



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

**SURVEILLANCE DES MALADES
ATTEINTS DE CIRRHOSE NON COMPLIQUÉE
ET PRÉVENTION PRIMAIRE DES COMPLICATIONS**

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

Sommaire

Abréviations	7
Méthode de travail.....	8
1 Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »	8
2 Argumentation de la demande	10
3 Recherche documentaire.....	10
3.1 Source d'informations	10
3.2 Stratégie de recherche	11
Argumentaire	15
1 Introduction	15
1.1 Thème et contexte des recommandations	15
1.2 Objectif des recommandations	15
1.3 Limites des recommandations	15
1.4 Professionnels concernés	16
2 Généralités et rappels sur le diagnostic et les bilans de la cirrhose non compliquée	16
3 Traitement de la maladie hépatique.....	18
3.1 Traitement étiologique de la maladie hépatique	18
3.1.1 Traitement d'une hépatopathie éthylique	18
3.1.2 Traitement de l'hépatite virale C	18
3.1.3 Traitement de l'hépatite virale B	19
3.1.4 Traitement de l'hépatite virale D	19
3.1.5 Traitement de la stéatohépatite non alcoolique	19
3.1.6 Traitement de l'hémochromatose	19
3.1.7 Traitement de l'hépatite auto-immune	19
3.1.8 Traitement de la maladie de Wilson	19
3.1.9 Traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine	19
3.1.10 Traitement du syndrome de Budd-Chiari (à évolution chronique)	19
3.2 Facteurs aggravants la maladie hépatique	19
3.2.1 Au cours de la maladie alcoolique du foie	19
3.2.2 Au cours de l'hépatite chronique C	20
3.2.3 Au cours de l'hépatite B chronique	21
3.2.4 Au cours des maladies stéatosiques du foie	21
3.3 Recommandations de la HAS sur le traitement étiologique de la maladie hépatique (2007)	22
4 Prévention des hémorragies digestives	22
4.1 Histoire naturelle de l'hypertension portale au cours de la cirrhose	23
4.1.1 Physiopathologie	23
4.1.2 Quels sont les facteurs prédictifs de l'hémorragie ?	23
4.1.3 Données épidémiologiques	24
4.2 Comment prévenir le risque hémorragique par rupture de varices œsophagiennes ?	24
4.2.1 Prévention préprimaire : comment prévenir le développement de varices ?	24
4.2.2 Dépistage et surveillance endoscopique	25
4.2.3 Prévention primaire : comment prévenir un premier épisode de rupture de VO ?	26
4.2.4 Quels sont les traitements prophylactiques spécifiques de l'hémorragie digestive ?	27
4.3 Surveillance de l'efficacité des traitements préventifs	29

4.4	Prévention du risque hémorragique par rupture de varices gastriques	30
4.5	Prévention du risque hémorragique par rupture de varices ectopiques	30
4.6	Prévention du risque hémorragique par gastropathie congestive	30
4.7	Prévention du risque hémorragique par pathologie ulcéreuse	30
4.8	Analyse économique	31
4.9	Recommandations de la HAS sur la prévention primaire du risque hémorragique (2007)	32
5	Détection de lésions focales à l'échographie	32
5.1	Contexte	32
5.2	Quels sont les facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire ?	33
5.2.1	Facteurs étiologiques	33
5.2.2	Facteurs prédictifs	34
5.3	Quelle prévention possible ?	35
5.4	Quels sont les moyens pour dépister le carcinome hépatocellulaire ?	35
5.4.1	Alpha-fœtoprotéine (AFP)	35
5.4.2	Échographie et autres méthodes d'imagerie	35
5.4.3	Combinaison AFP et échographie	36
5.4.4	Autres marqueurs	36
5.5	Performances diagnostiques du dépistage	38
5.6	Rythme de dépistage	40
5.7	Démarche diagnostique	40
5.7.1	Outils diagnostiques	40
5.7.2	Critères diagnostiques	41
5.8	Bilan d'extension	43
5.9	Classifications	43
5.10	Évaluation économique	43
5.11	Recommandations de la HAS sur la conduite à tenir en cas de détection de lésions focales (nodules et autres lésions) à l'échographie (2007)	44
6	Prévention des infections bactériennes	44
6.1	Physiopathologie et incidence	44
6.2	Quels sont les types d'infection et les germes responsables ?	45
6.3	Quels sont les facteurs de risque d'infection ?	46
6.4	Quelles sont les modalités diagnostiques ?	46
6.5	Quelle place pour un traitement préventif ?	46
6.6	Recommandations de la HAS sur la prévention des infections bactériennes (2007)	47
7	Vaccinations	52
7.1	Données sur la couverture vaccinale des malades atteints d'hépatopathie chronique et/ou de cirrhose	52
7.2	Vaccination contre le VHA	52
7.2.1	Conséquences d'une surinfection par le VHA chez le patient cirrhotique	52
7.2.2	Immunogénicité du vaccin contre le VHA chez le patient cirrhotique	53
7.2.3	Tolérance au vaccin contre le VHA chez le patient cirrhotique	53
7.2.4	Recommandations internationales	54
7.2.5	Analyse économique sur la vaccination contre le VHA	56
7.2.6	Conclusions	61
7.3	Vaccination contre le VHB	62
7.3.1	Conséquences d'une surinfection par le VHB chez le patient cirrhotique	62
7.3.2	Immunogénicité du vaccin anti-VHB	62
7.3.3	Tolérance au vaccin contre le VHB	63
7.3.4	Recommandations internationales	66
7.3.5	Conclusions	66
7.4	Vaccination contre la grippe	66
7.4.1	Conséquences d'une surinfection par le virus <i>influenza</i> chez le patient cirrhotique	66
7.4.2	Immunogénicité du vaccin contre la grippe	66
7.4.3	Tolérance au vaccin contre la grippe	67

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

7.4.4	Recommandations internationales	67
7.4.5	Conclusions	67
7.5	Vaccination contre le pneumocoque	68
7.5.1	Conséquences d'une surinfection par le pneumocoque chez le patient cirrhotique	68
7.5.2	Immunogénicité du vaccin antipneumococcique	68
7.5.3	Recommandations internationales	68
7.5.4	Conclusion	69
7.6	Recommandations HAS sur les vaccinations chez le patient cirrhotique (2007)	69
8	Prévention du risque opératoire en chirurgie non hépatique	70
8.1	Estimation du risque opératoire chez le patient cirrhotique	70
8.1.1	Données épidémiologiques	70
8.1.2	Principales complications postopératoires	71
8.1.3	Mécanismes physiopathologiques	71
8.1.4	Facteurs prédictifs	72
8.1.5	Sensibilité du patient cirrhotique aux agents anesthésiques	73
8.2	Risques opératoires spécifiques au type d'intervention	73
8.2.1	Chirurgie digestive	73
8.2.2	Lithiase	73
8.2.3	Chirurgie cardiaque	77
8.2.4	Chirurgie orthopédique	77
8.2.5	Autres chirurgies	78
8.2.6	Soins et chirurgie dentaire	78
8.3	Conclusions	79
8.4	Recommandations de la HAS sur le risque opératoire chez le patient cirrhotique en chirurgie non hépatique (2007)	80
9	Usage des médicaments.....	86
9.1	Hépatotoxicité : généralités	86
9.2	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	86
9.2.1	Physiopathologie	86
9.2.2	Modifications pharmacologiques et métabolisme hépatique	87
9.2.3	Hépatotoxicité des AINS	87
9.2.4	Risque hémorragique des AINS chez le patient cirrhotique	88
9.2.5	Effets secondaires rénaux des AINS chez le patient cirrhotique	89
9.3	Aspirine	91
9.3.1	Physiopathologie	91
9.3.2	Données de tolérance	91
9.4	Acétaminophène	91
9.4.1	Physiopathologie	91
9.4.2	Données de tolérance	91
9.5	Neuroleptiques, benzodiazépine et psychotropes	91
9.6	Recommandations HAS sur l'usage de certains médicaments chez le patient cirrhotique (2007)	92
10	Foie et ostéoporose	94
10.1	Définition et méthode diagnostique	94
10.2	Pourquoi dépister l'ostéoporose chez le patient cirrhotique ?	95
10.3	Données épidémiologiques	95
10.3.1	Commentaires sur la méthodologie des études	95
10.3.2	Données de prévalence et d'incidence de l'ostéoporose chez le patient cirrhotique	96
10.3.3	Prévalence et incidence des fractures	97
10.4	Quels sont les facteurs de risque osseux ?	97
10.5	Quand demander une ostéodensitométrie ?	98
10.6	Quels sont les moyens thérapeutiques ?	98
10.7	Comment traiter ?	101
10.8	Quelles sont les indications d'un traitement préventif ?	101
10.9	Recommandations de la HAS sur la prévention de l'ostéoporose chez le patient cirrhotique (2007)	102

11 Chapitre pédiatrique	109
11.1 Recommandations HAS 2007 sur les particularités de la cirrhose en pédiatrie	111
Annexe 1. Gradation des recommandations	112
Annexe 2. Bilan étiologique de la cirrhose.....	113
Annexe 3. Bilan initial d'un patient atteint de cirrhose non compliquée.....	114
Annexe 4. Exemple de compte-rendu de bilan échographique hépatique.....	115
Annexe 5. Exemple de compte-rendu d'endoscopie œsogastroduodénale.....	116
Annexe 6. Recommandations nationales et internationales citées	120
Références bibliographiques	122
Participants.....	151

Abréviations

Mots	Abréviation
<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>	AASLD
Alpha-fœtoprotéine	AFP
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	AINS
Alanine-aminotransférase	ALAT
Affection longue durée	ALD
Aspartate-aminotransférase	ASAT
Cirrhose biliaire primitive	CBP
Carcinome hépatocellulaire	CHC
Cyclo-oxygénase	COX
Score de Child-Pugh	CP
<i>European Association for the Study of the Liver</i>	EASL
Examen cyto bactériologique des urines	ECBU
Gradient de pression hépatique	GPH
Hépatite auto-immune	HAI
<i>Helicobacter pylori</i>	HP
Infection du liquide d'ascite	ILA
Imagerie par résonance magnétique	IRM
<i>Model for End-stage Liver Disease</i>	MELD
<i>Non Alcoholic Steato-Hepatitis</i>	NASH
<i>North Italian Endoscopic Club</i>	NIEC
Phosphatase alcaline	PAL
Risque relatif	RR
Syndrome hépato-pulmonaire	SHP
Syndrome hépato-rénal	SHR
Tomodensitométrie	TDM
Transplantation hépatique	TH
<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt</i>	TIPS
Taux de prothrombine	TP
Ulcères gastroduodénaux	UGD
Varices gastriques	VG
Virus de l'hépatite B	VHB
Virus de l'hépatite C	VHC
Varices œsophagiennes	VO

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. Il définit précisément le thème de travail, les questions à traiter, les populations de patients et les cibles professionnelles concernées. 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 (uniquement dans le groupe de lecture pour ce thème). 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 d'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 d'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 d'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 gratuitement 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 l'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. *Annexe 1*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel au sein des groupes de travail et de lecture.

2 Argumentation de la demande

En France, la prévalence de la cirrhose est estimée de 2 000 à 3 300 cas par million d'habitants, avec une incidence annuelle de 150 à 200 cas par million d'habitants. 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 prévalence homme/femme est très variable en fonction de la cause de la maladie (cf. chapitre « Traitement de la maladie hépatique »). 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 critères de qualité pour l'évaluation et l'amélioration des pratiques professionnelles, et surtout de prise en charge des patients cirrhotiques dans le cadre des ALD (guide ALD).

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.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire				
		Type d'étude/Sujet	Période de recherche	Nb de réf.
	Termes utilisés			
Recommandations			01/95-09/05	24
Etape 1	(cirrhosis OU cirrhotic*)/titre OU liver cirrhosis			
ET				
Etape 2	(surveillance OU follow up)/titre OU primary prévention/titre,résumé OU primary prévention OU (decision OU strategy OU strategi*)/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,résumé 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 (carcinoma, hepatocellular OU hypertension, portal OU respiratory tract diseases OU heart diseases OU nervous system diseases OU bone diseases OU bacterial infections OU infection)/diagnosis, prévention and control, radiography, radionuclide imaging, ultrasonography OU hepatitis A vaccines OU hepatitis B vaccines OU (hepatitis A OU hepatitis B) ET vaccination) OU blood coagulation disorders/diagnosis, therapy OU hypertension/diagnosis, therapy OU antihypertensive agents OU diabetes mellitus/diagnosis, therapy OU hypoglycemic agents OU epilepsy/diagnosis, therapy OU anticonvulsants OU nutritional and metabolic diseases/diagnosis, therapy OU diet therapy OU dietetics OU dietary supplements OU (substance-related disorders OU behavior, addictive)/diagnosis, therapy OU (hepatotoxic* OU (drug* ET adverse effect*))/titre OU iatrogenic disease OU liver cirrhosis/chemically induced OU ((intraoperative period OU surgical procedures, operative) ET risk) OU (surgical risk* OU operative risk*)/titre,résumé			
ET				
Etape 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, résumé, descripteur OU consensus statement/titre, résumé			
Méta-analyses, Revues systématiques			01/95-09/05	22
Etape 1				
ET				

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Etape 4	(surveillance OU follow up)/titre OU primary prévention/titre,résumé OU primary prévention OU (carcinoma, hepatocellular OU hypertension, portal OU respiratory tract diseases OU heart diseases OU nervous system diseases OU bone diseases OU bacterial infections OU infection)/diagnosis, prévention and control, radiography, radionuclide imaging, ultrasonography OU hepatitis A vaccines OU hepatitis B vaccines OU ((hepatitis A OU hepatitis B) ET vaccination) OU blood coagulation disorders/diagnosis, therapy OU hypertension/diagnosis, therapy OU anti-hypertensive agents OU diabetes mellitus/diagnosis, therapy OU hypoglycemic agents OU epilepsy/diagnosis, therapy OU anticonvulsants OU nutritional and metabolic diseases/diagnosis, therapy OU diet therapy OU dietetics OU dietary supplements OU (substance-related disorders OU behavior, addictive)/diagnosis, therapy OU (hepatotoxic* OU (drug* ET adverse effect*))/titre OU iatrogenic disease OU liver cirrhosis/chemically induced OU ((intraoperative period OU surgical procedures, operative) ET risk) OU (surgical risk* OU operative risk*)/titre,résumé		
ET			
Etape 5	meta-analysis/titre, descripteur, type de publication OU meta analysis/titre, descripteur OU metaanalysis/titre, descripteur OU systematic* review*/titre, résumé		
Revue générale		01/95-09/05	285
(Etape 1 ET Etape 4)			
ET			
Etape 6	review/titre,type de publication		
Essais cliniques		01/95-09/05	190
(Etape 1 ET Etape 4)			
ET			
Etape 7	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	72
Etape 1			
ET			
Etape 8	(surveillance OU primary prévention)/titre OU primary prévention OU (carcinoma, hepatocellular OU hypertension, portal OU dyspnea OU heart diseases OU hepatic encephalopathy OU osteoporosis OU bacterial infections OU infection)/prévention and control, diagnosis OU hepatitis A vaccines OU hepatitis B vaccines OU hepatotoxic*/titre OU liver cirrhosis/chemically induced OU (intraoperative period ET risk) OU (surgical risk* OU operative risk*)/titre,résumé		
ET			
Etape 9	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

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Etape 10	<p>[liver disease*/therapy, surgery OU (liver disease* ET ((surveillance OU follow up OU management OU treatment* OU therap*)/titre OU (primary prévention OU secondary prévention 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,résumé))] ET [(cost* OU economic*)/titre OU (cost illness OU burden disease OU cost* effectiveness)/titre,résumé OU economic analysis OU economic calculation OU economic data OU economic study OU economic impact OU economic information OU economic aspect]</p> <p>OU</p> <p>[(liver OU hepat* OU cirrho*)/titre,résumé ET ((surveillance OU follow up OU management OU treatment* OU therap*)/titre OU (primary prévention OU secondary prévention 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,résumé OU primary prévention 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,résumé 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 pharmacoconomics)]</p>		
----------	--	--	--

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 bilan initial de la cirrhose non compliquée », recommandation HAS parue en décembre 2006 (1) ;
- (b) « Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications », faisant l'objet de cet argumentaire ;
- (c) « Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose », faisant l'objet d'un autre argumentaire de la HAS réalisé en parallèle.

Le Comité d'organisation avait listé les questions suivantes :

- Comment rechercher le carcinome hépatocellulaire ? Quel(s) examen(s) ? Quelle fréquence ?
- Comment rechercher l'hypertension portale et ses complications ? Quel(s) examen(s) ? Quelle fréquence ?
- Quelle surveillance biologique ? Quel(s) examen(s) ? Quelle fréquence ?
- Comment rechercher les complications cardio-pulmonaires ? Quel(s) examen(s) ? Quelle fréquence ?
- Quel risque opératoire chez les patients cirrhotiques ?
- Quelle est la place de la vaccination (notamment la prévention des surinfections par les virus des hépatites A et B) ?
- Quels sont les problèmes de toxicité médicamenteuse ? Comment prévenir les accidents iatrogènes (adaptation des traitements, médicaments contre-indiqués, utilisation des diurétiques, etc.) ?

1.2 Objectif des recommandations

La cirrhose au stade non compliquée est une phase pendant laquelle les patients sont généralement asymptomatiques ou peu symptomatiques. 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 de ces recommandations est de diminuer la morbi-mortalité associée à la cirrhose par une surveillance précoce et une prévention primaire des complications quelle que soit la cause de l'hépatopathie.

1.3 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.

Lorsque des publications économiques pertinentes ont été retrouvées sur les thèmes sélectionnés, ces articles ont été intégrés dans l'analyse de la littérature.

Ces recommandations, essentiellement situées chez l'adulte, sont complétées par les particularités de la prise en charge pédiatrique.

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 et rappels sur le diagnostic et les bilans de la cirrhose non compliquée

La cirrhose, évolution potentielle de toute hépatopathie chronique, est une maladie du foie fréquente et grave. Une surveillance attentive de ces patients est nécessaire, car les complications cliniques peuvent être évitées ou retardées par une prise en charge précoce, améliorant la qualité de vie et l'espérance de vie des patients. Des données récentes suggèrent que dans certains cas, la cirrhose peut régresser.

Des recommandations récemment élaborées par la HAS (1) détaillent la démarche diagnostique intégrant notamment l'utilisation des nouvelles méthodes diagnostiques de cirrhose dites « non invasives ». La place de ces nouveaux outils dans la surveillance des patients atteints d'hépatopathie chronique est en cours d'étude. Ces recommandations couvrent également :

- l'évaluation de la sévérité de la cirrhose (score de Child-Pugh, cf. *Encadré 1*),
- le bilan étiologique de première intention visant à identifier la cause et les éventuelles comorbidités (cf. *Annexe 3*),
- le bilan initial (cf. *Annexe 4*).

Encadré 1. Calcul du score de Child-Pugh, d'après Erlinger et Benhamou, 2002 (3)

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

La gravité est croissante avec la valeur du score : entre 5 et 6 points (classe A) ; entre 7 et 9 points (classe B) ; entre 10 et 15 points (classe C).

En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont en classe A. La cirrhose compliquée correspond à une classe B ou C. Ce score ne prend pas en compte certaines complications de la cirrhose telles l'hémorragie digestive ou le carcinome hépatocellulaire

© 2002 Flammarion Médecine-Sciences

Les recommandations suivantes abordent :

- le bilan minimum de suivi d'une cirrhose,
- le traitement étiologique de la maladie hépatique,
- la prévention primaire du risque d'hémorragies digestives,
- la détection de nodules hépatiques qui peuvent correspondre à un cancer,
- la prévention primaire des infections bactériennes,
- les vaccinations.

L'évaluation initiale de la cirrhose et la planification de la surveillance sont réalisées en collaboration entre le médecin généraliste et le médecin spécialiste (hépato-gastro-entérologue).

Le bilan minimum de suivi (cf. *Encadré 2*) chez un patient stable a pour but de détecter précocement une aggravation de la maladie hépatique, de réévaluer le score Child-Pugh et de détecter une complication intercurrente. Il est recommandé que toute modification de ces paramètres (abaissement du TP, perturbations des transaminases, score de Child-Pugh) incite à rechercher des complications (examens complémentaires réalisés par le spécialiste).

Encadré 2. Bilan minimum de suivi d'une cirrhose et fréquence des examens			
(accord professionnel)			
Type d'examens		Fréquence	Commentaires
Examens biologiques	- Bilirubine totale et activité des ASAT, ALAT et γ GT - TP, albumine - NFS-plaquettes - Créatinine - glucose à jeun	annuel	Attention particulière à une augmentation de la bilirubine et une diminution du TP (aggravation de l'insuffisance hépatique)
	alpha-fœtoprotéine	semestriel	
Examens morphologiques	Échographie abdominale couplée au Doppler effectuée par un opérateur expérimenté	semestriel	Exemple de compte-rendu en <i>annexe 5</i>
	Endoscopie œsogastro-duodénale	- tous les 2 à 3 ans pour des VO de stade 0 - tous les 1 à 2 ans pour des VO de stade 1	Exemple de compte-rendu en <i>annexe 6</i>

ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; γ GT : gamma glutamyle transférase ; TP : taux de prothrombine ; VO : varices œsophagiennes ; NFS : numération formule sanguine.

3 Traitement de la maladie hépatique

Les données présentées dans ce chapitre n'ont pas fait l'objet d'une recherche exhaustive de la littérature sur le sujet, hors champ du cadre de nos recommandations. Les recommandations et revues de la littérature sont citées à titre indicatif.

3.1 Traitement étiologique de la maladie hépatique

3.1.1 Traitement d'une hépatopathie éthylique

L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) a réalisé en 2001 une expertise collective (4), intitulée « Alcool : Effets sur la santé » abordant le thème du traitement de l'hépatopathie éthylique. Ce travail a été réalisé par un groupe d'experts, et s'appuie sur les données scientifiques disponibles du premier semestre 2001 (1 500 articles et documents).

3.1.2 Traitement de l'hépatite virale C

Les modalités de traitement sont reprises dans le guide-médecin élaboré par la Haute Autorité de Santé (HAS) en mai 2006 (5). Celui-ci s'appuie notamment sur la conférence de consensus de l'Association française pour l'étude du foie/Société nationale française de gastro-entérologie (6) et celle du *National Institutes of Health* aux États-Unis (7).

3.1.3 Traitement de l'hépatite virale B

Les modalités de traitement sont reprises dans le guide-médecin élaboré par la HAS en octobre 2006 (8). Celui-ci s'appuie notamment sur la conférence de consensus de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) (9) et celle de l'Association canadienne pour l'étude du foie (10), ainsi que sur les recommandations de l'*American Association for the study of Liver Diseases* (AASLD) (11,12).

3.1.4 Traitement de l'hépatite virale D

La mise au point de Pol (13) et la revue de Hsieh *et al.* (14) ont abordé ce point spécifiquement.

3.1.5 Traitement de la stéatohépatite non alcoolique

Les recommandations de l'*American Gastroenterological Association* (AGA) (15) ont abordé ce point spécifiquement.

3.1.6 Traitement de l'hémochromatose

Les recommandations de la HAS (16) ont abordé ce point spécifiquement.

3.1.7 Traitement de l'hépatite auto-immune

Les recommandations américaines de l'AASLD (17) ont abordé ce point spécifiquement.

3.1.8 Traitement de la maladie de Wilson

Les recommandations américaines de l'AASLD (18) ont abordé ce point spécifiquement.

3.1.9 Traitement du déficit en alpha-1 antitrypsine

La revue systématique de la littérature de Stoller et Aboussouan (19) a abordé ce point spécifiquement.

3.1.10 Traitement du syndrome de Budd-Chiari (à évolution chronique)

La revue de Valla (20) et l'étude de Xu et Dang 2003 (21) ont abordé ce point spécifiquement.

3.2 Facteurs aggravants la maladie hépatique

Des facteurs prédictifs ou associés à un risque d'évolution vers une fibrose significative ou sévère ont été rapportés dans l'étude effectuée chez 4 862 malades présentant plusieurs étiologies (22). Ces facteurs sont essentiellement liés au malade lui-même, et dépendent de l'étiologie de l'hépatopathie. L'existence de plusieurs étiologies associées est habituellement responsable d'une vitesse de progression plus rapide de la fibrose, qu'il s'agisse de co-infections virales, d'un alcoolisme compliquant une infection virale, ou comme plus récemment rapporté dans l'étude de Fartoux *et al.* (23) d'un syndrome métabolique associé.

3.2.1 Au cours de la maladie alcoolique du foie

De nombreux facteurs associés à un risque plus élevé d'évolution vers la cirrhose ont été rapportés dans une revue de la littérature (24) et dans des études de cohorte (25,26). Il s'agit de la quantité d'alcool consommée quotidiennement, de la durée de l'intoxication et de l'âge de début de la consommation d'alcool, du sexe féminin (pour une même quantité ingérée et une même durée d'intoxication que les hommes). Des facteurs alimentaires ont également été évoqués (surpoids, importance de la consommation lipidique). L'existence d'une stéatose et de lésions d'hépatite alcoolique aiguë sur une première biopsie sont également associées à un risque accru de développer une cirrhose. Cependant, ce risque ne concerne que 20 %

des buveurs excessifs, suggérant le rôle de facteurs génétiques – encore mal connus – pour expliquer, au moins en partie, l'inégalité des buveurs devant une hépatotoxicité de l'alcool.

3.2.2 Au cours de l'hépatite chronique C

L'Inserm a réalisé en 2003 une expertise collective (27), intitulée « Hépatite C : transmission nosocomiale, état de santé et devenir des personnes atteintes » abordant le thème des facteurs associés à la progression de la fibrose. Ce travail a été réalisé par un groupe d'experts, et s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du premier semestre 2003 (600 articles et documents). Les données concernant les facteurs décrits ci-dessous en sont extraites.

Les femmes infectées par le VHC présente une progression plus lente de la fibrose que les hommes, phénomène qui pourrait être le fait d'un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogénèse.

L'âge au moment de la contamination a été identifié dans de nombreuses études : les sujets contaminés après l'âge de 40-50 ans pourraient avoir une progression plus rapide de la fibrose que les sujets contaminés plus jeunes. Par ailleurs la progression de la fibrose semble s'accélérer après 50 ans, indépendamment de la durée de l'infection.

Une consommation excessive d'alcool (au-delà de 40 à 50 g/j) est un facteur majeur de progression de la fibrose, en raison de l'action toxique propre de l'alcool sur le foie et de la diminution de la réponse immunitaire.

Le rôle aggravant de la consommation de tabac a été suggéré dans plusieurs études, mais le mécanisme par lequel il agirait n'est pas clair. Une consommation quotidienne de cannabis a été suggérée dans une étude ; elle pourrait agir par la stimulation des récepteurs aux cannabinoïdes de type CB1, associés à une augmentation de la fibrinogénèse.

Les troubles dysmétaboliques : obésité, diabète, hyperlipidémie pourraient accélérer la progression de la fibrose, par l'intermédiaire de l'insulinorésistance et du développement d'une stéatose hépatique.

Les malades co-infectés par le VIH ont généralement une maladie plus sévère et plus rapidement évolutive que les malades mono-infectés de par leur statut immunitaire. Ainsi, pour une même durée d'infection, on observe 2 fois plus de patients ayant atteint un stade de fibrose sévère chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés (28). Il en est de même des malades transplantés pour cirrhose virale C, qui réinfectent leur greffon et développent une maladie sévère en 5 à 10 ans. Les malades co-infectés par le VHB atteignent également plus souvent le stade de cirrhose que les malades mono-infectés.

Des facteurs génétiques pourraient jouer par le biais de polymorphismes, mais rien n'a été clairement montré actuellement, et de tels facteurs n'ont pas d'utilité en pratique clinique.

Enfin, les différents facteurs potentiels liés au virus restent discutés.

L'ensemble de ces facteurs, plus ou moins associés, rend compte des vitesses de progression de fibrose très différentes rapportées dans différentes études (29).

Une revue de la littérature (30) récapitule les facteurs modifiant la progression vers la cirrhose, au cours de l'infection chronique par le VHC. Sont mentionnés des facteurs liés à l'hôte : facteurs démographiques (durée de l'infection, âge à l'infection, sexe), facteurs toxiques (consommation excessive d'alcool, tabac et cannabis, surcharge en fer), facteurs d'immunosuppression (co-infection par le VIH, transplantation), facteurs métaboliques (stéatose, insulinorésistance), facteurs hépatiques (co-infection par le VHB, activité biochimique et histologique, fibrose), facteurs génétiques (polymorphismes). Sont également mentionnés des facteurs liés au virus : protéines virales, stress oxydatif, stimulation des cytokines. Ces facteurs sont donnés à titre indicatif et demandent à être validés par des études complémentaires.

3.2.3 Au cours de l'hépatite B chronique

Après 40 ans d'évolution d'une hépatite chronique B, le risque d'avoir une cirrhose est en moyenne de 20 à 30 %, avec un risque de développer un carcinome hépatocellulaire chez les patients au stade de cirrhose de 3 % par an (31).

Une étude menée sur une cohorte de 2 352 patients atteints d'HCB (32) a montré que la réplication virale du VHB (OR = 50 [14,9-167,3]) et une co-infection par le VHC (OR = 27,4 [7,1-101,7]) sont des facteurs associés au risque de développer une cirrhose au cours d'une HCB. L'existence de comorbidité telle qu'un alcoolisme (OR = 6,3 [3,1-12,8]) ou un diabète (OR = 3,6 [1,3-9,6]) est également associée à la progression de la fibrose.

Dans une étude prospective taïwanaise (33), le génotype C du VHB (RR = 13,43), le génotype I du VHD (RR = 9,74) et l'âge (supérieur à 60 ans, RR = 11,96) étaient des facteurs associés à la survenue d'une cirrhose, d'un carcinome hépatocellulaire ou d'un décès lié à l'hépatopathie chez des patients co-infectés par le VHB et le VHD.

Une étude rétrospective (34) a montré que l'incidence de la cirrhose était plus élevée chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH, que chez les patients mono-infectés, avec un RR = 4,57 lorsque les CD4 sont inférieurs à 200/mm³ et un RR = 2,63 en absence de traitement par IFN- γ .

3.2.4 Au cours des maladies stéatosiques du foie

La définition du syndrome métabolique n'est pas consensuelle. Selon la définition retenue aux États-Unis (35), le syndrome métabolique se caractérise par la coexistence d'au moins 3 des 5 facteurs suivants :

- obésité viscérale ou abdominale (tour de taille > 102 cm chez l'homme et 88 chez la femme) ;
- une tension artérielle \geq 130/85 mm Hg ou traitée ;
- une hypertriglycémie > 1,5 g/dl (1,69 mmoles/l) ou traitée ;
- un HDL-CT < 0,4 g/dl (1,04 mmoles/l) pour les hommes et 0,5 (1,29 mmoles/l) chez la femme ;
- une glycémie à jeun \geq 1,1 g/dl (6,1 mmoles/l) ou diabète traité.

L'European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (36) a proposé une définition alternative à celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (37,38) : le syndrome métabolique, encore appelé syndrome d'insulinorésistance, se caractérise par l'existence d'une hyperinsulinémie et d'au moins 2 des 4 critères suivants :

- obésité abdominale (tour de taille > 94 cm chez l'homme et 80 chez la femme) ;
- dyslipidémie définie par une triglycémie > 1,75 g/l (2 mmoles/l) ou un HDL-CT < 0,4 g/l (1 mmoles/l) ;
- une glycémie à jeûn \geq 1,1 g/l (6,1 mmoles/l) ;
- une tension artérielle > 140/90 mm Hg.

Une revue de la littérature (39) souligne que l'épidémiologie de la cirrhose est modifiée par l'incidence sans cesse croissante de l'obésité et du diabète dans les pays développés. À l'inverse de la stéatose isolée, la stéatohépatite est considérée comme une lésion grave, puisqu'elle peut évoluer dans 15 à 30 % des cas vers la cirrhose.

Deux revues de la littérature (40,41), ainsi que les études d'Adams *et al.* (42) et de Fartoux *et al.* (23) ont montré que l'importance du surpoids (indice de masse corporelle élevé), l'existence d'un diabète de type II, d'une hypertriglycémie, d'une hypertension artérielle, ainsi que l'âge et le sexe, auraient une influence sur l'évolutivité de la fibrose. Le rôle du syndrome métabolique et d'une stéatose hépatique est d'autant plus délétère qu'il s'associe à une autre cause d'hépatopathie chronique, alcoolique ou virale.

3.3 Recommandations de la HAS sur le traitement étiologique de la maladie hépatique (2007)

Les principales origines d'hépatopathie chronique identifiées chez un patient atteint de cirrhose sont l'une ou plusieurs des causes suivantes :

- consommation excessive prolongée d'alcool ;
- infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) ;
- surpoids et/ou diabète de type 2 (syndrome métabolique) ;
- infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) ;
- hémochromatose génétique ;
- hépatopathies auto-immunes (notamment cirrhose biliaire primitive).

Le traitement de la cause de la cirrhose doit être la première mesure à mettre en œuvre pour prévenir la survenue des complications. Des facteurs aggravants doivent éventuellement être pris en charge : ils sont essentiellement liés au malade lui-même, tels que la consommation d'alcool ou de certains médicaments (cf. chapitre *Usage des médicaments*), un surpoids, un diabète, une co-infection virale (grade C), un usage continu de drogues par voie veineuse, ainsi que des facteurs de vulnérabilités sociales.

À ce stade, il est également recommandé que les mesures suivantes d'accompagnement du patient et de son entourage soient mises en place par le biais des réseaux de soins ou de contact avec les associations de malades :

- soutien médical,
- soutien psychologique et social,
- informations concernant les complications,
- repérage et prise en charge des usages abusifs avec ou sans dépendance.

4 Prévention des hémorragies digestives

L'hypertension portale est une des principales conséquences du développement d'une cirrhose. Diverses manifestations cliniques peuvent survenir au cours de l'évolution d'une cirrhose traduisant de la sévérité de l'hypertension portale, notamment la rupture de varices œsophagiennes (VO) ou de varices gastriques (VG).

Depuis 1986, plusieurs conférences de consensus se sont succédées donnant lieu à des recommandations sur la prise en charge de l'hypertension portale. Les données citées dans ce chapitre sont issues de la conférence de consensus internationale d'avril 2005 dite « de Baveno IV » (dont les grandes conclusions ont été publiées par De Franchis (43)) et celle de la Société nationale française de gastro-entérologie/Association française pour l'étude du foie de décembre 2003 (44) qui ont abordé la prévention des hémorragies aiguës par rupture de VO, de VG, de varices ectopiques, ou par gastropathie congestive (GC).

La littérature identifiée depuis 2005 et présentée ci-après, n'a pas remis en cause les conclusions majeures des recommandations internationale et française qui ont été reprises dans ce document, voire nuancées.

Les caractéristiques méthodologiques des recommandations citées dans ce document sont présentées en *annexe 7*.

4.1 Histoire naturelle de l'hypertension portale au cours de la cirrhose

4.1.1 Physiopathologie

Les connaissances physiopathologiques de l'hypertension portale permettent d'appréhender les facteurs de risque de complications, notamment hémorragiques, et de mieux les prévenir au quotidien.

Une meilleure évaluation des malades cirrhotiques à risque hémorragique a permis d'améliorer significativement le pronostic. Néanmoins, en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, une rupture de VO induit encore une mortalité de 50 % dans l'année qui suit un épisode hémorragique. La prévention de la première hémorragie digestive reste donc un enjeu important.

Selon les conclusions de la conférence de consensus française (44), l'hypertension portale chez le patient cirrhotique est définie par une pression portale supérieure à 10 mmHg ou un gradient de pression hépatique (GPH) supérieur ou égal à 5 mmHg mesuré par voie transjugulaire. Les VO et les VG apparaissent lorsque le GPH est supérieur ou égal à 10 mmHg, et peuvent saigner lorsqu'il est supérieur ou égal à 12 mmHg. Au-delà, il n'y a pas de corrélation entre le risque hémorragique et la taille des VO.

La conférence de consensus internationale (43) conclut également que le GPH est le facteur prédictif le mieux corrélé au développement de varices.

4.1.2 Quels sont les facteurs prédictifs de l'hémorragie ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française (44), idéalement, l'hypertension portale devrait être évaluée par la mesure du GPH, méthode sûre et reproductible (coefficient de variation 2,6 %). Toutefois, cette mesure ne peut être recommandée en routine. Il n'y a pas actuellement de moyen non invasif performant pour identifier les malades à haut risque de varices.

Compte tenu d'une forte prévalence de VO variant de 24 à 80 % selon les études, l'examen endoscopique est justifié chez tous les malades dès le diagnostic de cirrhose, ce point a été repris dans les recommandations de la HAS traitant des « critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée » (1). Les recommandations internationales (43) entérinent le fait que la recherche de varices doit être réalisée chez tout patient cirrhotique (grade D).

Selon la conférence de consensus française, les principaux facteurs prédictifs du risque hémorragique sont :

- *la taille des varices (le risque varie de 7 % pour les VO de stade 1, à 30 % pour les VO de stade 2 ou 3) ;*
- *la présence de signes rouges à leur surface ;*
- *la classification de Child-Pugh.*

Parmi les scores testés (modèles prédictifs), le seul modèle validé prospectivement par des séries indépendantes regroupant ces 3 variables est celui du *North Italian Endoscopic Club* (NIEC). Cependant ce score est imparfait, car il n'identifie qu'une proportion limitée de malades qui vont saigner (44).

