Sur la base de ces constatations physiopathologiques, un antagoniste des récepteurs A et B de l'endothéline, le bosentan, a été utilisé par voie orale dans l'hypertension artérielle pulmonaire, et son action vasodilatatrice et antiproliférative a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire liée à la sclérodermie (776,777). Dans deux essais randomisés contrôlés contre placebo (776,777), le bosentan avait une efficacité sur la symptomatologie clinique et sur les paramètres hémodynamiques. Une hypertransaminasémie supérieure à 3 fois la normale était notée chez 11 % des malades dans ces 2 études. Ces anomalies biochimiques étaient transitoires la plupart du temps, mais pouvaient nécessiter une adaptation posologique ou une interruption du traitement dans de rares cas. Aucun cas d'hépatite chronique ou d'hépatite fulminante n'a été actuellement rapporté avec le bosentan. Molnar *et al.* (778) rapportent le cas clinique d'un malade cirrhotique souffrant d'une HTPP traité par iloprost dans un premier temps puis secondairement par bosentan pour des raisons de commodité (combinaison thérapeutique pendant 3 mois puis bosentan seul), avec une très bonne efficacité clinique et hémodynamique un an après le début du traitement par antagoniste de récepteurs de l'endothéline. Dans l'étude de Hoeper *et al.* (779), 11 patients consécutifs cirrhotiques et atteints d'HTPP ont été traités par bosentan pendant plus d'1 an : tous les patients ont montré des signes d'amélioration (capacité d'exercice, analyses hémodynamiques et gaz du sang) et ont bien toléré ce traitement, sans toxicité hépatique relative à ce médicament (facteur limitant l'utilisation de cette classe thérapeutique dans cette indication). Ces résultats encourageants doivent être confirmés par la réalisation d'études contrôlées incluant un plus grand nombre de malades, et la balance bénéfice/risque doit être évaluée prudemment à long terme.

D'autres molécules comme le sitaxsentan (données préliminaires de l'étude pilote de Barst *et al.* (780)) et l'ambrisentan qui sont des antagonistes sélectifs des récepteurs A de l'endothéline, sont en cours d'évaluation dans l'hypertension artérielle pulmonaire.

- Inhibiteurs des phosphodiestérases

Le Sildenafil (Viagra®) est un inhibiteur des phosphodiestérases 5. Son utilisation par voie orale au long cours a montré son efficacité chez quelques malades ayant une hypertension artérielle pulmonaire sévère (étude de cas). L'association de cette molécule avec de l'iloprost inhalé a permis de potentialiser la vasodilatation artérielle pulmonaire, et surtout de prolonger l'effet vasodilatateur (781). Un cas d'hépatotoxicité a été rapporté (782). Des études contrôlées sont en cours de réalisation dans l'hypertension artérielle pulmonaire pour confirmer ces résultats, et pour évaluer la tolérance et l'efficacité du Sildenafil. Dans l'étude de Reichenberger *et al.* (783), le traitement par Sildenafil (8 patients en monothérapie et 6 en combinaison avec des analogues de la prostacycline inhalés) montre une amélioration significative de leur capacité d'exercice et des paramètres hémodynamiques mesurés par cathétérisme cardiaque droit.

Transplantation hépatique

L'HTPP n'est pas une indication classique de transplantation hépatique contrairement au SHP (784). Il n'a été trouvé aucune étude prospective contrôlée évaluant l'efficacité de la transplantation hépatique dans l'HTPP. Ramsay *et al.* (736) ont analysé rétrospectivement 1 025 transplantés hépatiques parmi lesquels 102 avaient une HTPP. Dans ce travail, une hypertension artérielle pulmonaire moyenne à modérée (PAPm de 30 à 44 mmHg et de 45 à 59 mmHg) n'augmentait pas la mortalité après transplantation (mortalité de 28 % en l'absence d'HTPP, 33 % avec une HTPP moyenne et 35 % avec une HTPP modérée). Par contre, quand la PAPm était supérieure à 60 mmHg, la mortalité était de 71 % (5 malades sur 7). À 36 mois, la mortalité postopératoire était de 30 % en cas de PAPm modérée et de 71 % en cas de PAP élevée.

L'évolution des paramètres hémodynamiques après transplantation hépatique n'est pas prévisible, et il a été décrit des améliorations, des stabilisations et des aggravations de l'hypertension artérielle pulmonaire après la greffe. Une PAPm supérieure à 35 – 45 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires supérieure à 250 dynes/sec/cm entraînent une mortalité périopératoire supérieure à 50 %, alors qu'elle est nulle si la PAPm préopératoire est inférieure à 35 mmHg (746). Dans de rares cas, des malades ont été transplantés avec succès alors que la PAPm était supérieure à 50 mmHg et que les résistances vasculaires pulmonaires étaient élevées.

La variabilité et l'imprévisibilité de la réponse hémodynamique lors de la reperfusion du greffon hépatique explique les différences en termes de morbidité et de mortalité qui ont été observées en cas d'hypertension portopulmonaire. L'augmentation du débit cardiaque lors de la reperfusion est très variable, en général de l'ordre de 5 à 10 %, mais parfois beaucoup plus (jusqu'à 300 %), ce qui peut avoir comme conséquence une insuffisance cardiaque droite aiguë. L'augmentation du débit cardiaque est secondaire à la libération de substances vasodilatatrices systémiques par le greffon et à l'augmentation brutale du retour veineux par libération de l'obstruction portale. Cette insuffisance cardiaque droite est donc le résultat d'une augmentation brutale de la PAP secondaire à l'augmentation du débit cardiaque et favorisée par l'élévation des résistances vasculaires pulmonaires.

Actuellement, l'indication de transplantation hépatique dans l'HTPP est fondée sur l'article de Krowka *et al.* (746) (analyse rétrospective de la mortalité posttransplantation hépatique en fonction de la sévérité de l'HTPP préopératoire, sur une série de 43 malades dont 36 provenaient de 18 séries publiées et 7 de sa série) :

- si la PAPm est supérieure à 50 mmHg, la transplantation hépatique est contre-indiquée (tous les malades transplantés sont décédés) ;
- si la PAPm est inférieure à 35 mmHg, la transplantation hépatique est possible (aucun transplanté n'est décédé) ;
- si la PAPm est entre 35 et 50 mmHg et les résistances vasculaires pulmonaires inférieures à 250 dynes/sec/cm, la transplantation hépatique est envisageable ;

- si la PAPm est entre 35 et 50 mmHg et les résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 250 dynes/sec/cm, la transplantation hépatique est contre-indiquée.

Dans cette étude (746), la mortalité globale était de 35 % (15 malades sur 43 dont 14 suite à une insuffisance hémodynamique).
Si la transplantation hépatique est contre-indiquée, un traitement spécifique de l'hypertension artérielle pulmonaire doit être proposé, et en particulier l'époprosténol en intraveineux continu qui est considéré comme le traitement le plus efficace. Une réévaluation clinique et hémodynamique est indispensable après 3 mois de traitement afin de discuter à nouveau de l'indication de transplantation hépatique.
En cas d'HTPP irréversible et non améliorée par un traitement médical optimal, une transplantation multiorganes foie-cœur-poumon pourrait être proposée après discussion pluridisciplinaire (785,786).

► Conclusions et perspective d'études

L'HTPP est une complication sévère de la cirrhose et de l'hypertension portale. La morbidité et la mortalité de cette affection restent élevées malgré le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques qui doivent encore être évaluées par la mise en place d'études contrôlées.
L'échographie Doppler cardiaque permet d'évoquer le diagnostic, et doit impérativement être faite chez tous les patients cirrhotiques, notamment lorsqu'une transplantation hépatique est envisagée. Le diagnostic de l'HTPP sera confirmé par le cathétérisme cardiaque droit qui est également l'examen de référence pour pouvoir discuter d'une greffe hépatique. En effet, la transplantation hépatique pourrait améliorer ou normaliser la PAP si les indications hémodynamiques sont respectées, mais ceci reste à évaluer de manière prospective. La place des greffes combinées doit être mieux définie.
La prise en charge thérapeutique de l'HTPP est identique à celle de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive. Une anticoagulation orale peut être mise en place en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire sévère ou d'accidents hémorragiques. Les inhibiteurs calciques peuvent être utilisés chez certains malades répondeurs au test vasodilatateur aigu. L'époprosténol doit être discuté, car ce traitement semble efficace chez ces malades, et il pourrait permettre une amélioration de la survie. La place des autres traitements médicamenteux doit faire l'objet d'études randomisées contrôlées portant sur un plus grand nombre de malades, car les résultats actuels ne reposent que sur des cas ou des séries de cas.

► Recommandations de la HAS sur le diagnostic et la prise en charge de l'hypertension portopulmonaire (2007)

- 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 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'écarter 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).

9.2 Pathologies cardiaques du patient cirrhotique

Des anomalies de la structure et de la fonction du cœur et du système circulatoire sont associées à la cirrhose, quelle que soit son étiologie, alcoolique ou non. La relation entre cardiopathie, perturbations hémodynamiques qui y sont associées, et hépatopathie chronique cirrhogène a été décrite au milieu du vingtième siècle, puis précisée par de nombreux travaux expérimentaux et fondamentaux, notamment dans la cirrhose alcoolique. D'autre part, l'association entre cardiopathie et hépatopathie chronique cirrhogène secondaire à une hémochromatose héréditaire ou à une polyneuropathie amyloïde familiale a été rapportée dans la littérature (787-792).

La méconnaissance d'une cardiopathie associée à l'hépatopathie chronique peut être délétère. En effet, une atteinte cardiaque, et notamment une insuffisance cardiaque latente chez le patient cirrhotique compensé ou décompensé, peut se révéler par exemple lors de l'introduction d'un traitement par bêtabloquants, lors de perfusions massives d'albumine (avec risque d'œdème aigu du poumon) ou lors de la mise en place d'un TIPS ou d'un shunt péritonéo-jugulaire (augmentation brutale du retour veineux dans les cavités droites) (793). D'autre part, cette cardiopathie peut se décompenser en per et postopératoire, et en particulier lors d'une transplantation hépatique. L'atteinte cardiaque latente peut également se dévoiler et s'aggraver après transplantation hépatique, notamment en raison de l'hypertension artérielle induite par les anticalcineurines.

9.2.1 Bases physiopathologiques

Les données citées dans ce chapitre sont issues de différentes revues de la littérature sur ce thème (794-799).

Des travaux fondamentaux menés notamment chez le rat ont permis une meilleure approche physiopathologique et une meilleure connaissance des altérations hémodynamiques chez le patient cirrhotique. Cependant, aucune étude randomisée permettant de rapporter des données chiffrées notamment épidémiologiques n'a été identifiée.

Une des conséquences de la cirrhose est la modification des conditions de charge du cœur (794,796). La vasodilatation artérielle est l'anomalie la plus importante dans la genèse de ces anomalies et a été beaucoup étudiée. Cette vasodilatation est principalement secondaire à une augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO), notamment au niveau de la circulation splanchnique ; elle est moins marquée au niveau des autres circulations périphériques. Il s'y associe également une réponse augmentée aux molécules vasodilatatrices. Les conséquences de cette vasodilatation sont une diminution de la pression artérielle avec facilitation de l'éjection par diminution de la postcharge, et une augmentation du débit cardiaque et du volume systolique chez le patient cirrhotique (8 à 10 l/min). La baisse de pression de perfusion rénale est à l'origine de la stimulation du système rénine angiotensine aldostérone et va se traduire par une rétention hydro-sodée. La production en excès d'autres hormones comme l'endothéline et la vasopressine ont les mêmes conséquences.
L'hypertonie sympathique secondaire à la baisse de pression des barorécepteurs de la grande circulation est responsable d'une augmentation de l'inotropisme cardiaque et surtout de la fréquence cardiaque.
L'augmentation du secteur extracellulaire se fait principalement dans le secteur extravasculaire avec une « hypovolémie » relative. En ce qui concerne le volume télédiastolique ventriculaire gauche (précharge) en rapport avec les modifications de la volémie centrale, les résultats des études sont discordants. En effet, certains travaux montrent une augmentation de la précharge (800,801) et d'autres une diminution du volume sanguin central (802,803). De plus, la présence d'une ascite serait responsable d'une baisse de la volémie centrale en raison des dimensions ventriculaires gauches plus faibles (801). Une étude a montré une augmentation modérée de la production du peptide natriurétique B sécrété par le myocarde dans la cirrhose par rapport à un groupe-témoin, en relation avec une distension pariétale des cavités cardiaques à l'origine d'un étirement des myocytes et d'un processus d'hypertrophie excentrique (804). D'autre part, il existe une augmentation de la troponine Ic témoignant de la nécrose des zones sous-endocardiques lors de dilatations importantes ventriculaires gauches (805).
Des anomalies du système nerveux autonome ont été décrites dans la cirrhose, mais leur rôle est mal connu dans les cardiopathies du cirrhotique. De même, des anomalies de l'espace QT ont été mises en évidence, sans augmentation de la fréquence des troubles du rythme ventriculaire (806). Enfin, la dilatation auriculaire et l'hypertonie sympathique sont responsables de l'apparition d'une fibrillation auriculaire fréquente en cas de cirrhose, mais aucune donnée chiffrée n'est rapportée dans la littérature.

9.2.2 Relation entre alcool et cardiomyopathie

La dysfonction cardiaque associée à une hépatopathie alcoolique et notamment à une cirrhose alcoolique est secondaire à une toxicité directe de l'alcool sur les fibres myocardiques (799). Il a été bien établi que la consommation chronique d'alcool était responsable d'une cardiomyopathie dilatée, caractérisée par une dilatation des cavités cardiaques et une hypertrophie ventriculaire modérée. Cependant, la quantité d'alcool consommée ainsi que la durée de l'intoxication alcoolique pouvant conduire à une atteinte cardiaque ne sont pas clairement mentionnées dans la littérature analysée. Une consommation importante d'alcool sur le long terme peut interférer avec plusieurs fonctions

cellulaires importantes comme le couple excitation-contraction et la force de contraction du myocarde ayant comme conséquence une dysfonction myocardique (807).
Un dogme clinique ancien rapportait que la toxicité de l'alcool prédominait soit sur le foie (cirrhose alcoolique), soit sur le cœur (cardiomyopathie), mais pas sur les deux organes en même temps. En fait, l'expérience clinique actuelle, aidée des nouvelles techniques diagnostiques, a montré que la toxicité de l'alcool sur le foie et le cœur pouvaient coexister. La raison pour laquelle les malades n'ont pas d'insuffisance sévère des deux organes est en rapport avec la vasodilatation périphérique du cirrhotique qui « décharge » le cœur, empêchant ainsi l'insuffisance ventriculaire. Autrement dit, la vasodilatation artérielle qui favorise l'éjection ventriculaire gauche peut masquer une altération latente de la fonction myocardique. Les conditions circulatoires du cirrhotique sont finalement similaires à celle d'un malade non cirrhotique recevant un traitement par des vasodilatateurs comme par exemple dans l'insuffisance cardiaque.

9.2.3 Diagnostic

Le problème du clinicien est de détecter une altération latente de la fonction myocardique (798). L'examen cardiaque du patient cirrhotique est souvent pauvre. La dyspnée peut révéler une atteinte cardiaque associée à la cirrhose, mais ce signe clinique n'est pas spécifique et peut témoigner d'une autre atteinte notamment pulmonaire. Les signes cliniques de la décompensation œdémato-ascitique du patient cirrhotique peuvent également se retrouver en cas de décompensation cardiaque. La pression artérielle est souvent diminuée et la tachycardie fréquente (pas de données chiffrées) sauf en cas de traitement concomitant par bêtabloquants. La connaissance des traitements médicamenteux est importante, car certains traitements peuvent en effet modifier le profil hémodynamique des cirrhoses. À titre d'exemple, les vasodilatateurs peuvent accentuer encore plus le débit cardiaque et la diminution de la pression artérielle. Les bêtabloquants, largement employés dans la prise en charge de l'hypertension portale, ralentissent la fréquence cardiaque, ce qui a comme corollaire d'augmenter le volume télédiastolique. De plus, l'effet inotrope négatif des bêtabloquants a tendance également à diminuer le volume d'éjection systolique.
L'échographie cardiaque peut être une aide au diagnostic de cardiomyopathie latente associée à la cirrhose. Cependant, les altérations échographiques mises en évidence dans la cardiopathie du patient cirrhotique ne sont pas pathognomoniques (excepté peut être dans l'hémochromatose et dans l'amylose), et peuvent se retrouver dans les autres cardiomyopathies quelles qu'en soient leurs étiologies. Cet examen montre en général une augmentation des diamètres télédiastoliques et télésystoliques, avec un volume d'éjection systolique normal ou augmenté et un débit cardiaque augmenté. L'épaisseur des parois du myocarde peut être normale ou augmentée, et la masse ventriculaire est habituellement augmentée. La pression télédiastolique ventriculaire gauche et la pression capillaire pulmonaire sont en général normales ou modérément augmentées. La fraction ventriculaire gauche peut être normale ou augmentée. L'augmentation conjointe et modérée de la pression capillaire pulmonaire et du volume systolique est en relation avec une augmentation fréquente de la PAP systolique et de la PAP moyenne, ces constatations ne devant pas faire porter le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou portopulmonaire. En effet, le calcul des résistances vasculaires pulmonaires est normal, témoignant du fait qu'il n'y a pas de gradient entre la pression artérielle diastolique pulmonaire et la pression capillaire pulmonaire.

Se pose donc la question du dépistage d'une atteinte myocardique latente chez le patient cirrhotique. La nécessité d'une collaboration étroite avec un cardiologue prend ici toute sa valeur. L'examen échographique des paramètres structurels et fonctionnels du cœur peut être suffisant. En effet, si la fraction d'éjection systolique est basse (c'est-à-dire en général inférieure à 50 %), le volume d'éjection systolique abaissé, le diamètre télésystolique augmenté, l'épaisseur pariétale diminuée et la pression capillaire pulmonaire significativement augmentée, le clinicien devra évoquer une altération de la contractilité. Quand ces éléments manquent ou que le diagnostic est moins évident, le calcul d'indices de

contractilité plus fins, indépendants des conditions de charge (dp/dt, relation fraction d'éjection/contrainte, indice de Tei au Doppler) peut être évalué par le cardiologue pour détecter cette atteinte.
D'autres tests dynamiques peuvent révéler ou démasquer une altération de la fonction cardiaque comme un remplissage brutal (803), l'injection de molécules vasoconstrictrices ou une échographie de stress. Il est bien évident que la pratique de ces examens très spécialisés demande une collaboration importante avec le cardiologue.
De nouvelles techniques actuellement en cours d'évaluation pourraient aider à dépister cette atteinte cardiaque latente du cirrhotique. En particulier le dosage du peptide natriurétique B qui, s'il est élevé dans la cirrhose, ne dépasse que rarement 100 pg/ml ; des valeurs supérieures pourraient orienter vers une atteinte cardiaque. De même, la généralisation du Doppler tissulaire dans l'arsenal des investigations diagnostiques pourrait s'avérer intéressante, car il permet de calculer la vitesse de contraction des parois myocardiques indépendamment des conditions de charge. Il serait ainsi possible grâce à cette technique de dépister des altérations myocardiques latentes.
Enfin, il faut avoir à l'esprit que la coronaropathie, qui est la principale cause d'insuffisance cardiaque en France, peut également être présente chez le patient cirrhotique. S'il existe des facteurs de risques cardio-vasculaires (tabagisme, etc.), des anomalies à l'électrocardiogramme ou des anomalies échographiques de la cinétique contractile segmentaire, le clinicien devra discuter l'indication d'une coronarographie.

Le diagnostic d'atteinte cardiaque associée à la cirrhose peut être difficile en raison de l'absence d'éléments cliniques, électriques ou échographiques spécifiques. La sensibilisation des cardiologues sur le dépistage d'une telle atteinte qui est la plupart du temps latente est probablement une étape importante lors de la prise en charge globale du malade cirrhotique, notamment afin d'éviter des complications périopératoires parfois mortelles.

9.2.4 Endocardite et péricardite

Endocardite et péricardite sont abordées dans le chapitre « Conduite à tenir devant un syndrome infectieux. »
Chez le patient cirrhotique, plusieurs mécanismes responsables de bactériémie ont été bien décrits, avec comme conséquence clinique potentielle une endocardite bactérienne (795) :

- l'augmentation de la quantité de bactéries intestinales et du risque de translocation ;
- un déficit de l'immunité associant une diminution du chimiotactisme, de l'opsonisation et de la phagocytose ;
- l'altération de la fonction normale de filtre hépatique de la circulation intestinale du fait de la présence de collatérales portosystémiques intra et extrahépatiques, ceci permettant aux bactéries de passer directement dans la circulation systémique.

Dans une étude ancienne, Snyder *et al.* (808) avaient étudié rétrospectivement l'incidence de l'endocardite chez 41 151 malades admis à l'hôpital, et avaient trouvé une augmentation significative de cette incidence chez les malades cirrhotiques par rapport aux malades non cirrhotiques (0,34 % *versus* 0,1 %).
Schlaeffer *et al.* (809) ont étudié rétrospectivement les infections graves et les bactériémies chez les patients ayant eu une endoscopie digestive, et ont colligé 8 cas de bactériémies parmi lesquels 5 avaient une cirrhose ; deux endocardites bactériennes ont été diagnostiqués chez ces 5 malades cirrhotiques. De cette constatation, il a été suggéré qu'une antibioprophylaxie devait être discutée chez les patients cirrhotiques nécessitant des explorations endoscopiques.
Aucune spécificité pour porter le diagnostic d'endocardite bactérienne chez le patient cirrhotique n'a été rapportée par rapport au malade non cirrhotique (arguments cliniques : antécédents de valvulopathie, hyperthermie, souffle cardiaque à l'auscultation ; arguments biologiques : syndrome infectieux et syndrome inflammatoire, mise en évidence d'un micro-organisme grâce aux hémocultures répétées ; arguments échographiques : mise en évidence de végétations sur les valves cardiaques). Cependant, la sensibilité diagnostique

de l'échographie transœsophagienne, lors de la suspicion clinique d'endocardite bactérienne, est supérieure à l'échographie transthoracique. La réalisation d'une échographie transœsophagienne chez le patient cirrhotique porteur de varices œsophagiennes peut se discuter en raison du risque potentiel d'apparition d'une hémorragie digestive induite par cette procédure diagnostique invasive. Il n'a été trouvé aucune étude évaluant ce risque dans la littérature.
Concernant le traitement médical, il n'a été trouvé aucune donnée scientifique particulière au cirrhotique dans la littérature. Ce traitement (antibiothérapie adaptée au germe mis en évidence) sera débuté rapidement dès que le diagnostic d'endocardite sera posé. Concernant l'éventualité d'un traitement chirurgical (reconstruction valvulaire), il semble exister un risque supérieur de décompensation de l'hépatopathie chronique sous-jacente inhérent à la chirurgie elle-même, d'autant plus s'il existe une cardiopathie associée latente non diagnostiquée (cf. chapitre « Prévention du risque opératoire en chirurgie non hépatique de l'argumentaire Surveillance des patients atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications », réalisé en parallèle par la HAS).