Selon les recommandations internationales (43), le score NIEC est à ce jour le modèle prédictif le mieux corrélé à la rupture de varices ; la contribution du GPH et d'autres facteurs prédictifs doit être évaluée.

4.1.3 Données épidémiologiques

► Varices œsophagiennes

La présence de VO au moment du diagnostic d'une cirrhose est notée en moyenne chez 40 à 55 % des malades (45).

Le risque d'apparition de VO est évolutif dans le temps. Le risque annuel moyen de développer de nouvelles VO est 12 % (IC à 95 % : 5,6-18,4 %) (46). En cas de cirrhose non compliquée, l'incidence annuelle est de l'ordre de 4 % (45). L'incidence des VO est corrélée par le degré d'insuffisance hépatique (thrombopénie avec un TP < 70 %), la présence d'angiomes stellaires, l'ancienneté et la cause de la cirrhose.

Différentes études (46-48) rapportent que l'augmentation en taille des VO (apparition de varices de stade 1 selon la classification de Beppu *et al.* (49) qui sont de grosses VO, de diamètre supérieur ou égal à 5 mm) varie annuellement de 5 à 20 %, de 6 à 70 % à 2 ans, et serait influencée par l'origine alcoolique de la cirrhose (46) et le degré d'insuffisance hépatique (50).

Le risque hémorragique est variable en fonction du stade de la cirrhose. Chez les malades sans VO, le risque hémorragique est faible, estimé de 2 à 4 % à 2 ans (46) ou de 3 % à 5 ans (51). En cas de VO de stade 1, le risque hémorragique à 2 ans est de l'ordre de 12 % (5-19 %) (46).

► Varices gastriques

La prévalence des VG est estimée à 25 % des malades ayant une hypertension portale. Les VG sont dites primaires si elles sont mises en évidence dès le diagnostic de cirrhose ou secondaires si elles apparaissent après l'éradication endoscopique de VO.

Les hémorragies par VG représentent environ 10 % des hémorragies digestives hautes associées à une hypertension portale. Les VG saignent moins souvent que les VO, mais leurs hémorragies sont plus sévères (mortalité de 45 à 55 %).

► Varices ectopiques

Elles correspondent au développement de la circulation collatérale en dehors de la région œso-cardio-fundique, et 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 VO.

Les hémorragies par rupture de varices ectopiques représentent moins de 5 % des hémorragies de l'hypertension portale.

► Gastropathie congestive

Les hémorragies par GC sont rares et peu sévères.

Les hémorragies secondaires à une GC doivent être différenciées de celles liées à la présence d'ectasies vasculaires antrales, lésions potentiellement hémorragiques, dont l'incidence est augmentée au cours de la cirrhose et non en rapport avec l'hypertension portale.

4.2 Comment prévenir le risque hémorragique par rupture de varices œsophagiennes ?

4.2.1 Prévention préprimaire : comment prévenir le développement de varices ?

Le concept de prévention préprimaire repose sur l'hypothèse que le traitement par bêtabloquant puisse prévenir, soit l'apparition de VO, soit la croissance de petites VO déjà présentes. Cette notion n'est pas abordée dans les recommandations françaises.

Selon les recommandations internationales (43), il n'existe pas de données suffisantes à ce jour en faveur d'un traitement préventif de la formation de varices (grade A). Malgré les résultats de quelques analyses médico-économiques, il n'est pas indiqué de traiter des patients par bêtabloquants sans avoir recherché au préalable la présence de VO (grade D).

Deux études sont concordantes et suggèrent que le traitement par bêtabloquant ne prévient pas l'apparition de varices (51,52). L'étude française (52) montre à 3 ans l'absence de différence significative en termes d'incidence de VO, d'hémorragie et de décès entre le groupe placebo et le groupe traité par propranolol. L'existence d'une abstinence en alcool élevée dans chaque groupe peut expliquer en partie ce résultat négatif. Plus récemment, une étude hispano-américaine (51) a également noté l'absence d'efficacité d'un traitement par nadolol, autre bêtabloquant non cardiosélectif.

Ces résultats négatifs pourraient être en relation avec l'absence d'une hypertension portale très développée chez ces malades pouvant ainsi expliquer une absence de réponse hémodynamique aux bêtabloquants. Ainsi la prescription d'un traitement par bêtabloquant ne peut être actuellement recommandée en prévention de la formation des VO au cours de l'hypertension portale.

Selon les recommandations internationales (43), les tests non invasifs peuvent être utiles pour identifier les patients à risque de formation de varices (GHP > 12 mmHg), mais des études prospectives sont nécessaires (grade C).

Les performances de tests non invasifs comme le Fibrotest[®] (53) et le Fibroscan[®] (54) ont été évaluées dans le diagnostic de VO de stade 2 ou 3 : sensibilité de 92 % et spécificité de 21 % pour un seuil à 0,8 avec le Fibrotest[®] ; sensibilité de 89 à 91 % et spécificité à 59 à 60 % pour un seuil à 19 avec le Fibroscan[®]. Ces résultats restent à confirmer.

4.2.2 Dépistage et surveillance endoscopique

Selon la conférence de consensus française (44) et internationales (43), la recherche de varices doit être réalisée chez tout patient cirrhotique (grade D). L'examen endoscopique doit être répété chez les malades sans varice ou avec des varices de stade 1 à l'endoscopie initiale.

Selon la conférence de consensus française (44), l'intervalle de surveillance doit être adapté en fonction du degré d'insuffisance hépatique et/ou de l'origine de la cirrhose. En l'absence de VO, l'endoscopie doit être répétée tous les 3 ans. Chez les malades ayant des VO de stade 1, l'intervalle recommandé est de 2 ans. Il est ramené à 1 an chez les malades ayant une cirrhose alcoolique et/ou une insuffisance hépatique grave. Si les VO sont de stade 2 et 3, il n'y a aucun intérêt à répéter l'endoscopie.

Il n'existe pas actuellement d'évaluation de la nasogastroscope chez les malades cirrhotiques par rapport à l'endoscopie standard. Il n'existe pas actuellement de moyen diagnostique non invasif des VO.

Les données concernant le dépistage non invasif des VO lors de la phase compensée de la cirrhose sont rares. Seules 2 études (55,56), dont une prospective (55), ont évalué les facteurs prédictifs de la présence de VO chez des malades avec cirrhose non compliquée : le taux de plaquettes, le TP et le diamètre de la veine porte d'une part, et le rapport plaquettes/taille de la rate, d'autre part, étaient associés à la présence de VO respectivement dans l'étude de Schepis *et al.* et dans celle de Giannini *et al.* (55,56).

En l'état actuel des données, l'endoscopie digestive reste l'examen de référence pour le diagnostic des VO.

L'intérêt de la vidéo-capsule œsophagienne dans le diagnostic non invasif des VO et VG reste à préciser, et nécessite des études complémentaires. Des études ont montré une excellente concordance avec l'endoscopie digestive pour le diagnostic de grosses VO (97 %)

et de la gastropathie congestive (91 %), avec des indices informationnels satisfaisants tels qu'une sensibilité de 100 % et une spécificité de 89 % (57,58). Les résultats de l'étude de Ramirez *et al.* (59) permettent d'avancer une valeur prédictive positive de 100 %, une valeur prédictive négative de 83,3 %, une spécificité de 100 % et une sensibilité de 96 %.

4.2.3 Prévention primaire : comment prévenir un premier épisode de rupture de VO ?

► Mesures générales

Selon la conférence de consensus française (44), le traitement de la maladie causale est primordial chez tous les malades, car le risque d'hémorragie digestive dépend aussi du degré d'insuffisance hépatique.

L'utilisation des AINS et de l'aspirine est à proscrire (cf. chapitre *Médicaments et foie*).

► Conduite à tenir en fonction de la taille des VO

Selon la conférence de consensus française (44), un traitement prophylactique spécifique de l'hémorragie digestive doit être initié chez les malades ayant des varices de stade 2 et 3.

Selon les recommandations internationales (43), les patients présentant de petites varices peuvent être traités avec des bêtabloquants non sélectifs afin de prévenir la progression et le saignement des varices, mais des études complémentaires sont à mener, en particulier dans le cadre de la prévention d'une hémorragie digestive (grade D). Les patients présentant de petites varices avec des signes rouges ou de classe Child-Pugh C, ont un risque augmenté d'hémorragie et peuvent bénéficier d'un traitement (grade D).

Les données concernant les malades avec petites VO sont rares. Seulement 2 études ont spécifiquement inclus des malades avec petites varices, et leurs résultats sont contradictoires (47,52).

Dans l'étude française (52), incluant majoritairement des malades avec cirrhose alcoolique (80 %), la progression de petites à grosses VO était significativement et paradoxalement plus fréquente à 2 ans dans le groupe traité par propranolol par rapport au groupe placebo (31 *versus* 14 %). Ces résultats négatifs pourraient être en lien avec l'absence d'abstinence des boissons alcoolisées.

Dans l'étude italienne (47), l'apparition de grosses VO chez des malades ayant initialement de petites VO était diminuée dans le groupe traité par nadolol par rapport au groupe placebo, respectivement 7 *versus* 31 % à 2 ans, 13 *versus* 41 % à 3 ans, 20 *versus* 51 % à 4 et 5 ans. Il n'y avait pas de différence en termes de survie entre les 2 groupes de patients. L'abstinence était un facteur plus fréquemment noté chez les patients qui présentaient une régression des varices.

En cas de cirrhose non compliquée un éventuel traitement universel par bêtabloquant n'apparaît pas intéressant en termes de rapport coût/efficacité (60) ; ainsi, il n'est pas indiqué actuellement de traiter les malades ayant une cirrhose compliquée, par bêtabloquants sans avoir au préalable affirmé la présence de VO (61).

Une seule étude (62) a évalué la sclérothérapie prophylactique chez des malades avec de petites varices : du fait de la fréquence d'hémorragie chez les malades traités, cette attitude ne peut être recommandée.

► Conduite à tenir en fonction du GPH

Selon les recommandations internationales (43), la mesure du GPH permet d'identifier les patients cirrhotiques qui peuvent bénéficier d'un traitement par bêtabloquants non sélectifs en prophylaxie primaire (grade A).

Le traitement « à la carte » utilisant la réponse du GPH en prophylaxie primaire nécessite d'être évalué, en particulier chez les patients à haut risque. Dans l'attente de ces données complémentaires, l'utilisation en routine du GPH ne peut être recommandée (grade D).

4.2.4 Quels sont les traitements prophylactiques spécifiques de l'hémorragie digestive ?

Selon les conclusions de la conférence de consensus française (44), la mortalité élevée et l'incidence de l'encéphalopathie ont fait abandonner les anastomoses portocaves chirurgicales. Le TIPS, non évalué dans cette indication, ne peut être recommandé. Seuls les traitements endoscopiques et pharmacologiques doivent être envisagés.

► Traitements pharmacologiques

Bêtabloquants non sélectifs

Selon la conférence de consensus française (44), l'efficacité du propranolol et du nadolol, bêtabloquants non cardiosélectifs, a été démontrée par rapport au placebo avec une diminution du risque hémorragique (RR = 0,54 avec IC 0,39-0,74). Le risque d'hémorragie des malades avec grosses VO, traités par bêtabloquants est de 15 % à 2 ans (versus 50 % en l'absence de traitement). L'effet sur la mortalité reste controversé. Il n'y a pas actuellement de facteur prédictif de la réponse au traitement.

Quinze à 20 % des malades ne peuvent pas être traités par bêtabloquants en raison de contre-indication ou d'intolérance. L'âge n'est pas un facteur limitant du traitement. La posologie est à ajuster pour diminuer la fréquence cardiaque de 25 % environ ou obtenir une fréquence cardiaque inférieure à 55 battements par minute.

La mesure de la fréquence cardiaque permet de contrôler l'observance. Les doses habituellement efficaces sont de 80 à 160 mg/jour pour le propranolol et de 80 mg/jour pour le nadolol avec des résultats équivalents.

L'interruption du traitement est délétère, le risque hémorragique devient alors identique à celui de malades non traités. En conséquence, le traitement par bêtabloquants doit être poursuivi à vie. Les malades doivent être informés notamment sur les risques encourus en cas d'interruption brutale.

Selon les recommandations internationales (43), les bêtabloquants non sélectifs réduisent le risque de première hémorragie par rupture de varices chez les patients ayant des VO de moyennes à grosses tailles (grade A).

Une analyse globale des résultats des 3 essais (63-65) ayant comparé un traitement par bêtabloquant à un traitement par mononitrate d'isosorbide en prophylaxie primaire montre une efficacité significativement supérieure du traitement par bêtabloquant en termes de prévention hémorragique (RR = 0,63 avec IC 0,4-0,98) sans toutefois de différence en termes de survie (RR = 0,78, avec IC 0,57-1,08). De même, il ne semble pas exister d'intérêt à associer un dérivé nitré à un traitement bêtabloquant en prophylaxie primaire. Les résultats globaux des essais ayant comparé un traitement par bêtabloquant à une association dérivés nitrés + bêtabloquant montre respectivement l'absence de différence significative en termes d'épisode hémorragique (RR = 1,5 avec IC 0,95-2,36), de mortalité (RR = 1,1 avec IC 0,77-1,58) et d'effets secondaires (RR = 0,86 avec IC 0,58-1,27).

L'étude menée à long terme (8 ans) par Turnes *et al.* (66) a montré que le maintien d'une réduction du GPH (supérieure ou égale à 20 % de la valeur de la *baseline* ou inférieure ou égale à 12 mmHg, patients répondeurs), obtenue par traitement associant propranolol ± isosorbide mononitrate, permettait de réduire significativement le risque de survenue d'un premier épisode d'hémorragie par rupture de varices (90 % *versus* 45 %, $p = 0,026$) et de complications telles que l'infection du liquide d'ascite ou la bactériémie.

Dérivés nitrés

Selon les conclusions des conférences de consensus française (44) et internationale (43), les dérivés nitrés (mononitrate d'isosorbide) et les diurétiques sont inefficaces en monothérapie, et ne sont pas recommandés (grade A).

Selon la conférence de consensus française (44) et internationale (43), le bénéfice de l'association des bêtabloquants aux diurétiques (spironolactone) et aux dérivés nitrés n'est pas établi en prophylaxie primaire (grade A).

Les résultats de l'étude de Wang *et al.* (67) comparant le traitement endoscopique par ligation (30 patients) versus l'association de nadolol et d'isosorbide-5-mononitrate (31 patients), suggèrent une efficacité et une tolérance équivalente en termes de prévention d'un premier épisode d'hémorragie digestive (médiane de suivi de 23 mois).

► **Traitements endoscopiques**

Selon les recommandations internationales (43), la ligation endoscopique est utile en prévention des hémorragies digestives chez les patients présentant des varices de taille moyenne à grosse (grade A). Ce geste est plus efficace que le traitement par bêtabloquants en prévention du premier épisode d'hémorragie digestive, mais sans amélioration de la survie. Cependant, les bénéfices à long terme de la ligation sont incertains à cause de la courte durée de la période de suivi rapportée dans les études (grade D). La ligation doit être proposée aux patients présentant des varices de taille moyenne et de grosse taille, ou présentant une intolérance ou des contre-indications aux traitements par bêtabloquants (grade D).

Selon la conférence de consensus française (44), la ligation des VO, est une méthode plus sûre et plus facile d'utilisation que la sclérose. L'éradication des VO nécessite habituellement la mise en place d'1 à 2 élastiques par cordons variqueux pour un maximum de 5 à 8 élastiques par séance. L'intervalle entre 2 séances de traitement est de 2 à 3 semaines. L'éradication est habituellement obtenue en 4 à 6 séances de ligature. L'anesthésie générale améliore la tolérance de l'examen sans qu'une diminution de sa morbidité ait pu être démontrée.

Après éradication, une réapparition des varices est observée dans 27 % des cas (extrêmes 20-42 %) pendant un suivi moyen de 17 mois.

Les résultats des études comparant la ligature des VO et les bêtabloquants sont discordants. Ils suggèrent une efficacité supérieure de la ligature pour réduire le risque hémorragique (RR 0,48 [0,24-0,96]), sans différence sur la mortalité liée à l'hémorragie (RR 0,61 [0,20-1,88]) ou la mortalité globale (RR 0,95 [0,56-1,62]).

Sclérothérapie

L'éradication des VO par sclérose réduit le risque hémorragique (RR = 0,58 avec IC [0,47-0,72]) et la mortalité (RR = 0,76 avec IC[0,62-0,94]) par rapport à l'absence de traitement. L'efficacité de la sclérothérapie est équivalente à celle des bêtabloquants, mais elle est plus complexe, grevée de plus de complications et plus onéreuse (68).

Ligation

Une méta-analyse de 5 études (69), réalisées chez 601 malades à haut risque hémorragique, comparant la ligature à l'absence de traitement a montré que la ligature diminuait le risque hémorragique (RR = 0,36 avec IC [0,26-0,5]), la mortalité liée à l'hémorragie (RR = 0,20 avec IC [0,11-0,39]) et la mortalité globale (RR = 0,55 avec IC [0,43-0,71]).

Un essai randomisé évaluant l'efficacité de la ligature (n = 25) versus aucun traitement (n = 27) chez des malades à haut risque hémorragique ayant des contre-indications à un traitement par bêtabloquant n'a pas montré d'avantage à la prophylaxie endoscopique en termes d'hémorragie ou de mortalité (70).

Deux méta-analyses – celle de Imperiale et Chalasani (69) et celle de Khuroo *et al.* (71) – suggèrent que l'efficacité de la ligature est supérieure à celle des bêtabloquants en termes de réduction du risque hémorragique (RR = 0,48 avec IC [0,24-0,96] selon Imperiale et

RR = 0,69 avec IC [0,49-0,96] selon Khuroo) (69,71), mais sans différence sur la survie des malades (mortalité liée à l'hémorragie (RR = 0,61 avec IC [0,20-1,88] selon Imperiale et RR = 0,84 avec IC [0,44-1,61] selon Khuroo), ou mortalité globale (RR = 0,95 avec IC [0,56-1,62] selon Imperiale et RR = 1,03 avec IC [0,79-1,36] selon Khuroo).

Toutefois l'interprétation de ces résultats doit être prudente. La totalité des études ont une puissance insuffisante. Sur 7 études publiées (65,72-77), seules 2 études rapportent un taux cumulé d'épisode hémorragique significativement diminué dans le groupe traité par ligature *versus* bêtabloquant respectivement de 0 *versus* 13 % (72) et 9 *versus* 27 % (75), avec dans une seule étude un gain significatif de survie (0 *versus* 13 %) (72). Toutefois, dans l'étude de Sarin *et al.* (75), le taux d'hémorragies était particulièrement élevé dans le groupe propranolol, et dans l'étude de Jutabha *et al.* (72), le taux d'hémorragie dans le groupe ligature (0 %) était beaucoup plus bas que celui rapporté dans les autres études (7 à 25 %). D'autre part, les critères d'exclusion (coagulopathie sévère, thrombocytopénie sévère, varices gastriques, thrombose portale ou hépatique, ascites tendues ou de grand volume) de cette étude (72) sont contestables, ainsi que la tolérance « universelle » de la ligation avancée, ce qui n'est pas confirmé dans la littérature.

L'essai randomisé de Lay *et al.* (78) comparant 50 patients cirrhotiques traités par ligature *versus* 50 patients traités par propranolol montre que ces traitements sont aussi efficaces et aussi bien tolérés en termes de taux de mortalité cumulés et taux d'hémorragies digestives cumulés (absence de différence significative sur 2 ans).

Au contraire, l'étude de Psilopoulos *et al.* (79), menée sur 30 patients cirrhotiques traités par ligature *versus* 30 patients traités par propranolol montre que la ligation est significativement plus efficace en termes de prévention d'un premier épisode d'hémorragie digestive (6,7 % *versus* 30 %, $p = 0,043$), mais sans différence en termes de mortalité.

La revue de la littérature de Triantos et Burroughs (80) sur ce sujet comprend une méta-analyse incluant 14 essais randomisés publiés depuis 1998 (N = 490 patients ligaturés et N = 509 patients sous bêtabloquants), dont les 2 essais précédemment décrits (78,79). La ligation réduit le risque de survenue d'un premier épisode d'hémorragie digestive (OR = 0,52 avec IC à 95 % 0,37-0,71), mais pas la mortalité (OR = 0,94 avec IC à 95 % 0,68-1,28) comparativement à un traitement par bêtabloquants.

Gluud *et al.* (81) ont publié dans le cadre de la *Cochrane Collaboration* le protocole d'une revue systématique de la littérature. Les résultats attendus concernent la comparaison de la prévention primaire des hémorragies digestives par rupture de VO par traitement endoscopique (ligature ou sclérothérapie) *versus* bêtabloquants, ou par l'association de ces traitements *versus* un seul type de traitement. Les études sélectionnées sont des essais randomisés comportant au minimum une période de suivi supérieure ou égale à 1 mois.

► Association de traitements pharmacologique et endoscopique

Selon la conférence de consensus française (44), il n'y a pas actuellement d'indication à la combinaison de la ligature et des bêtabloquants en l'absence d'essai disponible.

L'étude de Sarin *et al.* (82) (144 patients) suggère une efficacité comparable d'un traitement par ligature comparé à l'association ligature et bêtabloquant en termes de taux d'hémorragie, respectivement 11 et 7 %. Cependant la récurrence est plus faible chez les patients traités par l'association de ces traitements.

4.3 Surveillance de l'efficacité des traitements préventifs

Selon la conférence de consensus française (44), la surveillance après éradication n'est pas codifiée.

Chez les malades traités par bêtabloquants, des études ont suggéré que la réduction du GPH serait associée à la réponse clinique, mais la mesure du GPH ne peut être applicable en routine.

Chez les malades dont les varices ont été éradiquées par la ligature, l'intérêt de la surveillance endoscopique est probable, mais non démontré.

4.4 Prévention du risque hémorragique par rupture de varices gastriques

De nombreuses études ont été réalisées sur la prévention primaire ou secondaire des ruptures de VG. Néanmoins, une synthèse claire est difficile, car les études sont le plus souvent rétrospectives, de faibles effectifs, et imprécises quant à la nature des varices traitées et les modalités thérapeutiques utilisées.

Il n'a pas été trouvé de données suffisantes pour faire des recommandations en termes de prévention préprimaire.

Selon la conférence de consensus française (44), aucune étude ayant utilisé les bêtabloquants, n'a pris en compte séparément les varices gastriques. Par analogie avec la prise en charge des VO, la prescription de bêtabloquant est recommandée dans cette situation, en l'absence de contre-indication. La prévention primaire d'une rupture de VG par un traitement endoscopique ne peut pas être recommandée.

En pratique, les malades avec VG ont assez fréquemment aussi des VO, rendant l'indication du traitement par bêtabloquant d'autant plus légitime.

Selon les recommandations internationales (43), en l'absence de données spécifiques concernant le traitement prophylactique, des essais randomisés contrôlés doivent être menés chez les patients présentant des VG.

4.5 Prévention du risque hémorragique par rupture de varices ectopiques

Elles correspondent au développement de la circulation collatérale en dehors de la région œso-cardio-fundique. 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 VO. Les hémorragies par rupture de varices ectopiques représentent moins de 5 % des hémorragies de l'hypertension portale.

Selon la conférence de consensus française (44), aucune recommandation ne peut être proposée pour le traitement préventif.

4.6 Prévention du risque hémorragique par gastropathie congestive

Si la gastropathie congestive est fréquente, les hémorragies spontanées par gastropathie congestive sont rares et peu sévères. Les traitements antisécrétoires sont inefficaces (sucralfate, IPP).

Selon la conférence de consensus française (44), aucune recommandation en termes de prévention ne peut être actuellement proposée.

4.7 Prévention du risque hémorragique par pathologie ulcéreuse

La prévalence des ulcères gastroduodénaux (UGD) est augmentée chez les malades cirrhotiques avec un risque multiplié par 5 (83,84). Les hémorragies qui en découlent sont source d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité dans cette population de malade.

Les UGD sont responsables d'environ 7 à 16 % des hémorragies digestives hautes chez les malades cirrhotiques, avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité (85). Une

relation entre la sévérité des UGD et le degré d'insuffisance hépatocellulaire a été rapportée (85,86).

Le diagnostic des UGD chez les malades cirrhotiques est assez souvent fortuit au cours d'une endoscopie digestive de surveillance, traduisant leur caractère fréquemment asymptomatique.

Au cours de la cirrhose, la physiopathologie des UGD et de leurs complications hémorragiques est vraisemblablement plurifactorielle :

- modifications de la microcirculation gastrique ;
- diminution des mécanismes de protection antiacide de la muqueuse ;
- infection par *Helicobacter pylori* (HP) ;
- hypoxémie gastrique ;
- sensibilité accrue aux inhibiteurs des prostaglandines (AINS, acide acétyl salicylique) ;
- tabagisme.

La prévalence d'une infection par HP au cours de la cirrhose, varie de 46 à 94 % en fonction des techniques diagnostiques utilisées, et est comparable à celle observée dans la population générale (87-91). La prévalence d'HP ne semble pas être influencée par la cause de la cirrhose. Plusieurs études ont montré un lien significatif entre la présence d'une infection à HP et l'incidence des UGD chez les cirrhotiques (87-89) avec un risque relatif augmenté (OR = 1,65 avec IC 1,15-2,37) (92). Une étude, réalisée chez 130 malades ayant une cirrhose, a montré que l'incidence des ulcères peptiques était indépendamment liée à la présence d'une infection à HP (OR = 3,26 avec IC 1,49-7,13) et à un score de Child-Pugh de classe B (OR = 2,48 avec IC 1,04-5,91, $p < 0,04$) et C (OR = 3,26 avec IC 1,2-8,81, $p < 0,02$) (93). Le rapport entre la prévalence d'infection à HP et le degré d'insuffisance hépatocellulaire reste toutefois controversé (91).

Dans la population générale, le traitement d'éradication d'HP repose sur l'association d'un traitement antisécrétoire et une double antibiothérapie. Après traitement adapté, les taux d'éradication d'HP chez les malades cirrhotiques sont supérieurs à 80 % (91). Plusieurs études thérapeutiques réalisées chez des malades cirrhotiques ont suggéré que l'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole) à l'amoxicilline était aussi efficace que le traitement de référence (94-96).

Dans la population générale, le lien entre la survenue d'UGD et l'utilisation d'AINS (85) (OR = 2,71 avec IC 2,26-3,24) ou d'aspirine (97) est bien démontré (cf. chapitre *Usage des médicaments*).

4.8 Analyse économique

Les recommandations émises par le groupe de travail sont issues du consensus établi lors de la conférence de Baveno IV, et publié en 2005. Ces recommandations sont fondées sur une analyse de la littérature clinique et économique (43). Dans cette recommandation, et sur la base des publications économiques, les auteurs ont conclu, pour la prévention préprimaire, soit la prévention de la formation ou de la croissance des varices, que « malgré quelques analyses pharmaco-économiques, il n'est pas indiqué de traiter les patients cirrhotiques par bêtabloquants avant une première évaluation de la présence de varices œsophagiennes » (43). Les auteurs ont également précisé que les modèles de Markov ne sont pas un substitut à des essais cliniques bien menés méthodologiquement. Ils sont complémentaires aux études cliniques, et doivent être poursuivis à des fins exploratoires afin d'établir le coût-efficacité de différentes stratégies. Les modèles de Markov peuvent combler le manque de données lorsque les études ne sont pas faisables.

Seuls les articles économiques postérieurs à cette date ont été recherchés. Aucune publication relative à une étude menée chez l'adulte n'a été retrouvée.

4.9 Recommandations de la HAS sur la prévention primaire du risque hémorragique (2007)

Au moment du diagnostic de cirrhose (cf. *Bilan initial en annexe 3*) et au cours de la surveillance de la cirrhose (cf. *Encadré 2*), il est recommandé de réaliser un examen endoscopique à la recherche de signes d'hypertension portale, et notamment de varices œsophagiennes (VO), de varices gastriques ou ectopiques.

La fréquence de cet examen endoscopique est fonction de la présence et de la taille initiales des VO (niveau de preuve 1). Il est recommandé de réaliser un examen endoscopique :

- tous les 2 à 3 ans, en cas d'absence de VO (grade A) ;
- tous les 1 à 2 ans, en cas de petites VO (dites de stade 1) (grade A).

En cas de moyennes ou grosses VO (dites de stades 2 ou 3), il est recommandé :

- soit une administration de bêtabloquants non cardiosélectifs (propranolol 160 mg/jour, nadolol 80 mg/jour ; posologie à adapter en fonction de la tolérance), maintenue à vie, sans contrôle endoscopique ultérieur systématique (grade A) ;
- soit une ligature endoscopique, avec contrôle endoscopique, notamment en cas d'intolérance ou de contre-indications aux bêtabloquants (grade A).

En l'absence de données suffisantes, aucune recommandation en termes de prévention primaire ne peut être proposée concernant les varices gastriques et ectopiques.

Les ulcères gastroduodénaux sont plus fréquents, et leurs complications sont plus graves chez les patients cirrhotiques (*niveau de preuve 4*). Il est recommandé de les traiter de manière identique à un malade non cirrhotique.

5 Détection de lésions focales à l'échographie

Le groupe de travail a repris dans ce chapitre les recommandations de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) (98), actualisées par les données de la conférence de consensus qui s'est déroulée à Barcelone en 2005 et du Thésaurus français de cancérologie digestive de 2006¹ ; les résultats de la conférence de Barcelone n'ont pas encore été publiés dans leur intégralité ; un article de ses organisateurs a fait l'objet d'une publication sous l'égide de l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) (99) ; le Thésaurus français comportait un chapitre sur le « cancer hépatocellulaire (cancer primitif du foie) » (100).

Les caractéristiques méthodologiques des recommandations citées dans ce document sont présentées en *annexe 7*.

5.1 Contexte

L'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) est en augmentation, surtout dans les pays en voie de développement. En France, le CHC est la 5^e cause de cancer chez l'homme (incidence annuelle de 11/100 000) et la 8^e chez la femme (incidence annuelle de 1,5/100 000). Globalement le CHC représente 4 à 5 % de l'ensemble des nouveaux cancers diagnostiqués.

¹ 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 de la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) ; il est actualisé chaque année.

Le CHC se développe habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. En cas de cirrhose, il existe donc un cancer, un état précancéreux et une fonction hépatique précaire, particularités qui conditionnent le pronostic et la démarche thérapeutique (abordée dans l'argumentaire élaboré en parallèle par la HAS concernant la « Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose »).

En Europe, le CHC est la principale cause de décès chez les malades avec cirrhose, et est associé à une cirrhose dans plus de 90 % des cas. En cas de cirrhose, l'incidence de CHC est d'environ 20 % à 10 ans (101,102). En cas de détection de CHC après apparition de symptômes, la survie à 5 ans est estimée de 0 à 10 %.

Tout malade avec une cirrhose est à risque de CHC, et doit bénéficier d'une surveillance selon les recommandations de l'EASL (98).

En cas de détection précoce du CHC permettant d'envisager un traitement curatif (transplantation, résection), la survie à 5 ans sans récurrence est estimée à 50 %. Bien qu'aucune étude ne l'ait clairement démontré (difficulté à réaliser des études contrôlées méthodologiquement acceptables), il est probable que le dépistage des formes précoces de CHC traitables améliore la survie pour ces patients (98).

Néanmoins la pertinence de ce dépistage doit être évaluée en fonction des possibilités de prises en charge des lésions dépistées (accès à des traitements curatifs) et de l'état général du malade pour pouvoir bénéficier d'un traitement.

5.2 Quels sont les facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire ?

L'incidence du CHC est élevée chez les patients atteints de cirrhose, entraînant une morbi-mortalité élevée.

5.2.1 Facteurs étiologiques

Selon les recommandations de l'AASLD (99), les patients à haut risque de CHC doivent suivre un programme de surveillance (grade I). Des groupes à risque ont été identifiés, notamment tout patient cirrhotique atteint d'hépatite B, d'hépatite C, de cirrhose alcoolique, d'hémochromatose génétique ou de cirrhose biliaire primitive. Étant donné le manque de données, aucune recommandation ne peut être faite pour ou contre une surveillance chez les patients atteints de déficit en alpha 1 antitrypsine, d'hépatite auto-immune ou de stéatohépatite non alcoolique.

► Hépatite chronique B

L'incidence du CHC est variable selon les pays. Elle est très influencée par la prévalence du VHB, responsable d'environ 85 % des nouveaux cas de CHC. Chez les porteurs du VHB, l'incidence annuelle du CHC en Europe et aux États-Unis est de 2 à 7 pour 100 000 habitants ; en Asie, l'incidence du CHC est de 23 à 40 pour 100 000 habitants (103).

Des études prospectives asiatiques, menées au début des années 80 (104-106), suggéraient une incidence de CHC chez les porteurs du VHB de 0,4 à 1 % par an (surtout chez l'homme) ; le risque est multiplié par 100 à 200 par rapport à un patient non infecté ; en cas de cirrhose, l'incidence du CHC est de 2 à 2,5 % par an. En Asie, le risque de CHC est indépendant de la cirrhose ou de la répllication virale (incidence > 0,2 % à partir de 40 ans).

L'incidence est plus faible aux États-Unis (107-109), et varie de 0,26 à 0,46 % selon les études de cohortes. En Europe, elle est essentiellement liée à la présence d'une cirrhose (110-112) ou à une répllication virale intense ; le risque de CHC est plus élevé pour les hommes ; en l'absence de cirrhose, le risque de CHC est très faible ; en cas de séronégativité de l'antigène HBs, le risque de CHC est quasiment nul (113,114). Les autres facteurs de risque sont les suivants : une co-infection avec le VHC, le VIH, l'âge, l'association avec une autre hépatopathie associée.

► Hépatite chronique C

La prévalence du VHC est inférieure à celle du VHB, mais le VHC est responsable de la plupart des CHC dans les pays développés (plus de 50 %).

Différentes études rétrospectives (115-118) montrent un risque de CHC élevé, surtout en cas de cirrhose (2 à 8 % par an).

Une seule étude de cohorte (119) suggère un risque multiplié par 20 en cas de cirrhose, mais aucune étude n'a évalué l'influence de la cirrhose.

En l'absence de cirrhose, le risque de CHC est très faible, mais le passage d'un état de fibrose à un état de cirrhose ne peut être déterminé cliniquement, et il est difficile d'établir précisément le moment à partir duquel le patient présente un risque augmenté de CHC.

► Hépatite alcoolique

L'incidence du CHC au cours de la cirrhose alcoolique n'est pas précisément connue (absence d'études de cohorte prospectives).

Globalement, la cirrhose alcoolique représente environ 10 à 15 % des CHC, mais probablement plus dans les pays où l'incidence des cirrhoses virales est la plus faible (120).

L'incidence annuelle du CHC au cours des cirrhoses alcooliques est estimée de 1 à 4 % (121), et serait moindre que lors des cirrhoses virales.

Une étude autrichienne (122) montre que la consommation d'alcool était présente chez 35 % des patients ayant déclaré un CHC. Ce taux est de 45 % dans une étude suédoise (123), ce qui en fait une cause aussi fréquente que le VHC aux États-Unis (124). Toutefois, les données concernant les CHC sur cirrhose alcoolique doivent être interprétées avec prudence, car de nombreuses études ont été menées avant la découverte du VHC.

Clairement, il existe une synergie entre l'alcool et le VHC (125) ou le VHB (126) quant à la survenue d'un CHC. L'étude de Yamauchi *et al.* a montré une incidence de CHC augmentée en cas d'infection par le VHC associée à une consommation d'alcool : respectivement de 13, 41 et 81 % à 3, 5 et 10 ans (125).

► Autres causes et facteurs aggravants

Il n'existe pas de données suffisantes pour connaître l'incidence du CHC en cas de stéatohépatite non alcoolique (NASH). Toutefois plusieurs études de cohorte ont suggéré la relation entre une NASH et la survenue d'un CHC : un diabète était présent dans 20 % des cas, sans précision sur la présence concomitante d'une cirrhose (127-130) ; certaines cohortes suggèrent une synergie entre le diabète et l'alcool quant au risque de CHC (128,131,132).

Lors d'une hémochromatose génétique au stade de cirrhose, le risque de CHC augmente avec un RR = 20 et une incidence annuelle d'environ 3 à 5 % (133).

En cas de cirrhose biliaire primitive (CBP), l'incidence du CHC est équivalente à celle du VHC (134).

Il n'existe pas de données suffisantes en cas de déficit en alpha 1 antitrypsine, hépatite auto-immune (HAI) et maladie de Wilson.

Selon l'étude de Chiba *et al.* (135), le tabac pourrait avoir un rôle favorisant pour la survenue d'un CHC.

5.2.2 Facteurs prédictifs

Selon le Thésaurus français (100), la présence de facteurs de risque de CHC (âge > 55 ans, sexe masculin, caractère évolué de la cirrhose), l'augmentation de la taille du nodule ou de l'AFP (en l'absence d'élévation importante des transaminases) lors d'un contrôle réalisé à court terme et la présence d'une obstruction portale ayant les caractères d'une thrombose

tumorale (hypervascularisation et élargissement de la veine), sont également des arguments en faveur du diagnostic de CHC.

5.3 Quelle prévention possible ?

Le traitement de la cause de l'hépatopathie, la vaccination contre le VHB, le contrôle des facteurs aggravants (alcool, tabac, diabète, stéatose...) sont autant de facteurs de prévention du CHC.

Le rôle de l'interféron dans la prévention du CHC chez le patient cirrhotique infecté par le VHC est controversé ; les résultats des différentes études sont contradictoires en raison du caractère rétrospectif de ces études, des différences de populations étudiées, des modalités de traitement et de suivi (103,136).

5.4 Quels sont les moyens pour dépister le carcinome hépatocellulaire ?

Le marqueur idéal doit être spécifique, sensible pour dépister les petits CHC, facilement mesurable, reproductible, peu invasif et acceptable par les malades et les médecins.

5.4.1 Alpha-fœtoprotéine (AFP)

Selon les recommandations de l'AASLD (99), le dosage de l'AFP seul ne doit pas être utilisé sans examen échographique disponible (grade II).

Différentes études ont évalué les performances des tests sérologiques dosant l'AFP (109,137-140). L'étude de Gebo *et al.* (141) rapporte les valeurs suivantes en fonction des seuils choisis :

- pour un seuil supérieur à 400 ng/ml : la sensibilité varie de 0 à 64 %, et la spécificité est de 100 % ;
- pour un seuil inférieur à 20 ng/ml : la sensibilité varie de 45 à 100 % et la spécificité de 70 à 90 %.

Une étude italienne (142) a déterminé un seuil optimal à 16 ng/ml. La valeur prédictive positive (VPP) est comprise entre 9 et 32 %.

Une augmentation progressive du taux d'AFP est un facteur prédictif important de CHC, mais il faut souligner qu'une augmentation plus ou moins intermittente de l'AFP sans CHC est possible, notamment en cas d'hépatite virale active (12 à 13 %) (143). D'autre part, il est possible de diagnostiquer un CHC sans augmentation du taux d'AFP (10 à 20 % des cas). Ces éléments ne permettent pas de se fonder sur le dosage du taux de l'AFP seul, en l'absence de nodule à l'échographie.

5.4.2 Échographie et autres méthodes d'imagerie

Selon les recommandations de l'AASLD (99), la surveillance doit être réalisée par échographie (grade II).

Il n'existe pas d'aspect spécifique et caractéristique des petits CHC (en terme de taille, d'échogénicité, de vascularisation, etc.) permettant de les différencier de macronodules régénératifs.

Il s'agit d'un examen réalisé et analysé en temps réel sans lecture rétrospective possible. L'opérateur doit donc être entraîné à l'imagerie ultrasonore du foie. En outre, la précision de la méthode peut être fortement altérée en cas d'obésité et de stéatose hépatique majeure ; les caractéristiques des foies nodulaires ne sont pas précisément définies.

Les nodules de plus de 20 mm ont une probabilité de 95 % d'être des CHC ; cette probabilité est de 75 % pour les nodules mesurant entre 10 et 20 mm. En dessous de 10 mm, moins de 50 % des nodules sont des CHC ; dans ce cas, un contrôle trimestriel semble être utile

jusqu'à une taille de 10 mm, afin de mettre en évidence une éventuelle progression de taille qui au-delà de 10 mm de diamètre permet de mettre en œuvre la plupart des possibilités diagnostiques usuelles (TDM, IRM, biopsie radioguidée) avec une rentabilité raisonnable (99).

Pour le dépistage du CHC au cours de cirrhoses virales C, l'échographie a une sensibilité d'environ 70 % (11 à 99 %), une spécificité de l'ordre de 93 % (90 à 100 %) (141), mais une valeur prédictive de seulement 14 %, et reste fonction de l'expérience du radiologue (144). Les performances de l'échographie en termes de spécificité et de VPP pour le diagnostic de CHC ont été récemment améliorées par l'avènement de l'injection intraveineuse de produit de contraste ultrasonore (microbulles). Les données de la littérature concerne encore des séries aux effectifs encore modestes, mais les résultats préliminaires rapportés suggèrent fortement que ces agents de contraste devraient permettre à terme d'améliorer considérablement les possibilités de caractérisation des petites lésions nodulaires survenant sur foie cirrhotique (145,146).

Si l'échographie n'est pas contributive, il est possible d'utiliser le scanner hélicoïdal (147,148), mais les caractéristiques scannographiques du CHC en termes de dépistage ne sont pas précisément connues (sensibilité de l'ordre de 60 à 80 %), et posent le problème d'une irradiation au long cours, et aussi des faux positifs pouvant être supérieur à 25 % quand l'hyper vascularisation au temps artérielle d'une lésion focale est seulement prise en compte pour le diagnostic de CHC, sans utilisation concomitante d'autres données échographiques (étude de corrélation topographique sur deux modalités d'imagerie pour conforter l'existence d'une authentique lésion focale, et éliminer un certain nombre des pseudo-lésions comme les troubles perfusionnels bénins extrêmement fréquents dans le cadre des cirrhoses) (149-151). L'étude de Pateron *et al.* (137) rapporte une sensibilité de 71 %, une spécificité de 93 % et une VPP de 14 % ; celle de Sherman *et al.* (109), une sensibilité de 78 % et une spécificité de 73 %.

5.4.3 Combinaison AFP et échographie

La combinaison de ces 2 méthodes de dépistage pourrait augmenter la sensibilité de l'AFP de 25 % et celle de l'échographie de 5 à 10 % (152,153), mais entraîne en contrepartie une augmentation du coût de 50 % et des faux positifs (7,5 % pour la combinaison, *versus* 5 % pour l'AFP seule et 2,9 % pour une échographie hépatique seule) (154).

Cette combinaison offre des moyens de dépistage efficaces, standardisés, et acceptables en termes de valeur d'information.

5.4.4 Autres marqueurs

De nombreux biomarqueurs de CHC apparaissent prometteurs, mais ils restent essentiellement étudiés en phase préclinique, dans des essais comprenant de faibles effectifs et incluant surtout des CHC avancés (155).

Les données disponibles concernent essentiellement la Des-gamma carboxyprothrombine (DGCP) et l'alpha-fœtoprotéine fucosidase (AFP L3), variant de l'AFP, mais leurs performances sont très variables selon les études (cf. *Tableaux 2, 3, 4 et 5*).

Le DGCP et l'AFP L3 ont surtout été évalués pour le diagnostic du CHC et surtout dans le cas de CHC évolués (inclusion du patient dans des études cas-témoins ou prospectives au moment du diagnostic).

► Performance de la Des-gamma carboxyprothrombine

Six études cas-témoins rapportées par Marrero et Lok (155), sensibilité : 28 à 89 % ; spécificité : 87 à 96 % ; avec comparaison à l'AFP (sensibilité de 47 à 68 %, spécificité de 82 à 97 %).

Quatre études japonaises prospectives rapportées par Marrero et Lok (155), avec suivis de 13 à 48 mois : sensibilité de 23 à 57 % et spécificité de 14 à 71 %.

Tableau 2. Études cas-témoins évaluant la Des-gamma carboxyprothrombine dans le diagnostic du CHC, d'après Marrero et Lok, 2004 (155)

Études cas-témoins /Année	Nombre CHC	DGCP		AFP	
		Sensibilité %	Spécificité %	Sensibilité %	Spécificité %
Aoyagi 1996	245	51	87	61	-
Mita Aoyagi 1998	91	62	95	47	86
Nomura 1999	85	28	96	58	86
Lamerz 1999	154	79	90	58	91
Grazi 1995	111	53	88	54	97
Marrero 2003	55	89	95	68	82

CHC : carcinome hépatocellulaire ; DGCP : Des-gamma carboxyprothrombine ; AFP : alpha-fœtoprotéine.
© 2004 Elsevier

Tableau 3. Études prospectives évaluant la Des-gamma carboxyprothrombine dans le diagnostic du CHC, d'après Marrero et Lok, 2004 (155)

Études prospectives /Année	Effectif	Suivi (mois)	Nombre CHC	DGCP		AFP	
				Sensibilité %	Spécificité %	Sensibilité %	Spécificité %
Izuno 1995	137	40	35	23	-	54	-
Ikoma 2002	188	36	14	57	-	71	-
Shimauchi 2000	78	48	21	43	-	14	-
Ishii 2000	734	13	29	41	90	40	62

CHC : carcinome hépatocellulaire ; DGCP : Des-gamma carboxyprothrombine ; AFP : alpha-fœtoprotéine.
© 2004 Elsevier

► **Performance de l'alpha-fœtoprotéine fucosidase (AFP L3)**

Selon les études rapportées par Marrero et Lok (155), la sensibilité varie de 36 à 96 %, et la spécificité de 89 à 94 % (cf. *Tableau 4*).

Deux études (156,157) rapportent que ce marqueur est plus spécifique que l'AFP.

Tableau 4. Études cas-témoins évaluant l'AFP L3 dans le diagnostic du CHC d'après Marrero et Lok, 2004 (155)

Études cas-témoins	Nombre CHC	AFP L3		AFP	
		Sensibilité %	Spécificité %	Sensibilité %	Spécificité %
Taketa 2002	20	75	90	70	100
Khien 2001	65	96	92	-	-
Yoshida 2002	80	49	-	84	84
Wang 1996	35	57	89	-	-
Taketa 1993	85	53	94	-	-
Oka 2001	388	36	93	68	49

AFP L3 : alpha-fœtoprotéine fucosidase ; AFP : alpha-fœtoprotéine.
© 2004 Elsevier

Tableau 5. Études prospectives évaluant l'AFP L3 dans le diagnostic du CHC d'après Marrero et Lok, 2004 (155)

Études prospectives	Effectif	Suivi (mois)	Nombre CHC	AFP L3	
				Sensibilité %	Spécificité %
Shiraki 1995	190	72	21	61	90
Sato 1993	361	36	33	55	68
Wang 1996	1 500	12	22	75	53

AFP L3 : alpha-fœtoprotéine fucosidase ; AFP : alpha-fœtoprotéine.
© 2004 Elsevier

► Autres marqueurs

L'intérêt du rapport AFP/AFP glycosylée, de l'*Hepatocyte Growth Factor* (IGF-1), du glypican 3, de la golgi protéine 73 (GP 73) est à confirmer dans d'autres études cliniques, car les premiers résultats concernant ces marqueurs ne sont pas concluants (155,158).

En conclusion, l'ensemble de ces éléments est insuffisant pour permettre d'utiliser ces marqueurs dans le cadre de la surveillance des patients cirrhotiques. Sont à mener :

- des études longitudinales de dépistage infracliniques, nécessitant de grands effectifs et une durée de suivi importante ;
- des études de dépistage prospectif, nécessitant un effectif important avec une randomisation *versus* la combinaison échographie/dosage de l'AFP ;
- des études en termes de mortalité/morbidité et de cout/efficacité.

5.5 Performances diagnostiques du dépistage

Le dépistage du CHC est largement appliqué sans que son efficacité sur la survie ne soit clairement démontrée.

Selon les recommandations de l'AASLD (99), l'objectif du dépistage doit être une diminution de la mortalité ou un allongement de la durée de vie (le taux de détection ou la simple survie à 5 ans ne sont pas de bons critères d'efficacité).

En effet, l'efficacité du dépistage devrait s'évaluer en termes de mortalité globale et de mortalité liée au CHC, et non seulement par le nombre de lésions détectées ou l'augmentation apparente de survie.

Actuellement, il n'existe pas assez de données de qualité pour être certain de l'intérêt du dépistage. Les biais sont de différents types : « lead-time bias » (tendance à dépister des tumeurs plus précoces et moins évoluées), « length time bias » (détection de lésion de bon pronostic évoluant lentement) ; biais de sélection.

Plusieurs études non contrôlées ont montré un taux de détection précoce des tumeurs sans effet sur la mortalité spécifique due au CHC, mais une amélioration de la survie (« lead time bias ») (109,159,162).

Ainsi, il est clair que le dépistage permet de diagnostiquer un grand nombre de petites tumeurs permettant d'envisager un traitement curatif, et est probablement inutile lorsque le pronostic des malades est trop mauvais (score de Child-Pugh C) (163).

Une étude de cohorte européenne publiée en 2001 a montré une incidence annuelle de CHC dépisté de 4,1 %, dont 2/3 des CHC étaient accessibles à un traitement curatif (164). À noter dans cette étude un taux de faux positifs de CHC dans 17 % des cas de nodules dépistés.

Une étude de cohorte italienne, prospective sur 15 ans, a montré une diminution significative de la mortalité entre le début et la fin de l'étude divisée en trois périodes de 5 ans (45 à 10 %), en rapport avec une amélioration de la prise en charge des cirrhoses et des tumeurs (165).

Une étude chinoise prospective, sur 5 581 malades infectés par le VHB a comparé le dépistage par dosage d'AFP semestriel à l'absence de dépistage (166). Le dépistage permettait de dépister des lésions plus petites, sans amélioration de la survie à 5 ans. Toutefois la prise en charge thérapeutique des malades dépistés dans cette étude ne semblait pas optimale.

Les résultats d'une autre étude chinoise (167), réalisée chez 18 816 malades infectés par le VHB âgés de 35 à 59 ans, avec une durée de suivi d'au moins 2 ans, comparant le dépistage par la combinaison échographie/AFP tous les 6 mois *versus* l'absence de surveillance, sont contradictoires ; cette étude, dans laquelle la compliance des malades au dépistage était de 58 %, a également montré un bénéfice sur le taux de diagnostic des petits CHC (stade précoce et absence de signes cliniques), mais aussi sur la survie avec réduction de la mortalité par CHC après 5 ans de suivi de 37 % dans le bras surveillance (survie à 5 ans 46 % *versus* 0) avec un OR = 0,63.

En conclusion, l'efficacité du dépistage, en termes de diminution de la mortalité due au CHC, reste controversée, car les études prospectives ont montré que la mise en évidence de petites tumeurs et les possibilités de traitement curatif étaient rares ; il n'a pas été identifié d'étude randomisée démontrant de gain de survie chez les malades dépistés.

Cependant, le dépistage est recommandé dans les pays asiatiques (167-169), et a été recommandé également par la conférence de consensus sur le traitement de l'hépatite C (6).

L'EASL recommande un dépistage semestriel associant l'échographie et le dosage de l'AFP sérique (98). Néanmoins, la pertinence de ce dépistage doit être évaluée en fonction des possibilités de prises en charge des lésions dépistées (accès à des traitements curatifs) et de l'état général du malade (état suffisamment bon pour pouvoir bénéficier d'un traitement).

Le dépistage devrait être standardisé et appliqué en fonction d'un seuil de risque (99) (cf. *critères de sélection des malades à risque*), sans qu'aucun élément solide ne permette de les définir précisément.

Trois types d'études sont envisageables pour évaluer l'efficacité du dépistage :

- comparaison d'une population dépistée à des cas de CHC découverts de manière fortuite (mais biais introduit par le fait que les CHC incidentaux sont souvent beaucoup plus évolués) ;
- comparaison de deux stratégies de dépistage avec différentes méthodes ou rythmes de dépistage ;
- analyses décisionnelles par modélisation en fonction de l'incidence connue du CHC et de différents moyens de dépistages.

5.6 Rythme de dépistage

Selon les recommandations de l'AASLD (99), les patients doivent être dépistés à 6 ou 12 mois d'intervalle (grade II). L'intervalle de surveillance ne doit pas être plus court chez les patients à haut risque de CHC (grade III).

Le rythme de surveillance optimal n'est pas actuellement déterminé et reste controversé. Dans la littérature, les rythmes de surveillance étudiés varient de 3 à 12 mois.

La proposition de 6 à 12 mois est basée sur le temps de doublement tumoral qui est de l'ordre de 4 à 12 mois pour passer d'un stade indétectable à 20 mm (167), et non sur le degré de risque (difficile à préciser).

La comparaison d'un rythme de surveillance de 6 mois et de 12 mois (170) n'a pas permis de mettre en évidence un gain sur la survie, et la probabilité de trouver un nodule unique reste identique (171).

Un rythme semestriel est proposé pour dépistage d'une lésion inférieure à 30 mm, mais plusieurs études suggèrent qu'un délai plus large serait aussi efficace (153,159,170).

5.7 Démarche diagnostique

En pratique la découverte d'un nodule hépatique dans un contexte de cirrhose, soit de manière fortuite, soit dans le cadre d'un suivi de dépistage, pose le problème d'affirmer le diagnostic de CHC.

5.7.1 Outils diagnostiques

En association au dosage de l'AFP, les outils usuels du diagnostic de CHC sont aujourd'hui : l'échographie simple et de contraste, la TDM ou l'IRM (ces dernières permettant aussi de faire le bilan d'extension des tumeurs, cf. ci-après) et, en cas d'imagerie non caractéristique, la biopsie et/ou la cytoponction guidée par l'imagerie.

Avec l'amélioration des techniques d'imagerie, le nombre de nodules détectés augmente. Néanmoins la confirmation du diagnostic de CHC est parfois difficile (macronodule, stéatose, etc.).

Selon le Thésaurus français (100), la biopsie n'est pas systématique dans le bilan préthérapeutique ; elle n'est indiquée que lorsque le diagnostic de CHC n'est pas évident après évaluation clinique, biologique et morphologique. Son indication dépend de l'orientation thérapeutique. Lorsqu'une transplantation est envisagée, la biopsie peut être utile dans le bilan prégreffe, afin d'éviter de faux positifs, mais ne doit pas être faite avant d'avoir contacté le centre référent en raison du risque d'essaimage du trajet de ponction. La biopsie doit être faite à l'aiguille fine et au travers d'une épaisseur notable de parenchyme non tumoral et, surtout si une transplantation est envisagée, avec une protection du trajet pariétal. En cas de traitement percutané, une biopsie par la même aiguille introductrice peut être faite lors de la première séance. En cas de nodule suspect inaccessible à la biopsie chez un malade atteint de cirrhose Child-Pugh A, une résection diagnostique et thérapeutique peut être discutée.

Selon les recommandations 2005 de l'AASLD (99), les biopsies des nodules de petite taille doivent être examinées par des anatomopathologistes experts.

5.7.2 Critères diagnostiques

La stratégie de dépistage et de confirmation diagnostique proposée en cas de découverte d'un nodule hépatique reprend celles recommandées par l'AASLD (99) et le Thésaurus français (100). Elle est décrite dans l'arbre décisionnel ci-après (cf. *Schéma 1*).

(a) Lésion de taille supérieure à 20 mm : il existe dans ce cas une suspicion importante de CHC. Trois cas sont envisagés (grade II) :

- aspect typique de CHC en imagerie (gros CHC ou multifocal, lésion hyperartérialisée avec ou sans *wash-out* au temps portal sur 1 examen (scanner, IRM ou échographie de contraste) (VPP > 95 %) ; une preuve histologique n'est pas nécessaire ;
- aspect atypique de CHC en imagerie mais AFP > 200 ng/ml : une preuve histologique n'est pas nécessaire ;
- aspect atypique de CHC en imagerie et AFP < 200 ng/ml : une preuve histologique est nécessaire.

(b) Lésion de taille comprise entre 10 et 20 mm : la probabilité de CHC est encore forte. Trois cas sont envisagés (grade II) :

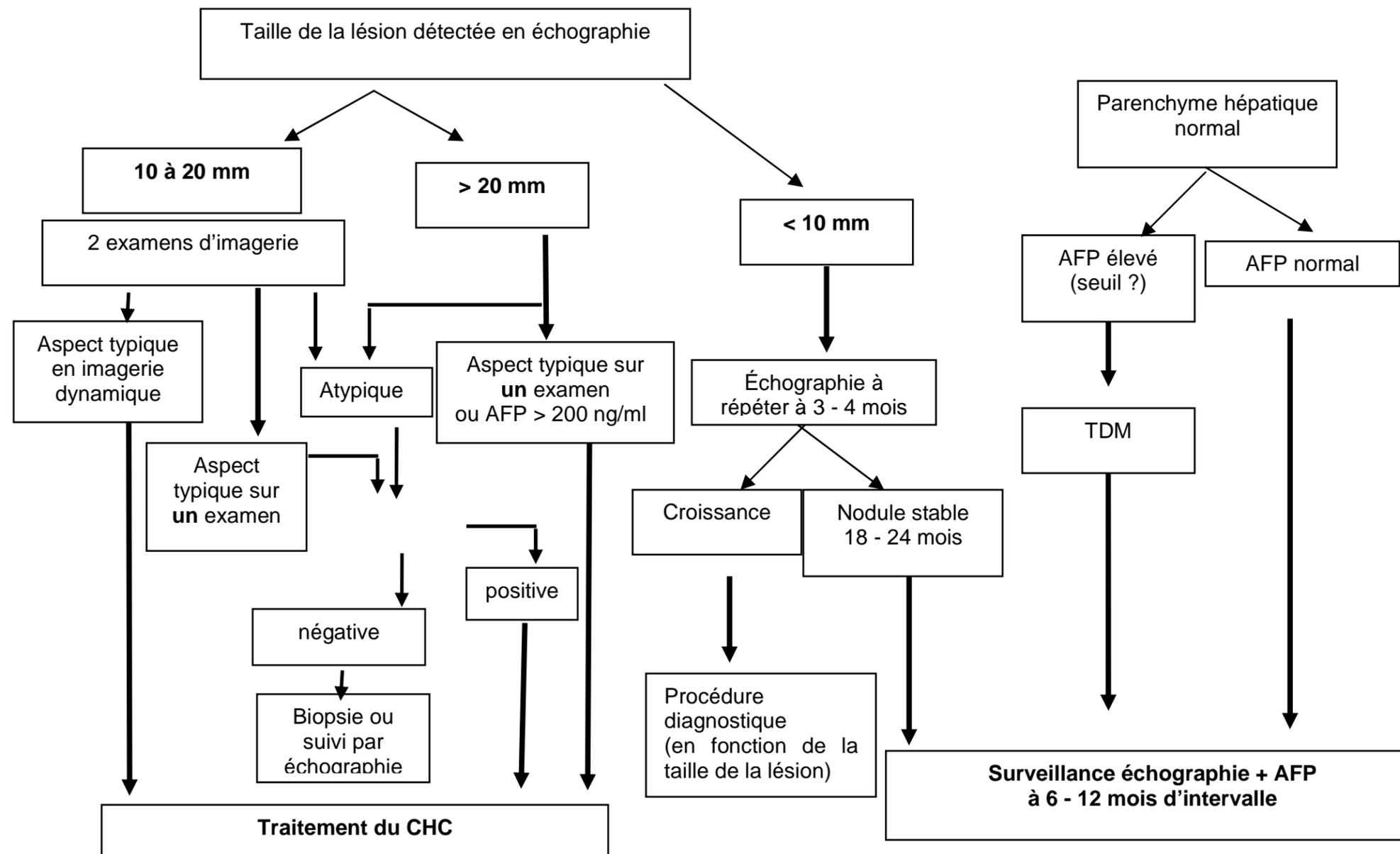
- aspect typique de CHC en imagerie : lésion hyperartérialisée avec *wash-out* au temps portal sur 2 examens (scanner, IRM, échographie de contraste). Une preuve histologique n'est pas nécessaire ;
- aspect typique de CHC en imagerie (lésion hyperartérialisée avec *wash-out* au temps portal sur 1 seul examen (scanner, IRM, échographie de contraste) : une preuve histologique est nécessaire ; en cas de prélèvement négatif une surveillance en imagerie à 3 mois est recommandée ;
- aspect atypique de CHC en imagerie sur les 2 examens (scanner, IRM, échographie de contraste) : une preuve histologique est nécessaire ; en cas de prélèvement négatif, une surveillance en imagerie à 3-4 mois est recommandée jusqu'à ce que le nodule disparaisse, augmente de taille ou remplisse les critères du diagnostic de CHC ; si le nodule augmente de taille mais reste d'aspect atypique, une nouvelle biopsie est recommandée (grade III).

(c) Lésion de taille inférieure à 10 mm : la probabilité de CHC est faible. Une surveillance morphologique par échographie hépatique est nécessaire tous les 3 à 6 mois (si la lésion est stable pendant 2 ans, tous les 6 mois) (grade III).

La confirmation diagnostique et la prise en charge thérapeutique d'un CHC doit faire appel à un avis spécialisé, permettant d'une part de réduire les erreurs diagnostiques (faux diagnostic de CHC chez 30 % des malades transplantés pour cette indication), et d'autre part d'évaluer les possibilités thérapeutiques en fonction du stade évolutif du CHC (unicité, taille, extension vasculaire), de la présence d'éventuelles métastases extra-hépatiques (pulmonaires, osseuses, etc.), mais également du stade évolutif de la cirrhose sous-jacente (degré d'hypertension portale (htp), fonction hépatocellulaire, score de Child-Pugh, *performance status*).

Schéma 1. Arbre décisionnel concernant l'investigation de lésions focales (nodule hépatique) détectées par échographie durant la surveillance d'un patient cirrhotique (Child-Pugh A, traitement curatif accessible), adapté d'après les recommandations de l'AASLD, 2005 (99)

© 2005 American Association for the Study of Liver Diseases; Reprinted with permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.



5.8 Bilan d'extension

Le Thésaurus français (100) recommande d'évaluer l'extension tumorale, l'hypertension portale et les signes de mauvais pronostic (« agressivité de la tumeur » tels que l'extension tumorale vasculaire locale, le caractère infiltrant de la tumeur, un taux d'AFP > 1 000µg/l ou une évolutivité rapide jugée sur l'imagerie et/ou l'AFP) par les moyens suivants :

- un examen clinique ;
- un dosage d'AFP ;
- un scanner thoraco-abdominal (ou IRM + scanner thoracique) avec injection de produit de contraste afin de préciser (a) la morphologie tumorale (nombre et taille des lésions), (b) la vascularisation portale et sus-hépatique, (c) l'existence ou non de localisations ganglionnaires ou viscérales. Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques. L'échodoppler peut être utile pour préciser l'état du flux portal ou sus-hépatique. L'IRM peut être utile si le scanner ne permet pas de suffisamment caractériser le nodule ou l'extension tumorale. Aucun examen d'imagerie ne permet actuellement de détecter les CHC de très petite taille, fréquemment associés aux tumeurs visibles ;
- un scanner cérébral et une scintigraphie osseuse : à effectuer seulement en cas de point d'appel ;
- un bilan préopératoire en concertation avec l'anesthésiste (épreuves fonctionnelles respiratoires, gazométrie, électrocardiogramme, échocardiographie, etc.) si la chirurgie est envisagée.

5.9 Classifications

Selon le Thésaurus français (100) la classification d'Okuda a été la plus utilisée, mais d'autres, plus récentes, élaborées à partir d'études multifactorielles, sont plus performantes ; la mieux validée, en particulier par des études prospectives, est celle du Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) (172). Ces classifications doivent toutefois être évaluées par des études indépendantes ; elles sont surtout utiles dans les essais, car peu performantes en pratique clinique pour reconnaître les malades susceptibles de bénéficier d'un traitement à visée curative ; un consensus est nécessaire pour standardiser la prise en charge des malades.

Selon les recommandations de l'AASLD (99), afin d'estimer au mieux le pronostic d'un patient atteint de CHC, la classification doit prendre en compte le stade de la tumeur, la fonction hépatique et l'état physique. L'impact du traitement doit également être considéré au regard de l'espérance de vie estimée. Actuellement, la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) est la seule classification qui remplit ces objectifs (grade II-2) (99).

5.10 Évaluation économique

Selon la recommandation de l'AASLD, la surveillance de l'hépatocarcinome est généralement coût-efficace, bien que ce résultat soit sensible à l'incidence du CHC (99).

Dans les études analysées, la surveillance présentait un coût acceptable par rapport au bénéfice obtenu lorsque l'incidence du CHC dépasse 1,5 %/an. Néanmoins, les auteurs de la recommandation n'ont pas défini le seuil de coût-efficacité.

Les publications économiques postérieures à la recommandation citée ont été recherchées. Une publication a été retrouvée, qui ne modifie pas les conclusions économiques de la recommandation (173).

5.11 Recommandations de la HAS sur la conduite à tenir en cas de détection de lésions focales (nodules et autres lésions) à l'échographie (2007)

L'objectif est de détecter toutes les lésions focales précocement, et de traiter le carcinome hépatocellulaire (CHC) au regard de l'état général du malade. Il est recommandé de réaliser une échographie hépatique et un dosage d'alpha-fœtoprotéine sérique semestriel chez tout malade atteint de cirrhose non compliquée (cf. *Encadré 2*) (grade C).

Il est recommandé que l'échographie Doppler soit réalisée par un opérateur expérimenté, si possible toujours le même, qui dispose d'un appareil performant et récent. Il est recommandé que le compte-rendu comprenne l'ensemble des éléments récapitulés en *annexe 5*.

L'utilisation ponctuelle d'autres examens d'imagerie peut être envisagée lorsque l'image échographique est douteuse ou qu'il existe une forte suspicion de CHC (augmentation substantielle du taux d'alpha-fœtoprotéine, même en l'absence d'image focale). Il est recommandé de recourir plutôt à l'IRM qu'au scanner pour en limiter la iatrogénie (irradiation et utilisation d'iode).

Toute lésion focale détectée à l'échographie et toute augmentation substantielle du taux d'alpha-fœtoprotéine doit conduire à suspecter un CHC, et doit faire rapidement l'objet d'une consultation spécialisée.

La confirmation diagnostique d'un CHC repose principalement sur la réalisation d'examens radiologiques, avec injection de produit de contraste vasculaire (TDM, IRM, échographie), et/ou d'une biopsie guidée par imagerie. L'interprétation complexe des résultats de ces examens diagnostiques et la prise de décision thérapeutique doivent être discutées par une équipe spécialisée pluridisciplinaire, et faire l'objet d'une concertation avec le médecin traitant et le patient.

La prise en charge d'un CHC est décrite dans le chapitre *Conduite à tenir devant un carcinome hépatocellulaire*, des recommandations portant sur la *Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose*.

6 Prévention des infections bactériennes

Les aspects de prévention de l'infection du liquide d'ascite et le traitement des infections seront abordés dans le chapitre *Conduite à tenir devant un syndrome infectieux*, dans les recommandations et l'argumentaire correspondant consacrés à la *Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose*, réalisés en parallèle par la HAS.

Il n'a été identifié aucune recommandation abordant la prévention des infections bactériennes spécifiquement chez le patient cirrhotique. Les données citées dans ce chapitre sont essentiellement des données épidémiologiques.

6.1 Physiopathologie et incidence

Différentes études (174-180) témoignent du fait que les patients atteints de cirrhose sont à considérer comme étant des patients immunodéprimés. De multiples mécanismes physiopathologiques expliquent cet état :

- atteinte du système réticulo-endothélial ;
- déficit de la synthèse hépatique du complément ;
- altération de la fonction des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes B et T ;
- anomalie de synthèse des immunoglobulines ;
- altération de la fonction macrophagique.

Selon les revues de la littérature de Vilstrup (181), de Wiest (182), de Hagiage (183) et l'étude rétrospective de Yoneyama *et al.* (177), à cet état d'immunodépression, s'ajoute une augmentation des risques d'exposition bactérienne nosocomiale, cutanée, par portage nasal, par inhalation bronchique, par translocation bactérienne, ou suite à un traumatisme par des gestes invasifs plus nombreux (fibroscopie œsogastroduodénale, sondage urinaire, etc.). Les patients cirrhotiques sont donc très sensibles aux infections, notamment lorsque la cirrhose est compliquée avec insuffisance hépatocellulaire sévère.

Depuis le début des années 1980, une dizaine d'études (rarement prospectives) présentée notamment dans l'étude prospective de Caly et Strauss (184), ont rapporté l'incidence, le type et les causes des infections chez le patient cirrhotique. Ces études (176,185-188) ont montré que l'incidence des infections au cours de la cirrhose, à l'admission ou en cours d'hospitalisation, était augmentée, généralement estimée entre 15 à 60 %. Ces chiffres ont été confirmés dans des études prospectives plus récentes réalisées chez des patients cirrhotiques hospitalisés : 32 % (189), 34 % (190) et 21 % (177,185) (cf. *Tableaux 6 et 7*).

Actuellement, 15 à 35 % des patients cirrhotiques hospitalisés présentent une infection nosocomiale, alors que ce chiffre n'est que de 5 à 7 % dans la population générale (184,191,192).

Les infections survenant chez les patients cirrhotiques sont responsables d'une augmentation significative de la mortalité : en cas d'infection, la mortalité globale est doublée, de l'ordre de 30 %, et le risque de décéder pour un malade cirrhotique hospitalisé est multiplié par 2,7 (193). Différentes études montrent que les infections représentent plus de 25 % des causes de décès (notamment l'infection du liquide d'ascite) chez les patients cirrhotiques (178,181,184,190,194).

6.2 Quels sont les types d'infection et les germes responsables ?

De nombreuses études (176,177,181,192,195) (cf. *Tableau 6*) rapportent que les infections les plus fréquentes, en dehors des infections d'ascite en cas de cirrhose compliquée, sont des infections urinaires, des bactériémies, des pneumopathies (les plus graves), des infections cutanées et plus rarement des méningites ou des endocardites.

La revue de Holmes-McNary (196) rapporte que les infections dentaires peuvent être une source de *sepsis* récurrent, surtout en cas de cirrhose alcoolique. Une étude prospective a confirmé que l'hygiène dentaire était moins bonne en cas de cirrhose alcoolique et responsable d'une incidence plus élevée de caries (197).

L'analyse des études menées dans les années 80-90, montre que les infections chez les patients cirrhotiques étaient souvent d'origine communautaire, majoritairement attribuées à un bacille Gram négatif (70 à 80 %). Plusieurs études (189,198) ont montré une augmentation de 53 % des infections à cocci Gram positif (staphylocoque) au cours de la cirrhose, essentiellement responsables d'infections nosocomiales et en rapport avec les modifications de prise en charge des patients cirrhotiques (séjour en réanimation, actes invasifs, infections iatrogènes). La prévention antibiotique par quinolones au long cours des infections chez les malades cirrhotiques pose le problème de l'apparition de résistance bactérienne des souches d'entérobactéries, et notamment de *E Coli* ; ainsi plusieurs études ont noté une modification récente des germes responsables des infections (177), avec diminution de la prévalence des infections à bacilles Gram négatif (184,187), au profit des cocci Gram positifs. Différentes études (185,189,199,200) rapportent néanmoins que les infections à bacilles Gram négatif restent encore majoritaires pour les infections d'ascites et les infections urinaires.

6.3 Quels sont les facteurs de risque d'infection ?

Les principaux facteurs de risque sont :

- la présence d'une hémorragie digestive (177,181,185,201) ; l'incidence serait de 33 % (188) ;
- une ascite pauvre en protéides (inférieure à 15 g/l) ;
- des antécédents d'infection du liquide d'ascite ;
- une hypoalbuminémie traduisant une insuffisance hépatocellulaire sévère (185) ;
- une origine alcoolique de la cirrhose (184,202) ;
- la sévérité de la cirrhose (score de Child-Pugh) (187,203).

Ni l'endoscopie digestive haute (même 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 (204).

Selon la revue de la littérature de Villstrup (181), 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'Alvares-da-Silva et Reverbel da Silveira (205) 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.* (206) 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.

6.4 Quelles sont les modalités diagnostiques ?

Les infections bactériennes au cours de la cirrhose sont souvent paucisymptomatiques, voire totalement asymptomatiques (190), et sont systématiquement suspectées en cas de fièvre inexpliquée, d'encéphalopathie hépatique, d'altération de l'état général, et/ou de la fonction hépatocellulaire inexpliquées.

Un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) doit être réalisé de manière systématique au moindre doute, surtout chez une femme.

Selon les recommandations françaises de la conférence de consensus sur les complications de l'hypertension portale (44), toute ascite doit être ponctionnée à visée diagnostique avec recherche d'une infection (dosage des protéides et examen cyto bactériologique) (cf. chapitre Conduite à tenir devant une ascite dans l'argumentaire Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose, élaboré en parallèle par la HAS).

6.5 Quelle place pour un traitement préventif ?

Les seules recommandations existantes en termes de prophylaxie primaire chez le patient cirrhotique concernent spécifiquement la prévention de l'infection du liquide d'ascite (cf. paragraphe *Quel traitement préventif de l'infection du liquide d'ascite ?* dans le chapitre *Conduite à tenir devant un syndrome infectieux* de l'argumentaire et des recommandations consacrés à la *Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose*, élaborés en parallèle par la HAS).

En cas d'ascite, selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003 (44), un traitement 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. 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 protéines 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 américaines de l'AASLD (207), chez les patients dont les protéines totales du liquide d'ascite sont inférieures ou égales à 1g/dl ou que la bilirubinémie est supérieure à 2,5 mg/dl, un traitement par norfloxacine (ou par triméthoprim/sulfaméthoxazole) peut être justifié (à court terme chez les patients hospitalisés, à long terme chez les autres) (grade I).

Ces traitements préventifs posent le problème de l'augmentation des infections à Gram positifs et de l'apparition de souches d' *E. Coli* résistantes aux quinolones. Néanmoins, une étude (194) a montré que les *E. Coli* résistants aux quinolones entraînaient essentiellement des infections urinaires, n'augmentaient pas de manière significative la mortalité globale, et restaient totalement sensibles à un traitement antibiotique adapté de manière identique à l'*E. Coli* non résistant. Il faut cependant noter dans cette étude la rareté des infections d'ascite par *E. Coli* résistant.