Il n'a été trouvé dans la littérature aucune étude montrant qu'il existait des signes spécifiques pour porter le diagnostic de péricardite chez un patient cirrhotique par rapport au patient non cirrhotique (arguments clinique, électrique et échographique usuels). La responsabilité de la péricardite constrictive dans la genèse d'une hépatopathie chronique d'origine cardiaque a été bien décrite. La situation inverse, à savoir le rôle de la cirrhose dans l'apparition d'une maladie péricardique, a été moins étudiée. Deux séries anciennes ont décrit une péricardite fibreuse en association avec une cirrhose (810,811). L'incidence rapportée d'un épanchement péricardique chez le patient cirrhotique à partir de 3 publications anciennes variait entre 32 et 63 %, et semblait corréler avec le degré de l'insuffisance hépatique (812-814). Cette variation reflète la proportion différente de patients cirrhotiques graves inclus dans ces séries. Malgré cette incidence élevée, aucune de ces séries ne rapportait de tamponnade ou de dysfonction ventriculaire secondaire à la présence d'un épanchement péricardique.

9.2.5 Traitement

Les données de ce chapitre sont issues des revues générales de Cohen-Solal *et al.* (798) et de Liu *et al.* (799).

Il n'a pas été trouvé dans la littérature de publication concernant la prise en charge optimale de la cardiopathie associée à la cirrhose. Des recommandations thérapeutiques empiriques ont été publiées par Ma et Lee (815). Les recommandations sur l'utilisation spécifique de molécules inotropes sont hypothétiques, basées exclusivement sur des études chez l'animal ou sur des travaux *in vitro*. Les traitements médicamenteux utilisés sont donc fondés plus sur l'expérience clinique que sur les données scientifiques. Des études sont donc nécessaires pour pouvoir optimiser cette prise en charge thérapeutique. Le recours à un avis spécialisé semble être indispensable en raison du manque de données scientifiques.
En pratique, lorsqu'il existe un tableau clinique d'hyperdébit, un traitement par bêtabloquants à faible posologie ou à posologie progressivement croissante peut être discuté, en tenant compte de l'association avec une insuffisance cardiaque. Le carvédilol est utilisé et a été validé dans la cirrhose et l'insuffisance cardiaque (816). En raison de la vasodilatation, un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion n'est pas logique. Mais l'utilisation de cette classe thérapeutique quand il existe une altération intrinsèque de la fonction myocardique peut également être discutée. Chez le patient cirrhotique ayant une ascite, les diurétiques de l'anse et la spironolactone sont couramment utilisés. Ces traitements ont été validés dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque quelle qu'en soit son étiologie. La prise en compte du degré d'insuffisance hépatique avant la mise en place d'un traitement tonicardiaque est un élément important en raison du métabolisme hépatique de certains médicaments ou du risque accrue de toxicité hépatique comme c'est le cas pour l'amiodarone.

Torregrossa *et al.* (817) ont étudié la réversibilité de l'atteinte cardiaque après transplantation hépatique. Cette étude portait sur 40 patients cirrhotiques (20 cirrhoses alcooliques et 20 non alcooliques) qui avaient une hypertrophie ventriculaire gauche et une fraction d'éjection élevée (respectivement 9,6 ± 1,2 *versus* 8,8 ± 1,2 mm ; $p < 0,05$ et 73 ± 6 *versus* 65 ± 4 % ; $p < 0,001$), évaluées par échographie cardiaque et ventriculographie de stress, comparés à un groupe-témoin (n = 15). La fonction diastolique de base était similaire dans les deux groupes. Pendant l'épreuve de stress, les malades cirrhotiques présentaient une augmentation moins importante des pulsations cardiaques, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, du volume et de l'index cardiaque ($p < 0,05$ pour tous ces paramètres) et une dysfonction diastolique avec un taux de remplissage ventriculaire plus bas ($p = 0,001$). La capacité à l'exercice était diminuée (48 ± 21 *versus* 76 ± 24 W ; $p > 0,001$). Les malades avec ascite avaient plus de dysfonction diastolique au repos et durant le stress par rapport aux patients cirrhotiques sans ascite. Quinze patients cirrhotiques ont été réévalués 6 à 12 mois après la transplantation. Les résultats montraient une régression de l'hypertrophie ventriculaire (10,2 ± 1,3 *versus* 9,5 ± 1,2 mm ; $p > 0,005$), une amélioration de la fonction diastolique et une normalisation de la réponse systolique et de la capacité à l'exercice pendant le stress (augmentation significative des pulsations cardiaques, de la fraction d'éjection ventriculaire, du volume et de l'index cardiaque ; $p < 0,05$ pour tous ces paramètres). Cette étude montre que la réversibilité des atteintes cardiaques associées à la cirrhose existe après transplantation hépatique seule. L'amélioration ou la régression de ces altérations cardiaques n'a été évaluée que lorsque l'atteinte cardiaque était modérée.

La transplantation combinée foie-cœur est une procédure thérapeutique qui a été employée en cas d'atteinte chronique de ces deux organes (85). Son indication reste difficile à évaluer. En effet, la littérature ne recense que quelques cas décrits, sans véritable série avec de grand effectif. Ce traitement (greffe foie-cœur) a été utilisé chez l'enfant. En octobre 2003, les données de l'UNOS (États-Unis) regroupaient 26 transplantations foie-cœur, adultes et enfants confondus, avec un taux de survie global de 81 % à 1 an et de 72 % à 4 ans (818).
Deux cas de transplantation combinée pour hémochromatose héréditaire ont été décrits dans la littérature (787,788).
Le premier cas décrit par Surakomol *et al.* en 1997 (787) concernait un homme de 47 ans atteint d'une encéphalopathie hépatique sur cirrhose hémochromatosique prouvée et d'une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire à 40 %) liée à une hémochromatose cardiaque histologique sur la biopsie endomyocardique. Malgré un traitement déplétif par saignées et l'optimisation du traitement tonicardiaque, la fraction d'éjection s'est altérée à 15 %, et une transplantation combinée a été envisagée. La fonction des deux greffons évaluée à 4 ans était normale. Il n'a pas été mis en évidence de dépôts systémiques de fer sur les biopsies cardiaques et hépatiques de contrôle.
Le deuxième cas décrit par Haynes et Farroni (788) en 2004 concernait un homme ayant présenté une décompensation cardiaque sévère (fraction d'éjection inférieure à 20 %) secondaire à une cardiomyopathie. La biopsie endomyocardique révélait des dépôts de fer conduisant à la réalisation d'une biopsie hépatique montrant une cirrhose hémochromatosique. Ce patient était en vie à la date de publication de l'article. L'anomalie génétique n'est pas corrigée par la transplantation combinée foie-cœur dans cette indication. Pour cette raison, les saignées posttransplantation doivent se poursuivre à vie afin d'éviter les dépôts de fer dans l'organisme.

Une surcharge en fer de différents organes, et notamment du foie et du cœur, peut être secondaire à de multiples transfusions sanguines comme c'est le cas dans la bêtathalassémie homozygote. Si l'accumulation de fer est responsable d'une décompensation cardiaque et hépatique, une double greffe peut être indiquée. Olivieri *et al.* (819) rapportent un cas de double greffe chez un homme de 29 ans, dont le diagnostic avait été porté à l'âge de 2 ans, et qui a développé une insuffisance cardiaque à l'âge de 17 ans avec une fraction d'éjection évaluée à 21 %. La ponction biopsie endomyocardique révélait des dépôts de fer et une fibrose. En parallèle, une surcharge en fer intrahépatique associée

à une cirrhose ont été mises en évidence sur une biopsie hépatique. La biopsie cardiaque à 18 mois ne montrait pas de dépôt de fer ; la biopsie hépatique révélait quelques dépôts focaux et un rejet modéré. Detry *et al.* (820) ont rapporté en 1997 le cas d'un homme de 28 ans ayant une histoire clinique similaire. Neuf mois après sa double greffe, le patient était asymptomatique avec une fonction cardiaque et hépatique normale. La double greffe est trop rarement effectuée dans cette indication pour montrer la supériorité d'une transplantation combinée foie-cœur *versus* une transplantation cardiaque isolée. Compte tenu de la persistance du déficit génétique, un traitement chélateur devra être poursuivi à vie, de même que les transfusions sanguines ; ceci exposant le patient à une récidive de la surcharge ferrique dans les organes transplantés.

La polyneuropathie amyloïde familiale peut être une indication de double greffe foie-cœur. Plusieurs variants génétiques ont été décrits, mais cette indication concerne essentiellement les variants non Val30Met (variant portugais). Certains variants ont une atteinte cardiaque avec des dépôts de transthyrétine (TTR) myocardique entraînant une cardiomyopathie. La transplantation hépatique isolée serait théoriquement le traitement approprié en corrigeant le déficit génétique. Cependant, la protéine normale synthétisée par le greffon continue à précipiter sur la TTR anormale déjà déposée sur le myocarde. La conséquence est une aggravation de l'insuffisance cardiaque. Ceci a conduit à proposer une double greffe chez les patients porteurs de telles mutations (variant allemand). Quelques centres ont rapporté leur expérience dans cette indication. Une des premières descriptions de double greffe dans cette indication a été effectuée par Rela *et al.* (821) en 1995, chez un patient de 61 ans vivant 21 mois après la transplantation combinée.

Ruygrok *et al.* (789) ont rapporté le cas d'un homme de 60 ans atteint d'une cardiomyopathie secondaire à une amylose systémique responsable d'une diminution des capacités physiques, d'une diarrhée, et d'un amaigrissement de 10 kg. Il n'avait pas d'atteinte hépatique clinique et biologique. Compte tenu du type de mutation (variant allemand) et du risque de décès par aggravation de la cardiomyopathie dans les 5 ans (822), une transplantation combinée a été effectuée avec succès (789). Une équipe de Bologne a rapporté son expérience chez 4 malades. Tous les patients étaient atteints de la mutation génétique Glu89Gln. Une atteinte cardiaque amyloïde était diagnostiquée chez tous les patients, mais sans atteinte organique hépatique et rénale avant la double greffe. Le taux de survie était de 50 %, avec un décès précoce à deux mois suite à une insuffisance multiviscérale, et un décès à 20 mois de cause indéterminée. Les deux autres patients étaient en vie à 1 et 38 mois respectivement, avec une bonne fonction des deux greffons sans récidive de la maladie initiale sur les biopsies (790-792).

Les dysfonctions cardiaques sévères contre-indiquent habituellement la transplantation hépatique isolée. Chez les transplantés hépatiques ayant une dysfonction cardiaque préexistante, la morbidité périopératoire est augmentée et la survie à long terme diminuée. Il a donc été proposé, dans certains cas, une transplantation combinée lors d'une hépatopathie chronique cirrhogène associée à une insuffisance cardiaque mise en évidence sur le bilan prégreffe. Il a été identifié quelques données dans la littérature internationale qui ne concernent que des études de cas (798,799).

Befeler *et al.* (823) rapportent trois cas de double greffe pour cardiomyopathie congestive associée à une cirrhose alcoolique (n = 2) et une cirrhose cryptogénétique (n = 1). Les trois patients étaient en vie avec un délai de suivi de 1 à 3 ans. Dans cet article (revue de la littérature), une estimation de la survie chez 12 patients ayant eu une transplantation combinée était de 80 % à 1 an. La survie après transplantation combinée était identique à celle rapportée pour la transplantation hépatique ou cardiaque isolée. Or la survie après double greffe peut être surestimée, car les mauvais résultats sont moins couramment publiés.

La transplantation combinée foie-cœur est une procédure thérapeutique réalisable mais peu développée, comme en témoigne les données disponibles et le faible nombre de cas trouvés dans la littérature internationale. Chez l'adulte, elle s'adresse essentiellement aux maladies de surcharge atteignant les deux organes comme les surcharges en fer héréditaire ou secondaire. La greffe combinée peut également être discutée en cas de maladie héréditaire

lorsque le déficit génétique est d'origine hépatique et que l'atteinte est extrahépatique et notamment cardiaque (polyneuropathie amyloïde familiale).
Lors d'un bilan prétransplantation hépatique pour hépatopathie chronique terminale quelle qu'en soit l'étiologie, une évaluation précise de la fonction cardiaque est indispensable afin de ne pas méconnaître une cardiopathie sous-jacente qui pourrait faire discuter au cas par cas de l'indication d'une greffe combinée. Cependant, la difficulté est de poser cette indication à temps avant que l'insuffisance cardiaque soit trop évoluée, voire irréversible, ce qui est un facteur de mauvais pronostic en postopératoire. Une collaboration entre transplanteur hépatique et cardiaque est nécessaire, notamment pour que la technique chirurgicale soit optimisée et pour diminuer les complications postopératoires.

En résumé, il est fréquent d'observer dans la cirrhose des modifications hémodynamiques, conséquences de la vasodilatation et de l'hypervolémie. Cependant, il peut exister une authentique atteinte myocardique latente qu'il est indispensable de dépister afin d'éviter une insuffisance cardiaque clinique, notamment postopératoire ou posttransplantation hépatique avec un risque parfois vital. Cette évaluation cardiologique du cirrhotique n'a été que peu rapportée dans la littérature, et ne semble pas être systématique en pratique quotidienne (excepté pour certaines maladies comme l'hémochromatose héréditaire). Les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte cardiaque du cirrhotique sont pour la plupart connus. Mais la mise en place d'études cliniques est nécessaire chez le patient cirrhotique, à la fois pour déterminer les examens paracliniques permettant une meilleure évaluation de la fonction cardiaque, et donc minimiser le risque de décompensation cardiaque, et le moment pour réaliser ces examens dans l'évolution de la cirrhose, ainsi que pour établir une prise en charge thérapeutique optimale.

9.2.6 Recommandations de la HAS sur les cardiopathies du patient cirrhotique (2007)

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.

Annexes

Annexe 1. Recommandations nationales et internationales

Caractéristiques méthodologiques des recommandations citées dans ce document.

Sociétés savantes et/ou auteurs, pays, année	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluri-disciplinaire	Relecture Validation externe
SNFGE, AFEF, France 2003 (7)	Complications de l'hypertension portale Conférence de Consensus	Oui, groupe bibliographique et textes d'experts	non	oui	non
Moore et Aithal, Royaume-Uni 2006 (8)	*Guidelines on the management of ascites in cirrhosis*	non	*Oxford centre for evidence-based medicine* (1)	non	non
AASLD, Boyer et Haskal, États-Unis 2005 (59)	*The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension* *Manual for assessing health practices and designing practice guidelines (3)*	oui	Evidence grade (2)	oui	NP
AASLD Runyon, États-Unis (9)	*Management of adult patients with ascites due to cirrhosis* *Manual for assessing health practices and designing practice guidelines (3)*	oui	Evidence grade (2)	oui	NP
Baveno III international 2000 (227)	*Portal hypertension III. Definitions, methodology and therapeutic strategies* Conférence de Consensus	oui	*Oxford System* (1)	oui	
Baveno IV international 2005 (201)	*Methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension* Conférence de Consensus	oui	*Oxford System* (1)	oui	
AASLD Bruix et Sherman, États-Unis 2005 (349)	*Management of hepatocellular carcinoma* *Manual for assessing health practices and designing practice guidelines (3)*	oui	Evidence grade (2)	oui	NP
SNFGE, FFCD, FNCLCC, GERCOR, INCa France 2006 (346,347)	Thésaurus de cancérologie digestive. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) *Thésaurus de bonnes pratiques cliniques en cancérologie digestive*	oui	Oui, Anaes	oui	oui

Caractéristiques méthodologiques des recommandations citées dans ce document.

Sociétés savantes et/ou auteurs, pays, année	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluri-disciplinaire	Relecture Validation externe
AFCHTH, AFEF, EFG, HAS France 2005 (85)	Les indications de la transplantation hépatique Conférence de Consensus	oui	Oui, Anaes	oui	non
AASLD Murray et Carithers, États-Unis 2005 (415)	*Évaluation of the patient for liver transplantation* *Manual for assessing health practices and designing practice guidelines (3)120 %*	oui	Evidence grade (2)	oui	NP
SIR Brown *et al.*, États-Unis 2006 (445)	*Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy* *Modified Delphi technique (consensus à 80 % sur 12 membres)*	oui	oui	non	oui
***American Society for Gastrointestinal Endoscopy* États-Unis, 2003 (259)**	*Guidelines for antibiotic prophylaxis for gastro-intestinal endoscopy*	oui	oui (4)	NP	NP
Groupe de travail international (hépato., neuro., autres scientifiques) réuni en 1998, 1999, 2000 Ferenci *et al.* 2002 (292)	*Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification* *Final report*	oui	non	oui	NP
***American College of Gastroenterology*, États-Unis 2001 (311)**	*Hepatic encephalopathy* *Practice guidelines*	oui	non	oui	oui

NP : non précisé ; SR : revue systématique ; RCT : essais contrôlés randomisés.

(1) *Grades of recommendations*

Grade A *Consistent level 1 studies (SR of RCT).*
Grade B *Consistent level 2 (individual RCT) or 3 studies or extrapolations from level 1 studies (SR of cohort studies, case-control).*
Grade C *Level 4 studies (case series) or extrapolation from level 2 and 3 studies.*
Grade D *Level 5 evidence (expert opinion) or troublingly inconsistent studies at any level.*

(2) *Quality of evidence on which a recommendation is based :*

grade I	*RCT.*
grade II-1	*RC without randomization.*
grade II-2	*Cohort or case-control analytical studies.*
grade II-3	*Multiple time series, dramatic uncontrolled expetiments.*
grade III	*Opinion of respected autorithies, descriptive epidemiology.*

(3) Eddy DM. Manual for assessing health practices and designing practice guidelines : the explicit approach. Philadelphia : American College of Physicians, 1996.

(4) (A), *Prospective controlled trials* ; (B), *observational studies* ; (C), *experts opinion*.

Annexe 2. Hospitalisation de patients présentant une complication de cirrhose.

Caractéristiques des études économiques analysées concernant la prise en charge hospitalière des patients souffrant de cirrhose compliquée

Publica-tion	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées	Perspective/ Coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais / Commentaires
Bini *et al.*, 2001 (824)	Étude observationnelle comparative prospective Patients + cirrhose compliquée États-Unis	À l'arrivée à l'hôpital, prise en charge habituelle + consultation spécialisée gastro-entérologue *Vs* prise en charge habituelle (interniste)	Établissement Coûts directs (médicaux et non médicaux)	Patients plus sévères (Child-Pugh) dans le groupe avec consultation Consultation spécialisée : Moindre mortalité à 30 jours, meilleure espérance de vie Moindre coût d'hospitalisation (moindre DS)	-	Hôpital universitaire, sans but lucratif Pas d'analyse de sensibilité Adaptabilité au contexte français ?
Ko *et al.*, 2001 (825)	Analyse rétrospective de base de données administrative	Pour des patients hospitalisés pour des complications de cirrhose, comparaison de : Consultation généraliste sans avis GI *Vs* consultation généraliste + avis GE *Vs* consultation GE	Établissement Coûts issus d'une base de données interhospitalière (non exhaustive)	Quelque soit la complication de la cirrhose, et après analyse multivariée, Durée de séjour + longue quand consultation généraliste, avec ou sans avis GI Pas de différence statistiquement significative de mortalité entre les 3 groupes Pas de différence de coût entre les 3 groupes	-	BDD peu précise sur certaines données (sévérité de la maladie, étiologie) Les données recueillies expliquent peu les différences observées (données significatives manquantes) Pas de données sur le devenir clinique des patients (efficacité de la prise en charge sauf mortalité)
Davis, 2002 (826)	Revue d'articles sans données nouvelles					

Vs : *versus* ; GE : gastro-entérologue ; DS : durée séjour ; BDD : bases de données.

Analyse de la littérature médico-économique identifiée sur l'hospitalisation de patients présentant une complication de cirrhose.

Deux études américaines ont évalué la prise en charge hospitalière de patients présentant une complication de la cirrhose (824,825).

Une étude observationnelle prospective a comparé les patients ayant bénéficié d'une prise en charge non spécialisée à ceux pour lesquels l'équipe avait demandé l'avis spécialisé d'un gastro-entérologue. La mortalité et les coûts directs médicaux et non médicaux, dans la perspective de l'établissement étaient mesurés (824). Pendant l'année de l'étude, 197 patients ont été admis avec une cirrhose compliquée, essentiellement due à l'alcool et/ou l'hépatite C (73,1 %). Les complications justifiant l'arrivée à l'hôpital étaient une encéphalopathie hépatique (38,1 %), une infection du liquide d'ascite (23,4 %), une aggravation de l'ictère (20,3 %) et une aggravation de l'ascite (18,3 %).
Une consultation spécialisée a été demandée pour 107 patients (54,3 %), dont 64 dans les premières 72 heures et 43 au-delà de 72 heures. Ces patients présentaient une pathologie hépatique plus sévère (score Child-Pugh C plus fréquent), et étaient plus régulièrement suivis dans cet hôpital que les patients pour lesquels la consultation spécialisée n'était pas demandée. Les autres critères n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes.
L'analyse multivariée a montré que la sévérité de la cirrhose était le seul facteur associé avec la demande de consultation spécialisée au cours de l'hospitalisation (OR = 2,6 ; IC95 % : 1,3 – 5,4 ; p = 0,008).
La durée de séjour était significativement inférieure dans le groupe de patients vus par un gastro-entérologue (5,6 jours ± 3,5 *versus* 10,1 jours ± 5,8, p < 0,01)n et le coût moyen de l'hospitalisation était également inférieur dans le groupe de patients vus par un spécialiste (6 004 $ ± 4 994 $ *versus* 10 006 $ ± 6 183 $, p < 0,01).
Il n'y avait de différence significative sur ces deux critères selon que la consultation avait été demandée avant ou après 72 heures d'hospitalisation.
La consommation de ressources (essentiellement des examens complémentaires) n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes.
L'analyse multivariée a montré que le risque de réadmission à 30 jours était inférieur dans le groupe avec spécialiste (OR = 0,33 ; IC95 % : 0,15 – 0,72 ; p = 0,006), et supérieur pour les patients ayant été hospitalisés l'année précédente (OR = 3,2 ; IC95 % : 1,5 – 7,0 ; p = 0,004). Le risque de mortalité à 30 jours était également inférieur dans le groupe avec spécialiste (OR = 0,26 ; IC95 % : 0,10 – 0,71 ; p = 0,008), et supérieur pour les patients présentant un score de Child-Pugh C (OR = 3,3 ; IC95 % : 1,2 – 8,9 ; p = 0,02).