Par ailleurs, il existe une résistance croisée avec les autres quinolones, mais pas avec les autres antibiotiques (amoxicilline, céfotaxime), permettant d'envisager une antibiothérapie empirique classique. Il est admis que les aminoglycosides ne doivent pas être utilisés chez les malades cirrhotiques notamment décompensés, en raison des risques importants de néphrotoxicité (56 à 73 % des cas) (208,209). Compte tenu de l'impossibilité d'utiliser les aminoglycosides, il est rappelé que toute intervention antibiotique diminue les possibilités thérapeutiques offertes par la suite au prescripteur.

Dans la cohorte rétrospective de Bert *et al.* (210) en raison de l'incidence du portage nasal de staphylocoque, une antibiothérapie empirique par glycopeptide avant transplantation, a été suggérée chez des patients cirrhotiques alcooliques pour prévenir le risque infectieux ; toutefois l'efficacité de la mupirocine intra-nasale reste non prouvée.

Il n'a pas été identifié de recommandations de prévention systématique vis-à-vis des infections urinaires chez le patient cirrhotique.

6.6 Recommandations de la HAS sur la prévention des infections bactériennes (2007)

L'hygiène au quotidien, les soins bucco-dentaires et cutanés doivent être la première mesure à recommander pour prévenir des infections bactériennes. Elles sont plus fréquentes et plus graves chez le patient cirrhotique (*niveau de preuve 2*). Elles doivent être détectées précocement et être traitées très rapidement, car elles peuvent provoquer la décompensation de la cirrhose (cf. chapitre *Conduite à tenir devant un syndrome infectieux* dans les recommandations portant sur la *Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose*).

Il est nécessaire de limiter tous les gestes invasifs. La fibroscopie œsogastroduodénale (avec ou sans ligature de VO) et la coloscopie ne nécessitent pas d'antibioprophylaxie (grade C).

La prise en charge des syndromes infectieux et la prévention des récurrences sont abordées dans les recommandations portant sur la « *Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose.* »

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Tableau 6. Études évaluant la prévalence des infections en fonction de leur type chez des patients cirrhotiques

Auteur année	Type d'étude	Effectif malade	Score de Child-Pugh N (%)			Nbre infection	Infections Commu- nautaires	Infections Nosoco- miales	Âge	Prévalence des infections					
			A	B	C					globale	ILA	urinaire	Pulmo- naire	Bacté- riémie	autres
Amato et al., 2005 (211)	Prospective cohorte	500	207	204	85	139	-	-	60 (20-85)	-	-	27,8 %	-	-	
Husová et al., 2005 (201)	Cirrhose + hémorragie cirrhose	35 35	-	-	-	25 14	-	-	57 ± 14	71 % 40 %, p<0,008	2/10 0/10	10 12	-	9 (staph.) 2 p<0,02	8 (gorge) 2 (gorge) p < 0,04
Foreman et al., 2003 (193)	Rétrospective 1995 à 1999 base de donnée	1,7 million	-	-	-	-	-	-	56 ± 17	4,6 %	-	-	-	-	-
Fernandez et al., 2002 (189)	Prospective 1998/2000	405	-	-	-	572	350	222	61 ± 12	32 % n = 572 germe+ 53 %	138 Gn > Gp 39 %	111 Gn>Gp 81 %	78 Gn<Gp 39 %	73 Gn<Gp 100 %	153 Gn<Gp 32 %
Yoneyama et al., 2002 (177)	Prospective 1997/1999	325	98	136	91	70	31,4 %	68,6 %	64 ± 10	21,5 %	4,3 %	-	2 cas	15,7 % [11]	57,1 % (40)
Campillo et al., 2001 (199)	Prospective 1996/2001	200 OH : 87 %	1	45	154	311	-	100 %	-	-	194	-	-	119	-
Borzio et al., 2001 (190)	Prospective 1995-1996 multicentrique	361 OH : 40 % Virus : 51 %	0	66	295	150	60 %	40 %	61 ± 11	34 %	23 %	41 %	17 %	21 %	13 %
Ortiz et al., 1999 (194)	Prospective 1992 à 96	99 (OH 24 %)	8,9 ± 0,2 9,3 ± 0,2			106 67 sens 39 résist	75 % 49 %	25 % 51 %	64 ± 15 68 ± 15	-	13,3 % 5,1 %	80,5 % 84,5 %	NA	5,9 % 10,2 %	NA
Thulstrup et al., 2000 (212)	Rétrospective	1 339	-	-	-	117	47 %	53 %	-	-	-	-	-	62 cas	-
Rosa et al., 2000 (202)	Rétrospective	382 OH : 53 % divers : 47 %	87	176	84	157	-	-	46 ± 15	33,5 % n = 78 n = 50 p<0,02	54,1 %	7 %	18,5 %		11 %
Deschênes	Prospective	140	9,2 ± 2,2			28	-	-	55 ± 11	20 %	32 %	11 %	11 %	14 %	32 %

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Tableau 6. Études évaluant la prévalence des infections en fonction de leur type chez des patients cirrhotiques

Auteur année	Type d'étude	Effectif malade	Score de Child-Pugh N (%)			Nbre infec- tion	Infections Commu- nautaires	Infections Nosoco- miales	Âge	Prévalence des infections					
			A	B	C					globale	ILA	urinaire	Pulmo- naire	Bacté- riémie	autres
et Villeneuve, 1999 (188)		(OH : 56 %)								(n = 28)					
Cadranel et al., 1999 (213)	Prospective 1994 Cas-témoin	244 (OH=86%) 240	74 (31%)	89 (37%)	78 (32 %)	38 18	100 %	0	56 ± 11	NA	NA	38 (15,6%) p<0,001 18 (7,5 %)	NA	NA	NA
Chapoutot et al., 1999 (214)	Prospective 5 à 12/1996 Cas-témoin	52 (OH : 80 %) 52	17	14	21	-	-	-	56 ± 11 56 ± 13	-	-	-	-	-	56 % p<0.001 13 %
McCormik et al. 1997, (209)	Prospective Netilmicine+M ezlocilline versus aminoglyco- side	(OH : 66 %) 65 63	10 15	22 21	33 27	40 42	-	-	53 ± 17 49 ± 17	40 42	6 5	7 5	12 11	4 12	2 1
Yoshida et al., 1993 (187)	Rétrospective 1985 à 1991	1 140 (400 sans CHC)	328	316	496	193	-	-	59 ± 10	15,4 %	22	36	42	32	24
Caly et Strauss 1993 (184)	Prospective 1987 à 1990	170	-	-	-	103	56,2 %	32,5 %	49,6	47 %	31 %	25 %	21 %	4 %	19 % endocardite infections cutanées
Kuo et al., 1991 (203)	Rétrospective 1981 à 1986	2 589 causes diverses	-	-	-	228	-	-	51 ± 12	-	-	-	-	8,8 %	-
Bercoff et al., 1985 (215)	Prospective	121	-	-	-	-	-	-	-	57 %	20 %	43 %	10 %	14 %	-

OH : cirrhose alcoolique ; - : non rapporté ; NA : non applicable ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; Gn : Gram négatif ; Gp : Gram positif.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Tableau 7. Prévalence des infections en fonction du score de Child-Pugh des patients cirrhotiques

Auteur année	Germes		Prévalence infection (%) en fonction du score de CP			Commentaires	
	Cocci+	Cocci-	Décès (%)	A	B		C
Amato <i>et al.</i> , 2005 (211)	-	<i>E. Coli</i> (84 %)	-	-	-	-	Analyse multivariée : sexe féminin, diabète
Husová <i>et al.</i> , 2005 (201)	50 %	50 %	49	-	-	-	Augmentation du risque infectieux si hémorragie Intérêt antibiothérapie prophylactique
Foreman <i>et al.</i> , 2003 (193)	-	-	7,5 %	-	-	-	1,44 % d'infection Gram+ et 1,61 % Gram- (<i>versus</i> respectivement 0,41 % et 0,53 % sans cirrhose)
Fernandez <i>et al.</i> , 2002 (189)	53 % <i>Staph. aureus</i> , pneumocoque, <i>Staph. epidermidis</i>	55 % <i>E. Coli</i> <i>Enterococcus feacalis</i>		-	-	-	Surtout si réanimation, techniques invasives, et prévention norfloxacine ILA et urine : Gram- Pneumopathie et bactériémie : Gram+
Yoneyama <i>et al.</i> , 2002 (177)	66 %	21 %	28,6	-	-	-	Analyse multivariée : albuminémie prédictive d'infection
Campillo <i>et al.</i> , 2001 (199)	-	-	49 %	-	-	-	Infection nosocomiale ; décès surtout si staph.
Borzio <i>et al.</i> , 2001 (190)	46 % <i>Staph aureus</i>	49 % <i>E. Coli</i>	10	-	-	-	Rôle hémorragie digestive Augmentation décès si infection (16 <i>versus</i> 7 %, $p < 0,005$) OR = 2,54
Ortiz <i>et al.</i> , 1999 (194)	NA	100 %	5,9 % 12,8 %	-	-	-	Pas de différence significative du type d'infection, ni de mortalité
Thulstrup <i>et al.</i> , 2000 (212)	45 %	47 %	-	-	-	-	Incidence ratio = 10,5 (8,8/12,7) 1 ^{re} cause de décès = hémorragie ; 2 ^e = infection pulmonaire Taux de décès multiplié par 2 à J 30
Rosa <i>et al.</i> , 2000 (202)	-	-	38 %	30 %		49 %	Prévalence infectieuse plus élevée si CP = C (49 %) $p < 0,003$ décès plus fréquent si CP = C (61 <i>vs</i> 25 %, $p < 0,0002$) Prévalence infection plus haute si cirrhose alcoolique ($p < 0,02$) mais pas mortalité
Deschênes et Villeneuve, 1999 (188)	30 %	70 %	21 %	-	-	-	Analyse multivariée : hémorragie digestive (OR = 4,3 ; 1,7/10,9), hypoalbuminémie, (OR = 1,3 ; 1,03/1,22) Mortalité augmentée en cas d'infection (21

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Tableau 7. Prévalence des infections en fonction du score de Child-Pugh des patients cirrhotiques							
Auteur année	Germes		Prévalence infection (%) en fonction du score de CP				Commentaires
	Cocci+	Cocci-	Décès (%)	A	B	C	
							versus 4 %, p < 0,004)
Cadranel et al., 1999 (213)	5 % Staph.	95 % <i>E. Coli</i> (76 %)	-	21	37	43	OH : 86 % CP A : 31 %, B 37 %, C 32 % Analyse multivariée : sexe féminin, score CP
Chapoutot et al., 1999 (214)	NA	NA	-	-	-	-	Portage nasal à Staph. augmenté en cas de cirrhose (OR = 4,4) Analyse multivariée : antécédents de séjour hospitalier
McCormik et al., 1997 (209)	Staph. 14 %	<i>E. Coli</i> 6 %	13/65 9/63	-	-	-	56 % de réponses à antibiothérapie empirique, avec effet rénal significativement plus fréquent si aminoglycosides
Yoshida et al., 1993 (187)	39 %	59 %	-	3 %	10 %	27 %	Prévalence augmentée en fonction du score de CP ; cause de la cirrhose et CHC non prédictifs
Caly et Strauss, 1993 (184)	37 % Staph	63 % (<i>E. Coli</i>)	30 %	-	-	70	80 % cirrhose alcoolique 70 % des malades infectés étaient CP C
Kuo et al., 1991 (203)	21,2 % Strepto. Staph.	75,6 % <i>E. Coli</i> , <i>klebsiella</i> , pneumocoque, <i>aeromonas</i>	54,8 %	1	4,8	17,1	Cause sans influence ; prévalence fonction du score de CP ; décès plus fréquent si bactériémie (55 versus 23 %, p < 0,05), surtout si CP B et C
Bercoff et al., 1985 (215)	30 %	70 %	-	-	-	-	-

NA : non applicable ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; Staph. : Staphylococcus ; Strepto : Streptococcus ; CP : score de Child-Pugh ; OH : cirrhose alcoolique ; - : non rapporté ; sens : sensibles ; résist : résistants.

7 Vaccinations

Ce chapitre cible plus particulièrement les vaccins contre le virus de l'hépatite A (VHA), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de la grippe et le pneumocoque.

Des recommandations anglaises (216) et différentes recommandations américaines (7,217,218) ont abordé ces vaccinations chez des patients porteurs de maladies chroniques du foie. Différentes conférences de consensus (10,219,220) traitant de la prise en charge des patients atteints d'hépatites virales abordent également la prévention vaccinale.

En France, le Conseil supérieur d'hygiène publique (CSHPF) a publié des avis d'experts concernant plus particulièrement, en 2002, la vaccination contre l'hépatite A chez les patients infectés chroniques par le VHB (221), puis, en 2004, chez les porteurs d'une maladie chronique du foie (222). Les indications recommandées des autres vaccinations sont publiées chaque année dans le calendrier vaccinal (223).

La méthodologie d'élaboration des différentes recommandations citées est détaillée en *annexe 7*.

7.1 Données sur la couverture vaccinale des malades atteints d'hépatopathie chronique et/ou de cirrhose

Deux études ont évalué la couverture vaccinale pour 4 valences chez des malades cirrhotiques.

Une enquête (224), réalisée chez 693 porteurs d'hépatopathie chronique (dont 28 % avec cirrhose) vus en médecine générale et par des spécialistes, a montré que le vaccin antigrippal et antipneumococcique étaient réalisés plus fréquemment par les médecins généralistes (respectivement 47 et 39 %) que par les médecins spécialistes (respectivement 32 et 19 %). Inversement, les vaccins anti-VHA et anti-VHB étaient réalisés plus fréquemment par les spécialistes (respectivement 28 et 29 % *versus* 5 et 14 % par les généralistes), que le malade soit atteint d'une hépatopathie ou d'une cirrhose. Dans cette étude, la couverture vaccinale était légèrement plus élevée en cas de cirrhose, mais cette cohorte suggère une sous-protection vaccinale des patients cirrhotiques, puisque seuls 5 % des malades étaient correctement vaccinés contre ces 4 valences, alors que ces vaccins présentent une bonne tolérance.

La même conclusion était notée dans une autre étude réalisée chez 105 malades atteints de cirrhose sévère en prétransplantation (225). Elle montrait que la couverture vaccinale était jugée insuffisante : vis-à-vis du VHA 26 % des patients étaient vaccinés, du VHB 26 %, du pneumocoque 34 %, et de la grippe 55 %.

Une étude rétrospective américaine a montré que seulement 8 % de 1 193 malades atteints d'hépatite virale C (dont 9 % de patient cirrhotique) étaient vaccinés contre le VHA (226), alors que les recommandations américaines préconisent de vacciner ces malades (7,217,218). La publication de Bockhold et al. (227) souligne que le coût est un obstacle à la pratique de la vaccination contre le VHA et le VHB.

7.2 Vaccination contre le VHA

7.2.1 Conséquences d'une surinfection par le VHA chez le patient cirrhotique

Une diminution progressive de la séroprévalence pour le VHA est à noter dans la population générale, augmentant ainsi le nombre de malades potentiellement exposés au VHA (228). Ce point est essentiel à prendre en compte dans la stratégie de vaccination.

Chez les malades avec hépatopathie chronique, l'incidence d'une hépatite virale A ainsi que la séroprévalence anti-VHA ne semblent pas être augmentées par rapport à la population générale (229,230). Toutefois, une étude américaine note une séroprévalence augmentée dans une population avec hépatopathie chronique d'étiologies variées (n = 454) de 55 %, significativement différente de celle de la population générale (36 %, p < 0,002) (231). Par ailleurs, en présence d'une hépatopathie chronique, la sévérité d'une hépatite virale A aiguë est augmentée avec un taux de mortalité variant de 0 à 100 % (228,232,233). La présence d'une hépatopathie chronique est un facteur de risque de sévérité d'une hépatite aiguë intercurrente (234,235).

Dans une étude chinoise, le risque de mortalité d'une surinfection VHA chez des malades avec hépatopathie chronique était majoré de 5,6 fois (236) et dans une étude américaine de 23 à 29 fois (237). Dans une étude de Vento *et al.* réalisée en Italie (238), le risque de surmortalité était également augmenté chez des malades avec VHC co-infectés par le VHA (41 % de formes sévères et 35 % de décès), mais pas chez les malades porteurs du VHB. Bien que non retrouvé par toutes les études (228,234,239), le taux de mortalité d'une hépatite virale A aiguë est majoré chez les malades porteurs d'une hépatopathie chronique, liée au virus VHB (5,6 à 50 fois), notamment en cas d'âge élevé (235,236,240,241). Cette notion est plus controversée pour les surinfections VHA chez les malades avec VHC, puisque plusieurs études ne permettent pas actuellement de confirmer les données de l'étude de Vento *et al.* (239,242,243).

L'augmentation du risque de mortalité par hépatite A en cas de cirrhose est plus nette. Selon les études prospectives de Vento *et al.* et de Dumot *et al.* (238,244), le taux de mortalité des hépatites virales A en cas de cirrhose varie de 5 à 35 % (risque multiplié par 58).

7.2.2 Immunogénicité du vaccin contre le VHA chez le patient cirrhotique

Les données citées ci-après sont détaillées dans le *Tableau 8*.

En présence d'une hépatopathie chronique sans cirrhose, la réponse vaccinale apparaît comparable à celle observée chez les sujets sains : elle varie de 94 à 97,7 % *versus* 98 % chez les témoins (245,246), mais elle est plus faible en cas de cirrhose, notamment alcoolique et compliquée (49 à 66 %) (244,247,248). L'étude de Tsang et Sung (246) qui comparait la réponse vaccinale chez des témoins *versus* des patients avec hépatite virale C avec ou sans cirrhose, notait une réponse similaire dans les 3 groupes, mais un retard à l'apparition des anticorps chez les malades atteints de cirrhose (p < 0,02).

La réponse vaccinale apparaît dépendante de la gravité de la cirrhose (248).

Une étude transversale de pratique (spécialistes *versus* médecine générale) montre que la séroconversion anti-VHA est de 94 à 98 % en cas de cirrhose compensée, et de l'ordre de 66 % en présence d'une décompensation hépatique (224). L'étude de Smallwood *et al.* (247) montre également une réponse significativement moins bonne quand le score CP est supérieur à 10 (68 *versus* 40 %, p < 0,04). Dans une autre étude (244), le taux de séroconversion était de 50 % en cas de cirrhose compliquée (CP C) et nul chez 8 malades transplantés.

Compte tenu des taux importants de séroconversion après vaccination en cas de cirrhose compensée, il ne semble pas nécessaire de contrôler le taux d'anticorps anti-VHA. En revanche, selon la revue de Lau et Hewlett (249), un contrôle de la réponse vaccinale pourrait être envisagé en raison des taux d'échec importants, en particulier en cas de cirrhose compliquée (pour le vaccin anti-VHA, de 23 à 50 % ; pour le vaccin anti-VHB, de 18 à 69 % chez le patient alcoolique et de 69 à 100 % chez le patient atteint d'hépatite C).

7.2.3 Tolérance au vaccin contre le VHA chez le patient cirrhotique

Différentes études (245-247) (cf. *Tableau 8*) et la revue systématique de la littérature d'Almasio et Amoroso (228) permettent de conclure que la tolérance du vaccin anti-VHA est

aussi satisfaisante en cas d'hépatopathie chronique que dans la population générale. Aucun effet aggravant de la maladie sous-jacente n'a été décrit chez des patients atteints d'une maladie chronique du foie.

7.2.4 Recommandations internationales

Les patients atteints d'une maladie chronique du foie font partie des populations cibles définies par l'OMS comme pouvant bénéficier de la vaccination contre l'hépatite A (250).

Selon les recommandations anglaises (216), bien que les patients atteints de maladie chronique du foie ne présentent pas de risques augmentés d'infection par l'hépatite A, celle-ci peut induire une maladie aggravée. C'est pourquoi la vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez tout patient atteint de maladie sévère du foie, notamment l'hépatite virale B ou C. Ce point est corroboré dans les conférences de consensus abordant la prise en charge des hépatites virales qui recommandent également la vaccination contre l'hépatite A chez ces patients (6, 10).

Les recommandations américaines du Center for Disease Control and Prévention (CDC) (218) préconisent également cette vaccination chez les personnes atteintes de maladie chronique du foie, ainsi que chez les patients en attente ou ayant subi une transplantation hépatique.

Selon l'avis du CSHPF (221), il est recommandé de vacciner contre le VHA les porteurs du VHB à tout stade de la maladie en raison d'une bonne tolérance au vaccin, d'une réponse identique aux sujets sains, et d'une efficacité permettant de limiter la sévérité des hépatites virales A chez les malades porteurs du VHB (recommandation de grade C). En 2004, le CSHPF (222) a étendu cette recommandation à tout patient atteint d'hépatopathie chronique, si possible avant décompensation, dans le but d'obtenir une immunité individuelle, suivant le schéma déjà recommandé pour cette vaccination, avec une stratégie de dépistage pré vaccinal identique à celle actuellement recommandée pour la population générale (avis d'experts). Le calendrier vaccinal, publié en 2006 (223) précise que parmi les personnes exposées à des risques particuliers sont concernés : les patients infectés chroniques par le VHB ou porteurs d'une maladie chronique du foie, notamment due au VHC ou à une consommation excessive d'alcool.

Depuis 2004, tout cas d'hépatite virale A aiguë est à déclaration obligatoire en France (251).

Tableau 8. Étude évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin contre le VHA chez des patients atteints d'hépatopathie chronique.

Auteur/Année	Type étude	Population-cible	Étiologie	Effectif	Schéma vaccinal (mois)	Efficacité (%)	Effets secondaires	Commentaires
Keeffe et al., 1998 (245)	Prospective	Hépatopathie chronique Témoins	VHB VHC Autres (CBP,HAI)	44 87 63 167	0-6	97,7 94,3 95,2 98,2	Discrètement augmenté si hépatopathie	Titre Ac anti-VHA > 30 mU/ml au 7 ^e mois
Tsang et Sung, 1999 (246)	Prospective	Hépatopathie chronique Porteurs inactifs Cirrhose Témoins	VHB	65 52 13 69	0-6	80 NP NP 89	Douleur point d'injection et fatigue plus fréquente si VHB p = 0,055	Séroconversion à 6 mois
Smallwood et al., 2002 (247)	Prospective	Cirrhose compliquée	-	72	0-6	49	-	Meilleure réponse (68 vs 40 %) si CP<10 (p < 0,04)
Arguedas et al., 2001 (248)	Prospective	Cirrhose compensée Cirrhose compliquée	Virus = 86,4 %	49 35	0-6	98 66	29 % 31 % douleur point d'injection	Sérologies à 7 mois p < 0,001
Dumot et al., 1999 (244)	Prospective	Cirrhose compliquée Transplantés	Virus (n = 7), OH (n = 7) CBP/CSP (n = 5), autres (n = 5)	16 8	0-2	50 0	15/24	Titre > 33 mU/ml

VHB : virus hépatite B ; VHC : virus hépatite C ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; HAI : hépatite auto-immune ; - : non précisé ; Ac : anticorps ; CP : Child-Pugh ; OH : cirrhose alcoolique.

7.2.5 Analyse économique sur la vaccination contre le VHA

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées	Prévalence de l'immunité (H/M)*	Perspective/Coûts utilisés [†]	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commen- taires
Myers et al., 2000 (252)	Modèle Hépatite C chronique Amérique du Nord	Pas de vaccination Vs sérologie + vaccination si négative Vs vaccination universelle	50 % (H) incidence : 0,01 %/an	Payeur, coûts médicaux directs Sérologie : 23 \$ Vaccin : 94 \$	La vaccination, sélective ou universelle, n'est pas coût- efficace vs pas de vaccination	La vaccination sélective devenait C/E par rapport à pas de vaccination avec une incidence à 1 %/an	<i>A priori</i> \$ canadiens mais pas très clair
Jacobs et al., 2002 (253)	Modèle C/E Hépatite C chronique États-Unis	Sérologie + vaccin si négative Vs ttt de l'hépatite A (pas de vaccination)	50 % (H)	Système de soins et sociétale Sérologie : 18 \$ Vaccination : 83 \$	Vaccination C/E à 30 et 45 ans et pas C/E à 60 ans vs pas de vaccination	Taux d'actualisation Hospitalisation de l'hépatite A aiguë	
Arguedas et al., 2002 (254)	Modèle C/E Hépatite C chronique États-Unis	Pas de vaccination Vs Sérologie + vaccin si négative Vs vaccination universelle	34 % incidence : 0,01 %/an	Sociétale Sérologie : 25 \$ Vaccin : 120 \$	Vaccination universelle pas C/E vs vaccination sélective, elle-même plutôt C/E vs pas de vaccination	Incidence et conséquences de l'infection à VHA Coût sérologie et vaccin	
Duncan et al., 2002 (255)	Minimisation coûts Maladie du foie États-Unis	Sérologie + vaccin si négative Vs vaccination universelle	53 % (M)	Centre de soins (civil vs militaire) Sérologie : 6-20 \$ Vaccination : 38-253 \$	Vaccination sélective moins coûteuse que vaccination universelle	Prévalence de l'immunité Coût du vaccin	
Rufat et al., 2002 (230)	Minimisation coûts Hépatite C chronique FRANCE	Sérologie + vaccin si négative Vs vaccination universelle	76 % (M)	- Sérologie : 19 € Vaccin : 88€	Vaccination sélective moins coûteuse que vaccination universelle	-	Pas d'analyse de sensibilité (notamment sur la prévalence), certains coûts non considérés

* H : hypothèse retenue ; M : prévalence mesurée ; C/E : coût-efficace ; ttt : traitement.

[†] le coût de la vaccination complète (2 doses + visites éventuelles) est indiqué ici.

► **Analyse de la littérature**

Trois études nord-américaines (252-254) et une étude française (230) ont évalué d'un point de vue économique l'intérêt de vacciner les patients atteints d'hépatite chronique C contre le virus de l'hépatite A, et une étude nord-américaine a évalué la même question chez des patients souffrant de maladie du foie en général (255).

Trois études ont consisté en une modélisation des effets possibles de la vaccination à partir de résultats d'essais cliniques publiés. Deux de ces études ont comparé trois stratégies : ne pas vacciner, vacciner tous les patients, pratiquer une sérologie et vacciner les patients non immunisés (252,254). La dernière étude a comparé deux stratégies dans trois cohortes d'âges différents (30 ans, 45 ans, 60 ans) : pratiquer une sérologie puis vacciner les patients non immunisés et ne pas vacciner (253).

Les trois études ont mesuré les coûts médicaux directs, dans la perspective du payeur (252,253) ou de la société (253,254). Une étude a également tenu compte des coûts indirects (journées de travail perdues) dans la perspective sociétale (253).

La prévalence de l'immunité contre le virus de l'hépatite A variait de 34 % (254) à 50 % (252,253), et l'incidence était de 0,01 % par an dans deux études (252,254) et variable selon l'âge dans une étude (253).

Le coût de la sérologie variait de 18 \$ à 25 \$ et celui du vaccin de 83 \$ à 120 \$.

Les caractéristiques méthodologiques et les principaux résultats des études analysées sont mentionnés dans le *tableau 9*.

D'après les deux études qui l'ont évaluée, la vaccination universelle n'est jamais coût-efficace par rapport à l'une ou l'autre des stratégies alternatives (252,254).

La vaccination sélective, limitée aux patients non immunisés, n'est pas constamment coût-efficace par rapport à l'absence de vaccination selon les études : dans une étude, elle n'est pas coût-efficace, sauf si l'incidence de l'hépatite A passe de 0,01 % par an (hypothèse de base) à 1 % par an (252). Dans une autre étude, la vaccination sélective est toujours coût-efficace par rapport à l'absence de vaccination à 30 ans, parfois coût-efficace à 45 ans, selon la variation des facteurs sensibles, et jamais coût-efficace à 60 ans, par rapport à l'absence de vaccination (253). Enfin, dans la troisième étude, la vaccination sélective est coût-efficace par rapport à l'absence de vaccination, mais le résultat est sensible à l'incidence de l'infection et au coût de sa prise en charge², et au coût de la sérologie et du vaccin (254).

Deux études ont mesuré l'immunité contre le virus de l'hépatite A dans un groupe de patients et comparé les coûts de deux stratégies : pratiquer une sérologie et vacciner les patients non immunisés ou vacciner tous les patients (230,255).

Ces deux études ont mesuré une prévalence variant de 53 % (255) à 76 % (230). Le coût de la sérologie variait de 6 \$ à 20 \$, et celui de la vaccination de 38 \$ à 253 \$ dans l'étude américaine (255), qui mesurait les coûts du point de vue des centres de soins, civils ou militaires. Ces coûts étaient de 19 € pour la sérologie et de 88 € pour la vaccination dans l'étude française (230).

Dans les deux cas, la vaccination sélective était moins coûteuse qu'une vaccination universelle. Une étude a montré que le résultat était sensible à la prévalence de l'immunité et au coût du vaccin (255). La seconde étude n'a pas donné lieu à une analyse de sensibilité (230).

Les études de coût-efficacité sont fondées sur des modèles dont le niveau de détail est très variable d'une étude à l'autre. Elles se situent dans un contexte nord-américain. Dès lors, les hypothèses du modèle (prévalence, incidence et coûts) sont susceptibles d'être différentes de la situation française. Par exemple, la prévalence de l'immunité contre le virus de

² Le taux d'hospitalisation lié à l'infection fait varier le résultat de l'étude.

l'hépatite A mesurée ou reprise dans les études nord-américaines est très inférieure à la prévalence mesurée dans l'étude française (34 % à 53 % *versus* 76 %).

Il ressort de ces études que la vaccination contre le virus de l'hépatite A de tous les patients souffrant d'hépatite chronique C, sans examen de leur immunité, n'est pas une stratégie coût-efficace, par rapport à une vaccination sélective ou à l'absence de vaccination. Elle est par ailleurs généralement plus coûteuse qu'une stratégie visant à ne vacciner que les patients non immunisés, après recherche sérologique.

Ce résultat est d'autant plus important dans le contexte français, que le vaccin contre l'hépatite A n'est pas remboursable par l'Assurance maladie alors que la recherche sérologique l'est.

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure, sur des critères économiques, quant à l'intérêt d'une vaccination limitée aux patients non immunisés, par rapport à l'absence de vaccination. Les résultats des études sont en effet sensibles à différents facteurs tels que le coût de l'infection par le virus de l'hépatite A, la prévalence de l'immunité et l'incidence de l'infection, qui semblent variables selon l'âge des patients, le coût du vaccin et de la sérologie.

En conclusion, selon deux études de minimisation de coûts publiées, si la vaccination doit être pratiquée, une vaccination sélective, limitée aux patients non immunisés, semble moins coûteuse que la vaccination de tous les patients sans contrôle sérologique.

Une étude de minimisation de coûts en contexte français et comportant une analyse de sensibilité a été réalisée afin de valider ce point.

► **Simulation économique en contexte français**

Une simulation comparant le coût de deux stratégies cliniquement équivalentes, dans une perspective sociétale, a été réalisée.

Les deux stratégies sont les suivantes :

- recherche systématique de la sérologie du patient et vaccination sélective des patients non immunisés : « vaccination sélective » ;
- vaccination systématique de tous les patients : « vaccination universelle ».

Les deux stratégies comparées n'ayant pas d'effet sur l'efficacité de la vaccination dans le développement de l'immunité, puisque tous les patients non immunisés reçoivent la même vaccination, nous avons posé comme hypothèse que le patient était immunisé dès lors qu'il était vacciné. De même, nous avons posé comme hypothèse que tous les patients vaccinés recevaient systématiquement une vaccination complète, composée de deux injections.

Méthodologie

La simulation consistait à calculer, pour chacune des deux stratégies, le coût moyen par patient immunisé.

Les hypothèses retenues pour cette simulation étaient les suivantes :

La vaccination contre l'hépatite A entre dans le cadre de la prise en charge de la cirrhose. Les consultations donnant lieu à la prescription ou à la réalisation des actes de recherche de sérologie ou de vaccination sont réalisées au cours d'un suivi général concernant tous les patients et n'ont pas été valorisées.

Seuls les coûts de la recherche sérologique et du vaccin sont valorisés.

Le coût de la sérologie est issu de la nomenclature de l'Assurance maladie.

Tableau 10. Tarifs des actes de sérologie

Acte	Cotation*	Tarif de la clé (€)**	Tarif de l'acte (€)
Contrôle d'une immunité ancienne ou contrôle de vaccination (IgG ou IG totales) par EIA - 1736	B70	0,27	18,90
Prélèvement	PB1,5	2,52	3,78
Total			22,68

* Source : Assurance maladie, NABM (Nomenclature des actes de biologie médicale) juillet 2006: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/directeurs-de-laboratoires-d-analyses-medicales/> ; ** dernier tarif édité, valable à compter du 5 juillet 2002.

Deux vaccins contre l'hépatite A sont disponibles, les vaccins Avaxim® (Sanofi Pasteur MSD) et Havrix® (GlaxoSmithKline). Ces deux vaccins ne sont pas remboursables et leur prix est libre, et variable d'une pharmacie à l'autre.

Aucune publication d'un prix réel moyen n'ayant été retrouvée, le prix public conseillé par l'industriel commercialisant le vaccin Avaxim®, d'un montant de 40,37 €, a été retenu pour la comparaison des stratégies. Aucun prix n'est conseillé par le fabricant d'Havrix®.

Il s'agit du coût d'une injection. La vaccination complète comporte deux injections, soit un coût total de 80,74 €.

La prévalence retenue est de 76 %, prévalence mesurée en France en 1998 dans une population de patients infectés par le virus de l'hépatite C et consultant à l'hôpital dans un service d'hépatologie (230), et donc population relativement proche de la population concernée par cette recommandation.

Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité a porté sur les deux hypothèses susceptibles de varier au cours de la prise en charge des patients cirrhotiques, le coût du vaccin et la prévalence de l'immunité dans la population étudiée. Une seule variable était modifiée à la fois.

Pour chacune des variables, prix du vaccin et prévalence de l'immunité, nous avons recherché le seuil auquel, toutes autres hypothèses égales par ailleurs aux données initiales, la stratégie la moins coûteuse était modifiée.

Résultats

Le résultat sur le cas de base, soit 40,37 € par injection et 76 % des patients immunisés, montre que la stratégie de vaccination sélective, réservée aux patients non immunisés, est la moins coûteuse.

Les résultats sont détaillés dans le tableau suivant.

	Vaccination sélective			Vaccination universelle		
	Coût unitaire	%	Coût moyen par patient	Coût unitaire	%	Coût moyen par patient
Sérologie	22,68	1	22,68	22,68	0	0
Vaccin	80,74	0,24	19,38	80,74	1	80,74
Coût moyen de la stratégie		42,06			80,74	

Analyse de sensibilité

Les résultats de la recherche des valeurs seuil du coût du vaccin et de la prévalence de l'immunité sont présentés dans le tableau suivant.

	Vaccination sélective			Vaccination universelle		
	Coût unitaire	%	Coût moyen par patient	Coût unitaire	%	Coût moyen par patient
Sérologie	22,68	1	22,68	22,68	0	0
Vaccin valeur seuil	29,84	0,24	7,16	29,84	1	29,84
Coût moyen de la stratégie	29,84			29,84		

	Vaccination sélective			Vaccination universelle		
	Coût unitaire	%	Coût moyen par patient	Coût unitaire	%	Coût moyen par patient
Sérologie	22,68	1	22,68	22,68	0	0
Prévalence valeur seuil	80,74	0,72	58,13	80,74	1	80,74
Coût moyen de la stratégie	80,74			80,74		

Les stratégies sont équivalentes en termes de coût lorsque, pour une prévalence de l'immunité de 76 %, le coût de la vaccination atteint 29,84 € pour les deux injections, soit 14,92 € l'injection. En deçà, la stratégie de vaccination universelle devient la stratégie la moins coûteuse.

Les stratégies sont équivalentes en termes de coût lorsque, pour un coût de la vaccination de 80,74 €, la prévalence de l'immunité atteint 28 % de la population concernée. En deçà, la stratégie de vaccination universelle devient la stratégie la moins coûteuse.

Discussion

Le coût des consultations nécessaires à la mise en place d'une stratégie de vaccination n'a pas été valorisé. Nous avons fait l'hypothèse que les patients cirrhotiques faisaient l'objet d'un suivi médical régulier, et que la vaccination était envisagée, et réalisée le cas échéant, au cours des consultations habituelles de suivi. La vaccination comprend en effet deux injections, qui doivent être réalisées à un intervalle de 6 à 12 mois, ce qui est compatible avec le rythme des consultations recommandées pour le suivi des patients souffrant de cirrhose non compliquée. Dès lors, la vaccination ne donnant pas lieu à une consultation spécifique, celle-ci n'a pas de raison d'être valorisée. Cependant, si la vaccination était réalisée en dehors du suivi général du patient, les consultations au cours desquelles les injections sont réalisées devraient être valorisées. La prise en compte de ces consultations dans la valorisation des stratégies de vaccination renforcerait encore le moindre coût de la stratégie de vaccination sélective par rapport à la stratégie de vaccination universelle³.

Il existe peu d'information disponible sur le prix des vaccins non remboursables par l'Assurance maladie. Rufat *et al.* en 2002 (230) avaient retenu un prix pour le vaccin Havrix® de 44,20 €, qui est supérieur au prix que nous avons retenu. Notre hypothèse d'un coût inférieur favoriserait plutôt la vaccination universelle, qui reste néanmoins nettement plus coûteuse que la stratégie de vaccination sélective. Nous avons retenu le prix du vaccin en officine de ville, posant comme hypothèse que la vaccination est généralement réalisée en

³ En effet, les consultations seraient réalisées chez 100 % des patients pour la vaccination universelle et chez 24 % des patients seulement pour la vaccination sélective.

ambulatoire. Néanmoins, les deux vaccins commercialisés en France sont agréés à l'usage des collectivités, et *a priori* disponibles à l'hôpital à un prix inférieur au prix de ville, puisque ne comprenant pas les marges des grossistes répartiteurs et pharmaciens d'officine. Aucune information publiée n'a pu être retrouvée sur les prix pratiqués à l'hôpital pour ces vaccins. En moyenne, entre octobre 2004 et septembre 2006, 47 % des ventes d'Avaxim® et 76 % des ventes d'Havrix® ont été réalisées en pharmacie d'officine⁴.

Nous avons retenu comme prévalence de l'immunité contre l'hépatite A le résultat d'une étude menée dans une population de patients infectés par le virus de l'hépatite C et consultant à l'hôpital dans un service d'hépatologie (230). À notre connaissance, seules deux autres publications sont disponibles sur la prévalence de l'immunité contre l'hépatite A en France (256,257). La séroprévalence a été mesurée chez les recrues du service national en 1978 et 1997, mettant en valeur une forte baisse de l'immunité contre cette infection, qui est passée de 50 % à 10 % entre ces deux dates (256). Cette étude portait sur une population trop éloignée de la population de patients cirrhotiques, compte tenu notamment de l'écart d'âge moyen entre les recrues du service national et les patients cirrhotiques, pour retenir ces niveaux de prévalence. Elle indique cependant que la prévalence de l'immunité, qui est un élément important du choix de la stratégie de vaccination, pourrait à terme diminuer dans la population de patients cirrhotiques et éventuellement modifier la stratégie de vaccination la moins coûteuse. Une autre étude, réalisée en 1991 chez les consultants de centres de santé de l'Ouest de la France a mesuré une prévalence de 50 % (257). Cette population est également plus éloignée de la population de patients cirrhotiques que celle de l'étude retenue. Par ailleurs, les niveaux de prévalence retrouvés dans les modélisations publiées de la vaccination contre l'hépatite A en Amérique du Nord varient de 34 % à 53 % (252-255). Pour tous ces niveaux de prévalence, la stratégie de vaccination sélective reste moins coûteuse que la stratégie de vaccination universelle.

Les résultats issus de cette simulation sont cohérents avec les modèles présentés dans l'analyse de la littérature, qui montrent qu'une stratégie de vaccination sélective est moins coûteuse qu'une stratégie de vaccination universelle. Les valeurs seuils auxquelles les deux stratégies sont équivalentes sont très éloignées des hypothèses de base, et ne remettent pas en cause les résultats de la comparaison de coûts.

Par ailleurs, la stratégie de vaccination sélective est particulièrement recommandée dans le contexte français dans la mesure où la sérologie est remboursable par l'Assurance maladie, ce qui n'est pas le cas du vaccin. Cette stratégie évite ainsi de faire payer à certains patients un vaccin qui ne leur serait pas utile.

Il serait nécessaire de mieux connaître les prix de vente des médicaments, notamment à l'hôpital, afin d'élaborer une recommandation, fondée sur des critères économiques, plus précise.

En conclusion, selon une étude de minimisation de coûts en contexte français, une vaccination sélective, limitée aux patients non immunisés, est moins coûteuse, d'un point de vue sociétal, que la vaccination de tous les patients sans contrôle sérologique.

7.2.6 Conclusions

En France, l'incidence de l'hépatite virale A et la séroprévalence anti-VHA chez les malades atteints d'hépatopathie chronique est identique à celles observées dans la population générale. Cependant la survenue d'une hépatite A augmente le taux de mortalité en cas de

⁴ Source : GERS, ventes en unités, ville et hôpital, octobre 2004-septembre 2006, Havrix® forme adulte. Compte tenu des données disponibles, il n'est pas possible d'évaluer si la vaccination des patients cirrhotiques est plutôt réalisée à l'hôpital ou en ambulatoire, les vaccins étant également indiqués dans d'autres situations relativement fréquentes (voyage dans une zone d'endémie, exposition professionnelle, comportement à risque).

cirrhose. D'autre part, il existe un risque spécifique pour les voyageurs dans les pays endémiques, car l'hépatite A est plus grave chez les patients cirrhotiques.

Le non-remboursement du vaccin représente un obstacle majeur à la mise en place et la diffusion de la vaccination anti-VHA.

À efficacité comparable, et compte tenu de la prévalence de l'immunité dans la population concernée et du coût de la vaccination, il est moins coûteux, d'un point de vue sociétal, de contrôler la sérologie anti-VHA des patients candidats au vaccin et de ne vacciner que les patients non immunisés.

7.3 Vaccination contre le VHB

7.3.1 Conséquences d'une surinfection par le VHB chez le patient cirrhotique

La revue de la littérature de Reiss et Keeffe (241) rapporte, dans peu d'études et sur de faibles effectifs, que l'association du VHB et du VHC entraîne une majoration des lésions hépatiques, de l'incidence d'une cirrhose (multiplié par 2) et d'un carcinome hépatocellulaire (multiplié par 4).

L'essai randomisé de Bronowicki *et al.* (258) a montré qu'environ 36 % des patients atteints de cirrhose alcoolique avaient des marqueurs sérologiques VHB, et qu'il existait un risque d'aggravation de la fonction hépatique en cas d'hépatite virale B chez des malades cirrhotiques.

7.3.2 Immunogénicité du vaccin anti-VHB

Les données citées ci-après sont détaillées dans le *tableau 14*.

En cas d'hépatopathie virale C, la réponse au vaccin contre le VHB varie de 69 à 100 %. En l'absence de cirrhose chez les patients porteurs du VHC, l'efficacité vaccinale apparaît comparable à celle observée chez des sujets témoins : 80 % *versus* 92 %, mais elle diminue à 54 % chez des patients cirrhotiques (259,260). Une autre étude a rapporté une séroconversion jugée efficace à 3 mois (après 3 injections/10 µg) uniquement chez 69 % des malades atteints d'hépatite chronique C (N = 59, dont 7 cirrhoses compensées), comparativement à 91 % dans le groupe-témoin. Cette réponse était améliorée jusqu'à 80 % par une 4^e injection de 40 µg (261).

Une revue de la littérature (262) et différentes études (258,263) rapportent que la réponse au vaccin anti-VHB est diminuée en cas de consommation d'alcool.

Une autre revue de la littérature (241), une étude de pratique (224) et différentes études (259,264,265) montrent que l'efficacité d'une vaccination anti-VHB en cas de cirrhose, notamment alcoolique, est diminuée de 18 à 75 %, et en moyenne de 20 à 30 %. Cette diminution d'efficacité pourrait faire discuter des doses vaccinales plus élevées.

La réponse est également faible chez les malades en attente de transplantation (264,266,267). L'efficacité vaccinale peut être améliorée, soit en doublant la dose administrée, (40 µg à chaque injection) pour atteindre 88 % de séroconversion chez des patients atteints de cirrhose (260), soit en renouvelant une série de 3 injections vaccinales, permettant un gain de 20 % (266).

Il n'existe pas de données précises sur le gain de réponse et l'intérêt d'une 2^e série d'injections chez les malades avec hépatopathie chronique non répondeurs à une première vaccination. Plusieurs études ont néanmoins montré un gain de réponse, tant en l'absence qu'en présence d'une cirrhose lorsqu'une vaccination était refaite (266) ou après une injection supplémentaire de vaccin à forte dose chez des malades n'ayant pas répondu à un schéma de vaccination standard (259,261).

Il n'y a pas de bénéfice à vacciner les porteurs du VHC pendant un traitement par interféron. Compte tenu du faible taux de réponse, notamment chez les malades atteints de cirrhose compliquée, un contrôle de la séroconversion et du titre d'anticorps anti-VHB paraît nécessaire (241).

Compte tenu de la qualité médiocre de la réponse vaccinale en cas de cirrhose sévère, il apparaît important de proposer la vaccination précocement, lorsque la fonction immunitaire est encore préservée.

7.3.3 Tolérance au vaccin contre le VHB

La tolérance du vaccin anti-VHB est excellente chez les porteurs du VHC et l'évolution des hépatites virales C n'est pas aggravée par le vaccin anti-VHB (261).

Une revue de la littérature (262) ainsi que des études ayant étudié la tolérance au vaccin (245,268) rapportent que la vaccination contre le VHB entraînent des effets secondaires modérés au point d'injection ou d'ordre général (fièvre, nausées, céphalées) peu fréquents (2 à 20 %).

Selon différentes revues de la littérature (241,249), une recherche prévacinale d'anticorps anti-HBs devient nécessaire lorsque la séroprévalence HBs est égale ou supérieure à 30 % (asiatiques, toxicomanes, homosexuels).

Tableau 14. Études évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin contre le VHB chez des patients atteints d'hépatopathie chronique							
Auteur/Année	Type étude	Population cible	Effectif	Dose µg (mois)	Efficacité (%)	Effets secondaires mineurs	Commentaires
Keeffe et al., 1998 (245)	Prospective ouverte	VHC	67	20 (0,1,6)	NA	19,8 % de symptômes au site d'injection et 19,3 % de symptômes généraux	<i>versus</i> respectivement 37,5 % et 24,5 % avec vaccin anti-VHA
Lee et al., 1999 (268)	Prospective	VHC Témoins	26	20 (0, 1, 6)	88,5 91,4 NS	Pas de variation du taux d'ARN viral ; diminution du taux d'ALAT	Sérologies à 1, 2 et 7 mois
Wiedmann et al., 2000 (261)	Prospective ouverte	VHC Témoins	59 58	10 (0,1,6)	69 91	7 %	P < 0,005 à 9 mois
Mendenhall et al., 1988 (265)	Prospective	Alcool avec ou sans atteinte hépatique Témoins	13 13 9	20	18	-	
Bronowicki et al., 1997 (258)	Prospective randomisée	Cirrhose alcoolique compensée	13	20 (0,1,2,9)	69	0	à 12 mois
Rosman et al., 1997 (263)	Prospective randomisée	Alcool	52 48	20 (0,1,6) 40 (0,1,2,6)	46 75 p < 0,005	3 %	Taux d'Ac plus élevé si forte dose (p < 0,01)
Dominguez et al., 2000 (266)	Prospective	Cirrhose sévère	62	40 (0,1,2)	44	-	Efficacité augmentée à 62 % après 2 ^e vaccination
Villeneuve et al., 2000 (264)	Prospective	Cirrhose sévère (avant greffe hépatique) Témoins	49	20 (0,1,2)	-titre > 10 U/L 28 vs 97 -titre > 100 U/L 8 vs 83		à 9 mois titre moyen = 62 U/L vs 348 U/L
De Maria et al., 2001 (269)	Prospective	Cirrhose alcoolique Hépatite chronique Témoins	86 138 26	40 (0,1,2)	42 74 92 (p<0,01)	ES Non significatif	-
Idilman et al., 2002 (259)	Prospective	VHC Témoins	102 non cirrhotiques 50 cirrhotiques 26	40 (0,1,2)	80 54 92	10,5 % 19,2 % (NS)	P < 0,05
Kamel et al., 1994 (260)	Prospective randomisée	VHC	161	10	88,8	-	Présence d'AC anti-VHC n'affecte pas l'immunogénicité du vaccin anti-VHB

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Arslan et al., 2001 (267)	Étude pilote, prospective	Transplantés	37	(*) (0, 6)	8 à 1 mois 19 à 6 mois 26 à 7 mois	ES mineurs	-
--	------------------------------	--------------	----	------------	--	------------	---

Ac : anticorps ; ES : effet secondaire ; NS : non significatif ; - : non précisé ; NA : non approprié ;
(*) 2 doses d'Havrix[®] (1 ml à environ 50 mIU).

7.3.4 Recommandations internationales

Selon les conclusions de la conférence de consensus française de 2003, portant sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B (219), il n'est pas spécifiquement recommandé de vacciner les patients cirrhotiques, sauf les malades porteurs du VHC ou candidats à une greffe.

Le CSHPF n'a pas rendu d'avis spécifique concernant la vaccination contre le VHB, chez le patient atteint d'hépatite chronique et/ou de cirrhose (en dehors des situations ou comportements à risque), et n'a pas formulé de recommandations en ce sens dans le calendrier vaccinal 2006 (223).

La conférence de consensus canadienne (10) recommandait au contraire la vaccination anti-VHB chez les patients atteints d'hépatites virales bien que les preuves soient insuffisantes (recommandation de grade C, niveau de preuve II).

Selon les conclusions des recommandations anglaises (216), les conséquences d'une infection par le VHB peuvent être plus graves chez des patients atteints d'une maladie chronique du foie. C'est pourquoi la vaccination contre le VHB est recommandée chez ces patients, notamment en cas de cirrhose, et en particulier chez les malades atteints d'hépatite virale C.

7.3.5 Conclusions

Une recherche de la sérologie virale B (antigène HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc) est à réaliser lors du bilan diagnostique d'une cirrhose.

Une attention particulière doit être portée chez les patients cirrhotiques exposés au VHB en raison d'une situation ou d'un comportement à risque (voyageurs en pays de forte endémie ou personnes immigrées, contact avec un sujet porteur de l'antigène HBs, usagers de drogue par voie parentérale, personnes adeptes du tatouage ou du piercing, personnes infectées par le VIH, partenaires sexuels multiples et/ou une maladie sexuellement transmissible récente, personnes exposées en raison de leur activité professionnelle).

7.4 Vaccination contre la grippe

7.4.1 Conséquences d'une surinfection par le virus *influenza* chez le patient cirrhotique

Peu de cas de complications liées au virus *influenza* chez le patient cirrhotique sont rapportés. Trois cas de décompensation hépatique ont été récemment rapportés chez des malades cirrhotiques infectés par le virus de la grippe. Une des explications pourrait être un effet hépatotoxique direct du virus, favorisé par l'immunodépression présente chez ces patients (270).

7.4.2 Immunogénicité du vaccin contre la grippe

Des données concernant la vaccination antigrippale sont essentiellement rapportées pour les malades asthmatiques, avec bronchopathie chronique, et mucoviscidose (271). Peu de données concernant les malades cirrhotiques ont été retrouvées.

Une étude a montré que la vaccination réalisée chez 14 malades atteints de cirrhose non compliquée en attente de transplantation était comparable à celle de sujets témoins en termes d'apparition d'anticorps et d'incidence (une multiplication d'un facteur 4 du taux d'anticorps étant considérée comme une réponse protectrice) (272).

Une autre étude a également montré une réponse comparable en termes de taux d'anticorps chez des sujets témoins (n = 47) et chez 36 malades cirrhotiques (273).

Une réponse immunitaire était également observée chez 75 à 85 % de 20 malades avec cirrhose sévères Child-Plugh (CP) B et C vaccinés (vs 100 % pour les 8 témoins) (274).

Une étude cas-témoins, réalisée chez 50 malades avec cirrhose (virus 72 %), suggérait que la réponse immune humorale était comparable à celle observée chez les sujets témoins, mais que l'immunité cellulaire (production d'interféron) était diminuée en cas de cirrhose sévère (CP C) par rapport aux cirrhoses de sévérité intermédiaire (CP B) ou aux contrôles (NS) (275). En revanche, bien que le taux de séroconversion soit similaire entre témoins (90 à 100 %) et cirrhotiques (72 à 93 %), le taux d'anticorps anti-influenza était significativement plus élevé chez les sujets témoins. La réponse en termes de production d'interféron était significativement moins intense chez les malades atteints de cirrhose CP C, par rapport aux malades atteints de cirrhose CP B et aux témoins ($p < 0,01$).

7.4.3 Tolérance au vaccin contre la grippe

Une étude a montré l'absence d'effet secondaire du vaccin contre la grippe chez 20 patients cirrhotiques atteints d'hépatites virales, hormis un érythème transitoire au point d'injection (274).

7.4.4 Recommandations internationales

Le vaccin contre la grippe est recommandé chez les sujets de plus de 50 ans et les personnes fragiles, auxquelles les patients cirrhotiques doivent être ou sont assimilés.

En l'absence de données précises, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) ne recommande pas la réalisation du vaccin contre la grippe pour les maladies sévères du foie, bien que celle-ci soit recommandée en cas d'immunodéficience (VIH, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie) (276).

En revanche, le comité coréen cité par Cheong *et al.* (275) recommanderait une vaccination annuelle antigrippale chez les malades avec hépatopathie chronique, en considérant que la grippe se complique fréquemment d'infections bactériennes responsables d'une augmentation de la morbidité et mortalité chez ces malades.

Les recommandations anglaises (216) considèrent que les patients atteints de cirrhose, d'atrésie biliaire et d'hépatite chronique sont un sous-groupe à risque clinique de contacter la grippe, et préconisent également de vacciner ces patients contre le virus influenza.

En France, le CSHPF n'a pas formulé d'avis spécifique concernant la vaccination antigrippale chez les porteurs d'une maladie chronique du foie et/ou de cirrhose. Il est à souligner cependant que cette vaccination est recommandée chez les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge, et celles atteintes d'affections broncho-pulmonaires chroniques ou de néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs (277).

7.4.5 Conclusions

Au même titre que chez les sujets de plus de 65 ans et les personnes fragiles, la vaccination contre la grippe peut être proposée en raison des risques de morbidité augmentés, notamment respiratoires.

7.5 Vaccination contre le pneumocoque

7.5.1 Conséquences d'une surinfection par le pneumocoque chez le patient cirrhotique

La sévérité des infections à pneumocoque est augmentée chez les malades atteints de cirrhose (278).

L'incidence des infections invasives à pneumocoque (bactériémie, méningite, etc.) est considérablement plus élevée chez les personnes âgées de plus de 65 ans (35 à 50/100 000 par an) et chez les patients présentant une pathologie chronique (279).

L'étude rétrospective de Kyaw *et al.* (279), menée à partir de 2 765 cas d'infection à pneumocoque chez des patients atteints d'une maladie chronique (diabète, VIH, etc.) a mis en évidence une incidence de 100,4 patients ayant une consommation excessive d'alcool (en nombre de cas/100 000 personnes).

De même, la présence d'une cirrhose est un facteur prédisposant à une infection à pneumocoque chez des patients hospitalisés (280).

7.5.2 Immunogénicité du vaccin antipneumococcique

Les grandes études rétrospectives cas-témoins et les études de cohorte montrent de façon constante que le vaccin polysaccharidique à 23 valences confère une protection de 50 % contre les infections invasives à pneumocoque chez les sujets âgés ainsi que chez les patients présentant une affection chronique (281).

7.5.3 Recommandations internationales

En France, le CSHPF recommande la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque (avec le vaccin polysaccharidique 23 valent), tous les 5 ans (223) notamment pour les patients atteints de syndrome néphrotique, les insuffisants respiratoires et les patients alcooliques avec hépatopathie chronique. Cette vaccination doit être proposée lors de leur admission dans les structures de soins ou d'hébergement.

Les recommandations anglaises (216) considèrent que les patients atteints de cirrhose, d'atrésie biliaire et d'hépatite chronique font partie d'un sous-groupe de patients à risque, et préconisent de les vacciner contre le pneumocoque.

Un texte de consensus publié en 1999 (282) a souligné l'intérêt de la vaccination contre les infections à pneumocoques. D'après le Conseil Supérieur d'Hygiène belge (281), la vaccination contre les infections à pneumocoques est recommandée chez les personnes suivantes :

- tout adulte de plus de 65 ans (notamment ceux qui séjournent dans un hôpital ou une institution pour malades chroniques) ;
- à partir de 50 ans, pour les patients présentant un risque accru d'infection pneumococcique grave (par exemple en cas de maladies cardio-vasculaires et broncho-pulmonaires, d'alcoolisme avec ou sans cirrhose, de diabète), les patients immunodéprimés (VIH).

Des doutes persistent quant à l'effet préventif de la vaccination contre la pneumonie sans bactériémie (infections pneumococciennes non invasives). Par ailleurs, des études (283,284), qui ne sont toutefois pas randomisées, indiquent clairement un effet préventif contre les infections pneumococciennes avec bactériémie (infections pneumococciennes invasives), en particulier chez les personnes à risque.

De plus, il existe une multirésistance toujours croissante du *S. pneumoniae*. Celle-ci va probablement encore croître, et elle constitue un argument important pour recommander la vaccination, notamment chez les personnes à risque.

Bien que la vaccination systématique contre les infections à pneumocoques soit recommandée en Belgique chez les personnes de plus de 65 ans (281), l'absence d'études

randomisées contrôlées démontrant irréfutablement l'efficacité du vaccin dans ce groupe, constitue un point faible. Aucune des études plus récentes identifiées et analysant l'effet protecteur du vaccin n'a apporté de justification irréfutable en faveur de la vaccination systématique à partir d'un certain âge.

D'autre part, il semble qu'un programme de vaccination lié à l'âge ait plus de succès qu'un programme de vaccination lié au risque. Au Royaume-Uni et aux Pays-Bas, l'âge n'est pas considéré comme critère pour la vaccination, mais il l'est par contre aux États-Unis et au Canada, ainsi que dans d'autres pays d'Europe Occidentale.

7.5.4 Conclusion

La preuve absolue de l'effet préventif de la vaccination contre les pneumocoques par des études contrôlées randomisées est quasi impossible à fournir. Un nombre bien trop élevé de patients serait nécessaire à cette fin. Les preuves indirectes, provenant d'études épidémiologiques, associées à l'augmentation de la multirésistance des pneumocoques sont toutefois des arguments suffisants pour recommander la vaccination, notamment dans les groupes à risque tels les patients de plus de 45 ans atteints d'une affection chronique du cœur, des poumons, des reins, du foie, ou d'un diabète, les patients immunodéprimés. La vaccination de l'ensemble de la population âgée de plus de 65 ans peut être recommandée sur le plan pratique. Les médecins qui préfèrent offrir une prévention personnalisée et ne souhaitent pas passer à une vaccination sur la base de l'âge, doivent rechercher de manière rigoureuse parmi leurs patients ceux chez qui un antécédent d'une affection chronique fait poser l'indication de la vaccination contre les pneumocoques.

Compte tenu de l'incidence et de la morbi-mortalité élevées des pneumopathies à pneumocoque chez les malades cirrhotiques, il est recommandé de réaliser une vaccination antipneumococcique, notamment chez les malades cirrhotiques et ayant eu des antécédents d'infection à pneumocoque.

7.6 Recommandations HAS sur les vaccinations chez le patient cirrhotique (2007)

Ce chapitre aborde particulièrement les vaccins contre les virus de l'hépatite A (VHA), de l'hépatite B (VHB), de la grippe et contre le pneumocoque. Une moins bonne immunogénicité des vaccins a été observée en fonction de la sévérité de l'hépatopathie. Il est donc recommandé de vacciner précocement le patient cirrhotique pour améliorer le taux de réponse vaccinale (grade C).

La vaccination des patients cirrhotiques suit les mêmes modalités et schémas d'injection pratiqués chez les patients non cirrhotiques.

Vaccination anti-VHA et anti-VHB

En cas d'hépatite aiguë, la mortalité est augmentée chez les patients cirrhotiques (*niveau de preuve 4*). Il existe donc un risque spécifique pour ces patients en cas d'infection par le VHB ou le VHA (en particulier lors d'un voyage en zone d'endémie).

Il est recommandé de vacciner contre le VHA avant que la cirrhose ne soit compliquée⁵. En pratique, il est recommandé de réaliser systématiquement une recherche d'IgG anti-VHA et de vacciner les personnes non immunes.

Il est recommandé de proposer la vaccination contre le VHB à tous les malades cirrhotiques quelle que soit la cause de l'hépatopathie⁶.

⁵ Recommandations similaires à celles du Comité supérieur d'hygiène publique de France de 2004 (222).

⁶ En complément des conclusions de la conférence de consensus de 2003 (219) portant sur la vaccination contre le VHB qui étaient de vacciner les patients porteurs du virus de l'hépatite C (VHC) ou les candidats à une greffe.

Vaccination contre le virus de la grippe

En raison des risques de morbidité augmentés (*niveau de preuve 4*), la vaccination contre la grippe peut être proposée chez les malades atteints de cirrhose.

Vaccination antipneumococcique

L'incidence et la morbi-mortalité des pneumopathies à pneumocoque sont plus élevées chez les malades cirrhotiques (*niveau de preuve 4*). Il est donc recommandé de réaliser une vaccination antipneumococcique chez ces malades, quelle que soit la cause de l'hépatopathie, notamment en cas d'antécédents d'infection à pneumocoque.

Autres vaccinations

L'utilisation de vaccins à germes vivants atténués présente un risque potentiel en cas d'immunodépression, notamment en cas de cirrhose. L'intérêt et le rapport bénéfice/risque de la vaccination sont à discuter au cas par cas.

8 Prévention du risque opératoire en chirurgie non hépatique

Ce chapitre aborde le risque opératoire et la gestion préopératoire des patients atteints de cirrhose, essentiellement dans le cadre d'une chirurgie programmée, et cible des équipes médicales non spécialisées en chirurgie hépatique.

Aucune recommandation n'a été identifiée spécifiquement sur ce thème. La recherche de la littérature a permis d'identifier essentiellement des études rétrospectives et cas-témoins, ainsi qu'une méta-analyse (285) évaluant la faisabilité et les performances de la cholécystectomie par coelioscopie chez les malades cirrhotiques.

8.1 Estimation du risque opératoire chez le patient cirrhotique

8.1.1 Données épidémiologiques

Chez les patients cirrhotiques, la chirurgie est considérée à haut risque en raison d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité périopératoire, définie généralement comme la mortalité survenant au cours de l'hospitalisation suivant l'intervention. Toutefois selon les études, ce délai périopératoire est variable, et peut intéresser les semaines suivant l'hospitalisation, généralement 30 jours (cf. *Tableau 15*).

Une étude ancienne non contrôlée (286), rapporte une mortalité de 20 % chez des patients cirrhotiques opérés (n = 102) dans diverses indications. Cette étude rapporte notamment un risque de complication dans 47 % des cas d'intervention gastro-intestinale, avec insuffisance hépatique, *sepsis* et hémorragie. Le taux de mortalité est majoré en cas d'intervention réalisée en urgence (atteignant jusqu'à 86 % de mortalité) (286,287).

Les études rétrospectives de Garrison *et al.* (288) et Mansour *et al.* (289) ont également rapporté des taux de mortalité élevés chez les patients cirrhotiques bénéficiant d'une chirurgie abdominale, variables selon le score de Child-Pugh (CP) : CP A (10 %), CP B (30 %) et CP C (76 à 82 %).

L'étude de Rice *et al.* publiée en 1997 (290) a rapporté une mortalité périopératoire chez le malade cirrhotique de 28 % pour la chirurgie non hépatique. Des études plus récentes notaient que 0,2 % des malades opérés étaient cirrhotiques (291), avec une mortalité périopératoire majorée de l'ordre de 11 % et une morbidité périopératoire de l'ordre de 30 % (292).

Une étude cas-témoins (293) a mis en évidence une augmentation de la mortalité à 30 jours chez des malades cirrhotiques (n = 135) opérés (en chirurgie non hépatique) comparés à

une population témoin (n = 86) (16 % vs 3,5 %). Les taux de mortalité étaient significativement différents uniquement pour les malades de score CP B et C.

8.1.2 Principales complications postopératoires

Globalement les complications postopératoires du patient cirrhotique sont fréquentes, ceci d'autant que la cirrhose est sévère (CP B et C). Plusieurs études (293-305), dont une méta-analyse (285) ont détaillé les complications suivantes, les plus fréquemment notées, notamment après chirurgie digestive ou coelioscopie :

- décompensation de la fonction hépatique avec ascite, épanchement pleural, coagulopathie ;
- hémorragie hépatique ;
- *sepsis*, infections pulmonaires, atélectasies, œdème aigu du poumon, embolie pulmonaire, abcès hépatique ;
- complications cutanées et de cicatrice : abcès, hématome, collection intrapéritonéale ;
- pneumopathie, fibrillation auriculaire ;
- thrombose portale (après splénectomie).

8.1.3 Mécanismes physiopathologiques

Le patient cirrhotique est généralement considéré comme un malade à haut risque opératoire. En pratique clinique, cette notion repose sur les difficultés opératoires et les complications postopératoires (signes de décompensation) rencontrées chez des malades en mauvais état général, dénutris, avec insuffisance hépatocellulaire plus ou moins sévère, présence de troubles de l'hémostase, exposés aux infections notamment nosocomiales.

Plusieurs éléments physiopathologiques peuvent expliquer le risque opératoire élevé chez les malades cirrhotiques, ils sont d'une part d'ordre clinique (44) :

- hypercinésie circulatoire et modifications hémodynamiques liées à une dysfonction neurovégétative exposant à une instabilité hémodynamique, une moins bonne tolérance aux variations volémiques et une diminution de la réactivité aux catécholamines ;
- prévalence augmentée d'insuffisance rénale exposant au risque de syndrome hépato-rénal⁷ ;
- prévalence augmentée de perturbations hémodynamiques pulmonaires avec risque d'hypertension portopulmonaire⁸ (1 à 2 %) et de syndrome hépato-pulmonaire⁸ (15 à 45 %) ;
- prévalence des troubles de l'hémostase, avec diminution des facteurs de coagulation, thrombopénie, et augmentation des risques thrombo-emboliques ;
- prévalence des lésions coronariennes, notamment en cas de diabète ;
- adhérences péritonéales augmentées chez les malades avec des antécédents chirurgicaux ;
- dénutrition et état d'immunodépression majorant le risque infectieux ;
- risque accru de perturbations hémodynamiques causées par la :
 - diminution du débit sanguin hépatique par la plupart des anesthésiques, par effet de vasodilatation périphérique ;
 - diminution du débit sanguin porte par hypercapnie qui doit rester entre 35 et 40 mmHg (306) ;
 - diminution du débit artériel hépatique lors de laparotomie par un effet d'hypotension réflexe aux tractions sur le mésentère ;
 - risque majoré de décompensation de la fonction hépatique avec, par exemple, décompensation ascitique.

ou d'autre part d'ordre pharmacologique (44) avec une :

⁷ Cf. chapitre *Conduite à tenir devant une insuffisance rénale* de l'argumentaire réalisé en parallèle par la HAS *Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose*.

⁸ Cf. chapitre *Conduite à tenir devant une dyspnée* de l'argumentaire réalisé en parallèle par la HAS *Prise en charge des complications chez les malades atteints de cirrhose*.

- sensibilité particulière aux agents anesthésiques et antalgiques avec modification du métabolisme hépatique, et notamment diminution de la clairance hépatique ; grande variabilité interindividuelle ;
- diminution du métabolisme des morphiniques, au contraire du fentanyl ;
- diminution du métabolisme du diazépam, du chlodiazépoxyde, au contraire de l'oxazépam et du lorazépam ;
- diminution de la clairance des barbituriques à effet neurocentral. À noter que la clairance du thiopenthal est globalement non modifiée.

8.1.4 Facteurs prédictifs

Dans la littérature, de nombreuses études ont cherché à évaluer les risques opératoires chez les patients cirrhotiques et les facteurs prédictifs des complications. Nombre de ces études sont rétrospectives, avec des effectifs généralement insuffisants, et des critères de sélection de malades imprécis. Du fait d'effectifs souvent trop faibles, il n'est généralement pas possible de réaliser d'analyses multivariées.

Dans l'étude cas-témoins de del Olmo *et al.* (293), les facteurs de risques préopératoires considérés pour l'analyse multivariée étaient le score de CP, la durée de l'intervention, et les complications postopératoires.

Dans l'étude rétrospective de Ziser *et al.* (292), une analyse multivariée a permis d'identifier des variables associées indépendamment à un taux de mortalité à court et à long terme : un score de CP élevé, la présence d'une ascite, une créatininémie élevée, une bronchopathie chronique, une infection préopératoire, une hémorragie digestive haute, un score ASA de 4 ou 5 (*American Society of Anesthesiologists physical status score*), une hypotension peropératoire, ainsi que le type de chirurgie, avec un risque de mortalité le plus élevé pour la chirurgie digestive (57 %), devant la chirurgie cardio-vasculaire (14 %), la chirurgie thoracique (9 %) et la chirurgie osseuse (7 %). Les principales complications étaient infectieuses (notamment pulmonaires 12 %), hémorragiques (10 %), cardio-vasculaires (9 %) ; elles relevaient d'une formation d'ascite (7 %), d'une insuffisance rénale (6 %), ou étaient une complication pariétale (3 %) ou une encéphalopathie (3 %).

Selon la revue de la littérature de Friedman (307), les principaux facteurs de risques opératoires chez les patients cirrhotiques sont :

- une chirurgie réalisée en urgence, notamment pour une cholecystectomie, une colectomie et une astrictomie ;
- une cirrhose sévère (score de CP B et C) ;
- une complication telle qu'une ascite, une encéphalopathie, une infection, une anémie, une malnutrition, un ictère, une hypoalbuminémie, une hypertension portale, une hypoxémie, un TP supérieur à 3 sec.

La présence d'une cytolyse hépatique en préopératoire chez un malade avec cirrhose est un facteur de mauvais pronostic (308).

La relation entre risque hémorragique et score de CP a été suggérée par plusieurs études rétrospectives, mais avec peu de malades de score CP C opérés : les taux de mortalité sont de 10 % pour les patients de CP A, 31 et 76 % pour ceux de CP B et C en analyse multivariée dans l'étude de Garrison *et al.* (288) (moyenne du score CP pour l'ensemble des patients de 1,25 à 1,6) et de 10 % chez les patients de CP A, 30 et 82 % pour ceux de CP B et C (n = 11) dans l'étude de Mansour *et al.* (289).

Globalement, le principal facteur prédictif actuellement utilisé reste en France le score de Child-Pugh qui prend en compte à la fois le TP, la bilirubine totale, l'encéphalopathie, la présence d'une ascite, l'albuminémie (cf. *Encadré 1*). Le score de CP apparaît corrélé au pronostic des malades opérés notamment pour une chirurgie digestive (288,289). Les tests fonctionnels hépatiques apportent peu d'information supplémentaire par rapport au CP.

Une étude rétrospective a également souligné l'importance de la valeur pronostique de la fonction rénale, en montrant la valeur prédictive du score MELD (PD = 72 % à 30 jours) chez des patients cirrhotiques bénéficiant d'une chirurgie. Le score MELD, calculé à partir de la bilirubinémie, la créatininémie et l'INR, apparaît notamment performant pour la chirurgie

digestive (PD = 80 %) (309). Une autre étude cas-témoins a suggéré une corrélation de la valeur du score MELD avec le score de CP (AUC respectivement de 0,94 pour le MELD, et 0,84 pour le Child-Pugh) (295). Ceci a été confirmé dans l'étude de Farnsworth *et al.* (310) où les scores MELD et CP apparaissent globalement bien corrélés ($r = 0,76$), et surtout pour des malades opérés en urgence ($r = 0,81$). Dans une autre étude rétrospective (311), le score MELD prédisait mieux le pronostic que le CP pour des malades avec cirrhose compliquée (77 vs 23 %) en cas de chirurgie intra-abdominale chez un patient cirrhotique ($n = 54$).

Ozier et Lentschener (308) proposent que toute évaluation préopératoire comporte la recherche des multiples anomalies systémiques (circulatoires, rénales, pulmonaires) souvent latentes, fréquemment associées à une insuffisance hépatocellulaire chronique. Un score de CP élevé, une créatinémie élevée, une infection préexistante à la chirurgie, et l'existence d'une augmentation des transaminases sont des facteurs majeurs de risque interventionnel en cas de cirrhose. Ces auteurs proposent également que toute intervention chirurgicale élective soit différée jusqu'à normalisation des transaminases au cours d'une hépatite (virale, alcoolique ou autre) ou d'une insuffisance hépatocellulaire chronique. Ils précisent également que l'hypotension artérielle peropératoire est associée à une augmentation de la mortalité interventionnelle en cas de cirrhose.

8.1.5 Sensibilité du patient cirrhotique aux agents anesthésiques

Selon Ozier et Lentschener (308), il existe une grande variabilité interindividuelle des altérations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en cas d'atteinte hépatique, et l'effet d'une dose donnée d'un agent anesthésique reste difficilement prévisible. L'atracurium et le cisatracurium sont les curares non dépolarisants ayant la pharmacocinétique la moins modifiée et donc la plus prédictible. Une grande prudence s'impose dans le maniement des agents anesthésiques et la surveillance de l'intensité et la durée de leurs effets, notamment s'ils font l'objet de réinjections multiples ou d'une administration continue. Il est souhaitable, quand c'est possible, de surveiller les effets des agents utilisés.

8.2 Risques opératoires spécifiques au type d'intervention

La majorité des études publiées ont essentiellement traité de la coelioscopie, notamment pour la cholécystectomie. La plupart de ces études sont rétrospectives, de faible puissance et non contrôlées (cf. *Tableau 15*).

8.2.1 Chirurgie digestive

La majorité des études publiées a intéressé les risques de la chirurgie digestive. Globalement, la mortalité et la morbidité chez les malades cirrhotiques sont significativement plus élevées que dans la population témoin (295). Le taux de mortalité chez les malades atteints de cirrhose après chirurgie abdominale par laparotomie, varie de 10 % (CP A) à 82 % (CP C) (289) (cf. *Tableau 15*).

Les taux de mortalité sont fonction également du type d'intervention (286,289) : 20 à 35 % pour une chirurgie biliaire, 83 % pour une intervention spléno-pancréatique, 39 à 67 % pour une intervention gastro-pancréato-intestinale.