Une seconde étude (825) a analysé rétrospectivement les informations de la base EXPLORE, regroupant les données de séjours hospitaliers d'environ 150 établissements américains, essentiellement des hôpitaux généraux, quelques hôpitaux universitaires et quelques hôpitaux intégrés à des systèmes de soins. Les séjours liés à une complication de cirrhose, hémorragie de varices œsophagiennes, infection du liquide d'ascite ou encéphalopathie hépatique, ont été comparés pour trois groupes de patients[19] : à l'admission, 1) le patient a été pris en charge par l'équipe généraliste sans avis spécialisé, 2) le patient a été pris en charge par l'équipe généraliste qui a demandé un avis spécialisé, 3) le patient a été pris en charge par un médecin spécialiste gastro-entérologue. L'évaluation a porté sur les critères suivants : durée de séjour, mortalité au cours du séjour, coût du séjour hors honoraires médicaux[20].
L'étude a montré, dans une analyse multivariée, que la durée de séjour était liée, entre autres facteurs (comorbidité, sexe, âge, nombre d'endoscopies, nombre de paracentèses, et région géographique), au type de prise en charge. La durée la plus courte était trouvée pour les patients pris en charge par un spécialiste, par rapport aux deux autres groupes de patients. Néanmoins, l'ensemble des facteurs étudiés n'expliquaient qu'une faible part de la variation de la durée de séjour (R^2 = 0,17), suggérant que d'autres facteurs significatifs n'ont pas été mesurés. L'étude n'a

[19] Le degré de sévérité de la cirrhose n'a pas pu être évalué par les auteurs.
[20] Les données relatives au montant des honoraires médicaux n'étaient pas connues.

relevé aucune différence significative entre les trois groupes sur la mortalité des patients et le coût de l'hospitalisation.
L'absence de mesure du degré de sévérité de la cirrhose dans la seconde étude, et le faible coefficient de détermination de la durée de séjour limitent la portée des conclusions de l'étude.

En conclusion, une étude suggère que la prise en charge spécialisée des patients hospitalisés pour complication de cirrhose est moins coûteuse, et est associée à un plus faible nombre de réadmissions et de décès à 30 jours. Cette étude a montré par ailleurs que la demande d'avis spécialisé était d'autant plus fréquente que le degré de sévérité de la cirrhose augmentait. La transposition des résultats de l'étude dans le contexte français doit être évaluée.

Annexe 3. Classifications utilisées pour caractériser les carcinomes hépatocellulaires

Classification BCLC*, d'après Llovet *et al.*, 1999 (457)			
Stade	**Statut**	**Tumeur**	**Fonction hépatique**
Stade A : précoce **A1** **A2** **A3** **A4**	 0 0 0 0	 Unique < 5 cm Unique < 5 cm Unique < 5 cm Unique < 5 cm	 Absence d'HTP, bili normale HTP, bili normale HTP, bili élevée Child-Pugh A-B
Stade B : **stade intermédiaire**	0	3 tumeurs < 3 cm	Child-Pugh A-B
Stade C : **stade avancé**	1 à 2	Large tumeur	Child-Pugh A-B
Stade D : **stade terminal**	3 à 4	Invasion vasculaire	Child-Pugh C

* : *Barcelona Clinic Liver Cancer* ; HTP : hypertension portale ; Bili : bilirubinémie.

Classification CLIP*, d'après *The Cancer of the Liver Italian Program investigators*, 1998 (827)			
POINTS			
Variables	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Tumeur	Nodule unique (< 50 %)	Nodules multiples (< 50 %)	Nodule (s) (> 50 %)
AFP (ng/ml)	< 400	> 400	
Thrombose porte	Non	Oui	

* : *Cancer of the Liver Italian Program* ; AFP : alpha-fœtoprotéine. © 1998 *American Association for the Study of Liver Diseases ; Reprinted with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc*.

Classification d'Okuda (vieille classification empirique), d'après Okuda *et al.*, 1985 (828)

Un score est calculé en fonction :

- de la taille tumorale, supérieure (1 point) *versus* inférieure à 50 % ;
- de la présence (1 point) ou de l'absence d'ascite ;
- de l'albuminémie supérieure *versus* inférieure (1 point) à 3 g/dl ;
- de la bilirubinémie supérieure (1 point) *versus* inférieure à 3 mg/dl.

sachant qu'un score nul correspond à un stade 1 ; un score de 1 ou 2 à un stade 2 et un score de 3 ou 4 à un stade 3.

Classification TNM modifiée pour la transplantation hépatique, d'après *The United Network for Organ Sharing*, 2007 (719)

Classification	Definition
T1	1 nodule ≤ 1,9 cm
T2	1 nodule de 2 à 5 cm ; 2 ou 3 nodules tous de diamètre ≤ 3 cm
T3	1 nodule > 5 cm ; 2 ou 3 nodules dont 1 > 3 cm
T4a	4 nodules ou plus, quelle que soit la taille
T4b	nodule (s) quelle que soit la taille avec envahissement portal ou hépatique identifié par imagerie
N1	envahissement ganglionnaire régional
M1	métastases à distance, incluant l'envahissement portal ou hépatique ou extra-hépatique
Stade I	T1-N0-M0
Stade II	T2-N0-M0
Stade III	T3-N0-M0
Stade IVA1	T4a-N0-M0
Stade IVA2	T4b-N0-M0
Stade IVB	tout N1, tout M1

© 2007 UNOS

Annexe 4.1 Principales associations entre hépatopathies chroniques et néphropathies d'après Pham *et al.,* 2005 (516)

© 2005 Blackwell Publishing

HÉPATOPATHIES	NÉPHROPATHIES
Hépatite B	Glomérulonéphrite membraneuse, glomérulonéphrite membrano-proliférative, périartérite noueuse
Hépatite C	Glomérulonéphrite membrano-proliférative ± cryoglobulinémie, glomérulonéphrite membraneuse, glomérulonéphrite fibrillaire, néphropathie à IgA, glomérulonéphrite postinfectieuse
Cirrhose alcoolique	Néphropathie à IgA, sclérose hépatique
Hépatite auto-immune	Glomérulonéphrite à complexes immuns, acidose tubulaire rénale
Cirrhose biliaire primitive	Glomérulonéphrite membraneuse, vascularite à ANCA, acidose tubulaire rénale
Cirrhose cryptogénétique	Néphropathie à IgA, sclérose hépatique
Syndrome de Budd-Chiari	Carcinome rénal métastatique
Glycogénose de type 1	Glomérulosclérose focale
Déficit en alpha-1-antitrypsine	Glomérulonéphrite membrano-proliférative, néphropathie avec anticorps antimembrane basale glomérulaire
Maladie de Wilson	Syndrome de Fanconi
Polykystose hépatique	Polykystose rénale
Hyperoxalurie primitive de type 1	Fibrose interstitielle

Annexe 4.2. Histoire naturelle et risques de progression des néphropathies interstitielles et glomérulaires associées aux hépatopathies chroniques d'après Davis *et al.*, 2002 (515)

Néphropathies	Hépatopathies associées	Taux de rémission spontanée	Évolution vers une néphropathie terminale	Facteurs associés à une progression de la néphropathie
Glomérulonéphrite membrano-proliférative	HCC, HCB, CSP, déficit en alpha-1-AT	7 % entre 2 et 16 ans, 15 % d'amélioration partielle ou complète avec HCV ou HBV quand clairance virale	50 % par 11 ans	Insuffisance rénale lors du diagnostic, syndrome néphrotique, hypertension artérielle
Glomérulonéphrite membraneuse	HCB, HCC, CBP, CSP	25 % entre 3 et 5 ans	25 % à 10 ans	Malades âgés, sexe masculin, diminution du DFG lors du diagnostic, protéinurie néphrotique, stade de la maladie à la biopsie, fibrose tubulo-interstitielle/sclérose vasculaire
Néphropathie diabétique	HCC	Pas de rémission mais seulement 25 à 40 % de néphropathies en cas de diabète de type 1 après 40 ans d'évolution et 25 % dans le diabète de type 2 après 20 ans d'évolution	Type I : quand protéinurie persistante, néphropathie terminale dans les 7 ans, évolution modifiée par IEC Type 2 : 20 % à 10 ans	Mauvais contrôle glycémique, hypertension artérielle, Indo-Asiatique, Américain ou origine africaine, sexe masculin, début du diabète dans la puberté, protéinurie persistante
Néphropathie à IgA	Cirrhose alcoolique	Adulte : 6 % – 12 % Enfants : > 38 %	40 % à 25 ans	Protéinurie > 1 g/j, hypertension artérielle, diminution du DFG lors du diagnostic, sévérité de l'hématurie microscopique, formation en croissant, glomérulosclérose, fibrose interstitielle, atrophie tubulaire
Glomérulonéphrite fibrillaire	HCC	Inconnue	30 à 50 % des patients suivis plus de 2 ans	Croissants glomérulaires, hypertension artérielle, syndrome néphrotique
Vascularite à ANCA positif	Déficit en alpha-1-AT, CBP, CSP	Inconnue mais rare en raison de l'atteinte respiratoire	Sans traitement, décès dans la première année. Efficacité des stéroïdes et des agents cytotoxiques (cyclophosphamide au début et relais par azathioprine en maintenance)	Altération de la fonction rénale lors du diagnostic, origine africaine, fibrose interstitielle à la biopsie si créatinine < 3 mg/dl lors du diagnostic

Néphropathies	Hépatopathies associées	Taux de rémission spontanée	Évolution vers une néphropathie terminale	Facteurs associés à une progression de la néphropathie
Néphropathie avec anticorps antimembrane basale glomérulaire	Déficit en alpha-1-AT, CBP	Rare sans traitement mais évolution rapidement progressive. Réponse aux stéroïdes, au cyclophosphamide et à la plasmaphérèse quand maladie très évoluée	Sans traitement et quand présentation aiguë, néphropathie terminale dans tous les cas ou décès des complications pulmonaires	Degré de formation en croissant, degré de perte tubulaire
Néphrite tubulo-interstitielle (syndrome de Gougerot Sjögren)	CBP, CSP, HCC	Inconnue mais réponse aux stéroïdes. Lésions glomérulaires rares mais pouvant régresser	Progression rare vers néphropathie terminale	Diminution du DFG lors du diagnostic, fibrose interstitielle
Sarcoïdose	Sarcoïdose	Inconnue mais néphrite interstitielle et glomérulonéphrite peuvent bien répondre aux stéroïdes. Lithiase rénale répondant aux traitements habituels	Inconnue mais association possible avec des glomérulopathies (glomérulopathie membraneuse)	Degré d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle
Polykystose rénale	Polykystose hépatique	Pas de régression spontanée	50 % entre 57 et 73 ans	Sexe masculin, diagnostic avant 30 ans, origine africaine, hypertension artérielle avant 30 ans, hyperlipidémie, polymorphisme du gène ACE, trait thalassémique
Glomérulosclérose segmentaire et focale	Toutes les hépatopathies	< 10 %	8 % à 10 ans si pas de syndrome néphrotique, 40-60 % à 10 ans si protéinurie néphrotique	Syndrome néphrotique, absence de réponse aux stéroïdes, sexe masculin, hypertension artérielle, protéinurie non sélective, résultats de la biopsie (croissants, infiltrat interstitiel, hypercellularité mésangiale)

HCB : hépatite chronique B ; HCC : hépatite chronique C ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; alpha-1-AT : alpha-1-antitrypsine ; ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; HCV : hépatite C virale ; HBV : hépatite B virale ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; ACE : antigène carcino-embryonnaire. © 2002 *American Association for the Study of Liver Diseases ; Reprinted with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.*

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.

2. Naveau S, Perlemuter G, Balian A. Epidémiologie et histoire naturelle de la cirrhose. Rev Prat 2005;55(14):1527-32.

3. Société nationale française de gastro-entérologie, Amiot X. Comment traiter une ascite ? Comment traiter une première poussée d'ascite ? Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte du groupe bibliographique. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B118-22.

4. Société nationale française de gastro-Entérologie, Amiot X. Comment traiter une ascite ? Comment traiter une ascite réfractaire ? Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte du groupe bibliographique. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B123-9.

5. Société nationale française de gastro-entérologie, Pariente A. Comment traiter une ascite ? Comment traiter une première poussée d'ascite ? Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B256-65.

6. Société nationale française de gastro-entérologie, Pomier-Layrargues G. Comment traiter une ascite ? Traitement de l'ascite réfractaire. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B266-9.

7. Société nationale française de gastro-entérologie, Association francaise 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 2004;28(Spec No 2):5-334.

8. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut 2006;55(Suppl 6):vi1-vi12.

9. American Association for the Study of Liver Diseases, Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 2004;39(3):841-56.

10. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S*, et al.* Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. Gastroenterology 1988;94(2):482-7.

11. Société nationale française de gastro-entérologie, Association française pour l'étude du foie. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte court. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:B318-23.

12. Romney R, Mathurin P, Ganne-Carrié N, Halimi C, Medini A, Lemaitre P*, et al.* Usefulness of routine analysis of ascitic fluid at the time of therapeutic paracentesis in asymptomatic outpatients. Results of a multicenter prospective study. Gastroenterol Clin Biol 2005;29(3):275-9.

13. Italian Association for the Study of the Liver, Salerno F, Angeli P, Bernardi M, Laffi G, Riggio O*, et al.* Clinical practice guidelines for the management of cirrhotic patients with ascites. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31(7):626-34.

14. Diagnostic et traitement de l'ascite. Recommandations pour la pratique clinique. Rev Méd Suisse Romande 2000;120(10):827-38.

15. The International Ascites Club, Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A*, et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the

International Ascites Club. Hepatology 2003;38(1):258-66.

16. Moreau R. Traitement de l'ascite chez les malades atteints de cirrhose. Presse Méd 2001;30(14):695-702.

17. Gentilini P, Vizzutti F, Gentilini A, Zipoli M, Foschi M, Romanelli RG. Update on ascites and hepatorenal syndrome. Dig Liver Dis 2002;34(8):592-605.

18. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. J Hepatol 2003;38(Suppl 1):S69-89.

19. Reynolds TB, Lieberman FL, Goodman AR. Advantages of treatment of ascites without sodium restriction and without complete removal of excess fluid. Gut 1978;19(6):549-53.

20. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F*, et al.* Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. Liver 1993;13(3):156-62.

21. Gauthier A, Levy VG, Quinton A, Michel H, Rueff B, Descos L*, et al.* Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomised study. Gut 1986;27(6):705-9.

22. Descos L, Gauthier A, Levy VG, Michel H, Quinton A, Rueff B*, et al.* Comparison of six treatments of ascites in patients with liver cirrhosis. A clinical trial. Hepatogastroenterology 1983;30(1):15-20.

23. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A*, et al.* Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. Gastroenterology 1983;84(5 Pt 1):961-8.

24. Katsuta Y, Aramaki T, Sekiyama T, Satomura K, Okumura K. Plasma volume contraction in portal hypertension. J Hepatol 1993;17(Suppl 2):S19-23.

25. Doggrell SA, Brown L. The spironolactone renaissance. Expert Opin Investig Drugs 2001;10(5):943-54.

26. Aagaard NK, Andersen H, Vilstrup H, Clausen T, Jakobsen J, Dorup I. Muscle strength, Na,K-pumps, magnesium and potassium in patients with alcoholic liver cirrhosis -- relation to spironolactone. J Intern Med 2002;252(1):56-63.

27. Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasbarrini G. Importance of plasma aldosterone concentration on the natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. Digestion 1985;31(4):189-93.

28. Gatta A, Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients. Hepatology 1991;14(2):231-6.

29. Santos J, Planas R, Pardo A, Durández R, Cabré E, Morillas RM*, et al.* Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol 2003;39(2):187-92.

30. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M*, et al.* Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. J Hepatol 1999;30(4):639-45.

31. Choi CH, Ahn SH, Kim DY, Lee SK, Park JY, Chon CY*, et al.* Long-term clinical outcome of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a randomized prospective study. J Gastroenterol Hepatol 2005;20(8):1215-22.

32. Quintero E, Ginés P, Arroyo V, Rimola A, Bory F, Planas R*, et al.* Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Lancet 1985;1(8429):611-2.

33. Ginés P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J*, et al.* Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. Gastroenterology 1987;93(2):234-41.

34. Hagège H, Ink O, Ducreux M, Pelletier G, Buffet C, Etienne JP. Traitement de l'ascite chez les malades atteints de cirrhose sans hyponatrémie ni insuffisance rénale. Résultats d'une étude randomisée comparant les diurétiqiues et les ponctions compensées par l'albumine. Gastroenterol Clin Biol 1992;16(10):751-5.

35. Solà R, Vila MC, Andreu M, Oliver MI, Coll S, Gana J*, et al.* Total paracentesis with dextran 40 vs diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. J Hepatol 1994;20(2):282-8.

36. Salerno F, Badalamenti S, Incerti P, Tempini S, Restelli B, Bruno S*, et al.* Repeated paracentesis and i.v. albumin infusion to treat 'tense' ascites in cirrhotic patients. A safe alternative therapy. J Hepatol 1987;5(1):102-8.

37. Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J*, et al.* Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology 1988;94(6):1493-502.

38. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R*, et al.* Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. Gastroenterology 1996;111(4):1002-10.

39. Titó L, Ginès P, Arroyo V, Planas R, Panés J, Rimola A*, et al.* Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. Gastroenterology 1990;98(1):146-51.

40. Planas R, Ginès P, Arroyo V, Llach J, Panés J, Vargas V*, et al.* Dextran-70 versus albumin as plasma expanders in cirrhotic patients with tense ascites treated with total paracentesis. Results of a randomized study. Gastroenterology 1990;99(6):1736-44.

41. Salerno F, Badalamenti S, Lorenzano E, Moser P, Incerti P. Randomized comparative study of hemaccel vs. albumin infusion after total paracentesis in cirrhotic patients with refractory ascites. Hepatology 1991;13(4):707-13.

42. Fassio E, Terg R, Landeira G, Abecasis R, Salemne M, Podesta A*, et al.* Paracentesis with Dextran 70 vs. paracentesis with albumin in cirrhosis with tense ascites. Results of a randomized study. J Hepatol 1992;14(2-3):310-6.

43. Altman C, Bernard B, Roulot D, Vitte RL, Ink O. Randomized comparative multicenter study of hydroxyethyl starch versus albumin as a plasma expander in cirrhotic patients with tense ascites treated with paracentesis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10(1):5-10.

44. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, Planella M, González B, Torras X*, et al.* Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. Hepatology 2003;37(5):1147-53.

45. Christidis C, Mal F, Ramos J, Senejoux A, Callard P, Navarro R*, et al.* Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. J Hepatol 2001;35(6):726-32.

46. Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, Bronowicki JP, Durand F, Chaput JC*, et al.* Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. Liver Int 2006;26(1):46-54.

47. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U*, et al.* Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. World J Gastroenterol

2006;12(9):1403-7.

48. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. Arch Intern Med 1986;146(11):2259-61.

49. Dumortier J, Poncet G, Belbouab S, Pilleul F, Beziat C, Delafosse B*, et al.* Hémorragie sévère par plaie de l'artère épigastrique après ponction d'ascite. Gastroenterol Clin Biol 2002;26(2):180-1.

50. Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21(5):525-9.

51. Guardiola J, Baliellas C, Xiol X, Fernandez Esparrach G, Ginès P, Ventura P*, et al.* External validation of a prognostic model for predicting survival of cirrhotic patients with refractory ascites. Am J Gastroenterol 2002;97(9):2374-8.

52. Spahr L, Villeneuve JP, Tran HK, Pomier-Layrargues G. Furosemide-induced natriuresis as a test to identify cirrhotic patients with refractory ascites. Hepatology 2001;33(1):28-31.

53. Wapnick S, Grosberg SJ, Evans MI. Randomized prospective matched pair study comparing peritoneovenous shunt and conventional therapy in massive ascites. Br J Surg 1979;66(9):667-70.

54. Bories P, Garcia Compean D, Michel H, Bourel M, Capron JP, Gauthier A*, et al.* The treatment of refractory ascites by the LeVeen shunt. A multi-centre controlled trial (57 patients). J Hepatol 1986;3(2):212-8.

55. Stanley MM, Ochi S, Lee KK, Nemchausky BA, Greenlee HB, Allen JI*, et al.* Peritoneovenous shunting as compared with medical treatment in patients with alcoholic cirrhosis and massive ascites. N Engl J Med 1989;321(24):1632-8.

56. Ginès P, Arroyo V, Vargas V, Planas R, Casafont F, Panés J*, et al.* Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. N Engl J Med 1991;325(12):829-35.

57. Ginès A, Planas R, Angeli P, Guarner C, Salerno F, Ginès P*, et al.* Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites using LeVeen shunt with titanium tip: comparison with therapeutic paracentesis. Hepatology 1995;22(1):124-31.

58. Franco D, Vons C, Traynor O, de Smadja C. Should portosystemic shunt be reconsidered in the treatment of intractable ascites in cirrhosis? Arch Surg 1988;123(8):987-91.

59. American Association for the Study of Liver Diseases, Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. Hepatology 2005;41(2):1-15.

60. Ferral H, Bjarnason H, Wegryn SA, Rengel GJ, Nazarian GK, Rank JM*, et al.* Refractory ascites: early experience in treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Radiology 1993;189(3):795-801.

61. Ochs A, Rössle M, Haag K, Hauenstein KH, Deibert P, Siegerstetter V*, et al.* The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. N Engl J Med 1995;332(18):1192-7.

62. Quiroga J, Sangro B, Nunez M, Bilbao I, Longo J, Garcia-Villarreal L*, et al.* Transjugular intrahepatic portal-systemic shunt in the treatment of refractory ascites: effect on clinical, renal, humoral, and hemodynamic parameters. Hepatology 1995;21(4):986-94.

63. Forrest EH, Stanley AJ, Redhead DN, McGilchrist AJ, Hayes PC. Clinical response after transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt insertion for refractory ascites in cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 1996;10(5):801-6.

64. Martinet JP, Legault L, Cernacek P, Roy L, Dufresne MP, Spahr L*, et al.* Changes in

plasma endothelin-1 and Big endothelin-1 induced by transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with cirrhosis and refractory ascites. J Hepatol 1996;25(5):700-6.

65. Martinet JP, Fenyves D, Legault L, Roy L, Dufresne MP, Spahr L*, et al.* Treatment of refractory ascites using transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). A caution. Dig Dis Sci 1997;42(1):161-6.