8.2.2 Lithiase

L'incidence de la maladie lithiasique est estimée dans la population générale de 5 à 15 % (301) ; les calculs vésiculaires, plus fréquents en cas de cirrhose avec une incidence double (29 % à 46 % de calculs vésiculaires) (295,312,313), sont généralement asymptomatiques et ne nécessitent un traitement chirurgical qu'en cas de symptomatologie clinique (314).

► **Cholécystectomie par laparotomie**

En l'absence de cirrhose, les taux de mortalité postcholécystectomie (coelioscopie, laparotomie) varient de 0,17 à 1,53 % (289). Dans les années 1980, plusieurs études ont rapporté des taux de mortalité élevés chez les patients cirrhotiques lors de cholécystectomie par laparotomie (7 à 27 %) avec des taux de morbidité de 5 à 25 %, fonction essentiellement de la sévérité de l'atteinte hépatique (mortalité de 3 % si CP A et B, avec morbidité de 12,5 % et jusqu'à 83 % de décès en cas d'insuffisance hépatique sévère (CP C)) (287,288,315) en rapport avec perte sanguine, et complications hépatiques postopératoires (286,287).

Des études plus récentes (289,293,314,316) montrent que la cholécystectomie par laparotomie reste à risque, notamment en raison des risques infectieux liés à des modifications immunitaires postopératoires (317).

Une étude a également montré une augmentation de la morbidité (33 *versus* 17 %) et mortalité (6 *versus* 0 %) à 3 mois de l'intervention par laparotomie dans le groupe de patients atteints de cirrhose, sans que cette différence soit en rapport avec la durée d'hospitalisation. En analyse univariée, le pronostic était lié au TP, à la bilirubine, à la numération des plaquettes et au taux de créatinine (295).

Les principales complications sont liées aux pertes sanguines peropératoires, à l'apparition d'ascite postopératoire ou d'hémorragie digestive, aux infections pulmonaires et cicatricielles (315,318).

Les interventions en urgence sont plus à risque que la chirurgie élective : le taux de mortalité est de 57 *versus* 10 % dans l'étude de Garrison *et al.* menée sur 100 patients cirrhotiques consécutifs ayant subi une cholécystectomie (288) ; il est de 45 *versus* 11 % dans l'étude de Doberneck *et al.* (286). Une étude suggérait que la cholécystectomie classique pouvait être réalisée de manière élective chez des malades atteints de cirrhose bien compensée (318).

Une étude prospective cas-témoins (314) rapportait un taux de mortalité à J30 de 8 % pour cirrhose compliquée *versus* 2 % pour cirrhose compensée *versus* 1 % dans une population témoin. Le taux de mortalité était surtout élevé en cas d'étiologie alcoolique (OR = 11,5) *versus* non alcoolique (OR = 1). L'âge était également un facteur de risque. Par ailleurs, la consommation d'alcool était un facteur de risque de complication postopératoire.

► **Cholécystectomie sous coelioscopie**

Selon la conférence de consensus américaine sur la cholécystectomie par laparoscopie (319), la cirrhose était considérée comme une contre-indication à la réalisation d'une coelioscopie, notamment en raison des risques hémorragiques lors de la dissection. L'amélioration des techniques et une meilleure sélection des malades a permis d'envisager cette technique même en cas de cirrhose.

Cette technique a été introduite en 1993 chez les malades cirrhotiques ; depuis entre 20 et 30 études de séries de malades ont été publiées. Souvent, il s'agit d'études rétrospectives, avec de faibles effectifs. Seulement 3 séries sont prospectives (299,317,320), et 4 études ont comparé la coelioscopie à la laparotomie (303,316,321,322) et une seule de manière prospective (320).

Une méta-analyse de 17 études (N = 351) (285) a évalué la faisabilité et les performances de la cholécystectomie par coelioscopie chez les malades cirrhotiques. Cette pratique s'avère relativement sûre, avec une mortalité nulle si le score de CP est A ou B (295) et avec une morbidité de l'ordre de 20 % (323). Peu de données sont disponibles chez des malades ayant un score de CP C.

Cirrhose *versus* non cirrhose

Dans l'étude de Cobb *et al.* (294), environ 530 cholécystectomies sous coelioscopie ont été rapportées chez des malades cirrhotiques, dont 81 % chez des malades avec un score de CP A, et 1,1 % chez des malades CP C. La morbidité globale est estimée à 16 % et la mortalité à 0,6 % chez ces malades cirrhotiques.

En cas de cirrhose, la coelioscopie est une intervention plus longue, qui nécessite une hospitalisation plus longue et des transfusions plus fréquentes. L'étude de Fernandes *et al.* (324) rapporte qu'elle engendre des complications plus fréquentes (OR = 3), avec notamment des hémorragies peropératoires (OR = 11). L'étude de Leone *et al.* (300) montre qu'en peropératoire, les cas de conversion en cholécystectomie par laparotomie sont plus fréquents (4,7 %), avec un OR égal à 2.

En revanche, il n'a pas été montré de différence significative pour la qualité de cicatrisation et la mortalité, mais ces études étaient réalisées avec une majorité de malades ayant un score de CP A (285,324).

Cholécystectomie coelioscopique *versus* cholécystectomie par laparotomie (« open ») :

Plusieurs études ont comparé les cholécystectomies par laparotomie et celles sous coelioscopie (303,316,320-323) (cf. *Tableau 15*). Globalement, la coelioscopie apparaît moins compliquée et mieux tolérée chez les malades cirrhotiques que la laparotomie. La plupart des études sont de faible effectif, sans groupe-témoin, comprenant essentiellement des malades atteints de cirrhose peu sévère, expliquant l'absence de mortalité et une faible morbidité (20 %) (323).

Une méta-analyse de 2003 (285) rapporte que les pertes sanguines, la durée opératoire et les durées d'hospitalisation sont diminuées en cas de coelioscopie par rapport à la laparotomie chez les malades cirrhotiques ; il n'a pas été montré de différence significative pour la mortalité, la morbidité et la qualité de cicatrisation, mais les complications de cicatrisation semblent moins fréquentes avec la coelioscopie ; à noter moins de risque infectieux et de problèmes d'adhérences postopératoires après coelioscopie.

Une étude a suggéré que la coelioscopie a moins d'effet immunosuppresseur que la laparotomie, ce qui pourrait participer à la moindre incidence d'infections postopératoires avec cette technique (317).

En résumé, la mortalité par cholécystectomie coelioscopique ne paraît pas augmentée par rapport à la cholécystectomie par laparotomie, chez les patients cirrhotiques ayant un score de CP A et B (316,323-326) ; ainsi la coelioscopie est parfaitement envisageable chez les malades cirrhotiques à condition d'une sélection adaptée et d'une intervention programmée de manière élective.

En conclusion, en cas de cirrhose de score CP C, il semble nécessaire de privilégier une approche thérapeutique plus conservatrice (traitement médical, drainage, cholécystectomie partielle, endoscopie) (324). Il est important de souligner l'intérêt de l'approche endoscopique par cholangiographie rétrograde endoscopique pour permettre une décompression biliaire en cas d'obstruction chez tout patient cirrhotique présentant une insuffisance hépatique sévère (327,328).

Type de complications après coelioscopie

D'après Sleeman *et al.* (302), les complications les plus fréquentes sont : les hémorragies hépatiques, les hématomes de paroi et l'apparition d'ascite. L'ascite est souvent modérée et assez aisément contrôlée par traitement médical.

Les complications de cicatrisation (infections) et les hémorragies peropératoires (plaie vasculaire) sont également fréquemment notées. Par ailleurs l'incidence de pneumopathie chez ces malades fragiles apparaît également non négligeable.

En conclusion, en pratique, la cholécystectomie sous coelioscopie s'est progressivement imposée, en raison des taux élevés de mortalité de la cholécystectomie classique. Néanmoins, cette technique nécessite une certaine expérience, une bonne évaluation de la fonction hépatique et de la sévérité de l'hypertension portale en préopératoire. Les contre-indications de la coelioscopie chez les patients cirrhotiques doivent être posées en fonction du stade de sévérité de l'hépatopathie. Plusieurs études suggèrent que la coelioscopie est possible en cas de cirrhose compensée (303,329,330), et il semble que le risque opératoire

soit essentiellement rencontré en cas de cirrhose de score CP C, stade qui pourrait être considéré comme une contre-indication relative. En outre, il n'est pas rare que la cirrhose soit découverte lors de la cœlioscopie.

► Hernie abdominale

Données épidémiologiques et physiopathologie

Les diagnostics de hernie inguinale ou ombilicale sont fréquents chez les patients cirrhotiques (20 % en bilan prétransplantation), notamment en cas d'ascite. Selon McAlister (éditorial) (331), l'indication de cures de hernies abdominales (ombilicale, inguinale) est fréquente chez les patients atteints de cirrhose.

Une ancienne étude (332) a rapporté un taux d'intervention pour hernie inguinale d'environ 8 % dans une population de patients cirrhotiques.

L'apparition d'une hernie ombilicale est mise en relation avec l'augmentation de la pression intra-abdominale, notamment lors d'une ascite volumineuse. L'étude de Belghiti et Durand (333) rapporte que l'incidence de la hernie ombilicale est estimée à 20 % chez les patients atteints de cirrhose évoluée.

Complications des hernies

Ces complications sont : un risque d'érosion, une ulcération et une rupture (334). Plus rarement une incarceration peut survenir notamment lors d'évacuation rapide de l'ascite (331).

Le risque de complications majeures (rupture) est faible, mais celles-ci peuvent avoir un pronostic très mauvais (risque infectieux majoré).

Une étude turque (334) a rapporté les résultats de 11 cures de hernies (ombilicales, inguinales) réalisées chez 9 patients atteints de cirrhose compliquée. Dans cette étude, aucune mortalité postopératoire n'était notée, et un seul malade présentait une fuite d'ascite postopératoire par la cicatrice.

Une étude danoise (335) a montré une surmortalité à 30 jours chez les patients cirrhotiques opérés pour hernie ombilicale (OR = 3,9) ou inguinale (OR = 4,4) par rapport à des malades non cirrhotiques, surtout si l'intervention était réalisée en urgence.

Un traitement de l'ascite par TIPS préalable à la cure chirurgicale peut améliorer la faisabilité du geste chirurgical (336), et réduire le risque de récurrence évalué à environ 73 % en cas de persistance de l'ascite (333,337).

Le traitement chirurgical d'une rupture de hernie ombilicale permet d'améliorer le risque de mortalité de 60 % à 14 % en cas d'opération réalisée en urgence, et à 2 % en cas de chirurgie électorale (337,338). Toutefois, le taux de récurrence après cure chirurgicale classique est élevé (environ 60 %) (333).

Une étude (304) a comparé des patients cirrhotiques (n = 1 197) opérés pour cure de hernie abdominale à un groupe-témoin. Cette étude a noté que les patients cirrhotiques étaient plus âgés, avaient plus de comorbidité (insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, dénutrition, maladie vasculaire périphérique), étaient opérés plus fréquemment en urgence (59 % *versus* 30 %), avaient une morbidité plus élevée (p < 0,008), avec surtout des pneumopathies, troubles de la déglutition, infarctus du myocarde ou des troubles métaboliques. Le taux de mortalité était également plus élevé en cas de cirrhose (2,5 % *versus* 0,2 %, p < 0,0001). La mortalité était d'autant plus élevée que les patients cirrhotiques étaient opérés en urgence (ascite, troubles métaboliques, coagulopathie, insuffisance hépatique). Dans cette étude (304), la mortalité de la chirurgie électorale restait plus élevée chez les patients cirrhotiques, mais non significative (0,6 % *versus* 0,1 %, p = 0,06) par rapport aux malades non cirrhotiques. Le risque d'hémorragie par rupture de varice œsophagienne ne semblait pas être augmenté par la chirurgie des cures de hernies ombilicales.

En conclusion, l'étude développée ci-dessus (304) préconise d'opérer les patients cirrhotiques de manière électorale après préparation médicale, (notamment par traitement diurétique ou TIPS), pour optimiser les conditions opératoires. Compte tenu des risques

postopératoires chez les patients avec ascite et fonction hépatique altérée opérés pour hernies abdominales compliquées, la prise en charge médicale et conservatrice doit être privilégiée, notamment chez les malades en attente de transplantation (333,339).

► **Chirurgie intestinale**

Différentes études montrent que la chirurgie colique, grêlique et gastrique est grevée d'une surmortalité chez tout patient cirrhotique (286,289,292).

La mortalité postappendicectomie est augmentée chez les malades cirrhotiques (mortalité à J30 de 9 % *versus* 0,7 % avec un OR = 8) ; les principales causes de complications étaient la rupture de varice œsophagienne, des péritonites et pneumopathies (340).

Le taux de mortalité est également augmenté chez le patient cirrhotique lors d'une chirurgie abdominale posttraumatique (45 *versus* 24 %, $p < 0,02$) (305).

► **Splénectomie par cœlioscopie**

Deux études (296,297) ont rapporté la faisabilité de la splénectomie par cœlioscopie respectivement chez 11 et 73 patients cirrhotiques, notamment pour corriger une thrombopénie sévère. La majorité des malades traités avaient une cirrhose virale classée CP A. La morbidité variait de 11 à 37 % sans complication majeure. Dans une de ces études (297), il était noté une faible incidence de thrombose portale (4 %) et un taux de mortalité nul.

8.2.3 Chirurgie cardiaque

L'ensemble des études montre un taux de mortalité élevé lors d'une chirurgie cardiaque chez des malades avec un score de CP B ou C : 80 à 100 % (341-343) (cf. *Tableau 15*). Une étude (344) a rapporté un taux de décompensation hépatique postopératoire de 27 % et de mortalité de 16 % chez des patients cirrhotiques ; les scores de CP et MELD avaient des performances prédictives comparables (respectivement 0,84 et 0,87). Cette étude suggérait que la chirurgie cardiaque était possible si le score de CP était inférieur ou égal à 7 (sensibilité 86 %, spécificité 92 % ; VPP 67 %, VPN 97 %).

L'étude de Bizouarn *et al.* (345) n'a pas montré de risque augmenté de rupture de varice œsophagienne dans le suivi des patients cirrhotiques opérés.

En conclusion, la chirurgie cardiaque est essentiellement à risque si le score de CP est de classe supérieure à A, et s'il est nécessaire de recourir à une circulation extracorporelle qui altère les fonctions plaquettaires, majore la fibrinolyse, et est responsable d'hypocalcémie. La revue de la littérature de Friedman (307) recommande en conséquence de réaliser si possible des interventions de type angioplasties, valvuloplasties ou revascularisations myocardiques.

8.2.4 Chirurgie orthopédique

Dans la population générale, les interventions d'arthroplastie ont une morbidité de 9 à 10 % et une mortalité de 0,5 à 0,9 % ; ces taux sont augmentés en cas de chirurgie réalisée en urgence, respectivement de 27 et 14 % (cf. *Tableau 15*).

Il n'existe que très peu de données sur la chirurgie orthopédique du patient cirrhotique.

L'étude de Ziser *et al.* en 1999 (292) rapporte une morbidité de l'ordre de 54 % chez 26 patients cirrhotiques.

Deux autres études rétrospectives non contrôlées chez le patient cirrhotique ont été publiées (346,347). Dans l'étude de Hsieh *et al.* (346) incluant 45 patients cirrhotiques opérés pour prothèse de hanche, le taux de complications postopératoires à J30 était de 26,7 %, surtout si la cirrhose était sévère (CP B et C) ; ils présentaient un âge avancé, une augmentation de la créatinine, une hypoalbuminémie, une thrombopénie, une ascite, une encéphalopathie et une perte sanguine peropératoire importante. L'étude de Shih *et al.* (347) notait également un taux de complications périopératoires de 43 % et une majoration des besoins transfusionnels, des durées d'intervention et d'hospitalisation, ainsi que de la mortalité chez

les malades cirrhotiques. Cette étude notait essentiellement des complications d'ordre infectieux (21 %), notamment en cas de cirrhose évoluée. Les facteurs de risques étaient l'âge, une thrombopénie et une cirrhose virale B. Les auteurs concluaient que les arthroplasties ne sont à envisager qu'en cas de cirrhose non compliquée (score de CP A), sans antécédents de décompensation ascitique.

Une étude rétrospective contrôlée (348) a récemment confirmé l'augmentation significative de la mortalité et de la morbidité, chez les patients cirrhotiques opérés pour arthroplastie par rapport à une population témoin. Cette étude montre une incidence augmentée de complications majeures, d'insuffisance hépatique et de décès chez les patients cirrhotiques (20,7 % *versus* 3,3 %, $p < 0,006$). Il était également noté une majoration des difficultés opératoires (besoins transfusionnels, durée opératoire) et de la morbidité lorsque l'intervention était réalisée en urgence ($n = 5$, morbidité = 80 %, mortalité = 60 %), essentiellement en rapport avec une instabilité hémodynamique peropératoire et des difficultés à obtenir une hémostase correcte ; les cas de décès rapportés dans cette étude étaient uniquement observés chez des malades opérés en urgence. Par ailleurs les infections tardives postopératoires de prothèse étaient plus fréquentes chez les patients cirrhotiques (29 *versus* 6 %, $p < 0,12$).

Le problème majeur pour la chirurgie orthopédique en cas d'hépatopathie d'origine alcoolique est l'évaluation du risque de syndrome de sevrage en postopératoire. Ceci est notamment dû à une sous-estimation en général de la consommation d'alcool chez le malade par le médecin. En cas de doute, et pour une chirurgie programmée, une période d'observation préopératoire de 24 à 48 heures pourrait être proposée (avis du groupe de travail).

En conclusion, ces études soulignent la nécessité d'une évaluation précise de la fonction hépatique avant toute intervention orthopédique chez les patients cirrhotiques. Dans la mesure du possible, les interventions sont à réaliser de manière élective.

8.2.5 Autres chirurgies

► Hystérectomie

En raison essentiellement de la fréquence de métrorragies, l'incidence des hystérectomies apparaît plus élevée chez les femmes ayant une cirrhose (349). Une étude cas-témoins (350) rétrospective, réalisée chez 105 patientes atteintes de cirrhose a rapporté un taux de mortalité postopératoire à J30 de 7,6 % *versus* 0,6 % dans la population témoin, soit un OR égal à 11. Les facteurs de risque étaient un âge supérieur à 55 ans, des comorbidités associées et le type d'intervention (urgence ou élective).

► Résection de la prostate

Il ne semble pas exister d'augmentation d'incidence du cancer prostatique chez les patients cirrhotiques (351).

Une étude rétrospective de 1977 à 1993 (352) a montré un taux de mortalité postopératoire à J30 plus élevé dans une population de 30 patients cirrhotiques par rapport à 150 patients non cirrhotiques, respectivement de 6,7 % et 2 %, soit un OR égal à 3. Les facteurs de risque étaient un âge supérieur à 70 ans, la présence de comorbidités et la réalisation de l'intervention en urgence.

8.2.6 Soins et chirurgie dentaire

Les études de Coates *et al.* (353) et de Friedlander *et al.* (354) rapportent que les patients cirrhotiques, notamment lorsque la cirrhose est d'origine alcoolique ou virale, sont fréquemment amenés à devoir bénéficier de soins dentaires en raison d'altération de l'état dentaire. Compte tenu de l'insuffisance hépatique sous-jacente, les risques postopératoires infectieux et hémorragiques en cas d'extraction dentaire sont augmentés chez ces patients

(355). Plusieurs cas d'hémorragie postextraction dentaire ont été rapportés (356) justifiant dans certains cas le recours à des facteurs de coagulation pour assurer l'hémostase (357). L'utilisation d'antalgique (paracétamol) et d'AINS est à déconseiller (cf. chapitre *Usage de médicaments*).

8.3 Conclusions

Le risque opératoire est globalement augmenté en cas de cirrhose, même pour des interventions mineures (appendicectomie, résection prostate). Néanmoins, il apparaît que ce risque est probablement peu augmenté lorsque la fonction hépatique est conservée (CP A et B).

Les taux de morbidité et de mortalité en cas de cirrhose sont augmentés surtout pour la chirurgie digestive (cholécystectomie, estomac, intestin) et lors des interventions réalisées en urgence.

Une revue de la littérature de Friedman (307) a proposé les éléments suivants comme contre-indications chirurgicales :

- hépatite virale aiguë (mortalité de 10 à 13 %, augmentée en cas d'ictère) ;
- hépatite alcoolique aiguë (mortalité 55 % par cytolyse, ictère, hépatite fulminante) ;
- hépatite chronique sévère et active ;
- insuffisance hépatique sévère avec un score de CP C ;
- troubles de la crase sanguine (numération plaquettaire < 50 g/l, TP > 3 sec) ;
- hypoxémie sévère (< 60 mmHg), insuffisance rénale aiguë, insuffisance cardiaque.

La chirurgie élective est bien tolérée si le patient est de score de CP A, possible s'il est de score CP B après préparation préopératoire (sauf la chirurgie cardiaque), et reste plutôt contre-indiquée s'il est de score CP C.

Une revue de la littérature de Friedman (307), conclut que d'une manière générale, et notamment en cas de cirrhose avec score de CP C, tout acte chirurgical doit être réalisé dans la mesure du possible de manière élective. Les techniques de coelioscopie doivent être privilégiées, mais restent une contre-indication relative en cas de score de CP C (307).

D'après la revue de la littérature de Wilklund (358) (complétée par des publications ultérieures le cas échéant), la prise en charge préopératoire suivante a été proposée afin d'améliorer la faisabilité du geste opératoire :

- préservation de l'état général (apport nutritionnel avec notamment vitamine B1 et sevrage en alcool) chez un patient cirrhotique sévère selon différentes études (359,360), avec une réduction du score de CP (inférieur à C) ;
- contrôle préopératoire de l'hémostase (TP, TCA, plaquettes, recherche de fibrinolyse), fonction rénale, et des désordres hydroélectrolytiques, et un contrôle du taux d'hémoglobine (rôle péjoratif de l'anémie) (311,361) ;
- évaluation cardiovasculaire : recherche hypertension portopulmonaire, échocardiographie (myocardite alcoolique), dysfonction neurovégétative (hypotension orthostatique) ;
- nécessité d'une évaluation préopératoire par spirométrie si hypoxémie ou dyspnée avant intervention ; recherche d'un syndrome hépato-pulmonaire (PaO₂ < 70 %, SaO₂ < 92 %, orthodoxie) ; éliminer un éventuel hydrothorax ;
- prévention des infections nosocomiales, septiques ;
- nécessité d'un suivi postopératoire hépatologique ;
- prévention toxicité médicamenteuse (AINS, anticoagulant, etc.) ; éviter aminosides, vancomycine ;
- pas d'éradication primaire systématique des VO, mais prophylaxie primaire ou secondaire si nécessaire. Le risque d'hémorragie par rupture de varices œso-gastriques n'apparaît pas clairement augmenté. Toutefois, la majorité des patients inclus dans les études n'avaient pas d'hépatopathie sévère, et généralement le degré d'hypertension

portale n'est pas précisé. Il est important de noter que le risque de rupture de varice ne semble pas être augmenté par la chirurgie d'hernie ombilicale chez des patients de score de CP C.

Ozier et Lentschener (308) proposent la surveillance postopératoire des éléments suivants :

- état de conscience avec diagnostic précoce et prise en charge d'une éventuelle encéphalopathie hépatique ;
- fonction respiratoire et état cardio-vasculaire ;
- détection d'une décompensation ascitique et d'une insuffisance rénale.

En cas de soins stomatologiques, Ozier et Lentschener recommandent (308) un bilan d'hémostase récent préopératoire, une prévention anti-infectieuse antibiotique et un environnement médicalisé adapté en cas d'intervention à risque hémorragique important.

8.4 Recommandations de la HAS sur le risque opératoire chez le patient cirrhotique en chirurgie non hépatique (2007)

Hors situation d'urgence, un avis hépatologique est recommandé avant tout acte chirurgical nécessitant une anesthésie, afin d'évaluer précisément la gravité de la cirrhose et d'optimiser la prise en charge pré et postopératoire (risques de décompensation de la cirrhose et risques infectieux).

De manière générale, tout acte chirurgical chez un malade atteint de cirrhose doit être envisagé de manière élective. La présence d'une cirrhose, même parfaitement compensée, est un facteur de morbi-mortalité (*niveau de preuve 4*). Il faut prêter une attention particulière à la chirurgie abdominale, cardio-thoracique et orthopédique, en raison du risque de décompensation (grade C). La chirurgie cardiaque ne peut être envisagée qu'en cas de cirrhose parfaitement compensée (grade C).

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Tableau 15. Données de morbi-mortalité par type de chirurgie pratiquée chez le patient cirrhotique																
Auteur/type d'étude	Type d'intervention	Effectif total ou n cirrhose versus n témoin	Étiologie	Morbidité (%)				Mortalité (%)				Âge (ans)	Répartition des effectifs n (%)			Commentaires
				Globale	CPA	CPB	CPC	Globale	CPA	CPB	CPC		CPA	CPB	CPC	
Chirurgie abdominale																
Befeler et al., 2005 (311) Rétrospective	Chirurgie abdominale « open »	55	Virus 47 % OH 19 %	13 (25)	NP	NP	NP	9 (17)	NP	NP	NP	52	21 (40)	27 (51)	5 (9)	8 décès insuf. multiorgane
Carbonell et al., 2005 (304) Rétrospective versus témoin (n = 30 890) 1999 à 2004 129 centres	Cure de hernie	1 197	NP	16,5 % (vs 13,8 ; p<0,008)	NP	NP	NP	2,5 % (vs 0,2 %, p<10 ⁻⁴)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Pneumopathies Intervention d'urgence surtout chez les patients cirrhotiques
Northup et al., 2005 (309) Rétrospective	Chirurgie abdominale (48 %), orthopédique (21 %), cardiologique (18 %)	140	Virus 16 % OH 28 %	NP	NP	NP	NP	23 (16,4 %) 16 (23,9) 0 4 (16)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Évaluation à J30 Intérêt du MELD
Hansen et al., 2002 (335) Rétrospective versus témoin 1993 à 1997	Hernie ombilicale Hernie inguinale	201 256	Divers	NP	NP	NP	NP	5,5 % (OR=3,9) 2,7 % (OR=4,4)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Mortalité à J30
Thulstrup et al., 2001 (314) Rétrospective 1977 à 1993	Cholécystéctomie « open »	52 58 1 204	OH Non OH	NP	NP	NP	NP	4 (8 %) 1 (2 %) 11 (1 %)	NP	NP	NP	56 65 55	NP	NP	NP	Mortalité à J30 en cas de cirrhose OH OR = 11,5
Ozden et al., 1998 (334) Rétrospective 1987 à 1997	Cure hernie	9	Virus	10 % hématome	NA	NP	NP	0	NA	0	0	59	0	8	1	

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Auteur/Type d'étude et période	Type intervention	Effectif total ou n cirrhose vs n témoin	Étiologie	Morbidity (%)				Mortality (%)				Âge ans	Répartition des effectifs n (%)			Commentaires
				Globale	CPA	CPB	CPC	Globale	CPA	CPB	CPC		CPA	CPB	CPC	
Chirurgies digestives diverses																
Farnsworth et al., 2004 (310) Rétrospective 1999 à 2003	Divers Dont chirurgie urgence	Chirurgie électorive 24 et d'urgence 16	Virus 57 %, OH + virus 25 %	NP	NP	NP	NP	M1 : 7 % (électorive 19 vs urgence 17 %) M3 : 30 % (électorive 44 vs urgence 21 %)	15 % 15	9 % 32 %	60 % 60 %	59	13 (32 %)	22 (55 %)	5 (13 %)	-
Demetriades et al., 2004 (305) Cas-témoins 1992 à 2003	Laparoscopie pour trauma	40 80 témoins	-	18 (45 %) vs 24, p<0,01	NP	NP	NP	18 45 % vs 24 ; p<0,02	-	-	-	-	-	-	-	Hospitalisation plus longue
Del Olmo et al., 2003 (293) Cas-témoins 1993 à 2000	Divers non hépatique	135 vs 86	Virus 51 %, OH 30 %, Virus+ OH 36 %	68 (50,4 %) vs 29,5 % p<0,002	33 (40 %)	28 (68%)	7 (64%)	22 16,3 % vs 3,5 %	3 (3,6 %)	13 (31,7 %)	6 (54,5)	61	83 (61,5)	41 (30,4)	11 (8,1)	décès à 1 mois Augmentation significative des complications en cas de CP B ou C
Ziser et al., 1999 (292) Rétrospective 1980 à 1991	Divers	733	NP	30,1 %	NP	NP	NP	85 (11,6 %)	NP	NP	NP	59	-	-	-	décès à J30 Pneumonie ++ et infections
Poulsen et al., 2000 (340) Rétrospective Cas-témoins 1977 à 1993	Appendicectomie	89 vs 58 982	NP	NP	NP	NP	NP	6 (9 %) vs 0,7	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	décès à J30 OR = 8
Mansour et al., 1997 (289) Rétrospective 1984 à 1996	Divers (cholécystite, hernie, digestif, autres)	92 urgence 26 % électorive 74 %	OH 48 %	7 (41 %)	NP	NP	+++	3 18 % électorive 50 % urgence p<0,003	10 %	30 % p<0,001	82 %	61	48 52 %	33 36 %	11 12 %	Rôle prédictif du CP (OR = 5), chirurgie digestive (OR = 8,6)

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Rice et al., 1997 (290) Rétrospective	Chirurgie abdominale (n = 28), orthopédique (n = 5), coronaire (n = 2), divers (n = 5)	40	NP	NP	NP	NP	NP	11 (28 %)	NP	Mortalité à J30 Facteurs prédictifs : TP, encéphalopathie						
--	--	----	----	----	----	----	----	-----------	----	----	----	----	----	----	----	--

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Auteur/Type d'étude et période	Type intervention	Effectif total ou n cirrhose vs n témoin	Étiologie	Morbidity n (%)				Mortality n (%)				Âge ans	Répartition des effectifs n (%)			Commentaires
				Globale	CPA	CPB	CPC	Globale	CPA	CPB	CPC		CPA	CPB	CPC	
Chirurgies diverses																
Cohen et al., 2005 (348) Rétrospective Cas-témoin 1986 à 2002	Arthroplastie	29 93	NP	6 3 p<0,01	3 (14 %)	2 (29 %)	1 (100 %)	3 1 p<0,04	1 (5 %)	1 (14%)	1 (100 %)	67 68	21	7	1	Complications NS
Shih et al., 2004 (347) Rétrospective 1992 à 2000	Arthroplastie	51 51 témoins	NP	22/51 3/51 p<0,00 01	NP	NP	NP	15/42 2/42 (p < 0,001)	NP	NP	NP	67 67	NP	NP	NP	Risque infectieux ++ (21 %) Facteurs de risques : âge, plaquettes, cirrhose VHB
Hsieh et al., 2003 (346) Rétrospective 1979 à 1999	Orthopédie	38	Virus 9, OH 6, virus + OH19	12 26,7 %	3	6	3	-	-	-	-	55	28 (62 %)	14 (31 %)	3 (7 %)	CPA<CPB et C Infections+++
Nielsen et al., 2002 (350) Rétrospective Cas-témoin 1977 à 1993	Hystérectomie	105	NP	NP	NP	NP	NP	8 (7,6 %) vs 0,6	NP	NP	NP	55	NP	NP	NP	décès à J30 OR = 11
Nielsen et al., 2001 (352) Rétrospective Cas-témoin 1977 à 1993	Résection prostate	30 vs 105	NP	NP	NP	NP	NP	2 (6,7 %) vs 2 %	NP	NP	NP	67	NP	NP	NP	décès à J30 OR = 3
Ueda et al., 1994 (362) Rétrospective 1985 à 1992	Thoracotomie	11	Virus : 100 %	NP	NP	NP	NP	0	0	0	0	NP	2	5	4	Durée d'hospitalisation augmentée avec fréquence d'épanchement pleural postopératoire

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Auteur/ Type étude et période	Effectif total ou n cirrhose vs n témoin	Étiologie	Morbidity n (%)				Mortality n (%)				Age (ans)	Répartition des effectifs n (%)			Commentaires
			Globale	CPA	CPB	CPC	Globale	CPA	CPB	CPC		CPA	CPB	CPC	
Chirurgies cardiaques															
Hayashida <i>et al.</i>, 2004 (342) Rétrospectif 1983 à 2003	18	Virus 12, OH 3	11 (61 %)	4 40 %	5 71 %	1 100 %	17 %	0 0 %	2 30 %	1 100 %	48/81	10	7	1	Élective (80 %) Infection (33 %), insuf. rénale (28 %), insuf. respiratoire (28 %)
Suman <i>et al.</i>, 2004 (344) Rétrospectif 92 à 2002	42	OH 25 %, Virus 12 % 55 %	12 27 %	3 (10)	8 (66)	1 (100)	7 16 %	1 (3)	5 (40)	1 (100)	15/74	31	12	1	décès si CP>7
Kaplan <i>et al.</i>, 2002 (341) Rétrospectif 1996 à 2000	10	OH 50 % Virus 40 %	NP	NP	NP	NA	30 %	0 (0 %)	3 (50 %)	NA	57,1	4	6	0	Circulation extracorporelle
Pronovost <i>et al.</i>, 1999 (363) Rétrospectif 1994 à 1996	NA	NP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	En analyse multivariée, mortalité augmentée (OR = 4,6 avec IC à 95 % [2,0-10,9]) chez patients avec atteinte hépatique modérée (*)
Bizouarn <i>et al.</i>, 1999 (345)	12	OH 7	7 (58 %)	4 (57 %)	3 (100 %)	NA	1 (8 %)	0	1	NA	25/74	9	3	0	Chirurgie élective Survie M6 = 75 %
Klempner <i>et al.</i>, 1998 (343)	13	OH 10	54 %	2 25 %	5 100 %	-	4 (31%)	0	4 80 %	-		8	5	0	Chirurgie urgente Infection, hémorragie

OH : cirrhose alcoolique ; NA : non approprié ; NP : non précisé ; insuf : insuffisance.
(*) Selon l'index Romano-Charlson.

9 Usage des médicaments

Ce chapitre cible certains médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aspirine, acétaminophène, neuroleptiques, benzodiazépine et psychotropes), dont l'usage dans la pratique courante pose problème chez un patient cirrhotique.

L'analyse de la littérature a permis de rapporter des éléments quant aux mécanismes physiopathologiques de l'hépatotoxicité de ces molécules, ainsi que des données de tolérance.

9.1 Hépatotoxicité : généralités

Les données citées ci-après sont issues de la revue de la littérature de Schenker *et al.* (364). Il existe un effet dose-dépendant (rare, influencé par le métabolisme hépatique) et un effet idiosyncrasique (dose-indépendant, imprévisible, sans relation directe avec le métabolisme hépatique et probablement pas influencé par la présence d'une hépatopathie chronique préexistante).

La part hépatique du métabolisme d'un médicament dépend en général de trois paramètres :

- sa liaison aux protéines sériques (et notamment à l'albumine) ;
- le débit sanguin hépatique ;
- le métabolisme hépatique.

Selon les médicaments, ces trois paramètres sont plus ou moins importants.

Il n'existe pas de méthode simple et fiable permettant d'évaluer la qualité et le degré de la fonction hépatocellulaire globale. Les modifications du métabolisme hépatique (oxydation, conjugaison) sont variables selon les types, aigu ou chronique, et la sévérité de l'hépatopathie.

En présence d'une maladie chronique hépatique sévère, la posologie est arbitrairement réduite (en général à une demi-dose), généralement en fonction du score de Child-Pugh (CP).

En présence d'une hépatopathie chronique, certains cofacteurs (alcool, inducteurs enzymatiques) ont un rôle important, pouvant favoriser des effets secondaires médicamenteux en altérant le métabolisme enzymatique hépatique.

9.2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS sont parmi les molécules les plus prescrites en pratique clinique (365). Bien que les effets secondaires hépatiques soient rares (de l'ordre de 1 à 10 pour 100 000 personnes-années d'exposition) (366-370) avec une incidence d'effets secondaires hépatiques sévères inférieure à 0,1 %, la fréquence d'utilisation de ces molécules rend compte du nombre de cas rapportés (371) et du poids que représente les AINS en termes d'hépatotoxicité (environ 9 % dans des enquêtes danoises) (372). Les risques d'hépatotoxicité liée aux AINS (OR = 1,2 à 1,7) sont moins élevés que les effets secondaires digestifs, notamment hémorragiques (OR = 4,7) ou responsables d'hospitalisation (OR = 5,2) (373). Compte tenu des différences de classe pharmacologique entre les différents AINS, les risques d'hépatotoxicité ne sont pas homogènes.

9.2.1 Physiopathologie

La définition d'une atteinte hépatique médicamenteuse repose de manière consensuelle sur des critères biologiques (374-376) : alanine-aminotransférase (ALAT) supérieure à 3 fois la normale, phosphatase alcaline (PAL) supérieure à 2 fois la normale ou bilirubinémie totale

supérieure à 2 fois la normale associée à une augmentation quelle qu'elle soit des ALAT ou PAL.

De manière générale, tous les AINS sont susceptibles d'entraîner une élévation de l'activité des transaminases, mais le plus souvent sans traduction clinique, avec retour à la normale à l'arrêt du traitement. Les effets secondaires peuvent être très variés, depuis une cytolyse pure, plus ou moins associée à une cholestase anictérique ou non, ou cholestase pure. L'atteinte peut être asymptomatique ou être responsable d'une hépatite fulminante.