66. Deschênes M, Dufresne MP, Bui B, Fenyves D, Spahr L, Roy L*, et al.* Predictors of clinical response to transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in cirrhotic patients with refractory ascites. Am J Gastroenterol 1999;94(5):1361-5.

67. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T*, et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. J Hepatol 1996;25(2):135-44.

68. Rössle M, Ochs A, Gülberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P*, et al.* A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. N Engl J Med 2000;342(23):1701-7.

69. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K*, et al.* The North American study for the treatment of refractory ascites. Gastroenterology 2003;124(3):634-41.

70. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Ruiz del Arbol L*, et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. Gastroenterology 2002;123(6):1839-47.

71. Salerno F, Merli M, Riggio O, Cazzaniga M, Valeriano V, Pozzi M*, et al.* Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. Hepatology 2004;40(3):629-35.

72. Cejna M, Peck-Radosavljevic M, Thurnher SA, Hittmair K, Schoder M, Lammer J. Creation of transjugular intrahepatic portosystemic shunts with stent-grafts: initial experiences with a polytetrafluoroethylene-covered nitinol endoprosthesis. Radiology 2001;221(2):437-46.

73. Bureau C, Garcia-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C*, et al.* Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for TIPS: results of a randomized study. Gastroenterology 2004;126(2):469-75.

74. Garcia-Tsao G. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of cirrhotic refractory ascites. Nat Clin Pract Gastroenterol hepatol 2006;3(7):380-9.

75. Albillos A, Bañares R, González M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. J Hepatol 2005;43(6):990-6.

76. Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J*, et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. Liver Int 2005;25(2):349-56.

77. D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. Gastroenterology 2005;129(4):1282-93.

78. Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;Issue 4.

79. Membreno F, Baez AL, Pandula R, Walser E, Lau DTY. Differences in long-term survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites and variceal bleed. J Gastroenterol Hepatol 2005;20(3):474-81.

80. Harrod-Kim P, Saad W, Waldman D. Predictors of early mortality after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for

the treatment of refractory ascites. J Vasc Interv Radiol 2006;17(10):1605-10.

81. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F*, et al.* Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. Hepatology 2002;36(2):374-80.

82. Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, Decaux G, Gross P, Gandjini H*, et al.* Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. Gastroenterology 2003;124(4):933-9.

83. Lenaerts A, Codden T, henry jp, Legros F, ligny g. Comparative pilot study of repeated large volume paracentesis *vs* the combination on clonidine-spironolactone in the treatment of cirrhosis-associated refractory ascites. Gastroenterol Clin Biol 2005;29(11):1137-42.

84. Allard JP, Chau J, Sandokji K, Blendis LM, Wong F. Effects of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. Am J Gastroenterol 2001;96(8):2442-7.

85. Association Française de Chirurgie Hépato-biliaire et de Transplantation Hépatique, Association française pour l'étude du foie, Etablissement Français des Greffes. Indications de la transplantation hépatique. Conférence de consensus. Lyon, palais des congrès, 19 et 20 janvier 2005. Texte des recommandations. Version longue. 2005.

86. Société nationale française de gastro-entérologie, Grangé JD. Comment traiter une ascite ? Comment traiter et prévenir l'infection du liquide d'ascite ? Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B278-86.

87. Grange JD. Infection au cours de la cirrhose. Gastroenterol Clin Biol 2006;30(6-7):891-8.

88. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(1):77-93.

89. Tuncer I, Topcu N, Durmus A, Turkdogan MK. Oral ciprofloxacin *versus* intravenous cefotaxime and ceftriaxone in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatogastroenterology 2003;50(53):1426-30.

90. Angeli P, Guarda S, Fasolato S, Miola E, Craighero R, Del Piccolo F*, et al.* Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. Aliment Pharmacol Ther 2006;23(1):75-84.

91. Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004;18(2):353-72.

92. Grangé JD, Amiot X. Nitric oxide and renal function in cirrhotic patients with ascites: from physiopathology to practice. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16(6):567-70.

93. Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G*, et al.* Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. Gut 2005;54(5):718-25.

94. American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101(6):1644-55.

95. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R*, et al.* Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. Hepatology 1998;27(5):1227-32.

96. Such J, Hillebrand DJ, Guarner C, Berk L, Zapater P, Westengard J*, et al.* Nitric oxide in ascitic fluid is an independent predictor of the development of renal impairment in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial

peritonitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16(6):571-7.

97. Runyon BA, Hoefs JC. Spontaneous vs secondary bacterial peritonitis. Differentiation by response of ascitic fluid neutrophil count to antimicrobial therapy. Arch Intern Med 1986;146(8):1563-5.

98. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC*, et al.* Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology 1993;104(4):1133-8.

99. Guarner C, Sola R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC*, et al.* Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. Gastroenterology 1999;117(2):414-9.

100. Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A*, et al.* Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. Hepatology 1992;16(3):724-7.

101. Silvain C, Besson I, Ingrand P, Mannant PR, Fort E, Beauchant M. Prognosis and long-term recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis [letter]. J Hepatol 1993;19(1):188-9.

102. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M*, et al.* Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Hepatology 1990;12(4 Pt 1):716-24.

103. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology 1994;20(1 Pt 1):34-8.

104. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D*, et al.* Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterology 1992;103(4):1267-72.

105. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, Degoutte E, Lévy VG. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. Hepatology 1996;24(4):802-6.

106. Hsieh WJ, Lin HC, Hwang SJ, Hou MC, Lee FY, Chang FY*, et al.* The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 1998;93(6):962-6.

107. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V*, et al.* Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology 2002;35(1):140-8.

108. Lo GH, Lai KH, Shen MT, Chang CF. A comparison of the incidence of transient bacteremia and infectious sequelae after sclerotherapy and rubber band ligation of bleeding esophageal varices. Gastrointest Endosc 1994;40(6):675-9.

109. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. Hepatology 1998;27(5):1207-12.

110. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. Dig Dis Sci 2001;46(12):2752-7.

111. Sandhu BS, Gupta R, Sharma J, Singh J, Murthy NS, Sarin SK. Norfloxacin and cisapride combination decreases the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites. J Gastroenterol Hepatol 2005;20(4):599-605.

112. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique.

Gastroenterology 1988;95(5):1351-5.

113. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1990;12(4 Pt 1):710-5.

114. Pelletier G, Lesur G, Ink O, Hagege H, Attali P, Buffet C*, et al.* Asymptomatic bacterascites: is it spontaneous bacterial peritonitis? Hepatology 1991;14(1):112-5.

115. Vanbiervliet G, Rakotoarisoa C, Filippi J, Guérin O, Calle G, Hastier P*, et al.* Diagnostic accuracy of a rapid urine-screening test (Multistix8SG) in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14(11):1257-60.

116. Castellote J, López C, Gornals J, Tremosa G, Rodríguez Fariña E, Baliellas C*, et al.* Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. Hepatology 2003;37(4):893-6.

117. Thévenot T, Cadranel JF, Nguyen-Khac E, Tilmant L, Tiry C, Welty S*, et al.* Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients by use of two reagent strips. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16(6):579-83.

118. Butani RC, Shaffer RT, Szyjkowski RD, Weeks BE, Speights LG, Kadakia SC. Rapid diagnosis of infected ascitic fluid using leukocyte esterase dipstick testing. Am J Gastroenterol 2004;99(3):532-7.

119. Kim DY, Kim JH, Chon CY, Han KH, Ahn SH, Kim JK*, et al.* Usefulness of urine strip test in the rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Liver Int 2005;25(6):1197-201.

120. Sapey T, Kabissa D, Fort E, Laurin C, Mendler MH. Instant diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis using leukocyte esterase reagent strips: Nephur-Test® vs. MultistixSG®. Liver Int 2005;25(2):343-8.

121. Castellote J, Lopez C, Gornals J, Domingo A, Xiol X. Use of reagent strips for the rapid diagnosis of spontaneous bacterial empyema. J Clin Gastroenterol 2005;39(4):278-81.

122. Campillo B, Richardet JP, Dupeyron C. Diagnostic value of two reagent strips (Multistix® 8 SG and Combur® 2 LN) in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis and symptomatic bacterascites. Gastroenterol Clin Biol 2006;30(3):446-52.

123. Nousbaum JB, Cadranel JF, Nahon P, Khac EN, Moreau R, Thevenot T*, et al.* Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2007;45(5):1275-81.

124. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. Hepatology 2003;37(4):897-901.

125. Jeffries MA, Stern MA, Gunaratnam NT, Fontana RJ. Unsuspected infection is infrequent in asymptomatic outpatients with refractory ascites undergoing therapeutic paracentesis. Am J Gastroenterol 1999;94(10):2972-6.

126. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L*, et al.* Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. J Hepatol 2000;32(4):596-602.

127. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L*, et al.* Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999;341(6):403-9.

128. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. Gastroenterology 1991;100(6):1737-42.

129. Gómez-Jiménez J, Ribera E, Gasser I, Artaza MA, Del Valle O, Pahissa A*, et al.* Randomized trial comparing ceftriaxone with

cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. Antimicrob Agents Chemother 1993;37(8):1587-92.

130. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Perez-Ayuso RM, Quintero E, Gines P*, et al.* Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. Hepatology 1985;5(3):457-62.

131. Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML*, et al.* Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. Hepatology 1995;21(3):674-9.

132. Grange JD, Amiot X, Grange V, Gutmann L, Biour M, Bodin F*, et al.* Amoxicillin-clavulanic acid therapy of spontaneous bacterial peritonitis: a prospective study of twenty-seven cases in cirrhotic patients. Hepatology 1990;11(3):360-4.

133. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A*, et al.* Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1996;111(4):1011-7.

134. Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Rios B, Vasen W*, et al.* Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. J Hepatol 2000;33(4):564-9.

135. Fong TL, Akriviadis EA, Runyon BA, Reynolds TB. Polymorphonuclear cell count response and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1989;9(3):423-6.

136. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis. Epidemiol Infect 2001;127(3):443-50.

137. Bert F, Andreu M, Durand F, Degos F, Galdbart JO, Moreau R*, et al.* Nosocomial and community-acquired spontaneous bacterial peritonitis: comparative microbiology and therapeutic implications. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22(1):10-5.

138. Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. Clin Infect Dis 2002;35(1):1-10.

139. Aparicio JR, Such J, Pascual S, Arroyo A, Plazas J, Girona E*, et al.* Development of quinolone-resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. J Hepatol 1999;31(2):277-83.

140. Llovet JM, Rodríguez-Iglesias P, Moitinho E, Planas R, Bataller R, Navasa M*, et al.* Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis undergoing selective intestinal decontamination. A retrospective study of 229 spontaneous bacterial peritonitis episodes. J Hepatol 1997;26(1):88-95.

141. Chu CM, Chang KY, Liaw YF. Prevalence and prognostic significance of bacterascites in cirrhosis with ascites. Dig Dis Sci 1995;40(3):561-5.

142. Amiot X, Grange JD. Re: Hempel *et al.*-- Risk factors for renal dysfunction in hospitalized cirrhotic patients [letter]. Am J Gastroenterol 2002;97(5):1263-4.

143. American Association for the Study of Liver Diseases, Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. Hepatology 1998;27(1):264-72.

144. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Changing epidemiology and predictors of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis at a liver transplant unit. Clin Microbiol Infect 2003;9(6):531-7.

145. Fiolic Alvarez R, Alves de Mattos A, Buzaglo Dantas Corrêa E, Pinchemel Cotrim H, SBNascimento TV. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin in the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Arq Gastroenterol 2005;42(4):256-62.

146. Soriano G, Guarner C, Teixidó M, Such J, Barrios J, Enríquez J*, et al.* Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1991;100(2):477-81.

147. Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized trial. Ann Intern Med 1995;122(8):595-8.

148. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Nousbaum JB, Franza A, Paris JC*, et al.* Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. Hepatology 1995;22(4 Pt 1):1171-4.

149. Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J*, et al.* Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. Hepatology 1997;25(3):532-6.

150. Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O*, et al.* Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. J Hepatol 1998;29(3):430-6.

151. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B*, et al.* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. J Hepatol 2000;32(1):142-53.

152. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G*, et al.* Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology 2007;133(3):818-24.

153. Schembre D, Bjorkman DJ. Post-sclerotherapy bacterial peritonitis. Am J Gastroenterol 1991;86(4):481-6.

154. Selby WS, Norton ID, Pokorny CS, Benn RAV. Bacteremia and bacterascites after endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices and prevention by intravenous cefotaxime: a randomized trial. Gastrointest Endosc 1994;40(6):680-4.

155. Rolando N, Gimson A, Philpott-Howard J, Sahathevan M, Casewell M, Fagan E*, et al.* Infectious sequelae after endoscopic sclerotherapy of œsophageal varices: role of antibiotic prophylaxis. J Hepatol 1993;18(3):290-4.

156. Sàbat M, Kolle L, Soriano G, Ortiz J, Pamplona J, Novella MT*, et al.* Parenteral antibiotic prophylaxis of bacterial infections does not improve cost-efficacy of oral norfloxacin in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 1998;93(12):2457-62.

157. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C*, et al.* Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. Gastroenterology 2006;131(4):1049-56.

158. Bernard B, Grangé JD, Nguyen Khac E, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. Hepatology 1999;29(6):1655-61.

159. Bernard B, Grangé JD, Nguyen Khac E, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a meta-analysis. Digestion 1998;59(Suppl 2):54-7.

160. Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Miñana J, Gana J, Mirelis B*, et al.* Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. Hepatology 1999;29(4):1064-9.

161. Dupeyron C, Campillo B, Mangeney N, Richardet JP, Leluan G. Changes in nature and antibiotic resistance of bacteria causing peritonitis in cirrhotic patients over a 20 year period. J Clin Pathol 1998;51(8):614-6.

162. Cereto F, Molina I, González A, Del Valle O, Esteban R, Guardia J*, et al.* Role of immunosuppression in the development of quinolone-resistant *Escherichia coli* spontaneous bacterial peritonitis and in the mortality of *E. coli* spontaneous bacterial peritonitis. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(5):695-701.

163. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. J Hepatol 2005;42(1 Suppl):S85-92.

164. Pardo A, Bartolí R, Lorenzo-Zúñiga V, Planas R, Viñado B, Riba J*, et al.* Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. Hepatology 2000;31(4):858-63.

165. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 1998;28(5):1187-90.

166. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F*, et al.* Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. Dig Liver Dis 2001;33(1):41-8.

167. Yoshida H, Hamada T, Inuzuka S, Ueno T, Sata M, Tanikawa K. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 1993;88(12):2067-71.

168. Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, Sheen IS, Liaw YF. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. Liver 1991;11(6):334-9.

169. Yoneyama K, Miyagishi K, Kiuchi Y, Shibata M, Mitamura K. Risk factors for infections in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 2002;37(12):1028-34.

170. Llach J, Elizalde JI, Bordas JM, Ginés A, Almela M, Sans M*, et al.* Prospective assessment of the risk of bacteremia in cirrhotic patients undergoing lower intestinal endoscopy. Gastrointest Endosc 1999;49(2):214-7.

171. Vilstrup H. Cirrhosis and bacterial infections. Rom J Gastroenterol 2003;12(4):297-302.

172. Álvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. Nutrition 2005;21(2):113-7.

173. Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. Gastroenterol Clin Biol 2006;30(10):1137-43.

174. Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death. Analysis of the National Hospital Discharge Survey. Chest 2003;124(3):1016-20.

175. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. J Hepatol 1993;18(3):353-8.

176. Navasa M, Fernández J, Rodés J. Bacterial infections in liver cirrhosis. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31(7):616-25.

177. Infectious Diseases Society of America, Bernstein JM. Treatment of community-acquired pneumonia--IDSA guidelines. Chest 1999;115(3 Suppl):9S-13S.

178. Cadranel JF, Denis J, Pauwels A, Barbare JC, Eugène C, Di Martino V*, et al.* Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: a prospective case-control multicenter study in 244 patients. J Hepatol 1999;31(3):464-8.

179. Rabinovitz M, Prieto M, Gavaler JS, Van

Thiel DH. Bacteriuria in patients with cirrhosis. J Hepatol 1992;16(1-2):73-6.

180. Bellaïche G, Pauwels A, Levy M, Tordjmann T, Levy VG. L'infection urinaire asymptomatique est fréquente chez le malade atteint de cirrhose hospitalisé. Gastroenterol Clin Biol 1994;18(1):96-7.

181. Burroughs AK, Rosenstein IJ, Epstein O, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W, Sherlock S. Bacteriuria and primary biliary cirrhosis. Gut 1984;25(2):133-7.

182. Amato A, Precone DF, Carannante N, Brancaccio G, Stornaiuolo G, Galante D*, et al.* [Prevalenza e fattori di rischio della batteriuria in pazienti con cirrosi]. Infez Med 2005;13(2):103-8.

183. Cheng NC, Tai HC, Tang YB, Chang SC, Wang JT. Necrotising fasciitis: clinical features in patients with liver cirrhosis. Br J Plast Surg 2005;58(5):702-7.

184. Chapoutot C, Pageaux GP, Perrigault PF, Joomaye Z, Perney P, Jean-Pierre H*, et al.* *Staphylococcus aureus* nasal carriage in 104 cirrhotic and control patients. A prospective study. J Hepatol 1999;30(2):249-53.

185. Thulstrup AM, Sørensen HT, Schønheyder HC, Møller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. Clin Infect Dis 2000;31(6):1357-61.

186. le dinh t, de la Blanchardière A, christoforov b. Infections bactériennes chez le malade atteint de cirrhose. Ann Med Int 1996;147(6):413-31.

187. Hally RJ, Rubin RA, Fraimow HS, Hoffman-Terry ML. Fatal *Vibrio parahemolyticus* septicemia in a patient with cirrhosis. A case report and review of the literature. Dig Dis Sci 1995;40(6):1257-60.

188. Hazouard E, Ferrandière M, Lanotte P, Le Marcis L, Cattier B, Giniès G. Chocs septiques à *Pasteurella multocida* chez des patients alcooliques. Probable contamination d'ulcères de jambes par la salive de leur chat domestique. Presse Med 2000;29(26):1455-7.

189. Bert F, Bellier C, Lassel L, Lefranc V, Durand F, Belghiti J*, et al.* Risk factors for *Staphylococcus Aureus* infection in liver transplant recipients. Liver Transpl 2005;11(9):1093-9.

190. Dupeyron C, Campillo B, Mangeney N, Bordes M, Richardet JP, Leluan G. Carriage of *Staphylococcus Aureus* and of gram-negative bacilli resistant to third-generation cephalosporins in cirrhotic patients: a prospective assessment of hospital-acquired infections. Infect Control Hosp Epidemiol 2001;22(7):427-32.

191. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in patients with cirrhosis: prospective assessment of association with infection. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19(5):328-32.

192. McCashland TM, Sorrell MF, Zetterman RK. Bacterial endocarditis in patients with chronic liver disease. Am J Gastroenterol 1994;89(6):924-7.

193. Beales ILP, Ledson M. Re: Endocarditis in chronic liver disease [letter]. Am J Gastroenterol 1994;89(12):2279.

194. Artru P, Schleinitz N, Gauzere BA, Artru S, Paganin F, Roblin X. Cryptococcose neuro-méningée et cirrhose alcoolique. Gastroenterol Clin Biol 1997;21(1):78-81.

195. Lin CS, Cheng SH. *Aeromonas hydrophila* sepsis presenting as meningitis and necrotizing fasciitis in a man with alcoholic liver cirrhosis. J Formos Med Assoc 1998;97(7):498-502.

196. Pauwels A, Pinès E, Abboura M, Chiche I, Lévy VG. Bacterial meningitis in cirrhosis: review of 16 cases. J Hepatol 1997;27(5):830-4.

197. Kao PT, Tseng HK, Liu CP, Su SC, Lee CM. Brain abscess: clinical analysis of 53 cases. J Microbiol Immunol Infect 2003;36(2):129-36.

198. Schiff E, Pick N, Oliven A, Odeh M. Multiple liver abscesses after dental treatment [letter]. J Clin Gastroenterol 2003;36(4):369-71.

199. Bergmann TK, Vinding K, Hey H. Multiple hepatic abscesses due to *Yersinia enterocolitica* infection secondary to primary haemochromatosis. Scand J Gastroenterol 2001;36(8):891-5.

200. Deschênes M, Villeneuve JP. Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalized patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 1999;94(8):2193-7.

201. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol 2005;43(1):167-76.

202. Société nationale française de gastro-entérologie, Plessier A. Comment traiter une hémorragie aiguë par rupture de varices œsophagiennes. Evaluation et prise en charge non spécifique de l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte du groupe bibliographique. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B9-14.

203. Société nationale française de gastro-entérologie, Pateron D. Comment traiter une hémorragie aiguë par rupture de varices œsophagiennes. Evaluation et prise en charge non spécifique. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B179-85.

204. Societe nationale française de gastro-entérologie, Bosch J, Dell'Era A. Comment traiter une hémorragie digestive aiguë par rupture de varices œsophagiennes. Traitement vasoactif des hémorragies par rupture de varices œsophagiennes. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B186-9.

205. Société nationale française de gastro-entérologie, Nevens F. Comment traiter une hémorragie digestive aiguë par rupture de varices œsophagiennes ? Quelles sont les indications des traitements endoscopiques ? Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B190-3.

206. Société nationale française de gastro-entérologie, Pauwels A. Comment traiter une hémorragie aiguë par rupture de varices œsophagiennes. Que faire en cas d'échec des traitements pharmacologiques et endoscopiques ? Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B194-202.

207. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, Bartelsman JFWM, Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. Am J Gastroenterol 1997;92(2):236-43.

208. Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL*, et al.* Epidemiology and course of acute upper gastro-intestinal haemorrhage in four French geographical areas. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12(2):175-81.

209. Afessa B, Kubilis PS. Upper gastrointestinal bleeding in patients with hepatic cirrhosis: clinical course and mortality prediction. Am J Gastroenterol 2000;95(2):484-9.

210. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators [letter]. Hepatology 2003;38(3):599-612.

211. Calès P, Pascal JP. Histoire naturelle des varices œsophagiennes au cours de la cirrhose (de la naissance à la rupture). Gastroenterol Clin Biol 1988;12:245-54.

212. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. Hepatology 2004;40(3):652-9.

213. de Dombal FT, Clarke JR, Clamp SE, Malizia G, Kotwal MR, Morgan AG. Prognostic factors in upper G.I. bleeding. Endoscopy 1986;18(Suppl 2):6-10.

214. McCormick PA, O'Keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. Gut 2001;49(5):682-5.

215. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. Lancet 1995;346(8979):865-8.

216. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Outcome of patients with cirrhosis requiring intensive care unit support: prospective assessment of predictors of mortality. J Gastroenterol 1998;33(1):73-9.