Le mécanisme physiopathologique le plus fréquent est une réaction idiosyncrasique associée à une réponse immunologique (377), dose-indépendante. Ainsi, l'incidence des effets secondaires est indépendante du métabolisme hépatique, et apparaît *a priori* indépendante de la présence d'une hépatopathie chronique sous-jacente. En revanche leurs conséquences sur le foie peuvent être plus sévères.

En présence d'une hépatopathie chronique, il est essentiel de connaître le bilan sanguin hépatique de base, avant la mise en route d'un traitement susceptible d'être hépatotoxique, afin de pouvoir dépister de manière plus facile d'éventuels effets secondaires liés à la prise du médicament (364).

9.2.2 Modifications pharmacologiques et métabolisme hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, la plupart des molécules ont une diminution de leur clairance et une augmentation de biodisponibilité, néanmoins les conséquences cliniques sont imprécises (378).

La clairance du naproxène apparaît diminuée significativement (-60 %) en cas de cirrhose (379).

La présence d'une hépatite chronique ne modifie pas significativement la pharmacocinétique du diclofénac. En cas de cirrhose alcoolique, la clairance du diclofénac est diminuée d'environ 3 fois par rapport aux témoins, suggérant qu'un tiers de la posologie utilisée en cas de cirrhose est équivalente à une posologie classique chez un sujet normal (380). De même la clairance du sulindac est diminuée en cas de cirrhose (381).

En revanche, la présence d'une cirrhose ne semble pas modifier de manière importante la pharmacocinétique de l'ibuprofène (382).

9.2.3 Hépatotoxicité des AINS

En cas de cirrhose, on pourrait imaginer que les réactions toxiques puissent être diminuées en raison d'une diminution des activités enzymatiques hépatiques. Toutefois, les fonctions enzymatiques hépatiques, notamment de conjugaison, sont longtemps préservées même en cas de cirrhose évoluée. En raison de la fibrose hépatique diminuant les échanges entre sinusoides et hépatocytes, et les modifications du débit hépatique au cours de la cirrhose, le métabolisme hépatique de nombreux médicaments est diminué.

Les données concernant les effets secondaires des AINS au cours de la cirrhose sont rares, car la plupart des AINS ne sont pas prescrits en cas d'hépatopathie chronique, et les essais cliniques n'incluent généralement pas de malades avec hépatopathie chronique (383,384).

La plupart des cas d'hépatotoxicité rapportés aux États-Unis concernent des malades sans hépatopathie chronique sous-jacente (370).

L'existence d'une hépatopathie chronique sous-jacente n'augmente pas nécessairement l'incidence d'une hépatotoxicité médicamenteuse (385).

En présence d'une hépatopathie chronique sous-jacente, les conséquences d'un effet secondaire hépatique aigu peuvent être plus sévères, essentiellement en raison d'une diminution des capacités de guérison (386). Cette éventualité justifie une surveillance accrue des éventuels symptômes et du bilan hépatique, notamment dans les 6 premiers mois de traitement au cours desquels l'incidence de réaction idiosyncrasique apparaît plus fréquente (387).

Trois cas d'hépatotoxicité avec ibuprofène chez des malades avec hépatite virale C chronique ont été rapportés (388).

Plusieurs études de cohorte ont été publiées (cf. *Tableau 16*) (366,368,389-396). L'incidence des effets secondaires hépatiques variait de 3,1 à 23,4 pour 100 000 patients-année. L'incidence d'hospitalisation en lien avec un effet secondaire variait de 0 à 14,8 pour 100 000 patients-année. Le risque attribué aux AINS variait de 4,8 à 8,6 pour 100 000 patients-année d'exposition. Le risque relatif par rapport à une population témoin était multiplié d'un facteur de 1,2 à 1,7, sans être significatif. Trois études ne rapportaient aucun cas de décès (389-391) et aucun cas de transplantation n'était rapporté (384).

Trois molécules sont fréquemment incriminées : sulindac, diclofénac et aspirine.

À partir de bases de données anglaise (UK GPRD) et canadienne (Saskatchewan, Canada) (366,384), seul le sulindac avait significativement un risque d'hépatotoxicité aiguë (RR = 27,2 ; 95 % CI 9,3-80,1) (383).

Une revue systématique (368) a montré que seuls les malades traités par diclofénac (3,55 % ; 95 % CI 3,12 %-4,03 %) ou rofécoxib (1,80 % ; 95 % CI 1,52 %-2,13 %) présentent des élévations de l'activité des aminotransférases (> 3N) plus fréquentes que le placebo (0,29 % ; 95 % CI, 0,17-0,51) et d'autres AINS (naproxène, ibuprofène, célécoxib, valdécoxib ou méloxicam). Aucun AINS étudié n'était responsable de manière significative d'effets secondaires hépatiques sévères, d'hospitalisation ou de décès.

Une étude de cohorte (394), menée sur plus de 200 000 sujets traités par AINS, a montré une augmentation significative des effets secondaires hépatiques liés à la prise d'AINS uniquement lorsqu'ils étaient associés à un autre traitement hépatotoxique (RR = 6,9 ; 95 % CI 2,5 à 19,4) ; en monothérapie le risque était augmenté de manière non significative (RR = 2,1 ; 95 % CI 0,6 à 7). Dans cette étude seul le sulindac était significativement associé à un risque d'hépatotoxicité élevé. L'incidence relativement élevée d'effets secondaires hépatiques avec le sulindac était également suggérée dans une autre étude (396).

Une autre étude (390) a montré que les effets secondaires hépatiques des AINS étaient majorés par l'âge, indépendants du sexe et potentialisés par la prise associée d'autres traitements hépatotoxiques.

Une revue systématique de la littérature (384) a montré que la fréquence des hospitalisations (3,1 à 23,4/100 000 patients-année) pour effets secondaires hépatiques chez des malades traités par AINS comparés à des malades non traités (4,8-8,6/100 000 patients-année) étaient augmentées de 1,2 à 1,7, mais sans atteindre le seuil de significativité.

Bien que l'hépatotoxicité des AINS de nouvelle génération (anti-cox 2 : célécoxib, rofécoxib, nimésulide) soit jugée très faible (0,8 %) et non significative par rapport au placebo (397) ou aux AINS classiques (391), ces molécules ne sont pas indemnes d'effets secondaires hépatiques (371,398) notamment le rofécoxib (368) (retiré du marché en France).

9.2.4 Risque hémorragique des AINS chez le patient cirrhotique

Une étude anglaise rétrospective menée de 1993 à 1997 (383) a étudié la tolérance des AINS à partir d'un large registre (n = 1 899), excluant notamment les malades avec hépatopathie chronique ou à consommation d'alcool à risque. Le risque hémorragique lié aux AINS apparaissait augmenté (RR = 4,1 ; 95 % IC 3,5-4,7), en fonction de la posologie utilisée, de l'âge, du sexe masculin, d'une consommation de tabac ou d'alcool (RR = 1,7 ; 95 % IC 1,1-2,6), d'une prescription concomitante d'antivitamine K, d'aspirine ou de manière moins marquée de corticoïdes. Ce risque hémorragique restait constant sur toute la durée d'utilisation du traitement par AINS, semblait indépendant de la maladie sous-jacente et décroissait rapidement à l'arrêt du traitement.

Une étude cas-témoins (399), comparant des malades cirrhotiques avec (n = 125) ou sans (n = 75) rupture de varice œsophagienne a montré un lien significatif entre prise d'aspirine seule ou en association avec des AINS et risque de rupture de VO (OR = 3,8, p = 0,016).

Toutefois, une étude multicentrique prospective française (85), montrant une relation significative entre risque hémorragique digestif haut et l'utilisation d'AINS ou d'aspirine (OR = 1,69 ; 95 % IC 1,15-2,33) dans la population hospitalisée (n = 180) pour hémorragie

digestive haute, ne retrouvait pas de relation significative dans le sous-groupe de malades cirrhotiques (n = 109), où la principale cause d'hémorragie était une rupture de varice œsophagienne (OR = 1,12 ; 95 % IC 0,65-1,86).

9.2.5 Effets secondaires rénaux des AINS chez le patient cirrhotique

Dans la population générale, les utilisateurs au long cours d'AINS ont un facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë multiplié par 2, avec une incidence d'environ 5 % (383). Chez le malade cirrhotique, l'incidence des effets secondaires rénaux des AINS est significativement augmentée, notamment en cas de cirrhose évoluée en raison du rôle prédominant joué par les prostaglandines dans le maintien de la perfusion rénale chez ces malades (381,400). Chez le malade avec cirrhose, la fonction rénale ne doit pas être évaluée sur la valeur de la créatininémie, mais plutôt sur celle de la filtration glomérulaire (401).

Les effets secondaires rénaux des AINS (indométacine, ibuprofène, naproxène, sulindac) chez les cirrhotiques décompensés sont en rapport avec un effet vasoconstricteur lié à l'inhibition de prostaglandines vasodilatatrices. Ces effets secondaires (diminution de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire) sont particulièrement observés en cas de cirrhose compliquée, ou d'ascite avec hyperaldostérionisme élevé, mais également présents à un moindre degré chez les malades avec cirrhose compensée (402,403).

L'utilisation de nouveaux AINS, inhibiteurs sélectifs de cyclo-oxygénase pourrait diminuer le risque de néphrotoxicité. Dans une étude randomisée contrôlée menée en double aveugle (404), l'administration de célécoxib, inhibiteur sélectif Cox 2, sur une courte durée (2 à 3 jours) n'altérait ni la fonction plaquettaire, ni la fonction rénale chez des malades cirrhotiques décompensés, contrairement au naproxène. Cette molécule est d'autant plus intéressante en cas de cirrhose qu'elle apparaît indemne d'effet sur la fonction plaquettaire, contrairement aux AINS non sélectifs classiques ou aux anti-Cox 1.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Tableau 16. Études évaluant le risque relatif de l'hépatotoxicité aiguë des AINS (/100 000 prescriptions) chez le patient cirrhotique												
Auteurs	Type d'études	Années	Effectif	Ibuprofène (IC)	Diclofénac (IC)	Piroxicam (IC)	Naproxène (IC)	Indométhacine (IC)	Ketoprofène (IC)	Sulindac (IC)	Anti-cox (IC)	Commentaires
Garcia-Rodriguez et al., 1994 (390)	Cohorte rétrospective « nested » cas-témoins	1987-1991	625 307	0,7 (0,3-1,6)	1,1 (0,4-2,7)	1,7 (0,5-6,2)	1,5 (0,6-3,8)	NA	2,2 (0,7-6,3)	27,2 (9,3-80,1) 148/ 100 000	NA	Hépatopathie et exogénose à risque exclu. 23 cas décrits 3,7/100 000
Johnson et al., 1985 (392)	Cohorte	NP	13 230	Aucune hospitalisation	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-
Beard et al., 1986 (393)	Cohorte	NP	NA	Aucune hospitalisation	NA	NA	NA	Aucune hospitalisation	NA	NA	NA	-
Jick et al., 1992 (389)	Cohorte	1988-1991	102 644	NA	+	+	+	NA	NA	NA	NA	1 cas certain, 10 possibles
Garcia Rodriguez et al., 1992 (366)	Cohorte	1982-1986	238 392	1 (0,2-5,6)	1 (0,2-5,6)	1,1 (0,4-2,9)	1,2 (0,4-3,4)	1,4 (0,5-3,5)	NA	3,7 (1,5-9,6)	NA	Incidence = 9/10 0 000 RR = 2,3
Pérez Gutthann et García Rodríguez, 1993 (394)	Cohorte « nested » cas-témoin	1982-1986	NA	1,2 (0,1-12)	2 (0,2-17)	2 (0,6-6,8)	1,7 (0,5-6,4)	2,6 (0,8-8,6)	-	5 (1,3-18)	NA	1 cas/10 000 patient/an
Lanza et al., 1995 (395)	Cohorte	1989-1991	20 893	-	0,32 (0,015-1,9)	0 (0-0,94)	1	-	-	2,9 (0,91-7,9)	NA	Sujets jeunes
Carson et al., 1993 (396)	Cas-témoins	1980-1987	107	1,3 (0,2-5,5) (*)	NA	2 (0,03-38,9) (*)	0,6 (0,01-4,5) (*)	NA	NA	4,1 (0,8-22,4) (*)	NA	Après ajustement OR global = 1,2 (0,5-2,8)
Traversa et al., 2003 (391)	Cohorte rétrospective « nested » cas-témoins	1997-2001	140 836	NA	NA	NAv	NA	NA	NA	NA	nimésulide vs Autres AINS	Ratio = 1,4 (0,9-2,1)
Rostom et al., 2005 (368)	Revue systématique	-	-	0,43 (0,26-0,70)	3,55 (3,12-4,03)	NA	0,43 (0,30-0,63)	NA	NA	NA	Célécoxib 0,42 (0,3-0,5) Rofecoxib 1,8 (1,5-2,1)	ALAT > 3N

IC : intervalle de confiance à 95 % ; NA : non approprié ; ALAT : alanine-aminotransférase ; N : normale ; NP ou - : non précisé ; (*) OR non ajustés.

9.3 Aspirine

9.3.1 Physiopathologie

Un des mécanismes de toxicité de l'aspirine pourrait être une inhibition de la bêta-oxydation mitochondriale responsable d'une stéatose microvésiculaire (405).

La toxicité de l'aspirine est liée à sa concentration sanguine (364). Ainsi chez les malades atteints de cirrhose, l'hypoalbuminémie peut jouer un rôle dans les effets secondaires de l'aspirine par le biais d'une augmentation des concentrations sanguines de salicylate. Toutefois la clairance et la demi-vie de l'aspirine ne semblent pas être modifiées (406). Une étude a montré une relation entre cytolysse hépatique et concentration de salicylate libre sérique (407).

9.3.2 Données de tolérance

En cas de cirrhose, les effets secondaires de l'aspirine intéressent également la sphère digestive, avec notamment des risques augmentés d'hémorragie par rupture de VO (OR = 2,9) (399) ou par pathologie ulcéreuse.

Une revue systématique (6 études rétrospectives, 18 cas cliniques) (408) a suggéré un rôle de la prise d'AINS ou d'aspirine associée à des inhibiteurs de la sérotonine dans le risque d'hémorragie digestive chez des malades avec cirrhose virale C traités par interféron.

9.4 Acétaminophène

9.4.1 Physiopathologie

La toxicité du paracétamol liée à la formation d'un métabolite toxique par le cytochrome P 450 est dose-dépendante avec atteinte hépatocellulaire centrolobulaire préférentielle responsable d'une cytolysse typiquement intense prédominant sur les ASAT. Le métabolisme hépatique du paracétamol est conservé en cas d'hépatopathie compensée avec toutefois une augmentation modérée de la demi-vie (409).

En cas d'hépatopathie non compliquée, une étude a montré une augmentation de la demi-vie et une diminution de la conjugaison, mais sans augmentation des métabolites urinaires qui témoignent de la transformation de l'acétaminophène en métabolites toxiques (410).

La toxicité peut en partie être liée à l'hypoalbuminémie, car il existe une faible liaison protéique (364).

9.4.2 Données de tolérance

L'étude de Benson, comparant la prise de 4 g/j de paracétamol *versus* placebo, en *cross over*, chez des malades avec hépatopathie chronique n'a pas montré d'augmentation de l'incidence d'effets secondaires hépatiques (411).

Ainsi une posologie de 2 g par jour est envisageable chez les malades atteints de cirrhose, sans prise d'alcool, ni prise d'inducteur enzymatique (412).

La prise chronique d'alcool, en diminuant la conjugaison du métabolisme du paracétamol par le glutathion (413), augmente les risques d'hépatotoxicité, notamment en cas de prise de forte dose (414,415). La toxicité hépatique est majorée par la malnutrition et la prise d'alcool (416,417).

9.5 Neuroleptiques, benzodiazépine et psychotropes

Peu d'études sont disponibles chez les malades atteints de cirrhose. Les données citées ci-après sont issues de la revue de la littérature de Westphal et Brogard (418).

Les benzodiazépines sont généralement métabolisées par oxydation ou conjugaison. Les phénomènes d'oxydation apparaissent plus affectés en cas de cirrhose que les conjugaisons. Ainsi en présence d'une cirrhose, la clairance des benzodiazépines métabolisées par oxydation est réduite de 2 à 3 fois et les concentrations sanguines augmentées d'un facteur 1,5 (419) (diazépam, midazolam, clotiazépam, alprazolam). Ces molécules nécessitent donc une diminution des posologies et sont à éviter en cas de cirrhose évoluée, d'autant plus que les effets secondaires sont plus fréquents en cas d'hypoalbuminémie (données issues d'un programme de surveillance américain portant sur 6 673 patients) (420).

En revanche, la pharmacocinétique des benzodiazépines métabolisées par conjugaison est peu modifiée en cas de cirrhose (oxazépam, lorazépam, témazépam) (421).

En cas de cirrhose, les effets centraux des benzodiazépines sont plus marqués (422,423). Ces effets ne sont pas en rapport avec des concentrations plus élevées mais avec une sensibilité des récepteurs plus élevée.

Les psychotropes sont généralement métabolisés par le foie. Les traitements antipsychotiques sont fréquemment incriminés dans l'apparition d'effets secondaires hépatiques, notamment de cytolyse, rarement responsable d'hépatite clinique grave (424).

La pharmacocinétique de la chlorpromazine est peu modifiée en cas de cirrhose, et celle de la rispéridone ne semble pas être modifiée. Toutefois la concentration sérique libre de la rispéridone est augmentée en cas de cirrhose (425).

9.6 Recommandations HAS sur l'usage de certains médicaments chez le patient cirrhotique (2007)

En présence d'une cirrhose non compliquée, la majorité des médicaments peut être prescrite aux posologies usuelles recommandées chez les malades sans cirrhose (grade C).

Cependant, certains médicaments peuvent nécessiter des précautions particulières d'utilisation comme un ajustement de posologie en raison d'une diminution du métabolisme hépatique et/ou d'une susceptibilité accrue (cf. *Encadré 3*). Certains médicaments sont contre-indiqués (cf. *Encadré 4*) notamment en cas de signes d'hypertension portale. La prescription de ces médicaments reste cependant à évaluer par un ou plusieurs spécialistes au regard du bénéfice/risque pour le patient⁸.

L'automédication est déconseillée (notamment les AINS, et particulièrement l'aspirine).

En cas de cirrhose compliquée, la prescription médicamenteuse implique plus de risques, et relève d'une prise en charge spécialisée.

Les antibiotiques, molécules à fort index thérapeutique, peuvent être utilisés à posologie standard. Les aminosides sont contre-indiqués, sauf cas très particuliers, car le risque de toxicité rénale est important (grade C).

L'hépatotoxicité du paracétamol est essentiellement observée chez les malades avec cirrhose en cas de prise d'alcool associée. En cas de cirrhose non compliquée, il est recommandé d'autoriser une prise quotidienne maximale de 3 g, en respectant des prises espacées d'au moins 6 heures.

En cas de cirrhose non compliquée, l'ensemble des médicaments antidiabétiques, (notamment la metformine), ainsi que les statines sont autorisés.

⁸ Cf. AMM.

L'utilisation des sédatifs et somnifères peut être envisagée, mais doit être prudente y compris avec les antiémétiques centraux. Il est recommandé de surveiller les patients cirrhotiques traités par benzodiazépines. En effet, l'élimination de certaines benzodiazépines nécessite un fort métabolisme hépatique par oxydation (comme le diazépam), exposant à un risque de surdosage en cas d'insuffisance hépatique.

Dans le sevrage alcoolique, l'oxazépam est recommandé en première intention chez les patients atteints de cirrhose (surtout en cas d'insuffisance hépatique) du fait d'un métabolisme non modifié (Conférence de consensus de la société française d'alcoologie sur les indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant, mars 1999) (426). En cas d'anesthésie générale brève, l'utilisation du propofol est recommandée.

Les traitements exerçant un fort effet immunosuppresseur comme les chimiothérapies anticancéreuses, la corticothérapie prolongée à fortes doses, les anticalcineurines utilisés dans les transplantations d'organe (ciclosporine, tacrolimus) exposent à un risque important de stimulation de la réplication de nombreux virus, et augmentent la progression de la fibrose dans les hépatopathies virales B et C. Par conséquent, en cas de cirrhose virale B, l'administration de ces médicaments doit être associée à un traitement antiviral. Pour la cirrhose virale C, une surveillance accrue est recommandée.

Encadré 3. Liste non exhaustive des médicaments pour lesquels il existe une diminution du métabolisme hépatique et/ou une susceptibilité accrue chez les patients atteints de cirrhose (accord professionnel), d'après Larrey, 2005 (427)

AINS	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Antidépresseurs tricycliques	Isoniazidé
Anti-vitamines K	Lincomycine
Antirétroviraux ^(a)	Métronidazole
Barbituriques	Péfloxacine
Benzodiazépines ^(b)	Pyrazinamide
Carbamates	Rifampicine
Clindamycine	Sulfamides
Cyclines	Théophylline
Flécaïnide	

^(a) Chez les patients atteints de cirrhose virale B ou C, d'après Yeni, 2006 (428) ; ^(b) L'utilisation de composés conjugués (oxazépam, lorazépam) est à privilégier. © 2005 AFEF

Encadré 4. Listes non exhaustive des médicaments contre-indiqués en cas de cirrhose sévère (Child-Pugh B et C) (accord professionnel), d'après Larrey, 2005 (427)

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

^(a) Antiémétiques centraux compris ; ^(b) D'après Yeni, 2006 (428), chez les patients atteints de cirrhose virale B ou C. © 2005 AFEF

10 Foie et ostéoporose

Des recommandations américaines ont été publiées en 2003 sous l'égide du Comité de pratique clinique de l'*American Gastroenterological Association* sur l'ostéoporose et les hépatopathies ; les données étaient issues d'une revue bibliographique systématique avec évaluation par niveau de preuve (429). La *British Association for the Study of the Liver* et le *British Liver Trust* ont organisé un groupe de consensus donnant lieu à la publication de recommandations sur ce thème (430). En 2006, l'Afssaps a publié des recommandations sur le traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique (abordant le cas de l'association à une hépatopathie) (431), et la HAS a émis une note de synthèse sur la prévention, le diagnostic et le traitement de l'ostéoporose (incluant divers travaux réalisés entre mars 2000 et juillet 2006) (432). La méthodologie d'élaboration des recommandations citées est détaillée en *annexe 7*.

Trois tableaux résument les données des principales études ayant trait aux prévalence et incidence de l'ostéoporose au cours des hépatopathies chroniques, et les essais thérapeutiques identifiés (cf. *Tableaux 17, 18 et 19*).

10.1 Définition et méthode diagnostique

L'ostéoporose est définie comme une maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture.

L'OMS a proposé une définition de l'ostéoporose et de l'ostéopénie basée sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA) (433). Elle permet d'évaluer le T score (différence en écart type entre la valeur mesurée et la valeur moyenne d'une population adulte de même sexe), ou le Z score (différence en écart type entre la valeur mesurée et la valeur moyenne d'une population adulte de même âge).

La mesure de référence est le T score. Les critères ostéodensitométriques habituellement retenus sont :

- un T score supérieur à -1 correspond à des valeurs normales de DMO ;
- un T score compris entre -1 et -2,5 correspond à une ostéopénie ;
- un T score inférieur à -2,5 correspond à une ostéoporose.

Selon un rapport du Service d'évaluation des actes professionnels de la HAS de 2006 (434), il est recommandé de réaliser la mesure de la densité minérale osseuse sur 2 sites, de préférence le rachis lombaire et l'extrémité supérieure du fémur. En cas d'impossibilité

d'interprétation ou de mesure sur ces 2 sites, ils peuvent être remplacés par une mesure du radius.

L'utilisation de l'ostéodensitométrie ne donne qu'un gradient de risque osseux (par exemple RR x 2,6 pour chaque diminution d'un écart-type à la hanche). Les résultats de la méta-analyse de Kanis *et al.*, menée à partir de différentes cohortes internationales, ont permis de combiner les facteurs de risque clinique et la DMO (indice composite) afin de définir un risque fracturaire à 5-10 ans et un « seuil d'intervention thérapeutique » (435).

Il n'y a pas de dosage biochimique (sanguin ou urinaire) recommandé pour le diagnostic de l'ostéoporose, ou pour l'évaluation du risque fracturaire au cours des hépatopathies chroniques, en raison de l'influence du métabolisme hépatique et de l'absence d'étude probante menée chez le patient cirrhotique (429,430).

10.2 Pourquoi dépister l'ostéoporose chez le patient cirrhotique ?

La survenue d'une ostéopathie est commune à toutes les causes de maladie chronique du foie. Elle est dénommée ostéodystrophie hépatique, qui correspond clairement à une ostéoporose depuis l'utilisation de critères histomorphométriques.

La physiopathologie de l'ostéoporose est aujourd'hui centrée sur le TNF-alpha et l'ostéoprotégérine (OPG), inhibiteur naturel du ligand de la molécule RANK des ostéoclastes (produite par le foie, facteur inhibiteur de la différenciation et de l'activation ostéoclastique). Les hépatopathies chroniques sont associées à des modifications des taux sériques de RANK et OPG, suggérant le rôle de ces facteurs dans la pathogénie de l'ostéodystrophie hépatique.

L'ostéodystrophie hépatique est vraisemblablement liée à une diminution de formation du tissu osseux. Au cours de la cirrhose, il existe une diminution de l'épaisseur des corticales et de la surface des ostéoblastes. Il existe un déficit de la synthèse osseuse et un retard à la minéralisation.

Les hépatopathies chroniques s'accompagnent d'une diminution de la DMO (jusqu'à 50 %), le plus souvent liée à la sévérité de l'atteinte hépatique. Il n'existe pas de relation claire identifiée entre la durée de la cirrhose et le risque d'ostéoporose ; toutefois il semble exister une relation entre la sévérité de la cirrhose (score de Child-Pugh ou stade histologique en cas de CBP) et l'incidence de l'ostéoporose, mais les valeurs d'ostéodensitométrie sont très variables d'un malade à l'autre (429,436) (cf. *Tableaux 17 et 18*).

Du fait de l'amélioration de la prise en charge des malades avec cirrhose, il est probable que l'incidence des complications osseuses sera de plus en plus élevée, soulignant l'intérêt d'un dépistage et d'une prise en charge spécifique.

10.3 Données épidémiologiques

10.3.1 Commentaires sur la méthodologie des études

Les prévalences et les incidences rapportées de l'ostéoporose au cours des hépatopathies chroniques sont très hétérogènes en fonction des études. Celles-ci présentent des biais de population et/ou des facteurs de confusion (âge, diagnostic, durée de la maladie, statut hormonal, fonction hépatique, traitement en cours, définition variable des symptômes, etc.), et des techniques de mesure ou des scores différents (cf. *Tableaux 17 et 18*).

Il faut souligner que la majorité des études (longitudinales) a été réalisée dans des populations d'hépatopathies cholestatiques (CBP, CSP), et sur de faibles effectifs (cf. *Tableaux 17, 18 et 19*). Le suivi est généralement court (12 à 24 mois), et les mesures faites

au niveau de sites osseux périphériques (bassin). Certains taux annuels très élevés de déminéralisation semblent peu crédibles au vu des résultats des études transversales.

10.3.2 Données de prévalence et d'incidence de l'ostéoporose chez le patient cirrhotique

Selon les conclusions américaines de l'AGA (429) concernant la prévalence de l'ostéoporose chez des patients cirrhotiques versus des patients atteints d'une hépatopathie non cirrhotique :

- *la DMO des patients cirrhotiques est retrouvée quasiment systématiquement inférieure à la DMO de patients non cirrhotiques ;*
- *la DMO n'est pas corrélée avec : la durée de la maladie ; les paramètres biochimiques ; les marqueurs du métabolisme osseux (25 hydroxy vitamine D, hormone parathyroïdienne, concentration de protéine osseuse sérique) ;*
- *la DMO est liée au score de Child-Pugh ou le stade histologique ; à la présence d'ascite ;*
- *les facteurs prédictifs d'ostéoporose (jamais constants d'une étude à l'autre) sont : l'âge avancé, le sexe féminin, le surpoids, la corticothérapie en cours (performance prédictive de 83 % pour ces facteurs), la ménopause et l'hypogonadisme.*

Il n'a pas été retrouvé d'étude prospective épidémiologique sur le risque fracturaire chez le patient cirrhotique. La prévalence globale de l'ostéoporose (fracturaire et non fracturaire) est estimée à environ 21-23 %, avec une prévalence de l'ostéoporose fracturaire de 3 à 44 % des malades (430). La prévalence de l'ostéoporose est majorée au cours des hépatopathies chroniques (OR = 30 par rapport à la population générale) (437). La prévalence globale pourrait être plus élevée au cours des CBP (12 à 50 %) (438,439) et des cirrhoses virales (20 à 53 %) (429,436,440). La plupart des études suggèrent une diminution de la formation osseuse dans les hépatopathies cholestatiques et non cholestatiques.

Une étude transversale contrôlée (441) a suggéré une prévalence de fractures augmentée en cas de cirrhose, quelle que soit l'étiologie, par rapport à la population générale (30 % versus 10 %).

Une étude (442) portant sur 81 hommes et 32 femmes cirrhotiques d'origine diverse (54 % de cirrhose virale) a montré qu'un niveau de remodelage normal-bas et élevé pourrait entraîner une perte osseuse. Cependant, un haut niveau de remodelage, présent dans 50 % de cette population, était associé à la sévérité de la cirrhose et à une plus grande prévalence de l'ostéoporose au rachis lombaire, mais aussi à la hanche.

Chez les patients atteints de cirrhose alcoolique, la DMO est diminuée dans la plupart des travaux concernant les hépatopathies alcooliques (443) (alors que l'AGA (429) conclut à une diminution non significative sur 3 études citées). L'étude de Carey *et al.* (444) a montré que les cirrhoses virales (VHC) ont une DMO plus basse mais moins de fractures que les cirrhoses alcooliques (\pm VHC). Il existe aussi une diminution de la DMO (38 %) dans une cohorte sélectionnée (malades hospitalisés) de 150 patients avec cirrhose (27,3 % VHB, 25,3 % VHC, 38 % alcool), de sévérité variable (Child-Pugh A 25 %, B 31 %, C 43 %) (445) ; de même dans une étude transversale contrôlée de 89 patients atteints de cirrhoses non cholestatiques (dont 52 % de cirrhoses alcooliques) avec 38,2 % d'ostéoporose au rachis lombaire et 21,3 % à la hanche (446) avec corrélation avec l'âge, le statut postménopausique, et la sévérité de la maladie.

Dans l'hémochromatose HFE, l'ostéopénie (T-score < -1) s'observait dans 78,9 % des cas et l'ostéoporose (T-score < -2,5) dans 34,2 % des cas chez 38 hommes, avec une corrélation DMO-concentration hépatique en fer (447).

► Cas particulier de la CBP

Concernant les hépatopathies cholestatiques, le débat continue. Il semble admis que la sévérité de la perte osseuse augmente avec la sévérité de la maladie et la cholestase (448). L'AGA conclut que le risque d'ostéoporose est lié essentiellement au sexe féminin et à l'âge (or il y a une surreprésentation de la population féminine dans la CBP notamment plus âgée et ménopausée). Mais Solerio *et al.* (449) ont montré sur une cohorte de 133 CBP (70 % ménopausées, 61 % grade I-II, 28 % hypertension portale) qu'il existait une prévalence observée d'ostéoporose (20 %) plus élevée que celle attendue chez des femmes préménopausées avec CBP sévère (score de la Mayo) *versus* 41 % chez les femmes ménopausées (chiffre attendu). En revanche, Guañabens *et al.* (450), sur une série de 142 CBP (avec groupe-témoin apparié sur l'âge) ont trouvé une prévalence de l'ostéoporose de 32,4 % (*versus* 11,1 chez les témoins), associée à l'âge, la sévérité de la maladie, la diminution de l'IMC et non au statut ménopausique. Sur un effectif plus limité (22 CBP ménopausées *versus* groupe-témoin) dans l'étude transversale d'Uretmen *et al.* (451), la prévalence de l'ostéoporose est plus élevée chez les CBP (72 % *versus* 33 %) Ces éléments vont dans le sens d'une influence de l'hépatopathie sur la masse osseuse. Quant au fait de considérer l'ostéoporose comme une complication spécifique de la CBP, les avis restent partagés : oui pour certains (437,450), non pour d'autres (452-454). Concernant la cholangite sclérosante, les seules données disponibles étaient celles de la *Mayo Clinic* (455). Des auteurs de Philadelphie ont montré sur un effectif limité (n = 30), que la sévérité de l'hépatopathie ne prédisait pas la DMO (456).

10.3.3 Prévalence et incidence des fractures

Selon les conclusions de l'AGA (429), la prévalence des fractures est très variable (3 à 44 %) essentiellement liée à l'hétérogénéité des populations étudiées. Elle augmente avec l'âge et la ménopause.

Les éléments suivants sont rapportés :

- relation entre tassement vertébraux et DMO lombaire bas, CP, hypogonadisme ;
- relation entre fracture périphérique et cirrhose, hypogonadisme, alcool ;
- peu de fracture chez le patient non cirrhotique eugonadique (441) ;
- pas de lien entre fracture et PTH, 25 OHD ou paramètres métabolisme osseux (457).

Le rôle de l'étiologie cholestatique est controversé (taux plus élevé : 44 % dans HAI traitée par corticoïdes) (458).

L'incidence rapportée varie de 2 à 5 %/an (455,459), mais elle est de 13 % chez des malades avec une ostéoporose sévère initiale (460).

La prévalence de fracture vertébrale infraclinique est inconnue, mais serait non négligeable (35 % chez des malades en attente de greffe) (430).

10.4 Quels sont les facteurs de risque osseux ?

Il existe de multiples facteurs de risque osseux (443) :

- des facteurs indépendants de la présence d'une hépatopathie tels que âge, sexe féminin, indice masse corporelle < 19 kg/m², alcool, tabac, corticothérapie > 5-7,5 mg/j > 3 mois, inactivité physique, antécédent fracturaire (personnel, familial), hypogonadisme, ménopause précoce < 45 ans ;
- des facteurs liés à la présence d'une hépatopathie (et éventuellement à une transplantation) tels que cytokines, leptine, insuffisance vitaminique D, malabsorption, génotypes récepteurs vitamine D, malnutrition, bilirubine, cirrhose, immunosuppresseurs.

Selon les recommandations de l'Afssaps (431), les facteurs de risque à prendre en considération pour l'estimation du risque de fracture et la décision thérapeutique, sont :

- pour les facteurs indépendants de la DMO :
 - âge ;
 - antécédent personnel de fracture ;
 - corticothérapie ancienne ou actuelle ;
 - antécédent de fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les parents du 1^{er} degré ;
 - diminution de l'acuité visuelle ;
 - insuffisance de masse corporelle (< 19 kg/m²) ;
 - troubles neuromusculaires ou orthopédiques ;
 - tabagisme ;
 - mauvais état de santé ; plus de 3 maladies chroniques ;
 - hyperthyroïdie ;
 - polyarthrite rhumatoïde ;
 - cancer du sein ;
 - augmentation du remodelage osseux : élévation des marqueurs de résorption.
- pour les facteurs liés à la DMO :
 - ménopause précoce ;
 - aménorrhée primaire ou secondaire ;
 - immobilisation prolongée ;
 - carence vitaminocalcique.

10.5 Quand demander une ostéodensitométrie ?

Les recommandations concernant le dépistage l'ostéoporose ont été établies pour des malades sans cirrhose, puis étendues aux patients cirrhotiques sans niveau de preuve objectif suffisant (461). Il existe peu d'études diagnostiques longitudinales ; les effectifs sont faibles, les suivis courts et les paramètres de surveillance insuffisants (fréquemment uniquement mesures vertébrales) (cf. *Tableau 18*).

Les patients à risque d'ostéoporose doivent passer une ostéodensitométrie, remboursée par la Sécurité sociale depuis juillet 2006 (462,463), pour mesurer la DMO du rachis lombaire et du col fémoral s'ils ont des facteurs de risque osseux (cf. supra, recommandations 2006 de l'Afssaps (431)) associés à une hépatopathie.

Selon les recommandations des sociétés anglaise (430) et américaine (429) de gastro-entérologie, les indications de bilan ostéodensitométrique pourraient être les suivantes :

- antécédents de fracture par fragilité osseuse (périphérique ou vertébrale de découverte radiographique), période postménopausique, hypogonadisme, corticothérapie de plus de 3 mois nécessaire ;
- diagnostic de cirrhose et de CBP ; cirrhose associée ou non à un hypogonadisme
- dans un bilan de prétransplantation.

Selon les recommandations de l'AGA (429), si la DMO est normale, il faut refaire une densitométrie 2 à 3 ans plus tard pour exclure une perte osseuse significative ; pour les patients débutant une corticothérapie, la densitométrie doit être refaite 6 mois à 1 an après le début du traitement.

10.6 Quels sont les moyens thérapeutiques ?

Avant de commencer un traitement contre l'ostéoporose, il faut disposer d'un bilan *biologique minimal* : électrophorèse des protides, calcémie, créatininémie, protéinurie et calciurie des 24 heures, phosphorémie, estradiol et FSH/LH en préménopause, testostérone libre/SHBG, 25-hydroxy-vitamine D, TSH ; s'il existe une rachialgie aiguë, une cyphose

thoracique ou une perte de taille inexplicée, il vaut mieux demander préalablement une radiographie du rachis thoracolombaire.

Le traitement de l'ostéoporose de l'ostéodystrophie hépatique (464) fait appel :

- aux mesures hygiéno-diététiques ;
- à la supplémentation vitaminocalcique ;
- au traitement hormonal substitutif ;
- aux bisphosphonates ;
- aux ostéoformateurs.

Ces traitements (bisphosphonates, ostéoformateurs, traitement hormonal substitutif) ont démontré leur efficacité dans la prévention et la réduction du risque fracturaire postménopausique.

L'ensemble des mesures thérapeutiques utilisables a été détaillé dans les recommandations sur la prise en charge de l'ostéoporose associée aux hépatopathies chroniques, publiées récemment par un groupe de consensus anglais (430) et l'AGA (429). Malheureusement, il existe peu d'essais cliniques randomisés concernant le traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose des hépatopathies chroniques, et plusieurs limites doivent être soulignées : essais de courte durée (1 à 3 ans), faibles effectifs ne permettant pas d'évaluer la réduction du risque fracturaire comme critère principal ; études réalisées surtout dans la CBP (malades cirrhotiques et non cirrhotiques).

► En cas de bilan normal

Les mesures hygiéno-diététiques doivent être systématiquement appliquées : réduction ou suppression de la consommation d'alcool et de tabac, alimentation équilibrée avec un apport suffisant en protéines, exercice physique souhaitable (au moins trois heures de marche à l'extérieur par semaine, en privilégiant les activités en charge). Le rôle du calcium et de la vitamine D dans la prévention de l'ostéoporose (fracturaire ou non) des hépatopathies chroniques n'a pas été clairement démontré : il n'y a pas d'effet évident sur la DMO (465,466) (cf. *Tableau 19*) ; une seule étude non randomisée dans la cirrhose éthylique montre une augmentation de la DMO avec vitamine D (467).

Selon les recommandations de l'AGA (429), il semble cependant raisonnable, après interrogatoire alimentaire, de proposer une supplémentation calcique (1g/j) et vitaminique D (800 UI/j), pour avoir un niveau de Vitamine D de 25 à 35 ng/ml (niveau de preuve D).

En cas de malabsorption, des doses plus élevées de calcium et de vitamine D peuvent être nécessaires. La prévention des chutes est aussi importante chez les personnes âgées.

Le traitement œstrogénique peut être proposé sans danger en cas d'hépatopathie chronique, et a été utilisé essentiellement dans la CBP où il augmente la DMO, comme l'indique une étude randomisée réalisée chez 18 femmes ménopausées avec CBP (468) suggèrent un effet bénéfique de 50 µg/j d'œstradiol administré pendant 2 ans en association avec un apport vitamine D et calcium, sans effet secondaire notable. Trois études non randomisées ont montré une efficacité du traitement hormonal sur la DMO sans effet secondaire sur cholestase (437,466,469). Il doit être donné préférentiellement par voie transdermique, à une dose de 50 µg/2j/sem. Le traitement par 17β œstradiol n'est pas toxique pour le greffon. Différentes modalités d'administration sont possibles avec un traitement combinant œstrogènes et progestatifs en continu (ce qui évite les hémorragies de privation) ou un traitement discontinu. Les progestatifs sont inutiles s'il n'existe plus d'utérus. L'arrêt pour intolérance est cependant fréquent (anomalies du bilan hépatique rares, mais surveillance nécessaire pendant au moins 1 an, HTA, métrorragies, etc.), et limite l'utilisation des œstrogènes au long cours (468).

Selon les recommandations américaines de l'AGA (429), s'il existe un hypogonadisme ou une ménopause précoce (avant 45 ans), le THS (voie transdermique) est conseillé pour la prévention de l'ostéoporose (niveau de preuve D).

La balance bénéfique/risque doit être appréciée. Chez les femmes âgées, il faut préférer un traitement non œstrogénique.

Les *SERM* (*Selective Estrogen Receptor Modulator*), analogues sélectifs des œstrogènes, se comportent comme des agonistes (tissu osseux) ou des antagonistes (sein) des œstrogènes. Le raloxifène (Evista®) est disponible en France dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose postménopausique ; selon les recommandations de l'AGA (429), il est efficace à la dose quotidienne de 60 mg par jour (niveau de preuve D dans l'ostéodystrophie hépatique, A dans l'ostéoporose postménopausique) : il réduit de 30 à 50 % le risque de nouvelles fractures vertébrales après 3 ans de traitement, sans effet sur les fractures non vertébrales (470). Il n'y a pas d'étude à ce jour publiée chez le patient cirrhotique. Seule une étude pilote (9 patientes) sur l'utilisation du raloxifène dans la CBP, montre une augmentation de la DMO sans effets indésirables hépatiques (471). Il faut rappeler que les concentrations plasmatiques de raloxifène, chez des patients ayant une cirrhose et une insuffisance hépatique modérée, sont approximativement 2,5 fois supérieures à celles des témoins, et corrélées aux concentrations de bilirubine, selon le résumé des caractéristiques du produit (Vidal 2005).

L'opothérapie androgénique n'a pas été étudiée (effet sur la DMO) chez des hommes ayant une hépatopathie chronique. La prévalence de l'hypogonadisme est inconnue. L'hypogonadisme est surtout rapporté chez les patients cirrhotiques ou en prétransplantation (443). La testostérone totale n'est pas un bon reflet de l'hypogonadisme, car il existe dans les hépatopathies chroniques une augmentation des protéines porteuses de la testostérone, notamment de la *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), et il est préférable de doser la testostérone libre. S'il est légitime de vouloir traiter la pathologie causale de l'ostéoporose (hypogonadisme), l'opothérapie androgénique peut augmenter le risque de carcinome hépatocellulaire. Il est nécessaire d'apprécier la balance bénéfique/risque et les indications (sujet de moins de 60 ans, absence de cancer prostatique), et préférer l'utilisation de la voie transdermique (472).

Selon les recommandations américaines de l'AGA (429), la testostérone devrait être utilisée pour traiter l'hypogonadisme chez l'homme (niveau de preuve D).

Pour le traitement de l'ostéoporose proprement dite, on fera appel aux bisphosphonates.

► En cas d'ostéopénie

Les bisphosphonates (*alendronate, étidronate, risédronate*) sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse, inhibant directement l'activité des ostéoclastes, et portant sur l'ensemble du remodelage osseux. Deux produits doivent être utilisés : l'alendronate (Fosamax 70®) et le risédronate (Actonel 35®). La réduction des fractures vertébrales et périphériques (40-50 %) a été clairement démontrée pour l'alendronate (70 mg/sem) et le risédronate (35 mg/sem) dans l'ostéoporose postménopausique. (niveau de preuve A) (429). L'alendronate (70 mg/sem) dans une étude contrôlée randomisée (niveau de preuve B) sur 98 patients suivis 2 ans (473) augmentait significativement la DMO chez des transplantés hépatiques, sans démonstration cependant d'un effet antifracturaire, mais sans effets indésirables digestifs. L'étidronate est efficace (474,475), mais dans une étude réalisée chez 32 malades avec CBP pendant 2 ans (476), l'alendronate apparaissait plus efficace que l'étidronate. Une étude randomisée réalisée chez 50 femmes avec cirrhose virale (477) suggérait un effet bénéfique de l'administration d'étidronate *versus* placebo après 1 et 2 ans de traitement. Toutefois, une autre étude randomisée (460), chez 67 patients ne montrait pas d'effet bénéfique *versus* placebo. En résumé, sur les 6 études réalisées sur de faibles effectifs (cf. *Tableau 19*), l'étidronate est efficace uniquement si des corticoïdes lui sont associés ou si l'ostéoporose est sévère.

Il faut cependant souligner que l'alendronate *per os* peut provoquer des ulcérations œsophagiennes, et devrait être évité chez les patients cirrhotiques avec hypertension portale, du fait du risque potentiel de saignement des VO (430). Le risédronate aurait moins

d'effet délétère sur la muqueuse œsophagienne. Dans tous les cas, pour limiter la toxicité digestive, ces bisphosphonates doivent être pris à jeun le matin, 30 minutes avant le petit déjeuner, avec un grand verre d'eau peu minéralisée, sans absorption concomitante de calcium. En cas de pathologie œsophagienne, il est possible d'utiliser un bisphosphonate par voie intraveineuse (IV), comme le pamidronate (Aredia®) (30 mg tous les 3 mois), qui paraît intéressant dans une étude prospective non randomisée sur la prévention des fractures vertébrales après transplantation hépatique (478), ou l'acide zolédronique (Zometa®) (4 mg IV à J7, M1, M3, M6, M9 après la transplantation) étudié dans un essai randomisé, en double aveugle *versus* placebo (niveau de preuve B), qui permettrait de prévenir la perte osseuse pendant l'année qui suit la transplantation (479).

Les nouveaux *ostéoformateurs* (tériparatide ou Forstéo®, ranélate de strontium ou Protelos®) n'ont pas été étudiés dans l'ostéodystrophie hépatique (464).

La calcitonine, le fluor, le calcitriol ne sont pas ou plus utilisés en France dans l'indication d'ostéoporose.

10.7 Comment traiter ?

Généralement, les principes du traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique s'appliquent aussi aux hépatopathies chroniques, et une stratégie de décision est proposée en fonction de l'âge, de l'existence de fractures par fragilité, des résultats de la densitométrie et des facteurs de risque de fractures associés (431).

En cas de fractures vertébrales récentes, il faut traiter par les bisphosphonates (alendronate/riséronate ou pamidronate/zolédronate) pendant au moins 3 ans. S'il existe des effets indésirables à l'utilisation de ces traitements ou un hypogonadisme, on peut proposer un traitement hormonal substitutif en postménopause immédiate, en l'absence de contre-indications et en appréciant la balance bénéfice-risque. En cas de fractures non vertébrales (fractures périphériques, fractures de hanche), il faut préférer l'alendronate ou le risédronate (431).

En l'absence de fractures récentes, la décision thérapeutique repose sur la mesure de la DMO, sur l'âge et sur la prise en compte des facteurs de risque osseux (431) :

- si le T score est inférieur à -2,5 (ostéoporose), les indications sont les mêmes qu'en cas de fractures récentes, à moduler en fonction de l'âge, l'importance de la perte osseuse et le nombre de facteurs de risque associés. En dehors du traitement hormonal substitutif, aucun traitement n'est pris en charge par la Sécurité sociale dans cette indication d'ostéoporose non fracturaire ;
- Si le T score est compris entre -2,5 et -1 (ostéopénie), la mise en place d'un traitement préventif est à discuter. Si la DMO est basse (entre -2 et -2,5) et qu'il existe des facteurs de risque osseux, on proposera un traitement hormonal substitutif.

En cas de traitement par corticoïde de plus de 3 mois, la supplémentation vitaminocalcique est indispensable ; si la DMO est < -1,5 et la femme en période postménopausique, il faut mettre en route un traitement par bisphosphonates (480).

L'efficacité est jugée sur l'absence de nouvelles fractures au bout d'une année de traitement. La surveillance de la DMO se fait tous les 2 ans.

10.8 Quelles sont les indications d'un traitement préventif ?

Selon la conférence de consensus anglaise (430), les facteurs justifiant un traitement préventif de l'ostéoporose au cours d'une hépatopathie chronique pourraient être :

- un traitement par prednisone de 5 mg pendant 3 mois ;
- un hypogonadisme (aménorrhée secondaire > 6 mois) ;
- une ostéopénie radiologique, antécédent familial de fracture avant 60 ans, IMC < 19 kg/m².

10.9 Recommandations de la HAS sur la prévention de l'ostéoporose chez le patient cirrhotique (2007)

La prévalence de l'ostéoporose est quasiment doublée chez les malades cirrhotiques, ceci d'autant plus que la cirrhose est sévère (Child-Pugh B et C) et en cas de cirrhose biliaire primitive (*niveau de preuve 3*) (grade C).

Quelle que soit l'étiologie de la cirrhose, il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie (431) par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA) au niveau du rachis lombaire et du col fémoral, chez les patients cirrhotiques présentant l'un des facteurs à risque osseux suivants :

- une corticothérapie au long cours ($\geq 7,5$ mg/jour pendant plus de 3 mois) ;
- un hypogonadisme prolongé ;
- un indice de masse corporelle inférieur à 19 kg/m^2 ;
- une ménopause avant 45 ans ;
- des antécédents (familiaux ou personnels) de fractures périphériques ou vertébrales.

Cette indication devrait également être considérée dans le cadre d'un bilan de prétransplantation hépatique.

Les principes de traitement de l'ostéoporose postménopausique s'appliquent au patient cirrhotique. Une stratégie de décision est proposée par l'Afssaps (431) en fonction de l'âge, de l'existence de fractures par fragilité, des résultats de l'ostéodensitométrie et des facteurs de risque de fractures associés.

Une deuxième ostéodensitométrie peut se justifier en cas :

- d'arrêt du traitement,
- de mise en route d'une corticothérapie de plus de 3 mois si la première ostéodensitométrie osseuse était normale,
- de posttransplantation (à 6 mois).

Tableau 17. Études transversales évaluant la prévalence d'ostéoporose au cours des hépatopathies chroniques

Études	Étiologie	Effectif n	Cirrhose (%)	Densité osseuse	Ostéoporose (%)	Prévalence fracture (%)	Commentaires Facteurs de risque
Études transversales non contrôlées							
Crippin <i>et al.</i> , 1994 (466)	CBP	203	NP	93 %	NP	NP	
Guañabens <i>et al.</i> , 1994 (459)	CBP	38	NP	NP	45	13	
Olsson <i>et al.</i> , 1994 (458)	HAI CBP	39 32	NP	93,8 % 97,8 %	NP	44 7	
Shiomi <i>et al.</i> , 1994 (481)	CBP Virus C	41 56	NP	77 % > 60 ans 89 % > 60 ans	NP	NP	Valeurs normales < 60 ans
Lindor <i>et al.</i> , 1995 (482)	CBP	88	NP	NP	35	NP	Relation inverse DMO et CP
Sinigaglia <i>et al.</i> , 1997 (483)	HG	31	55	NP	28 cirrhose 47	NP	
Wolfhagen <i>et al.</i> , 1997 (474)	CBP	12	NP	ZL : -0,3 ZF : -0,3	NP	NP	
Angulo <i>et al.</i> , 1998 (455)	CBP	81	23	95 %	8,6	3	Analyse multivariée : âge
Pereira <i>et al.</i> , 1999 (484)	CBP	36	NP	76 %	LT 17 FT 14	NP	BMD fémoral corrélé avec CP
Springer <i>et al.</i> , 2000 (485)	CBP	72	NP	LT : -1,4 FT : -0,2	LT 24 FT 32	NP	
Menon <i>et al.</i> , 2001 (437)	CBP	176	59	LT : 93 % FT : 66 %	20 % (T _{sco} < -2.5) 10 % (Z _{sco} < -2)	10	
Le Gars, 2002 (486)	CBP	40	NP	LT : -1,9 LZ : -0,9	L : 32,5 %	NP	29 femmes ménopausées
Carey <i>et al.</i> , 2003 (444)	VHC OH	68 66	100 100	LT : -1,43 LT : -0,87 P < 0,048)	NP	NP	Cirrhoses sévères ; 17 % fracture à 1 an
Études transversales contrôlées				(versus contrôle)			
Stellon <i>et al.</i> , 1985 (487)	HAI	36	NP	NP	14	3	Radius Z score < -2

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Tableau 17. Études transversales évaluant la prévalence d'ostéoporose au cours des hépatopathies chroniques

Études	Étiologie	Effectif n	Cirrhose (%)	Densité osseuse	Ostéoporose (%)	Prévalence fracture (%)	Commentaires Facteurs de risque
Feitelberg <i>et al.</i> , 1987 (488)	OH	17	NP	NP	23	NP	
Mitchison <i>et al.</i> , 1988 (489)	CBP Témoins	33	NP	CBP = T	0	NP	Fémur Z score < -2
Diamond <i>et al.</i> , 1989 (490)	Divers Témoins	107 113	52	NC : 94,9 % C : 81,6 %	NP	NP	Lombaire
Conte <i>et al.</i> , 1989 (491)	HG/OH Témoins	14 30	NP	HG : 78 % OH : 101 %	NP	NP	
Bonkovsky <i>et al.</i> , 1990 (492)	Divers Témoins	133 300	36	LT : 95 % FT : 94 %	LZ : 26 % FZ : 13 %	NP	Seuil < -2
Diamond <i>et al.</i> , 1990 (441)	Divers Témoins	115 113	NP	NP	LZ : 16 % LZ : 7 %	14 6	Z score < -2 Analyse multivariée : âge, cirrhose, hypogonadisme
Pietschmann <i>et al.</i> , 1990 (493)	Divers Témoins	49 35	100	80	NP	NP	Avant-bras
Resch <i>et al.</i> , 1990 (494)	Stéatose + OH Cirrhose OH Témoins	18 22 23	NP	91,2 % 78 %	NP	NP	Avant-bras
Guañabens <i>et al.</i> , 1990 (495)	CBP	20	NP	NP	35	20	Durée maladie, malabsorption calcique, ménopause
Van Berkum <i>et al.</i> , 1990 (465)	CBP Témoins	55 55	45	92 %	9	NP	DMO < 5 ^e percentile Corrélation DMO et stade histologique
Eastell <i>et al.</i> , 1991 (496)	CBP Témoins	210 139	NP	LZ : -0,66	13	NP	Corrélation (r = -0,36) avec score (âge, bilirubine, TP, albumine, œdèmes) Perte de 2 % par an chez les femmes
Floreani <i>et al.</i> , 1991 (497)	CBP Non Cholestati que	38 11 20	NP	88,2 % 86 %	NP	NP	

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Tableau 17. Études transversales évaluant la prévalence d'ostéoporose au cours des hépatopathies chroniques

Études	Étiologie	Effectif n	Cirrhose (%)	Densité osseuse	Ostéoporose (%)	Prévalence fracture (%)	Commentaires Facteurs de risque
	Témoins						
Hay et al., 1991 (457)	CSP	48	NP	96 % diagnostic	0	0	
	Témoins	185		77,6 % pré-TOH	50	7	
Laitinen et Välimäki, 1993 (498)	OH	10	NP	NP	0	NP	
Chen et al., 1996 (499)	Virus	74	100	90,6 %	20	7	Seuil < -2
	Témoins	16			10		
Tsuneoka et al., 1996 (500)	Virus	60	66	NC : 81-89 %	20	NP	DMO lombaire < 90 %
	Témoins	40		C : 76-81 %	40		
Kalef-Ezra et al., 1996 (501)	HAI	27	NP	102 %	NP	NP	Lombaire
	Cirrhose	17		90,9 %			
	Témoins	180					
Riggio et al., 1997 (502)	Divers	22	100	91,5 %	NP	NP	Corps entier
	Témoins	16					
Monegal et al., 1997 (503)	Divers	58	100	LZ : -1/FZ : -0,3	L26/F9	NP	Score Z < -2 Cirrhose OH, CPC
Gallego-Rojo et al., 1998 (436)	Virus	32	100	LZ : -1,27 ± 1,06	53	NP	DMO CPA > CP B et Ci
	Témoins	24		FZ : -0,48 ± 0,96			
Masaki et al., 1998 (504)	Virus	184	100	NP	NP	NP	Z score lombaire diminué femmes > 60 ans
	Témoins	905					
Bagur et al., 1998 (505)	CBP	23	NP	LZ : -1,3	56	30,4	20 femmes ménopausées
	Témoins	100					
Ormarsdóttir et al., 1999 (506)	Divers	72	NP	LZ : -0,35/FZ : -0,18	30	Vertébral 14,	
	Témoins	122		LZ : +0,26/FZ : +0,1	15	périphérique 10	
Corazza et al., 2000 (507)	Virus	31	100	LT : -1,6/FT : -1,5	LT 21 %/FT 10 %	NP	
	Témoins	37		LT : -0,3/FT : -0,9	LT 8 %/FT 3 %		
Halmos et al., 2000 (508)	CBP	30	NP	LT : -2,2/LZ : -1	NP	NP	
	Témoins	51		LT : -2,3/LZ : -0,8			
Parés et al., 2001 (509)	CBP	61	NP	LT : -1,4/FT : -1,4	19		
	Témoins						

LT : T score lombaire ; LZ : Z score lombaire ; FT : T score fémoral ; FZ : Z score fémoral ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; CSP cholangite sclérosante primitive ; CP : Child-Pugh ; HAI : hépatite auto-immune ; HG : hémochromatose génétique ; OH : cirrhose alcoolique ; NC : non cirrhotique ; C : cirrhotique ; DMO : densité minérale osseuse.

Tableau 18. Études longitudinales évaluant la prévalence de l'ostéoporose au cours des hépatopathies chroniques

Études	Étiologie	Effectif n	Durée suivi (mois)	Variation/an densitométrie (%)	Incidence fracture (%)	Commentaires Facteurs de risque
Herlong <i>et al.</i> , 1982 (510)	CBP	15	12	-6,1	NP	radius
Floreani <i>et al.</i> , 1991 (497)	CBP Pas cholestase	38 11	0,5	-6,2 -NS	NP	
Eastell <i>et al.</i> , 1991 (496)	CBP	105	24	-1,98	NP	<i>Versus</i> – 0,96 pour le groupe- témoin
Guañabens <i>et al.</i> , 1992 (511)	CBP	11	24	-3,3	NP	
Guañabens <i>et al.</i> , 1994 (459)	CBP	19	24	-3,5	5 vertébral	
Lindor <i>et al.</i> , 1995 (482)	CBP	38	28	-0,7	NP	
Masaki <i>et al.</i> , 1998 (504)	Virus	61	10-72	H : -0,4 F : -2,8	NP	H témoins (-0,2 %, NS) F témoins (1,1 %, p < 0,05)
Angulo <i>et al.</i> , 1998 (455)	CSP	42	> 60	-1 ± 2	2 vertébral	
Shiomi <i>et al.</i> , 1999 (512)	CBP	38	30	H : -0,4 F : -2,3	NP	
Shiomi <i>et al.</i> , 1999 (513)	CBP	17	12-42	-3,1	NP	
Leuschner <i>et al.</i> , 1999 (514)	CBP	18	24	-0,5	NP	
Lindor <i>et al.</i> , 2000 (460)	CBP	30	12	-0,9	13 vertébral	
Parés <i>et al.</i> , 2001 (509)	CBP	61	12	-1,2 %	NP	

LT : T score lombaire ; FT : T score fémoral ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; HAI : hépatite auto-immune ; HG : hémochromatose génétique ; NC : non cirrhotique ; C : cirrhotique ; NP : non précisé ; NS : non significatif.

Tableau 19. Études évaluant différents traitements de l'ostéoporose au cours des hépatopathies chroniques									
Études	Traitement	Durée mois	Type d'étude	Population	Effectifs (n)	Efficacité OP (DO %)		Efficacité fracture	Conclusions
						Lombaire	Fémur		
Biphosphonates									
Wolfhagen et al., 1997 (474)	Étidronate+Ca+prednisone	12	Randomisée non contrôlée	CBP III/IV CP A	6 6	+0,4 ± 0,9	Pas d'effet	Pas d'effet	Étidronate prévient baisse DMO, avec stéroïdes
	Ca+prednisone					-3 ± 0,7 ; p < 0,01	Pas d'effet		
	Étidronate+Ca					-0,3 ± 1,2			Étidronate non efficace sans corticoïdes
	Ca					-0,4 ± 1,7 ; NS			
Guañabens et al., 1997 (475)	Étidronate Fluoride (50 mg/j)	24	Randomisée	CBP	13 10	+0,53 (p < 0,02) -1,94 (NS)	NS	0/13 2/10	Étidronate > fluor sur DMO Efficacité identique fracture
Guañabens et al., 1990 (495)	Étidronate+Ca+vitD fluor+vitD+Ca	24	Randomisée	CBP 57 ans 19 % ATCD fracture	16 16	0,53 pas d'effet	Pas d'effet	0/16 2/16	Étidronate > fluor
Lindor et al., 2000 (460)	Étidronate 400 mg + Ca Placebo + Ca	12	Randomisée contrôlée	CBP ; LT score < -2	30 30	+0,5 ± 3,1 -0,7 ± 3,2	+0,8 ± 2,8 +0,6 ± 3,3	4 % 4 %	Étidronate = placebo
Shiomi et al., 2002 (515)	Étidronate Placebo	24	Randomisée contrôlée	Cirrhose virale	23 22	+0,1 (-2,2/+3,4) -3,4 (-8,3/-2,6)			P < 0,008 entre les groupes de traitement ; pas en double aveugle
Guañabens et al., 2003 (476)	Alendronate+Ca+vitD+AUD C Étidronate+Ca+vitD+AUDC	24	Randomisée	CBP 59 ans	13 13	+5,8 ± 1,4 +1,9 ± 1,1 p < 0,05	+3,5 ± 0,9 +0,4 ± 1,3 p < 0,05	2/13 1/13	Alendronate > étidronate Pas effet antifracture ES = 0
Vitamine D									
Matloff et al., 1982 (516)	25 OH vit D2 (20-120µg) + Ca	12	Ouverte	CBP	10	NP	NP	NP	Inefficace
Herlong et al., 1982 (510)	OH vit D (100µg)	12	Ouverte	CBP, 48 ans	15	NP	NP	NP	Inefficace
Eastell et al., 1991 (496)	Ca + vit D 125 mg/sem	24 (6-72)	Cohorte longitudinale	CBP <i>versus</i> témoin	105	2 %/an 1 %/an	NP	NP	Inefficace
Œstrogènes									
Crippin et al.,	Œstrogènes	12	Rétrospectiv	CBP ;	50 16	+1,4 ± 5 g/cm ²	NP	NP	Efficace (p < 0,04), sans

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

Tableau 19. Études évaluant différents traitements de l'ostéoporose au cours des hépatopathies chroniques									
Études	Traitement	Durée mois	Type d'étude	Population	Effectifs (n)	Efficacité OP (DO %)		Efficacité fracture	Conclusions
1994 (466)	Ca		e	ans, postménopause	187	-3,0 ± 5,0 g/cm ²			ES inefficace
Olsson et al., 1999 (469)	Œstrogène+progestérone Contrôles rien (CBP sans OP)	24	Ouverte	CBP	10 10	+6 -2			Amélioration sans ES P < 0,004
Ormarsdóttir et al., 1999 (506)	Œstrogène TD 50µg+progestérone+Ca+vit D Ca+vitD	24	Randomisée contrôlée	CBP, CP A	8 10	+3,1 (-0,3/8,0) +1,0 (-4,2/8,0) p = 0,05	+1,7 (1,2/4,4) -0,6 (-3,6/3,0) p < 0,007	NP	ES = NS mais arrêt de traitement chez 3/8
Calcium									
Epstein et al., 1982 (517)	Calcium 40 mmol Hydroxyapatite Placebo	14	Randomisée contrôlée	CBP	17 15 21	+1,5 +6,1 -5,5 %	NP	NP	Ca prévient mais pas augmentation Hydroxyapatite améliore

OP : ostéoporose ; CBP : cirrhose biliaire primitive ; CP : Child-Pugh ; Ca : calcium ; vitD : vitamine D ; DO : densité osseuse ; LT : T score lombaire ; NP : non précisé ; 25OH vit D : 25 hydroxyvitamine D ; DMO : densité minérale osseuse.

11 Chapitre pédiatrique

Ce chapitre n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique de la littérature, mais regroupe les aspects spécifiques de surveillance et de prise en charge de certaines complications chez le nourrisson et l'enfant.

Les recommandations données pour les patients adultes sont dans leurs principes applicables aux nourrissons et aux enfants. Toutefois, il est nécessaire d'insister sur l'existence de particularités pédiatriques liées à l'âge (en particulier aux besoins spécifiques liés à la croissance) et aux étiologies observées chez l'enfant.

Particularités pédiatriques

L'atrésie des voies biliaires représente la principale étiologie des cirrhoses de l'enfant (518,519). Les autres causes de cirrhose sont très variées, mais il faut noter le fait qu'il existe des étiologies pouvant bénéficier d'un traitement spécifique (maladies métaboliques, auto-immunes, etc.) (520,521). De plus, la transplantation hépatique représente aujourd'hui une possibilité de traitement qu'il est nécessaire impérativement de prendre en compte lors de la prise en charge de toute cirrhose de l'enfant, afin d'identifier précocement les patients qui pourront bénéficier d'une greffe, et si possible la programmer avant l'apparition de signe de décompensation (521-523). Il est également important de s'assurer que le malade est à jour de ses vaccinations et que les vaccinations contre les virus de l'hépatite A et B ont été réalisées.

L'importance du dépistage et de la prise en charge précoce des complications doit être soulignée :

La malnutrition protéino-énergétique est fréquente au cours des cirrhoses de l'enfant, (en particulier en cas de maladie cholestatique), et représente un facteur de mauvais pronostic. Une intervention nutritionnelle est nécessaire d'autant plus précocement que l'enfant est jeune, et qu'une transplantation hépatique est envisagée à court ou moyen terme (524,525) (cf. *Tableau 20*). La voie orale doit toujours être préférée avec, chez le nourrisson, l'utilisation de formule semi-élémentaire (contenant 40 à 60 % de triglycérides à chaînes moyennes (TCM)), et chez l'enfant plus grand une alimentation diversifiée hypercalorique enrichie en TCM. La nécessité d'une restriction hydrosodée peut être un facteur limitant à un apport calorique suffisant. Les indications de la nutrition parentérale sont limitées à l'inefficacité ou à l'intolérance à la nutrition entérale. Dans les maladies cholestatiques, une supplémentation en vitamines liposolubles, administrée par voie parentérale, doit systématiquement être mise en place (cf. *Tableau 20*).

Tableau 20. Apports nutritionnels recommandés chez l'enfant atteint de maladie hépatique chronique, d'après les données transmises par le Pr Frédéric Gottrand

Calories	150 à 200 % des apports recommandés
Glucides	150 à 200 % des apports recommandés
Lipides	200 % des apports recommandés, TCM = 50-70 % apport lipidique
Protéines, acides aminés ramifiés	200 % des apports recommandés (> 3 g/kg/j).
Apports hydriques	En fonction de la rétention hydrosodée, en pratique 180 à 200 ml/kg/j
Vitamine A : forme orale hydrosoluble (micelles mixtes)*	5 000 à 15 000 UI/j, forme injectable hydrosoluble à 50 000 UI/mois
Vitamine D : 25 (OH) vit. D <i>per os</i>	5-7 µg/kg/j (contrôle taux sérique 2 à 3 sem. plus tard), intramusculaire = 5 mg/3 mois
Vitamine E : succinate de D-alpha-tocophérylpolyéthylène glycol 1 000* <i>per os</i>	15 à 25 UI kg/j ou alpha-tocophérol intramusculaire à 10 mg/kg 15 j (en restant < 200 mg)
Vitamine K3 : hydrosoluble* <i>per os</i>	2,5 à 5 mg/j
Vitamine K1 : micelles mixtes <i>per os</i>	Intramusculaire à 10 mg/15 j
Hydrosolubles	Besoins recommandés pour l'âge
Minéraux	Carence en fer fréquente
Oligo-éléments	Carence en zinc possible

* Non disponible en France.

- **Le carcinome hépatocellulaire** : cette complication est plus fréquente dans certaines pathologies : hépatite chronique à virus B, hypoplasie ductulaire syndromatique, cholestases fibrogènes familiales, etc. (526,527).
- **Les complications cardiopulmonaires de l'hypertension portale** (528) doivent être systématiquement recherchées d'autant qu'un tel diagnostic conduit habituellement à envisager rapidement une transplantation hépatique.
- Certaines situations exposent à des complications propres, et nécessitent une surveillance spécifique. Ainsi, chez le patient qui présente **une atrésie des voies biliaires**, il est nécessaire d'être attentif à la survenue de cholangites bactériennes (cavitations biliaires) ou à la survenue d'une nécrose ischémique du foie (hypovolémie par ponction d'ascite récidivante ou hémorragies digestive).
- Concernant la prise en charge **des hémorragies digestives** liées à l'hypertension portale, il n'a pas été identifié d'étude évaluant chez l'enfant les différentes modalités possibles (sclérothérapie/ligatures, traitements médicamenteux). Les modalités de prise en charge sont pour partie dépendantes de l'expérience des opérateurs et des possibilités techniques du centre.
- Il est rappelé que l'existence d'une hypertension portale contre-indique l'utilisation d'acide salicylique et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'acide ursodésoxycholique est utilisé dans les hépatopathies cholestatiques hépatocytaires ou biliaires.

Les cirrhoses du nourrisson et de l'enfant sont des affections rares, pour lesquelles il n'a pas été identifié d'études pédiatriques d'un niveau de preuve suffisant permettant de donner des conseils de prise en charge spécifique.

Il est conseillé de faire assurer le suivi de ces patients dans des services spécialisés de pédiatrie, leur permettant de bénéficier de l'avis d'un pédiatre formé à la prise en charge de ces pathologies, et mettant en œuvre les recommandations de la spécialité (519,520,523).

11.1 Recommandations HAS 2007 sur les particularités de la cirrhose en pédiatrie

Les cirrhoses du nourrisson et de l'enfant sont des affections rares. Les recommandations données pour les patients adultes sont, dans leurs principes, applicables aux nourrissons et aux enfants. Les causes de cirrhose sont particulières et variées, mais il existe des traitements spécifiques pour certaines étiologies.

Les particularités pédiatriques concernent notamment :

- la malnutrition protéino-énergétique,
- le risque de carcinome hépatocellulaire,
- les complications de l'hypertension portale (dont les complications cardio-pulmonaires).

Des complications (cholangites bactériennes, nécrose ischémique du foie) peuvent survenir spécifiquement dans certaines pathologies comme l'atrésie des voies biliaires.

Il est recommandé de pratiquer les vaccinations recommandées chez l'enfant, et de surveiller la réponse immunitaire induite.

Il est recommandé d'assurer la prise en charge de ces patients dans des services spécialisés en hépatologie pédiatrique, où l'expérience des opérateurs et les possibilités techniques sont adaptées à la particularité des étiologies et à la spécificité de l'évolution de ces pathologies.

Annexe 1. Gradation des recommandations

Gradation des recommandations d'après l'Anaes, 2000 (529).

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">• 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 <ul style="list-style-type: none">• Essais comparatifs randomisés de faible puissance• Études comparatives non randomisées bien menées• Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">• Études cas-témoins	
Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">• Études comparatives comportant des biais importants• Études rétrospectives• Séries de cas	C Faible niveau de preuve

Annexe 2. Bilan étiologique de la cirrhose

D'après les recommandations de la HAS de 2007 sur les « critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée » (1).

Du fait de l'association fréquente de plusieurs causes de cirrhose et de comorbidités, le bilan doit reprendre les circonstances diagnostiques initiales, et être complété afin de comprendre :

Bilan étiologique de la cirrhose (accord professionnel).	
Interrogatoire et examen clinique	<ul style="list-style-type: none">▸ la consommation d'alcool, de médicaments ou de substances potentiellement hépatotoxiques▸ le calcul de l'indice de masse corporelle▸ la mesure du tour de taille (syndrome métabolique)
Bilan viral	<ul style="list-style-type: none">▸ la sérologie virale B (antigène et anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc et si l'antigène HBs est positif recherche de l'ADN viral)▸ la sérologie virale C (anticorps anti-VHC avec recherche de l'ARN viral en cas de présence d'anticorps)▸ la sérologie VIH si la sérologie virale B ou C est positive, ou en cas de facteur de risque de contamination▸ la sérologie VHD si le patient est porteur chronique de l'antigène HBs
Recherche des facteurs de risque métabolique	Anomalies lipidiques et/ou glycémique
Recherche de surcharge en fer	<ul style="list-style-type: none">▸ Dosage de la ferritine▸ Calcul du coefficient de saturation de la transferrine à distance d'un sevrage éventuel d'alcool

Si ce bilan étiologique est négatif, une consultation spécialisée (centre de référence) est recommandée, afin de rechercher des causes plus rares (par exemple hépatopathies auto-immunes, maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine, syndrome de Budd-Chiari).

Dans ce cadre, la réalisation d'une PBH contribue également au bilan étiologique, et son résultat peut influencer la conduite thérapeutique (identification et traitement de la cause principale de la cirrhose, lutte contre les comorbidités).

Annexe 3. Bilan initial d'un patient atteint de cirrhose non compliquée

D'après les recommandations de la HAS de 2007 sur les « critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée » (1).

Bilan initial d'un patient atteint de cirrhose non compliquée (accord professionnel).	
Examens biologiques	<ul style="list-style-type: none">▶ Bilirubine totale et activité des ASAT, ALAT, γGT et phosphatase alcaline▶ TP, albumine▶ NFS-plaquettes▶ alpha-fœtoprotéine
Examens morphologiques	<ul style="list-style-type: none">▶ Échographie abdominale couplée au Doppler effectuée par un opérateur expérimenté▶ Endoscopie œsogastroduodénale

ASAT : aspartate-aminotransférase ; ALAT : alanine-aminotransférase ; γ GT : gamma glutamyl transférase ; TP : taux de prothrombine ; NFS : numération formule sanguine.

Annexe 4. Exemple de compte-rendu de bilan échographique hépatique.

Adapté d'après les recommandations de la HAS de 2007 sur les « critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée » (1).