217. Chalasani N, Kahi C, Francois F, Pinto A, Marathe A, Bini EJ*, et al.* Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. Am J Gastroenterol 2003;98(3):653-9.

218. Poynard T, Chaput JC, Mary JY, Scolaro M, Buffet C, Etienne JP. Analyse critique des facteurs liés à la mortalité au trentième jour dans les hémorragies digestives hautes du cirrhotique. Gastroenterol Clin Biol 1980;4(10):655-65.

219. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale, Société de réanimation de langue française, Société française d'anesthésie et de réanimation. Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. Recommandations pour la pratique clinique. Réanim Urg 1997;6(3 bis):331-425.

220. Ben-Ari Z, Cardin F, McCormick AP, Wannamethee G, Burroughs AK. A predictive model for failure to control bleeding during acute variceal haemorrhage. J Hepatol 1999;31(3):443-50.

221. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A*, et al.* Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. Hepatology 2001;34(4 Pt 1):671-6.

222. De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clin Liver Dis 2001;5(3):645-63.

223. Chassaignon C, Letoumelin P, Pateron D. Upper gastrointestinal haemorrhage in emergency departments in France: causes and management. Eur J Emerg Med 2003;10(4):290-5.

224. Lesur G, Bour B, Aegerter P. Management of bleeding peptic ulcer in France: a national inquiry. Gastroenterol Clin Biol 2005;29(2):140-4.

225. Coffin B, Pocard M, Panis Y, Riche F, Lainé MJ, Bitoun A*, et al.* Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. Gastrointest Endosc 2002;56(2):174-9.

226. Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G*, et al.* Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. Gastroenterology 2002;123(1):17-23.

227. De Franchis R. Portal hypertension III. Proceedings of the IIIrd Baveno international consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies. Oxford: Blackwell Science; 2000.

228. De Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. J Hepatol 2000;33(5):846-52.

229. Haddock G, Garden OJ, Mckee RF, Anderson JR, Carter DC. Esophageal tamponade in the management of acute variceal hemorrhage. Dig Dis Sci 1989;34(6):913-8.

230. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Paul M, Yahav J, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Gastroenterol 2003;38(2):193-200.

231. Lata J, Juránkova J, Husová L, Senkyrik M, Dite P, Dastych M*, et al.* Variceal bleeding in portal hypertension: bacterial infection and comparison of efficacy of intravenous and per-oral application of antibiotics--a randomized trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17(10):1105-10.

232. de Lédinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C*, et al.* Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. Dig Dis Sci 1997;42(3):536-41.

233. Société nationale française de gastro-entérologie, Plessier A. Comment traiter une hémorragie aiguë par rupture de varices œsophagiennes. Hémorragie digestive aiguë par rupture de varices œsophagiennes : traitements vasoactifs. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte du groupe bibliographique. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B15-20.

234. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute œsophageal variceal haemorrhage. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(1):53-64.

235. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding œsophageal varices. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005;Issue 1.

236. Moitinho E, Planas R, Banares R, Albillos A, Ruiz-del-Arbol L, Galvez C*, et al.* Multicenter randomized controlled trial comparing different schedules of somatostatin in the treatment of acute variceal bleeding. J Hepatol 2001;35(6):712-8.

237. Villanueva C, Planella M, Aracil C, López-Balaguer JM, González B, Miñana J*, et al.* Hemodynamic effects of terlipressin and high somatostatin dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose. Am J Gastroenterol 2005;100(3):624-30.

238. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko WF, Kerlikowske K. Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. Gastroenterology 2001;120(4):946-54.

239. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. Semin Liver Dis 1999;19(4):475-505.

240. Baik SK, Jeong PH, Ji SW, Yoo BS, Kim HS, Lee DK*, et al.* Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. Am J Gastroenterol 2005;100(3):631-5.

241. Güney Duman D, Tüney D, Bilsel S, Benli F, Karan S, Avsar E*, et al.* Octreotide in liver cirrhosis: a salvage for variceal bleeding can be a gunshot for kidneys. Liver Int 2005;25(3):527-35.

242. Calès P, Masliah C, Bernard B, Garnier PP, Silvain C, Szostak-Talbodec N*, et al.* Early administration of vapreotide for variceal bleeding in patients with cirrhosis. N Engl J Med 2001;344(1):23-8.

243. Thabut D, Bernard-Chabert B. Management of acute bleeding from portal hypertension. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(1):19-29.

244. Heresbach D, Jacquelinet C, Nouel O, Chaperon J, Bretagne JF, Gosselin M. Sclérothérapie versus ligature au cours de l'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes. Méta-analyse directe des essais randomisés. Gastroenterol Clin Biol 1995;19(11):914-20.

245. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. Ann Intern Med 1995;123(4):280-7.

246. De Franchis R, Primignani M. Endoscopic treatments for portal hypertension. Semin Liver Dis 1999;19(4):439-55.

247. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI*, et al.* Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. Hepatology 1997;25(5):1101-4.

248. Young MF, Sanowski RA, Rasche R. Comparison and characterization of ulcerations induced by endoscopic ligation of esophageal varices versus endoscopic sclerotherapy. Gastrointest Endosc 1993;39(2):119-22.

249. Singal A, Sarin SK, Sood GK, Broor SL. Ulcers after intravariceal sclerotherapy: correlation of symptoms and factors affecting healing. J Clin Gastroenterol 1990;12(3):250-4.

250. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. Gastroenterology 2003;124(5):1277-91.

251. Feretis C, Dimopoulos C, Benakis P, Kalliakmanis B, Apostolidis N. *N*-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) plus sclerotherapy versus sclerotherapy alone in the treatment of bleeding esophageal varices: a randomized prospective study. Endoscopy 1995;27(5):355-7.

252. Thakeb F, Salama Z, Salama H, Abdel Raouf T, Abdel Kader S, Abdel Hamid H. The value of combined use of *N*-butyl-2-cyanoacrylate and ethanolamine oleate in the management of bleeding esophagogastric varices. Endoscopy 1995;27(5):358-64.

253. Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Arbol L*, et al.* Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. Hepatology 2002;35(3):609-15.

254. D'Amico G, Criscuoli V, Fili D, Mocciaro F, Pagliaro L. Meta-analysis of trials for variceal bleeding [letter]. Hepatology 2002;36(4 Pt 1):1023-4.

255. Villanueva C, Ortiz J, Sabat M, Gallego A, Torras X, Soriano G*, et al.* Somatostatin alone or combined with emergency sclerotherapy in the treatment of acute esophageal variceal bleeding: a prospective randomized trial. Hepatology 1999;30(2):384-9.

256. Société nationale française de gastro-entérologie, Brenard R. Comment traiter une hémorragie digestive aiguë par rupture de varices œsophagiennes. Que faire en cas d'échec des traitements pharmacologiques et endoscopiques ? Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte du groupe bibliographique. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B28-34.

257. Ready JB, Robertson AD, Goff JS, Rector WG. Assessment of the risk of bleeding from esophageal varices by continuous monitoring of portal pressure. Gastroenterology 1991;100(5 Pt 1):1403-10.

258. Bernard B, Cadranel JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. Gastroenterology 1995;108(6):1828-34.

259. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. Gastrointest Endosc 2003;58(4):475-82.

260. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R.

Current management of portal hypertension. J Hepatol 2003;38(Suppl 1):S54-68.

261. Sharara AI, Rockey DC. Gastrœsophageal variceal hemorrhage. N Engl J Med 2001;345(9):669-81.

262. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 2001;120(3):726-48.

263. Lebrec D, Vinel JP, Dupas JL. Complications of portal hypertension in adults: a French consensus. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17(4):403-10.

264. Besson I, Ingrand P, Person B, Boutroux D, Heresbach D, Bernard P*, et al.* Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. N Engl J Med 1995;333(9):555-60.

265. McCormick PA, Dick R, Panagou EB, Chin JKT, Greenslade L, McIntyre N*, et al.* Emergency transjugular intrahepatic portasystemic stent shunting as salvage treatment for uncontrolled variceal bleeding. Br J Surg 1994;81(9):1324-7.

266. Jalan R, John TG, Redhead DN, Garden OJ, Simpson KJ, Finlayson ND*, et al.* A comparative study of emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and esophageal transection in the management of uncontrolled variceal hemorrhage. Am J Gastroenterol 1995;90(11):1932-7.

267. Paneé J, Terés J, Bosch J, Rodés J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. Dig Dis Sci 1988;33(4):454-9.

268. Bosch J. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt: is it really life-saving? J Hepatol 2001;35(5):658-60.

269. Domagk D, Patch D, Dick R, Grosso M, Rousseau H, Otal P*, et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of portal hypertension using memotherm stents: a prospective multicenter study. Cardiovasc Intervent Radiol 2002;25(6):506-12.

270. Rösch J, Keller FS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: present status, comparison with endoscopic therapy and shunt surgery, and future prospectives. World J Surg 2001;25(3):337-45.

271. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ*, et al.* Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. Gastroenterology 2006;130(6):1643-51.

272. Khan S, Tudur Smith C, Williamson P, Sutton R. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;Issue 4.

273. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Hepatology 1997;25(1):63-70.

274. Société nationale française de gastro-entérologie, Lévy S. Comment prévenir les récidives hémorragiques ? Prévention secondaire : que faire en cas d'échec des traitements pharmacologiques et endoscopiques ? Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte du groupe bibliographique. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec 2):B104-17.

275 Goulis J, Burroughs AK. Portal hypertensive bleeding. In: McDonald JWD, Burroughs A, Feagan SP, ed. Evidence based gastroenterology and hepatology. London: Blackwell; 2004. p. 453-85.

276. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttorp MJ, Edelstein MA*, et al.* Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band

ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2005;50(2):399-406.

277. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI*, et al.* The additive effect of sclerotherapy to patients receiving repeated endoscopic variceal ligation: a prospective, randomized trial. Hepatology 1998;28(2):391-5.

278. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. Hepatology 1995;22(1):332-54.

279. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Propranolol and sclerotherapy in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. J Hepatol 1997;26(2):312-24.

280. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. Hepatology 2000;31(6):1239-45.

281. Romero G, Kravetz D, Argonz J, Vulcano C, Suarez A, Fassio E*, et al.* Comparative study between nadolol and 5-isosorbide mononitrate vs. endoscopic band ligation plus sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(4):601-11.

282. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI*, et al.* Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. Hepatology 2000;32(3):461-5.

283. De la Peña J, Brullet E, Sanchez-Hernández E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL*, et al.* Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. Hepatology 2005;41(3):572-8.

284. Villanueva C, Miñana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X*, et al.* Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. N Engl J Med 2001;345(9):647-55.

285. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Hsu PI, Lin CK, Tsai WL*, et al.* Banding ligation versus nadolol and isosorbide mononitrate for the prevention of esophageal variceal rebleeding. Gastroenterology 2002;123(3):728-34.

286. Patch D, Sabin CA, Goulis J, Gerunda G, Greenslade L, Merkel C*, et al.* A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. Gastroenterology 2002;123(4):1013-9.

287. Société nationale française de gastro-entérologie, Oberti F. Comment prévenir et traiter les hémorragies par varices gastriques, ou ectopiques ou par gastropathie congestive. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte du groupe bibliographique. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec 2):B53-72.

288. Société nationale française de gastro-entérologie, Silvain C. Comment prévenir et traiter les hémorragies par varices gastriques ou ectopiques ou par gastropathie congestive. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec 2):B218-26.

289. Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY*, et al.* A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. Hepatology 2006;43(4):690-7.

290. Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(Suppl 1):23-31.

291. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V*, et al.*

Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. J Hepatol 1999;30(5):890-5.

292. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology 2002;35(3):716-21.

293. Mullen KD. Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(Suppl 1):11-6.

294. Lizardi-Cervera J, Almeda P, Guevara L, Uribe M. Hepatic encephalopathy: a review. Ann Hepatol 2003;2(3):122-30.

295. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(1):95-110.

296. Akhtar AJ, Alamy ME, Yoshikawa TT. Extrahepatic conditions and hepatic encephalopathy in elderly patients. Am J Med Sci 2002;324(1):1-4.

297. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F*, et al.* Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. Am J Med 2003;114(3):188-93.

298. Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A*, et al.* Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? Am J Gastroenterol 2001;96(2):515-8.

299. Quero Guillén JC, Herrerías Gutiérrez JM. Diagnostic methods in hepatic encephalopathy. Clin Chim Acta 2006;365(1-2):1-8.

300. Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2001;96(9):2718-23.

301. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. Hepatology 2004;39(3):739-45.

302. Assy N, Rosser BG, Grahame GR, Minuk GY. Risk of sedation for upper GI endoscopy exacerbating subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Gastrointest Endosc 1999;49(6):690-4.

303. Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. Pathogenesis, diagnosis and management. Drugs 2000;60(6):1353-70.

304. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. Hepatology 1994;20(1 Pt 1):46-55.

305. Ong JP, Mullen KD. Hepatic encephalopathy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(4):325-34.

306. Butterworth RF. Complications of cirrhosis III. Hepatic encephalopathy. J Hepatol 2000;32(1 Suppl):171-80.

307. Kramer L, Bauer E, Gendo A, Funk G, Madl C, Pidlich J*, et al.* Neurophysiological evidence of cognitive impairment in patients without hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Am J Gastroenterol 2002;97(1):162-6.

308. Deng D, Liao MS, Qin JP, Li XA. Relationship between pre-TIPS hepatic hemodynamics and postoperative incidence of hepatic encephalopathy. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2006;5(2):232-6.

309. Riggio O, Efrati C, Catalano C, Pediconi F, Mecarelli O, Accornero N*, et al.* High

prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. Hepatology 2005;42(5):1158-65.

310. Štefánková J, Hůlek P, Babu A, Čermáková E, Šafka V, Štefanek J*, et al.* Hepatic encephalopathy due to TIPS--retrospective study. Hepatogastroenterology 2007;54(74):480-4.

311. American College of Gastroenterology, Blei AT, Córdoba J. Hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2001;96(7):1968-76.

312. Mas A. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to treatment. Digestion 2006;73(Suppl 1):86-93.

313. Williams R. Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(Suppl 1):17-22.

314. Shawcross D, Jalan R. Dispelling myths in the treatment of hepatic encephalopathy. Lancet 2005;365(9457):431-3.

315. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. Hepatology 2006;44(6):1535-42.

316. Bouin M, Vincent C, Bouhier K, Debruyne D, Fatome A, Piquet MA*, et al.* Increased oro-cecal transit time in grade I or II hepatic encephalopathy. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(12):1240-44.

317. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F*, et al.* Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. J Hepatol 2004;41(1):38-43.

318. Kircheis G, Wettstein M, vom Dahl S, Häussinger D. Clinical efficacy of L-Ornithine-L-Aspartate in the management of hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis 2002;17(4):453-62.

319. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Görtelmeyer R*, et al.* Therapeutic efficacy of L-Ornithine-L-Aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. Hepatology 1997;25(6):1351-60.

320. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003;Issue 1.

321. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004;Issue 2.

322. Blanc P, Daurès JP, Liautard J, Buttigieg R, Desprez D, Pageaux G*, et al.* Association lactulose-néomycine versus placebo dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique aiguë. Résultats d'un essai contrôlé randomisé. Gastroenterol Clin Biol 1994;18(12):1063-8.

323. Williams R, Bass N. Rifaximin, a nonabsorbed oral antibiotic, in the treatment of hepatic encephalopathy: antimicrobial activity, efficacy, and safety. Rev Gastroenterol Disord 2005;5(Suppl 1):S10-8.

324. Zeneroli ML, Avallone R, Corsi L, Venturini I, Baraldi C, Baraldi M. Management of hepatic encephalopathy: role of rifaximin. Chemotherapy 2005;51(Suppl 1):90-5.

325. Festi D, Vestito A, Mazzella G, Roda E, Colecchia A. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy. Digestion 2006;73(Suppl 1):94-101.

326. Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS*, et al.* Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. Yonsei Med J 2005;46(3):399-407.

327. Mas A, Rodés J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V*, et al.* Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a

randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. J Hepatol 2003;38(1):51-8.

328. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Hepatology 2004;39(5):1441-9.

329. DuBois S, Eng S, Bhattacharya R, Rulyak S, Hubbard T, Putnam D*, et al.* Breath ammonia testing for diagnosis of hepatic encephalopathy. Dig Dis Sci 2005;50(10):1780-4.

330. Bongaerts G, Severijnen R, Timmerman H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy. Med Hypotheses 2005;64(1):64-8.

331. Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, Jain S, Gupta S, Bhist MS. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. Hepatology 1992;16(1):138-44.

332. Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G*, et al.* Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Hepatology 1998;28(2):374-8.

333. Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P*, et al.* Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 2002;16(3):361-72.

334. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for hepatic encephalopathy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004;Issue 2.

335. Maleux G, Verslype C, Heye S, Wilms G, Marchal G, Nevens F. Endovascular shunt reduction in the management of transjugular portosystemic shunt-induced hepatic encephalopathy: preliminary experience with reduction stents and stent-grafts. AJR Am J Roentgenol 2007;188(3):659-64.

336. Weintraub JL, Mobley DG, Weiss ME, Swanson E, Kothary N. A novel endovascular adjustable polytetrafluoroethylene-covered stent for the management of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. J Vasc Interv Radiol 2007;18(4):563-6.

337. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yamamoto K, Kaneko M, Kawano Y*, et al.* Long-term results of partial splenic artery embolization as supplemental treatment for portal-systemic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2005;100(1):43-7.

338. Fukuda T, Hirota S, Sugimura K. Long-term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric varices and hepatic encephalopathy. J Vasc Interv Radiol 2001;12(3):327-36.

339. Holden A, Ng R, Gane E, Hill A, McCall J. A technique for controlled partial closure of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt tract in a patient with hepatic encephalopathy. J Vasc Interv Radiol 2006;17(12):1957-61.

340. Malaguarnera M, Pistone G, Elvira R, Leotta C, Scarpello L, Liborio R. Effects of L-carnitine in patients with hepatic encephalopathy. World J Gastroenterol 2005;11(45):7197-202.

341. Malaguarnera M, Pistone G, Astuto M, Dell'Arte S, Finocchiaro G, Lo Giudice E*, et al. L*-Carnitine in the treatment of mild or moderate hepatic encephalopathy. Dig Dis 2003;21(3):271-5.

342. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S*, et al.* A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3(2):184-91.

343. Hill K, Hu KQ, Cottrell A, Teichman S, Hillebrand DJ. Charcoal-based hemodiabsorption liver support for episodic

type C hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 2003;98(12):2763-70.

344. Spahr L, Coeytaux A, Giostra E, Hadengue A, Annoni JM. Histamine H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled pilot trial. Am J Gastroenterol 2007;102(4):744-53.

345. Abou-Assi S, Vlahcevic ZR. Hepatic encephalopathy. Metabolic consequence of cirrhosis often is reversible. Postgrad Med 2001;109(2):52-70.

346. Société nationale française de gastro-entérologie, 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/0G-Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp> [consulté le 26-7-2007].

347. Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Lescesne R, Trinchet JC. Hepatocellular carcinoma (primary cancer of the liver). Gastroenterol Clin Biol 2006;30(Spec No 2):2S57-61.

348. European Association for the Study of the Liver, Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R*, et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. J Hepatol 2001;35(3):421-30.

349. American Association for the Study of Liver Diseases, Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42(5):1208-36.

350. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma--an updated analysis of randomized controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 2006;23(11):1535-47.

351. Izumi R, Shimizu K, Ii T, Yagi M, Matsui O, Nonomura A*, et al.* Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection. Gastroenterology 1994;106(3):720-7.

352. Okada S, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S*, et al.* Predictive factors for postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1994;106(6):1618-24.

353. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology 1999;30(6):1434-40.

354. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. Long-term results of treatment and prognostic factors. Ann Surg 1999;229(2):216-22.

355. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2003;238(5):703-10.

356. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M*, et al.* Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. Hepatology 2000;32(6):1224-9.

357. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. Ann Surg 1999;229(6):790-9.

358. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K*, et al.* Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. Hepatology 1998;28(5):1241-6.

359. Grazi GL, Ercolani G, Pierangeli F, del Gaudio M, Cescon M, Cavallari A*, et al.* Improved results of liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis give the procedure added value. Ann Surg

2001;234(1):71-8.

360. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC*, et al.* Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology 1996;111(4):1018-22.

361. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. World J Surg 1991;15(2):270-85.

362. Régimbeau JM, Farges O, Shen BY, Sauvanet A, Belghiti J. Is surgery for large hepatocellular carcinoma justified? J Hepatol 1999;31(6):1062-8.

363. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S*, et al.* Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. J Hepatol 2003;38(2):200-7.

364. Adachi E, Maeda T, Matsumata T, Shirabe K, Kinukawa N, Sugimachi K*, et al.* Risk factors for intrahepatic recurrence in human small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1995;108(3):768-75.

365. Song TJ, Ip EWK, Fong Y. Hepatocellular carcinoma: current surgical management. Gastroenterology 2004;127(5 Suppl 1):S248-60.

366. Chen YJ, Yeh SH, Chen JT, Wu CC, Hsu MT, Tsai SF*, et al.* Chromosomal changes and clonality relationship between primary and recurrent hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2000;119(2):431-40.

367. Morimoto O, Nagano H, Sakon M, Fujiwara Y, Yamada T, Nakagawa H*, et al.* Diagnosis of intrahepatic metastasis and multicentric carcinogenesis by microsatellite loss of heterozygosity in patients with multiple and recurrent hepatocellular carcinomas. J Hepatol 2003;39(2):215-21.

368. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, del Gaudio M, Gardini A, Cescon M*, et al.* Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. Univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. Ann Surg 2003;237(4):536-43.

369. Nagasue N, Uchida M, Makino Y, Takemoto Y, Yamanoi A, Hayashi T*, et al.* Incidence and factors associated with intrahepatic recurrence following resection of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1993;105(2):488-94.

370. Seror O, N'kontchou G, Tin Tin Htar M, Durand-Zaleski I, Trinchet JC, Sellier N*, et al.* Ethanol *versus* radiofrequency ablation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A retrospective study of efficacy and cost. Gastroenterol Clin Biol 2006;30(11):1265-73.

371. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Cova L. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound. Eur J Radiol 2004;51(Suppl):S19-23.

372. Di Stasi M, Buscarini L, Livraghi T, Giorgio A, Salmi A, De Sio I*, et al.* Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of evaluation practices and complication rates. Scand J Gastroenterol 1997;32(11):1168-73.

373. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M*, et al.* Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. J Hepatol 2005;43(3):458-64.

374. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. Gastroenterology 2004;127(5 Suppl 1):S159-66.

375. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L*, et al.* Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-

term results of percutaneous ethanol injection. Radiology 1995;197(1):101-8.

376. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, del Carmen Ayuso M, Sala M*, et al.* Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. Hepatology 1999;29(1):62-7.

377. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C*, et al.* Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology 2004;40(6):1352-60.

378. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH*, et al.* Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. A prospective study. Ann Surg 2005;242(1):36-42.

379. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. Gut 2005;54(8):1151-6.

380. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y*, et al.* Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. Cancer 2005;103(6):1201-9.

381. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Della Pina C, Lera J*, et al.* Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. Radiology 2005;234(3):961-7.

382. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L*, et al.* Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003;228(1):235-40.

383. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. Gastroenterology 2004;127(6):1714-23.

384. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T*, et al.* A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2005;129(1):122-30.

385. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ*, et al.* A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2006;243(3):321-8.

386. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Coppola C, Ferraioli G. Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. AJR Am J Roentgenol 2005;184(1):207-11.

387. Rhim H, Yoon KH, Lee JM, Cho Y, Cho JS, Kim SH*, et al.* Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. Radiographics 2003;23(1):123-34.

388. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. Radiology 2003;226(2):441-51.

389. Livraghi T, Benedini V, Lazzaroni S, Meloni F, Torzilli G, Vettori C. Long term results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. Cancer 1998;83(1):48-57.

390. Seror O, N'kontchou G, Haddar D, Dordea M, Ajavon Y, Ganne N*, et al.* Large infiltrative hepatocellular carcinomas: treatment with percutaneous intraarterial ethanol injection alone or in combination with conventional percutaneous ethanol injection. Radiology 2005;234(1):299-309.

391. Giorgio A, Tarantino L, Mariniello N, de Stefano G, Perrotta A, Aloisio V*, et al.* Percutaneous ethanol injection under general anaesthesia for hepatocellular carcinoma: 3 year survival in 112 patients. Eur J Ultrasound 1998;8(3):201-6.

392. Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, Fujiwara K. Treatment of nodular hepatocellular carcinoma larger than 3 cm with ultrasound-guided percutaneous acetic acid injection. Hepatology 1996;24(6):1379-85.

393. Ohnishi K. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 1998;45(Suppl 3):1254-8.

394. Shibata T, Shibata T, Maetani Y, Isoda H, Hiraoka M. Radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: prospective comparison of internally cooled electrode and expandable electrode. Radiology 2006;238(1):346-53.

395. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L*, et al.* Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. Radiology 2000;214(3):761-8.

396. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L*, et al.* Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. Hepatology 2001;33(5):1124-9.

397. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L. Risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2005;92(7):856-8.

398. Dong B, Liang P, Yu X, Su L, Yu D, Cheng Z*, et al.* Percutaneous sonographically guided microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma: results in 234 patients. AJR Am J Roentgenol 2003;180(6):1547-55.

399. Liang P, Dong B, Yu X, Yu D, Wang Y, Feng L*, et al.* Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. Radiology 2005;235(1):299-307.

400. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K*, et al.* Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. Radiology 2002;223(2):331-7.

401. Pacella CM, Bizzarri G, Magnolfi F, Cecconi P, Caspani B, Anelli V*, et al.* Laser thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma: results in 74 patients. Radiology 2001;221(3):712-20.

402. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, Krissat J, Savier E, Azoulay D*, et al.* A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. Arch Surg 2002;137(12):1332-9.

403. Yamakado K, Nakatsuka A, Ohmori S, Shiraki K, Nakano T, Ikoma J*, et al.* Radiofrequency ablation combined with chemoembolization in hepatocellular carcinoma: treatment response based on tumor size and morphology. J Vasc Interv Radiol 2002;13(12):1225-32.

404. Akamatsu M, Yoshida H, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T*, et al.* Evaluation of transcatheter arterial embolization prior to percutaneous tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Liver Int 2004;24(6):625-30.

405. Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, Hosomi N, Miyauchi Y, Himoto T*, et al.* Comparison between combination therapy of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation and radiofrequency ablation alone for patients with hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2005;11(10):1426-32.

406. De Baère T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T*, et al.* Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. AJR Am J Roentgenol

2003;181(3):695-700.

407. Rossi S, Garbagnati F, Lencioni R, Allgaier HP, Marchianò A, Fornari F*, et al.* Percutaneous radio-frequency thermal ablation of nonresectable hepatocellular carcinoma after occlusion of tumor blood supply. Radiology 2000;217(1):119-26.

408. Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, Cucchetti A, Bellusci R, Cordiano C*, et al.* Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. Ann Surg 2004;240(1):102-7.

409. Hong SN, Lee SY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW*, et al.* Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. J Clin Gastroenterol 2005;39(3):247-52.

410. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, Nagorney DM, Ng IOL, Ikai I*, et al.* Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2005;11(9):1086-92.

411. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R*, et al.* Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. A prospective study. Ann Surg 2004;240(5):900-9.

412. Lu DSK, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C*, et al.* Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. Hepatology 2005;41(5):1130-7.

413. Fontana RJ, Hamidullah H, Nghiem H, Greenson JK, Hussain H, Marrero J*, et al.* Percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma: a safe and effective bridge to liver transplantation. Liver Transpl 2002;8(12):1165-74.

414. Sutherland LM, Williams JAR, Padbury RTA, Gotley DC, Stokes B, Maddern GJ. Radiofrequency ablation of liver tumors. A systematic review. Arch Surg 2006;141(2):181-90.

415. American Association for the Study of Liver Diseases, Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatology 2005;41(6):1407-32.

416. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Ramos E, Serrano T, Rafecas A*, et al.* Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. J Am Coll Surg 2000;190(5):580-7.

417. Klintmalm GB. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. A registry report of the impact of tumor characteristics on outcome. Ann Surg 1998;228(4):479-88.

418. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T*, et al.* Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatology 2001;33(5):1080-6.

419. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A*, et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001;33(6):1394-403.

420. Leung JY, Zhu AX, Gordon FD, Pratt DS, Mithoefer A, Garrigan K*, et al.* Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study. Liver Transpl 2004;10(11):1343-54.

421. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. Ann Surg 1985;202(4):401-7.

422. O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, Calne RY, Williams R. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. Ann Surg 1988;207(4):373-9.

423. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection *versus* transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Ann Surg 1993;218(2):145-51.

424. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F*, et al.* Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334(11):693-9.

425. Marsh JW, Dvorchik I. Liver organ allocation for hepatocellular carcinoma: are we sure? Liver Transpl 2003;9(7):693-6.

426. Neuberger J, James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage. Lancet 1999;354(9190):1636-9.

427. Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanus G*, et al.* Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2004;239(2):150-9.

428. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F*, et al.* Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. Liver Transpl 2006;12(12):1761-9.

429. Duvoux C. Transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire [éditorial]. Gastroenterol Clin Biol 2006;30(12):1343-5.

430. Agence de la biomédecine. Bilan des activités de prélèvement et de greffe en France. Greffe hépatique 2006. <http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2006/organes/5_greffe_hepat/5_1/5_1.htm> [consulté le 11-12-2007].

431. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. Gastroenterology 2004;127(5 Suppl 1):S261-7.

432. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. Hepatology 2000;31(4):899-906.

433. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K*, et al.* Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. A reasonable strategy? Ann Surg 2003;238(4):508-18.

434.Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F*, et al.* Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2003;238(6):885-92.

435. Poon RTP, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function. Implications for a strategy of salvage transplantation. Ann Surg 2002;235(3):373-82.

436. Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S*, et al.* Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. Ann Intern Med 2003;138(4):299-306.

437. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M*, et al.* High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. Liver Transpl 2004;10(10):1294-300.

438. Agence de la biomédecine. Greffe hépatique. In: Rapport annuel. Bilan des activités. Saint Denis La Plaine: Agence de la biomédecine; 2005. p.116-21.

439. Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life-expectancy and cost-effectiveness perspective. Hepatology 2001;33(5):1073-9.

440. Freeman RB. The impact of the model for end-stage liver disease on recipient selection for adult living liver donation. Liver Transpl 2003;9(10 Suppl 2):S54-9.

441. Sala M, Varela M, Bruix J. Selection of candidates with HCC for transplantation in the MELD era. Liver Transpl 2004;10(10 Suppl 2):S4-9.

442. Doffoël M, Ananna A. Traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire. Gastroenterol Clin Biol 2006;30(6-7):887-90.

443. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35(3):519-24.

444. Lencioni R, Paolicchi A, Moretti M, Pinto F, Armillotta N, di Giulio M*, et al.* Combined transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection for the treatment of large hepatocellular carcinoma: local therapeutic effect and long-term survival rate. Eur Radiol 1998;8(3):439-44.

445. Society of Interventional Radiology, Brown DB, Cardella JF, Sacks D, Goldberg SN, Gervais DA*, et al.* Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. J Vasc Interv Radiol 2006;17(2 Pt 1):225-32.

446. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma--a randomized controlled trial. Gastroenterology 1988;94(2):453-6.

447. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P*, et al.* A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1990;11(2):181-4.

448. Madden MV, Krige JEJ, Bailey S, Beningfield SJ, Geddes C, Werner ID*, et al.* Randomised trial of targeted chemotherapy with lipiodol and 5-epidoxorubicin compared with symptomatic treatment for hepatoma. Gut 1993;34(11):1598-600.

449. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1995;332(19):1256-61.

450. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montañá X, Brú C, del Carmen Ayuso M*, et al.* Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. Hepatology 1998;27(6):1578-83.

451. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagège H, Dao T*, et al.* Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. J Hepatol 1998;29(1):129-34.

452. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RTP*, et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35(5):1164-71.

453. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J*, et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359(9319):1734-9.

454. Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F*, et al.* Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology 2002;224(1):47-54.

455. Geschwind JFH, Ramsey DE, Choti MA, Thuluvath PJ, Huncharek MS. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. Results of a metaanalysis. Am J Clin Oncol 2003;26(4):344-9.

456. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable

hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. Hepatology 2003;37(2):429-42.

457. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19(3):329-38.

458. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. Hepatology 1999;29(5):1596-601.

459. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Duvauferrier R, Bourguet P, Bekhechi D*, et al.* Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. J Nucl Med 1994;35(11):1782-7.

460. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P*, et al.* Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997;26(5):1156-61.

461. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N*, et al.* Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. Cancer Treat Rev 2006;32(8):594-606.

462. Lai CL, Wu PC, Chan GCB, Lok ASF, Lin HJ. Doxorubicin *versus* no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. Cancer 1988;62(3):479-83.

463. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, Bernard B, Cluzel P, Bellin MF*, et al.* Review article: overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma--an impossible meta-analysis? Aliment Pharmacol Ther 1998;12(2):111-26.

464. Ishikawa T, Ichida T, Sugitani S, Tsuboi Y, Genda T, Sugahara S*, et al.* Improved survival with oral administration of enteric-coated tegafur/uracil for advanced stage IV-A hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2001;16(4):452-9.

465. Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen versus doxorubicin alone in hepatocellular carcinoma. Cancer Treat Rep 1987;71(12):1213-6.

466. Elba S, Giannuzzi V, Misciagna G, Manghisi OG. Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in inoperable hepatocellular carcinoma. Ital J Gastroenterol 1994;26(2):66-8.

467. Martínez Cerezo FJ, Tomás A, Donoso L, Enríquez J, Guarner C, Balanzó J*, et al.* Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1994;20(6):702-6.

468. Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P, Vafiadou I, Hadziyannis SJ. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial. Hepatology 1995;21(6):1535-42.

469. Castells A, Bruix J, Brú C, Ayuso C, Roca M, Boix L*, et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo-controlled trial in 120 patients. Gastroenterology 1995;109(3):917-22.

470. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 1998;352(9121):17-20.

471. Riestra S, Rodriguez M, Delgado M, Suárez A, González N, de la Mata M*, et al.* Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol 1998;26(3):200-3.

472. Liu CL, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Poon RT, Wong J. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. Am J Gastroenterol 2000;95(1):218-22.

473. Chow PKH, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ, *et al.* High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. Hepatology 2002;36(5):1221-6.

474. Perrone F, Gallo C, Daniele B, Gaeta GB, Izzo F, Capuano G, *et al.* Tamoxifen in the treatment of hepatocellular carcinoma: 5-year results of the CLIP-1 multicentre randomised controlled trial. Curr Pharm des 2002;8(11):1013-9.

475. Barbare JC, Bouché O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, *et al.* Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2005;23(19):4338-46.

476. Nowak A, Findlay M, Culjak G, Stockler M. Tamoxifen for hepatocellular carcinoma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004;Issue 3.

477. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, *et al.* Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. J Clin Oncol 1998;16(2):411-7.

478. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. Hepatology 2004;40(6):1361-9.

479. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. Gut 1998;42(3):442-7.

480. Yuen MF, Poon RTP, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, *et al.* A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;36(3):687-91.

481. Beaugrand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T, *et al.* Treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC) by seocalcitol (a vit D analogue): an international randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients [abstract]. EASL 40th annual meeting. 2005. <http://www.kenes.com/easl2005sci/program/SessionIndex.asp> [consulté le 12-12-2007].

482. Lai CL, Lau JYN, Wu PC, Ngan H, Chung HT, Mitchell SJ, *et al.* Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Hepatology 1993;17(3):389-94.

483. Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, *et al.* Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000;31(1):54-8.

484. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. Lancet Oncol 2002;3(10):593-603.

485. Lau WY, Leung TWT, Ho SKW, Chan M, Machin D, Lau J, *et al.* Adjuvant intra-arterial lipiodol-iodine-131 for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. Lancet 1999;353(9155):797-801.

486. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, *et al.* Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. Lancet 2000;356(9232):802-7.

487. Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, *et al.* Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1996;334(24):1561-7.

488. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, *et al.* Interferon beta prevents recurrence of hepatocellular carcinoma after complete resection or ablation of the primary tumor-A prospective randomized study of hepatitis C virus-related liver cancer.

Hepatology 2000;32(2):228-32.

489. Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Kinoshita H. Randomized clinical trial of long-term outcome after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma by postoperative interferon therapy. Br J Surg 2002;89(4):418-22.

490. Takayasu K, Muramatsu Y, Moriyama N, Hasegawa H, Makuuchi M, Okazaki N*, et al.* Clinical and radiologic assessments of the results of hepatectomy for small hepatocellular carcinoma and therapeutic arterial embolization for postoperative recurrence. Cancer 1989;64(9):1848-52.

491. Choi D, Lim HK, Kim MJ, Lee SH, Kim SH, Lee WJ*, et al.* Recurrent hepatocellular carcinoma: percutaneous radiofrequency ablation after hepatectomy. Radiology 2004;230(1):135-41.

492. Lu MD, Yin XY, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ*, et al.* Percutaneous thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy. Br J Surg 2005;92(11):1393-8.

493. Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K*, et al.* A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. Jpn J Cancer Res 1996;87(2):206-11.

494. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V*, et al.* Portal vein embolization before right hepatectomy. Prospective clinical trial. Ann Surg 2003;237(2):208-17.

495. Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, Shuto T, Higaki I, Kinoshita H. Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. Br J Surg 2000;87(7):879-82.

496. Muto Y, Moriwaki H, Saito A. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma [letter]. N Engl J Med 1999;340(13):1046-7.

497. Huang YH, Wu JC, Lui WY, Chau GY, Tsay SH, Chiang JH*, et al.* Prospective case-controlled trial of adjuvant chemotherapy after resection of hepatocellular carcinoma. World J Surg 2000;24(5):551-5.

498. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M*, et al.* Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. Ann Surg 2002;235(4):533-9.

499. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. Ann Oncol 1997;8(2):117-36.

500. Kwok PCH, Lam TW, Lam PWY, Tang KW, Chan SCH, Hwang JST*, et al.* Randomized controlled trial to compare the dose of adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2003;18(4):450-5.

501. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med 1996;334(22):1448-60.

502. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A*, et al.* Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. Arch Intern Med 1994;154(2):201-5.

503. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. Am J Kidney Dis 2003;41(2):269-78.

504. Demirtas S, Bozbas A, Akbay A, Yavuz Y, Karaca L. Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome. Clin Chim Acta 2001;311(2):81-9.

505. Orlando R, Mussap M, Plebani M, Piccoli P, De Martin S, Floreani M*, et al.* Diagnostic value of plasma cystatin C as a glomerular

filtration marker in decompensated liver cirrhosis. Clin Chem 2002;48(6 Pt 1):850-8.

506. Pham PTT, Pham PCT, Wilkinson AH. The kidney in liver transplantation. Clin Liver Dis 2000;4(3):567-90.

507. Moreau R, Lebrec D. Acute renal failure in patients with cirrhosis: perspectives in the age of MELD. Hepatology 2003;37(2):233-43.

508. Moreau R, Lebrec D. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(1):111-23.

509. Couser WG. Glomerulonephritis. Lancet 1999;353(9163):1509-15.

510. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G*, et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996;23(1):164-76.

511. Jouët P, Meyrier A, Mal F, Callard P, Guettier C, Stordeur D*, et al.* Transjugular renal biopsy in the treatment of patients with cirrhosis and renal abnormalities. Hepatology 1996;24(5):1143-7.

512. Davis CL, Chandler WL. Thromboelastography for the prediction of bleeding after transplant renal biopsy. J Am Soc Nephrol 1995;6(4):1250-5.

513. Mal F, Meyrier A, Callard P, Altman JJ, Kleinknecht D, Beaugrand M*, et al.* Transjugular renal biopsy. Lancet 1990;335(8704):1512-3.

514. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P*, et al.* Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. Gastroenterology 2002;122(4):923-30.

515. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Pathophysiology of renal disease associated with liver disorders: implications for liver transplantation. Part I. Liver Transpl 2002;8(2):91-109.

516. Pham PTT, Pham PCT, Rastogi A, Wilkinson AH. Review article: current management of renal dysfunction in the cirrhotic patient. Aliment Pharmacol Ther 2005;21(8):949-61.

517. Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, Maggiore Q, Pesciullesi E, Cappelli G*, et al.* Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. Gastroenterology 1993;104(2):588-94.

518. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1984;310(9):563-72.

519. González-Abraldes J, Albillos A, Bañares R, Ruiz del Arbol L, Moitinho E, Rodríguez C*, et al.* Randomized comparison of long-term losartan versus propranolol in lowering portal pressure in cirrhosis. Gastroenterology 2001;121(2):382-8.

520. Schepke M, Werner E, Biecker E, Schiedermaier P, Heller J, Neef M*, et al.* Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. Gastroenterology 2001;121(2):389-95.

521. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. N Engl J Med 2001;345(6):433-42.

522. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ*, et al.* Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000;133(1):1-9.

523. García-Pagán JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genescà J, Ruiz-del-Arbol L*, et al.* Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. Gastroenterology 2001;121(4):908-14.

524. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. N Engl J Med 2006;354(4):379-86.

525. Najjar M, Hamad A, Salameh M, Agarwal A, Feinfeld DA. The risk of radiocontrast nephropathy in patients with cirrhosis. Ren Fail 2002;24(1):11-8.

526. Huo TI, Wu JC, Huang YH, Chiang JH, Lee PC, Chang FY*, et al.* Acute renal failure after transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of the incidence, risk factors, clinical course and long-term outcome. Aliment Pharmacol Ther 2004;19(9):999-1007.

527. Huo TI, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Incidence and risk factors for acute renal failure in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization: a prospective study. Liver Int 2004;24(3):210-5.

528. Terra C, Guevara M, Torre A, Gilabert R, Fernández J, Martín-Llahí M*, et al.* Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. Gastroenterology 2005;129(6):1944-53.

529. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E*, et al.* Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. Hepatology 2007;45(1):223-9.

530. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. Lancet 1995;346(8989):1533-40.

531. Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. Medicine 1995;74(2):63-73.

532. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. Kidney Int 1998;54(2):650-71.

533. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents--a new use for an old drug. N Engl J Med 2000;343(3):210-2.

534. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 2000;343(3):180-4.

535. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F*, et al.* Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. Lancet 2001;357(9260):911-6.

536. Autralian and New Zealand Intensive Care Soctiety. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Lancet 2000;356(9248):2139-43.

537. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A*, et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001;344(10):699-709.

538. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B*, et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345(19):1368-77.

539. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, Weisberg LS, Fenves AZ, Lafayette RA*, et al.* Anaritide in acute tubular necrosis. N Engl J Med 1997;336(12):828-34.

540. Lewis J, Salem MM, Chertow GM, Weisberg LS, McGrew F, Marbury TC*, et al.* Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Am J Kidney Dis 2000;36(4):767-74.

541. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison MEM. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. Nephrol Dial

Transplant 1997;12(12):2592-6.

542. Davis CL, Gonwa TA, Wilkinson AH. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation. Part II. Liver Transpl 2002;8(3):193-211.

543. Société nationale française de gastro-entérologie, de Lédinghen V. Comment traiter une ascite ? Traitement du syndrome hépatorénale. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte du groupe bibliographique. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B130-7.

544. Société nationale française de gastro-entérologie, Duvoux C. Comment traiter une ascite ? Comment traiter un syndrome hépatorénal. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B270-7.

545. Arroyo V, Jiménez W. Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. J Hepatol 2000;32(1 Suppl):157-70.

546. Aguillon D, Seguin P, Mallédant Y. Syndrome hépatorénal : de la physiopathologie au traitement. Ann Fr Anesth Réanim 2003;22(1):30-8.

547. Gattoni A, Marotta F, Vangieri B, Pisani G, Cristiano F. Hepatorenal syndrome. Clin Ter 2004;155(9):375-89.

548. Møller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis. Can J Gastroenterol 2001;15(2):94-106.

549. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. Gastroenterology 2002;122(6):1658-76.

550. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. Hepatology 2006;43(3):385-94.

551. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Cobos MA, Rodriguez-Eire JL*, et al.* Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. Gastroenterology 1989;97(5):1304-12.

552. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L*, et al.* Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993;105(1):229-36.

553. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A*, et al.* Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology 1994;20(6):1495-501.

554. Ginès A, Salmerón JM, Ginès P, Arroyo V, Jiménez W, Rivera F*, et al.* Oral misoprostol or intravenous prostaglandin E_2 do not improve renal function in patients with cirrhosis and ascites with hyponatremia or renal failure. J Hepatol 1993;17(2):220-6.

555. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. Gastroenterology 1997;113(2):579-86.

556. Bird GLA, Sheron N, Goka AKJ, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. Ann Intern Med 1990;112(12):917-20.

557. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000;119(6):1637-48.

558. Chin-Dusting JPF, Rasaratnam B, Jennings GLR, Dudley FJ. Effect of fluoroquinolone on the enhanced nitric oxide-

induced peripheral vasodilation seen in cirrhosis. Ann Intern Med 1997;127(11):985-8.

559. Vaughan RB, Chin-Dusting JPF. Current pharmacotherapy in the management of cirrhosis: focus on the hyperdynamic circulation. Expert Opin Pharmacother 2003;4(5):625-37.

560. Schmidt LE, Ring-Larsen H. Vasoconstrictor therapy for hepatorenal syndrome in liver cirrhosis. Curr Pharm Des 2006;12(35):4637-47.

561. Guevara M, Ginès P, Fernández-Esparrach G, Sort P, Salmerón JM, Jiménez W*, et al.* Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. Hepatology 1998;27(1):35-41.

562. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. Hepatology 1999;30(4):870-5.

563. Uriz J, Ginès P, Cárdenas A, Sort P, Jiménez W, Salmerón JM*, et al.* Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. J Hepatol 2000;33(1):43-8.

564. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J*, et al.* Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. Acta Gastroenterol Belg 2001;64(1):15-9.

565. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas A, Calahorra B, de las Heras D*, et al.* Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. Hepatology 2002;36(4 Pt 1):941-8.

566. Alessandria C, Debernardi Venon W, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14(12):1363-8.

567. Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiat E, Bernuau J, Barriere E*, et al.* Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. J Gastroenterol Hepatol 2002;17(8):882-8.

568. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, Mathurin P, Mofredj A, Di Martino V*, et al.* Effect of terlipressin (Glypressin®) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14(2):153-8.

569. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. J Gastroenterol Hepatol 2003;18(2):152-6.

570. Danalioglu A, Cakaloglu Y, Karaca C, Aksoy N, Akyuz F, Ozdil S*, et al.* Terlipressin and albumin combination treatment in hepatorenal syndrome. Hepatogastroenterology 2003;50(Suppl 2):ccciii-cccv.

571. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Torrani Cerenzia M, Martini S*, et al.* Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. J Hepatol 2007;47(4):499-505.

572. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R*, et al.* Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. Hepatology 1999;29(6):1690-7.

573. Lenz K, Hörtnagl H, Druml W, Reither H, Schmid R, Schneeweiss B*, et al.* Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor. Gastroenterology 1991;101(4):1060-7.

574. Saló J, Ginès A, Quer JC, Fernández-Esparrach G, Guevara M, Ginès P*, et al.* Renal

and neurohormonal changes following simultaneous administration of systemic vasoconstrictors and dopamine or prostacyclin in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome. J Hepatol 1996;25(6):916-23.

575. Gluud LL, Kjaer MS, Christensen E. Terlipressin for hepatorenal syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;Issue 4.

576. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(6):935-44.

577. Hadengue A, Gadano A, Moreau R, Giostra E, Durand F, Valla D*, et al.* Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. J Hepatol 1998;29(4):565-70.

578. Angeli P, Volpin R, Piovan D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S*, et al.* Acute effects of the oral administration of midodrine, an α-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. Hepatology 1998;28(4):937-43.

579. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. Hepatology 2004;40(1):55-64.

580. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. J Hepatol 2000;32(Suppl 1):141-56.

581. Kaffy F, Borderie C, Chagneau C, Ripault MP, Larzillière I, Silvain C*, et al.* Octreotide in the treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhotic patients [letter]. J Hepatol 1999;30(1):174.

582. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, Lafortune M, Tran A. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Hepatology 2003;38(1):238-43.

583. Kiser TH, Fish DN, Obritsch MD, Jung R, MacLaren R, Parikh CR. Vasopressin, not octreotide, may be beneficial in the treatment of hepatorenal syndrome: a retrospective study. Nephrol Dial Transplant 2005;20(9):1813-20.

584. Bennett WM, Keeffe E, Melnyk C, Mahler D, Rösch J, Porter GA. Response to dopamine hydrochloride in the hepatorenal syndrome. Arch Intern Med 1975;135(7):964-71.

585. Rimola A, Ginés P, Arroyo V, Camps J, Pérez-Ayuso RM, Quintero E*, et al.* Urinary excretion of 6-keto-prostaglandin $F_1\alpha$, thromboxane B_2 and prostaglandin E_2 in cirrhosis with ascites. Relationship to functional renal failure (hepatorenal syndrome). J Hepatol 1986;3(1):111-7.

586. Fevery J, van Cutsem E, Nevens F, van Steenbergen W, Verberckmoes R, de Groote J. Reversal of hepatorenal syndrome in four patients by peroral misoprostol (prostaglandin E_1 analogue) and albumin administration. J Hepatol 1990;11(2):153-8.

587. Soper CPR, Latif AB, Bending MR. Amelioration of hepatorenal syndrome with selective endothelin-A antagonist [letter]. Lancet 1996;347(9018):1842-3.

588. Guyader D, Patat A, Ellis-Grosse EJ, Orczyk GP. Pharmacodynamic effects of a nonpeptide antidiuretic hormone V2 antagonist in cirrhotic patients with ascites. Hepatology 2002;36(5):1197-205.

589. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology 2003;37(1):182-91.

590. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B*, et al.* Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. Lancet 1999;353(9149):294-5.

591. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert

R, Sort P, Jiménez W*, et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. Hepatology 1998;28(2):416-22.

592. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H*, et al.* Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. Gut 2000;47(2):288-95.

593. LaBerge JM, Somberg KA, Lake JR, Gordon RL, Kerlan RK, Ascher NL*, et al.* Two-year outcome following transjugular intrahepatic portosystemic shunt for variceal bleeding: results in 90 patients. Gastroenterology 1995;108(4):1143-51.

594. Ochs A, Sellinger M, Haag K, Nöldge G, Herbst EW, Walter E*, et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS) in the treatment of Budd-Chiari syndrome. J Hepatol 1993;18(2):217-25.

595. Senzolo M, Cholongitas E, Tibballs J, Burroughs A, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of ascites and hepatorenal syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18(11):1143-50.

596. Wilkinson SP, Weston MJ, Parsons V, Williams R. Dialysis in the treatment of renal failure in patients with liver disease. Clin Nephrol 1977;8(1):287-92.

597. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD*, et al.* Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. Liver Transpl 2000;6(3):277-86.

598. Steiner C, Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry. Liver 2002;22(Suppl 2):20-5.

599. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Nöldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. J Am Soc Nephrol 2001;12(Suppl 17):S75-82.

600. McIntyre CW, Fluck RJ, Freeman JG, Lambie SH. Characterization of treatment dose delivered by albumin dialysis in the treatment of acute renal failure associated with severe hepatic dysfunction. Clin Nephrol 2002;58(5):376-83.

601. Hassanein T, Oliver D, Stange J, Steiner C. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: possible impact of albumin dialysis on hospitalization costs. Liver Int 2003;23(suppl 3):61-5.

602. Hessel FP, Mitzner SR, Rief J, Guellstorff B, Steiner S, Wasem J. Economic evaluation and 1-year survival analysis of MARS in patients with alcoholic liver disease. Liver Int 2003;23(suppl 3):66-72.

603. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. Transplantation 1995;59(3):361-5.

604. Jeyarajah DR, Gonwa TA, McBride M, Testa G, Abbasoglu O, Husberg BS*, et al.* Hepatorenal syndrome. Combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. Transplantation 1997;64(12):1760-5.

605. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome--experience in 300 patients. Transplantation 1991;51(2):428-30.

606. Epstein M. The kidney in liver disease. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1996.

607. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF*, et al.* End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLTX) using calcineurin-based immunotherapy. Risk of development and

treatment. Transplantation 2001;72(12):1934-9.

608. Vowinkel T, Wolters HH, Brockmann J, Vogel T, Stähle D, Heidenreich S*, et al.* End-stage liver and kidney disease: results of combined transplantation. Transplant Proc 2002;34(6):2276-7.

609. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O*, et al.* Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. J Hepatol 2004;40(1):140-6.

610. Société nationale française de gastro-entérologie, Consigny Y. Comment traiter les complications pleuro-pulmonaires ? Prise en charge d'un hydrotorax. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte du groupe bibliographique. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;B146-55.

611. Société nationale française de gastro-entérologie, Cadranel JF, Jouannaud V, Duron JJ. Comment traiter les complications pleuro-pulmonaires ? Prise en charge d'un hydrotorax hépatique. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:B287-300.

612. Strauss RM, Boyer TD. Hepatic hydrothorax. Semin Liver Dis 1997;17(3):227-32.

613. Lazaridis KN, Frank JW, Krowka MJ, Kamath PS. Hepatic hydrothorax: pathogenesis, diagnosis, and management. Am J Med 1999;107(3):262-7.

614. Menteş BB, Kayhan B, Görgül A, Ünal S. Hepatic hydrothorax in the absence of ascites. Report of two cases and review of the mechanism. Dig Dis Sci 1997;42(4):781-8.

615. Cadranel JF, Duron JJ, Valla D, Lelann P, Franco D, Cadranel.J. Hydrothorax du cirrhotique : physiopathologie, diagnostic et traitement. Hépato-gastro 2001;8(5):335-9.

616. Rubinstein D, McInnes IE, Dudley FJ. Hepatic hydrothorax in the absence of clinical ascites: diagnosis and management. Gastroenterology 1985;88(1 Pt 1):188-91.

617. Giacobbe A, Facciorusso D, Tonti P, Andriulli A, Barbano F, Frusciante V*, et al.* Hydrothorax complicating cirrhosis in the absence of ascites. J Clin Gastroenterol 1993;17(3):271-2.

618. Huang PM, Chang YL, Yang CY, Lee YC. The morphology of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: thoracoscopic finding. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130(1):141-5.

619. Ajmi S, Hassine H, Guezguez M, Elajmi S, Mrad Dali K, Karmani M*, et al.* Isotopic exploration of hepatic hydrothorax: ten cases. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(5):462-6.

620. Mirouze D, Juttner HU, Reynolds TB. Left pleural effusion in patients with chronic liver disease and ascites. Prospective study of 22 cases. Dig Dis Sci 1981;26(11):984-8.

621. Xiol X, Castellote J, Cortes-Beut R, Delgado M, Guardiola J, Sesé E. Usefulness and complications of thoracentesis in cirrhotic patients. Am J Med 2001;111(1):67-9.

622. Light RW. Physiology of the pleural space. In: Light RW, ed. Pleural diseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 8-20.

623. Alberts WM, Salem AJ, Solomon DA, Boyce G. Hepatic hydrothorax. Cause and management. Arch Intern Med 1991;151(12):2383-8.

624. Ackerman Z, Reynolds TB. Evaluation of pleural fluid in patients with cirrhosis. J Clin Gastroenterol 1997;25(4):619-22.

625. Cárdenas A, Arroyo V. Management of ascites and hepatic hydrothorax. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(1):55-75.

626. Mittal BR, Maini A, Das BK. Peritoneopleural communication associated with cirrhotic ascites: scintigraphic demonstration. Abdom Imaging 1996;21(1):69-70.

627. Zenda T, Miyamoto S, Murata S, Mabuchi H. Detection of diaphragmatic defect as the cause of severe hepatic hydrothorax with magnetic resonance imaging. Am J Gastroenterol 1998;93(11):2288-9.

628. Kaplan LM, Epstein SK, Schwartz SL, Cao QL, Pandian NG. Clinical, echocardiographic, and hemodynamic evidence of cardiac tamponade caused by large pleural effusions. Am J Respir Crit Care Med 1995;151(3 Pt 1):904-8.

629. Van Thiel DH, Nadir A, Hassanein T, Wright HI. Simultaneous right-sided volume overload and left-sided hypovolemia in a man with massive ascites and a hydrothorax. Am J Gastroenterol 1995;90(3):478-81.

630. Xiol X, Castellote J, Baliellas C, Ariza J, Gimenez Roca A, Guardiola J*, et al.* Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: analysis of eleven cases. Hepatology 1990;11(3):365-70.

631. Abba AA, Laajam MA, Zargar SA. Spontaneous neutrocytic hepatic hydrothorax without ascites. Respir Med 1996;90(10):631-4.

632. Moreau R, Lebrec D. Prise en charge des malades atteints de cirrhose ayant une ascite. Gastroenterol Clin Biol 1999;23(3):379-87.

633. Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A*, et al.* Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. Hepatology 1996;23(4):719-23.

634. Xiol X, Tremosa G, Castellote J, Gornals J, Lama C, Lopez C*, et al.* Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. Transpl Int 2005;18(6):672-5.

635. Mitamura K. Further experiments are necessary to determine whether transjugular intrahepatic portosystemic shunt is the definitive treatment for refractory hepatic hydrothorax [editorial]. J Gastroenterol 1999;34(1):154-6.

636. Dumortier J, Leprêtre J, Scalone O, Boillot O, Scoazec JY, Delafosse B*, et al.* Successful treatment of hepatic hydrothorax with octreotide. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12(7):817-20.

637. Pfammatter R, Quattropani C, Reichen J, Göke B, Wagner ACC. Treatment of hepatic hydrothorax and reduction of chest tube output with octreotide. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(8):977-80.

638. Runyon BA, Greenblatt M, Ming RHC. Hepatic hydrothorax is a relative contraindication to chest tube insertion. Am J Gastroenterol 1986;81(7):566-7.

639. Borchardt J, Smirnov A, Metchnik L, Malnick S. Treating hepatic hydrothorax. BMJ 2003;326(7392):751-2.

640. Milanez de Campos JR, Oliveira Andrade Filho L, de Campos Werebe E, Sette H, Fernandez A, Tarcísio Brito Filomeno L*, et al.* Thoracoscopy and talc poudrage in the management of hepatic hydrothorax. Chest 2000;118(1):13-7.

641. Drouhin F, Fischer D, Law Koune JD, Boiteau R, Tenaillon A, Labayle D. Traitement des hydrothorax des cirrhoses par pleurodèse chimique associée à une ventilation avec pression postive continue. Résultats préliminaires. Gastroenterol Clin Biol 1991;15(3):271-2.

642. Assouad J, le Pimpec Barthes F, Shaker W, Souilamas R, Riquet M. Recurrent pleural effusion complicating liver cirrhosis. Ann Thorac Surg 2003;75(3):986-9.

643. Ferrante D, Arguedas MR, Cerfolio RJ, Collins BG, van Leeuwen DJ. Video-assisted

thoracoscopic surgery with talc pleurodesis in the management of symptomatic hepatic hydrothorax. Am J Gastroenterol 2002;97(12):3172-5.

644. Cerfolio RJ, Bryant AS. Efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery with talc pleurodesis for porous diaphragm syndrome in patients with refractory hepatic hydrothorax. Ann Thorac Surg 2006;82(2):457-9.

645. Mouroux J, Perrin C, Venissac N, Blaive B, Richelme H. Management of pleural effusion of cirrhotic origin. Chest 1996;109(4):1093-6.

646. Temes RT, Davis MS, Follis FM, Pett SB, Wernly JA. Videothoracoscopic treatment of hepatic hydrothorax. Ann Thorac Surg 1997;64(5):1468-9.

647. Nakamura A, Kojima Y, Ohmi H, Yamada J, Yamada Y. Peritoneal-pleural communications in hepatic hydrothorax demonstrated by thoracoscopy. Chest 1996;109(2):579-81.

648. Huang PM, Kuo SW, Lee JM. Thoracoscopic diaphragmatic repair for refractory hepatic hydrothorax: application of pleural flap and mesh onlay reinforcement. Thorac Cardiovasc Surg 2006;54(1):47-50.

649. LeVeen HH, Piccone VA, Hutto RB. Management of ascites with hydrothorax. Am J Surg 1984;148(2):210-3.

650. Yiou R, Franco D, Vons C. Traitement de l'hydrothorax réfractaire de la cirrhose par dérivation pleuro-péritonéale [lettre]. Gastroenterol Clin Biol 1996;20(12):1135.

651. Montanari M, Orsi P, Pugliano G. Hepatic hydrothorax without diaphragmatic defect. An original surgical treatment. J Cardiovasc Surg 1996;37(4):425-7.

652. Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: current status. Gastroenterology 2003;124(6):1700-10.

653. Rössle M, Siegerstetter V, Huber M, Ochs A. The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. Liver 1998;18(2):73-89.

654. Otal P, Smayra T, Bureau C, Peron JM, Chabbert V, Chemla P*, et al.* Preliminary results of a new expanded-polytetrafluoroethylene-covered stent-graft for transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedures. AJR Am J Roentgenol 2002;178(1):141-7.

655. Strauss RM, Martin LG, Kaufman SL, Boyer TD. Transjugular intrahepatic portal systemic shunt for the management of symptomatic cirrhotic hydrothorax. Am J Gastroenterol 1994;89(9):1520-2.

656. Andrade RJ, Martin-Palanca A, Fraile JM, Alcantara R, Carmona C, Medina MC*, et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of hepatic hydrothorax in the absence of ascites. J Clin Gastroenterol 1996;22(4):305-7.

657. Degawa M, Hamasaki K, Yano K, Nakao K, Kato Y, Sakamoto I*, et al.* Refractory hepatic hydrothorax treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. J Gastroenterol 1999;34(1):128-31.

658. Haskal ZJ, Zuckerman J. Resolution of hepatic hydrothorax after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) placement. Chest 1994;106(4):1293-5.

659. Buchholz S, Kaplan V, Hauser M. Treatment of a right-sided pleural effusion in a patient with liver cirrhosis. Chest 2000;117(1):248-50.

660. Conklin LD, Estrera AL, Weiner MA, Reardon PR, Reardon MJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for recurrent hepatic hydrothorax. Ann Thorac Surg 2000;69(2):609-11.

661. Núñez O, García A, Rincón D, Alonso S, Echenagusía A, Bañares R. Derivación portosistémica percutánea intrahepática como tratamiento del hidrotórax hepático refractario.

Gastroenterol Hepatol 2002;25(3):143-7.

662. Péron JM, Dupuis E, Alric L, Ottal P, Rousseau H, Barange K*, et al.* Traitement par shunt porto-systémique intrahépatique de l'hydrotorax réfractaire au cours de la cirrhose. Gastroenterol Clin Biol 1999;23(3):414-5.

663. Jeffries MA, Kazanjian S, Wilson M, Punch J, Fontana RJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and liver transplantation in patients with refractory hepatic hydrothorax. Liver Transplant Surg 1998;4(5):416-23.

664. Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, Gilchrist B, McEniff N, Falchuk KR*, et al.* The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Hepatology 1997;25(6):1366-9.

665. Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rössle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(5):529-34.

666. Spencer EB, Cohen DT, Darcy MD. Safety and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of hepatic hydrothorax. J Vasc Interv Radiol 2002;13(4):385-90.

667. Société nationale française de gastro-entérologie, Nunes H. Comment traiter les complications pleuropulmonaires ? Prise en charge du syndrome hépatopulmonaire. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte du groupe bibliographique. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec No 2):B156-68.

668. Société nationale française de gastro-entérologie, Cadranel J, Taillé C. Comment traiter les complications pleuro-pulmonaires ? Prise en charge thérapeutique du syndrome hépatopulmonaire. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(Spec 2):301-11.

669. Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. J Hepatol 2006;45(4):617-25.

670. Herve P, le Pavec J, Sztrymf B, Decante B, Savale L, Sitbon O. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(1):141-59.

671. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RAF*, et al.* Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. Mayo Clin Proc 1997;72(1):44-53.

672. European Respiratory Society, Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Highlights of the *ERS* Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (*PHD*). J Hepatol 2005;42:924-7.

673. Mimidis KP, Karatza C, Spiropoulos KV, Toulgaridis T, Charokopos NA, Thomopoulos KC*, et al.* Prevalence of intrapulmonary vascular dilatations in normoxaemic patients with early liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 1998;33(9):988-92.

674. Martinez G, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. J Hepatol 1999;30(5):882-9.

675. Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. Gastroenterology 1998;114(2):305-10.

676. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK*, et al.* Hepatopulmonary syndrome. A prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO_2 response to 100% oxygen, and brain uptake after ^{99m}Tc MAA lung scanning. Chest 2000;118(3):615-24.

677. Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Cano A, Picher J*, et al.* Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography. Advantages over contrast transthoracic echocardiography. Dig Dis Sci 1999;44(6):1243-8.

678. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C*, et al.* Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. Chest 1997;111(5):1236-40.

679. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. Gastroenterology 1995;109(4):1283-8.

680. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O*, et al.* Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. Eur Respir J 1998;11(5):1153-66.

681. Agusti AGN, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. Clin Chest Med 1996;17(1):49-66.

682. Andrivet P, Cadranel J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. Chest 1993;103(2):500-7.

683. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. Am Rev Respir Dis 1987;135(5):1085-92.

684. Rodriguez-Roisin R, Agustí AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities [editorial]. Thorax 1992;47(11):897-902.

685. Thorens JB, Junod AF. Hypoxaemia and liver cirrhosis: a new argument in favour of a "diffusion-perfusion defect". Eur Respir J 1992;5(6):754-6.

686. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. Liver Transpl 2000;6(4 Suppl 1):S31-5.

687. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Scappaticci E, Morello M, Bergerone S*, et al.* Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Ann Intern Med 1998;129(5):375-8.

688. Brussino L, Bucca C, Morello M, Scappaticci E, Mauro M, Rolla G. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N^G-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome [letter]. Lancet 2003;362(9377):43-4.

689. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Müller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med 2000;133(9):701-6.

690. Añel RML, Sheagren JN. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. Clin Infect Dis 2001;32(10):e131-6.

691. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. Hepatology 2000;32(4 Pt 1):859-65.

692. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O*, et al.* Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. Gut 2002;51(6):853-9.

693. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. Chest 1993;104(2):515-21.

694. Taillé C, Cadranel J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F*, et al.* Liver transplantation for hepatopulmonary

syndrome: a ten-year experience in Paris, France. Transplantation 2003;75(9):1482-9.

695. Raffy O, Sleiman C, Vachiery F, Mal H, Roue C, Hadengue A*, et al.* Refractory hypoxemia during liver cirrhosis. Hepatopulmonary syndrome or "primary" pulmonary hypertension? Am J Respir Crit Care Med 1996;153(3):1169-71.

696. Martínez GP, Barberà JA, Visa J, Rimola A, Paré JC, Roca J*, et al.* Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. J Hepatol 2001;34(5):651-7.

697. Anand AC, Mukherjee D, Rao KS, Seth AK. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. Indian J Gastroenterol 2001;20(1):24-7.

698. De BK, Sen S, Biswas PK, Biswas J, Maity AK. Clinical and haemodynamic aspects of hepatopulmonary syndrome in Indian patients with cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2000;15(4):412-6.

699. Lee JH, Lee DH, Zo JH, Kim TH, Lee KL, Chung HS*, et al.* Hepatopulmonary syndrome in poorly compensated postnecrotic liver cirrhosis by hepatitis B virus in Korea. Korean J Intern Med 2001;16(2):56-61.

700. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J*, et al.* Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. Am J Gastroenterol 2001;96(12):3395-9.

701. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Ann Intern Med 1995;122(7):521-9.

702. Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. Liver Transpl 2002;8(4):391-6.

703. Deibert P, Allgaier HP, Loesch S, Müller C, Olschewski M, Hamm H*, et al.* Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. BMC Gastroenterol 2006;6(15).

704. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. Chest 1994;105(5):1528-37.

705. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. Clin Chest Med 1996;17(1):35-48.

706. Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RAF. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. Hepatology 1995;21(1):96-100.

707. Aller R, Moya JL, Moreira V, García-Lledo A, Sanromán AL, Paino C*, et al.* Diagnosis and grading of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhotic patients with contrast transesophageal echocardiography. J Hepatol 1999;31(6):1044-52.

708. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. Chest 1990;97(5):1165-70.

709. Grimon G, André L, Bernard O, Raffestin B, Desgrez A. Early radionuclide detection of intrapulmonary shunts in children with liver disease. J Nucl Med 1994;35(8):1328-32.

710. Whyte MKB, Hughes JMB, Peters AM, Ussov W, Patel S, Burroughs AK. Analysis of intrapulmonary right to left shunt in the hepatopulmonary syndrome. J Hepatol 1998;29(1):85-93.

711. McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, Mitchell J, Godwin JD, McDermott VG. The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. AJR Am J Roentgenol 1996;166(6):1379-85.

712. Lee KN, Lee HJ, Shin WW, Webb WR.

Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. Radiology 1999;211(2):549-53.

713. Köksal D, Kaçar S, Köksal AŞ, Tüfekçioğlu O, Küçükay F, Ökten S*, et al.* Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. J Clin Gastroenterol 2006;40(1):77-83.

714. Rolla G, Bucca C, Brussino L. Methylene blue in the hepatopulmonary syndrome [letter]. N Engl J Med 1994;331(16):1098.

715. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA*, et al.* Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(5):879-85.

716. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium Sativum L.* (garlic). A pilot trial. J Clin Gastroenterol 1998;27(3):232-5.

717. De BK, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Das D, Das U*, et al.* Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. Gastroenterology 2002;122(4):897-903.

718. Martínez-Pallí G, Drake BB, García-Pagán JC, Barberà JA, Arguedas MR, Rodriguez-Roisin R*, et al.* Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. World J Gastroenterol 2005;11(43):6858-62.

719. United Network for Organ Sharing. Organ distribution: allocation of livers 2007. <http://www.unos.org/policiesandbylaws/policies.asp?resources=true> [consulté le 11-12-2007].

720. Fewtrell MS, Noble-Jamieson G, Revell S, Valente J, Friend P, Johnston P*, et al.* Intrapulmonary shunting in the biliary atresia/polysplenia syndrome: reversal after liver transplantation. Arch Dis Child 1994;70(6):501-4.

721. Barbé T, Losay J, Grimon G, Devictor D, Sardet A, Gauthier F*, et al.* Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. J Pediatr 1995;126(4):571-9.

722. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. Hepatology 2003;37(1):192-7.

723. Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, Burri H, Klopfenstein CE*, et al.* Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. Am J Transplant 2006;6(6):1430-7.

724. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG*, et al.* Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. Liver Transpl 2002;8(10):925-31.

725. Kim HY, Choi MS, Lee SC, Park SW, Lee JH, Koh KC*, et al.* Outcomes in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. Transplant Proc 2004;36(9):2762-3.

726. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. Hepatology 2005;41(5):1122-9.

727. Van Obbergh LJ, Carlier M, de Kock M, Otte JB, Moulin D, Veyckemans F. Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: a review of the peroperative management of seven paediatric cases. Paediatr Anaesth 1998;8(1):59-64.

728. Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Fujita S*, et al.* Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary

shunting and strategy for complications. Transplantation 1999;67(5):712-7.

729. Hobeika J, Houssin D, Bernard O, Devictor D, Grimon G, Chapuis Y. Orthotopic liver transplantation in children with chronic liver disease and severe hypoxemia. Transplantation 1994;57(2):224-8.

730. Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Satomura K, Kiuchi T, Okajima H*, et al.* Effects of hypoxemia on early postoperative course of liver transplantation in pediatric patients with intrapulmonary shunting. Transplantation 1997;63(3):407-14.

731. De Coninck S, van Vlierberghe H, de Vos M, Elewaut A. Review: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Acta Gastroenterol Belg 2001;64(3):286-94.

732. Colle I, Hillaire S. Hypertension portopulmonaire : une complication sévère de la cirrhose. Hépato-gastro 2004;11(1):31-5.

733. Société nationale française de gastro-entérologie, Sanchez O. Comment traiter les complications pleuropulmonaires ? Prise en charge de l'hypertension porto-pulmonaire. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte du groupe bibliographique. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;B169-78.

734. Société nationale française de gastro-entérologie, Sitbon O. Comment traiter les complications pleuro-pulmonaires ? Prise en charge thérapeutique de l'hypertension porto-pulmonaire. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Texte des experts. Paris, 4 et 5 décembre 2003. Gastroenterol Clin Biol 2004;28(2B):312-6.

735. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. Gastroenterology 1991;100(2):520-8.

736. Ramsay MAE, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. Liver Transpl Surg 1997;3(5):494-500.

737. Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, Beck KC, Plevak DJ, Rettke SR*, et al.* Frequency and clinical implications of increased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. Mayo Clin Proc 1996;71(6):543-51.

738. World Health Organization. Primary pulmonary hypertension. Executive summary from the World Symposium on primary pulmonary hypertension 1998, Evian, France, 6-10 September 1998 1998. <http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/publications/en/index.html> [consulté le 3-5-2006].

739. Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Am Fam Physician 2001;63(9):1789-98.

740. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension. A tale of two circulations. Chest 2003;123(2):562-76.

741. Higenbottam TW, Laude EA. Endothelial dysfunction providing the basis for the treatment of pulmonary hypertension. Giles F. Filley lecture. Chest 1998;114(1 Suppl):72S-9S.

742. Fishman AP. Etiology and pathogenesis of primary pulmonary hypertension. A perspective. Chest 1998;114(3 Suppl):242S-7S.

743. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, Voelkel NF. The pathobiology of pulmonary hypertension. Endothelium. Clin Chest Med 2001;22(3):405-18.

744. Rubin LJ. Therapy of pulmonary hypertension. The evolution from vasodilators to antiproliferative agents [editorial]. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(10):1308-9.

745. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN,

Kaplan S, Archer-Chicko CL, Kimmel SE*, et al.* Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. Liver Transpl 2005;11(9):1107-11.

746. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RAF. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. Liver Transpl 2000;6(4):443-50.

747. Ramsay MAE. Perioperative mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation [editorial]. Liver Transpl 2000;6(4):451-2.

748. Saner FH, Nadalin S, Pavlaković G, Gu Y, Olde Damink SWM, Gensicke J*, et al.* Portopulmonary hypertension in the early phase following liver transplantation. Transplantation 2006;82(7):887-91.

749. Robalino BD, Moodie DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. J Am Coll Cardiol 1991;17(2):492-8.

750. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, Howell CD, Laurin JM, Bartlett ST*, et al.* Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. Chest 1997;112(4):980-6.

751. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A*, et al.* Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. Hepatology 2003;37(2):401-9.

752. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. Hepatology 2006;44(6):1502-10.

753. Kuo PC, Johnson LB, Plotkin JS, Howell CD, Bartlett ST, Rubin LJ. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. Transplantation 1997;63(4):604-6.

754. Krowka MJ, Frantz RP, McgGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. Hepatology 1999;30(3):641-8.

755. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G*, et al.* Deleterious effects of β-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. Gastroenterology 2006;130(1):120-6.

756. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992;327(2):76-81.

757. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F*, et al.* Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 1998;12(2):265-70.

758. Ribas J, Angrill J, Barberà JA, García-Pagán JC, Roca J, Bosch J*, et al.* Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. Eur Respir J 1999;13(1):210-2.

759. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB*, et al.* A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996;334(5):296-301.

760. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P*, et al.* Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002;40(4):780-8.

761. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002;106(12):1477-82.

762. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM*, et al.* Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000;132(6):425-34.

763. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. Circulation 1999;99(14):1858-65.

764. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. Ann Intern Med 1999;130(9):740-3.

765. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA*, et al.* Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2003;167(10):1433-9.

766. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. Heart 1998;80(2):151-5.

767. Findlay JY, Plevak DJ, Krowka MJ, Sack EM, Porayko MK. Progressive splenomegaly after epoprostenol therapy in portopulmonary hypertension. Liver Transpl Surg 1999;5(5):362-5.

768. Findlay JY, Harrison BA, Plevak DJ, Krowka MJ. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary artery pressures in portopulmonary hypertension. Liver Transpl Surg 1999;5(5):381-7.

769. De Wolf AM, Scott V, Bjerke R, Kang Y, Kramer D, Miro A*, et al.* Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in four patients with severe liver disease and pulmonary hypertension. Liver Transpl Surg 1997;3(6):594-7.

770. Ramsay MAE, Schmidt A, Tillmann Hein HA, Nguyen AT, Lynch K, East CA*, et al.* Nitric oxide does not reverse pulmonary hypertension associated with end-stage liver disease: a preliminary report. Hepatology 1997;25(3):524-7.

771. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC*, et al.* Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(6):800-4.

772. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A*, et al.* Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2002;39(9):1496-502.

773. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S*, et al.* Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003;41(12):2119-25.

774. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ*, et al.* Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002;347(5):322-9.

775. Schroeder RA, Rafii AA, Plotkin JS, Johnson LB, Rustgi VK, Kuo PC. Use of aerosolized inhaled epoprostenol in the treatment of portopulmonary hypertension. Transplantation 2000;70(3):548-50.

776. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF*, et al.* Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet 2001;358(9288):1119-23.

777. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A*, et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002;346(12):896-903.

778. Molnar C, Alber H, Colleselli D, Vogel W, Kähler CM. Successful switch from inhalative iloprost to oral bosentan in portopulmonary hypertension associated with liver cirrhosis. Wien Klin Wochenschr 2004;116(17-18):627-30.

779. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J*, et al.* Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. Eur Respir J 2005;25(3):502-8.

780. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. Open-label pilot study. Chest 2002;121(6):1860-8.

781. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N*, et al.* Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 2002;136(7):515-22.

782. Daghfous R, el Aidli S, Zaiem A, Loueslati MH, Belkahia C. Sildenafil-associated hepatotoxicity [letter]. Am J Gastroenterol 2005;100(8):1895-6.

783. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H*, et al.* Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. Eur Respir J 2006;28(3):563-7.

784. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, Schroeder RA, Rustgi VK, Rubin LJ*, et al.* Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. Transplantation 1999;67(8):1087-93.

785. Dennis CM, McNeil KD, Dunning J, Stewart S, Friend PJ, Alexander G*, et al.* Heart-lung-liver transplantation. J Heart Lung Transplant 1996;15(5):536-8.

786. Pirenne J, Verleden G, Nevens F, Delcroix M, van Raemdonck D, Meyns B*, et al.* Combined liver and (heart-)lung transplantation in liver transplant candidates with refractory portopulmonary hypertension. Transplantation 2002;73(1):140-2.

787. Surakomol S, Olson LJ, Rastogi A, Steers JL, Sterioff S, Daly RC*, et al.* Combined orthotopic heart and liver transplantation for genetic hemochromatosis. J Heart Lung Transplant 1997;16(5):573-5.

788. Haynes H, Farroni J. Successful combined heart-liver transplantation in a patient with hemochromatosis. Progress Transplant 2004;14(1):39-40.

789. Ruygrok PN, Gane EJ, Mccall JL, Chen XZ, Haydock DA, Munn SR. Combined heart and liver transplantation for familial amyloidosis. Intern Med J 2001;31(1):66-7.

790. Nardo B, Beltempo P, Bertelli R, Montalti R, Vivarelli M, Cescon M*, et al.* Combined heart and liver transplantation in four adults with familial amyloidosis: experience of a single center. Transplant Proc 2004;36(3):645-7.

791. Grazi GL, Cescon M, Salvi F, Ercolani G, Ravaioli M, Arpesella G*, et al.* Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic neuropathy: considerations from the hepatic point of view. Liver Transpl 2003;9(9):986-92.

792. Arpesella G, Chiappini B, Marinelli G, Mikus PM, Dozza F, Pierangeli A*, et al.* Combined heart and liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125(5):1165-6.

793. Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. Gut 1999;44(5):743-8.

794. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. Heart 2002;87(1):9-15.

795. Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. J Gastroenterol

Hepatol 1999;14(6):600-8.

796. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. Hepatology 1996;24(2):451-9.

797. Gentilini P, La Villa G, Laffi G, Pinzani M. Hemodynamic derangement and cardiac dysfunction in cirrhosis. Ann Ital Med Int 2004;19(2):90-7.

798. Cohen-Solal A, Beauvais F, Seghatol F, Durand F. Problèmes cardiaques du cirrhotique. Hépato-gastro 2003;10(6):435-8.

799. Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. Gastroenterol Clin Biol 2002;26(10):842-7.

800. Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Merkel C, Angeli P*, et al.* Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 1996;31(3):279-84.

801. Pozzi M, Carugo S, Boari G, Pecci V, de Ceglia S, Maggiolini S*, et al.* Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology 1997;26(5):1131-7.

802. Møller S, Søndergaard L, Møgelvang J, Henriksen O, Henriksen JH. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. Hepatology 1995;22(2):472-8.

803. Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. Clin Sci 1999;97(3):259-67.

804. Logeart D, Gambert A, Beyne P, Guiti C, Geyer C, Bourgoin P*, et al.* Brain natriuretic peptide (BNP) dans l'insuffisance cardiaque : relations avec le remplissage ventriculaire gauche et la tolérance à l'effort. Ann Cardiol Angéiol 1999;48(7):523-8.

805. Pateron D, Beyne P, Laperche T, Logeard D, Lefilliatre P, Sogni P*, et al.* Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. Hepatology 1999;29(3):640-3.

806. Mohamed R, Forsey PR, Davies MK, Neuberger JM. Effect of liver transplantation on QT interval prolongation and autonomic dysfunction in end-stage liver disease. Hepatology 1996;23(5):1128-34.

807. Rubin E. Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. N Engl J Med 1979;301(1):28-33.

808. Snyder N, Atterbury CE, Pinto Correia J, Conn HO. Increased concurrence of cirrhosis and bacterial endocarditis. A clinical and postmortem study. Gastroenterology 1977;73(5):1107-13.

809. Schlaeffer F, Riesenberg K, Mikolich D, Sikuler E, Niv Y. Serious bacterial infections after endoscopic procedures. Arch Intern Med 1996;156(5):572-4.

810. Wise WJ, Mamdani BH, Bakir AA, Dunea G. Fibrinous pericarditis in hepatorenal failure. Lancet 1980;2(8208-8209):1336-7.

811. Yang SS, Kanel G. Fibrinous pericarditis in alcoholic liver disease. J Clin Gastroenterol 1989;11(1):53-5.

812. Shah A, Variyam E. Pericardial effusion and left ventricular dysfunction associated with ascites secondary to hepatic cirrhosis. Arch Intern Med 1988;148(3):585-8.

813. Kinney EL. Pericardial effusion associated with ascites [letter]. Arch Intern Med 1988;148(8):1879.

814. Bhasin DK, Grover A, Singh M, Bidwai PS, Mehta S. Pericardial effusion in alcoholic cirrhosis [letter]. Arch Intern Med 1991;151(4):816.

815. Ma Z, Lee SS. Management of cirrhotic cardiomyopathy. In: Krawitt EL, ed. Medical

management of liver disease. New York: Dekker; 1999. p. 583-9.

816. Stanley AJ, Therapondos G, Helmy A, Hayes PC. Acute and chronic haemodynamic and renal effects of carvedilol in patients with cirrhosis. J Hepatol 1999;30(3):479-84.

817. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, Gónzalez A, Evangelista A*, et al.* Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. J Hepatol 2005;42(1):68-74.

818. The Organ Procurement and Transplantation Network. Data collection 2006. <http://www.optn.org/data/about/collection.asp > [consulté le 13-3-2006].

819. Olivieri NF, Liu PP, Sher GD, Daly PA, Greig PD, McCusker PJ*, et al.* Brief report: combined liver and heart transplantation for end-stage iron-induced organ failure in an adult with homozygous beta-thalassemia. N Engl J Med 1994;330(16):1125-7.

820. Detry O, Defechereux T, Honore P, Meurisse M, Defraigne JO, Sakalihassan N*, et al.* Transplantation combinée du foie et du coeur chez un patient souffrant de thalassémie majeure. Rev Méd Liège 1997;52(8):532-4.

821. Rela M, Muiesan P, Heaton ND, Corbally M, Hajj H, Mowat AP*, et al.* Orthotopic liver transplantation for hepatic-based metabolic disorders. Transpl Int 1995;8(1):41-4.

822. Blanco-Jerez CR, Jiménez-Escrig A, Gobernado JM, Lopez-Calvo S, de Blas G, Redondo C*, et al.* Transthyretin Tyr77 familial amyloid polyneuropathy: a clinicopathological study of a large kindred. Muscle Nerve 1998;21(11):1478-85.

823. Befeler AS, Schiano TD, Lissoos TW, Conjeevaram HS, Anderson AS, Millis JM*, et al.* Successful combined liver-heart transplantation in adults: report of three patients and review of the literature. Transplantation 1999;68(9):1423-7.

824. Bini EJ, Weinshel EH, Generoso R, Salman L, Dahr G, Pena-Sing I*, et al.* Impact of gastroenterology consultation on the outcomes of patients admitted to the hospital with decompensated cirrhosis. Hepatology 2001;34(6):1089-95.

825. Ko CW, Kelley K, Meyer KE. Physician specialty and the outcomes and cost of admissions for end-stage liver disease. Am J Gastroenterol 2001;96(12):3411-8.

826. Davis GL. Liver disease. Managing complications of cirrhosis. Rev Gastroenterol Disord 2002;2(3):143-5.

827. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. Hepatology 1998;28(3):751-5.

828. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H*, et al.* Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer 1985;56(4):918-28.

Participants

Sociétés savantes et associations professionnelles

Association française pour l'étude du foie ;
Association nationale des gastro-entérologues des hôpitaux non universitaires ;
Club de réflexion des cabinets et groupes d'hépato-gastro-entérologue ;
Collège national 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

Pr Jean-Pierre Bronowicki, hépato-gastro-entérologue, Nancy ;
Pr Emmanuel Jacquemin, pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre ;
Dr Alexandre Pariente, gastro-entérologue, Pau ;
Dr Michel Vaubourdolle, biologiste, Paris ;
Pr Valérie Vilgrain, médecin radiologue, Clichy.

Groupe de travail

Pr Jean-Claude Trinchet, hépato-gastro-entérologue, Bondy – président du groupe de travail ;
Dr Michaël Bismuth, hépato-gastro-entérologue, Montpellier – chargé de projet ;
Dr Frédéric Oberti, hépato-gastro-entérologue, Angers – chargé de projet ;
Mme Karine Petitprez, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine ;
Mme Véronique Raimond, chef de projet, HAS, Saint-Denis La Plaine ;

Dr Sylvain Balester-Mouret, médecin addictologue, Clichy ;
Dr Philippe Bouche, médecin généraliste, Bully-les-Mines ;
Dr Jean-Louis Boujenah, médecin généraliste, Bagneux ;
Mr Phillippe Bourasseau, infirmier cadre de santé, Angers ;
Dr Jean-François Cadranel, hépatologue, Creil ;
Dr Victor De Ledinghen, hépatologue, Bordeaux ;
Dr Patrick Delasalle, hépato-gastro-entérologue, Grasse ;
Dr Jacques Denis, hépato-gastro-entérologue, Evry ;
Pr François Durand, réanimateur hépatologue, Clichy ;
Dr Annie Elman, anesthésiste réanimateur, Clichy ;
Dr Jean-Didier Grangé, hépatologue, Paris ;
Pr Alain Lachaux, pédiatre, Lyon ;
Pr Dominique Larrey, hépatologue, Montpellier ;
Pr Brigitte Le Bail, anatomopathologiste, Bordeaux ;
Dr Valérie Mazeau-Woynar, INCa, Boulogne-Billancourt ;
Dr Richard Moreau, hépatologue, Clichy ;
Pr Olivier Séror, radiologue, Bondy ;
Pr Albert Tran, hépatologue, Nice.

Groupe de lecture

Dr Jean-Pierre Arpurt, hépato-gastro-entérologue, Avignon ;
Pr Christophe Aubé, radiologue, Angers ;
Dr Christophe Barberis, hépato-gastro-entérologue, Talence ;
Dr Sylvain Beorchia, hépato-gastro-entérologue, Lyon ;
Pr Jean-François Bergmann, médecin interne, Paris ;
Pr Olivier Bernard, hépatologue pédiatrique, Le Kremlin-Bîcetre ;
Mr Michel Bonjour, représentant associatif, Champagnole ;
Mme Christine Chemorin, cadre supérieur de santé, Lyon ;
Pr Patrice Couzigou, hépato-gastro-entérologue, Pessac ;
Pr Pierre Dellamonica, infectiologue, Nice ;
Pr Michel Doffoel, hépatologue, Strasbourg ;
Pr Brigitte Dormont, économiste, Paris ;
Pr Christophe Duvoux, hépatologue, Créteil ;
Pr Olivier Ernst, radiologue, Lille ;
Dr Thierry Fontanges, hépato-gastro-entérologue, Bourgoin-Jallieu ;
Pr Thierry Lamireau, hépatologue pédiatrique, Bordeaux ;
Pr Franck Lazorthes, chirurgien digestif, Toulouse ;
Dr Nassir Messaadi, médecin généraliste, Lille ;
Pr Michel Morichau-Beauchant, hépato-gastro-entérologue, Poitiers ;
Dr Olivier Nouel, hépato-gastroentérologue, Saint-Brieuc ;
Dr Marc Noujaim, médecin généraliste, Angers ;
Dr Catherine Paugam-Burtz, anesthésiste-réanimateur, Clichy ;
Dr Arnaud Pauwels, hépato-gastro-entérologue, Gonesse ;
Pr Jean-Marie Péron, hépatologue, Toulouse ;
Pr Patrick Pessaux, chirurgien digestif, Strasbourg ;
Pr Stanislas Pol, hépatologue, Paris ;
Pr Raoul Poupon, hépato-gastro-entérologue, Paris ;
Dr Alessandra Rosenthal-Allieri, immunologiste, Nice ;
Dr Françoise Roudot-Thoraval, épidémiologsite hépatologue, Créteil ;
Dr Christine Silvain, hépato-gastro-entérologue, Poitiers ;
Dr Loïc Tual, anesthésiste réanimateur, Bondy ;
Pr Hervé Trillaud, radiologue, Bordeaux ;
Dr Alain Wajsbrot, médecin généraliste, Avignon.

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr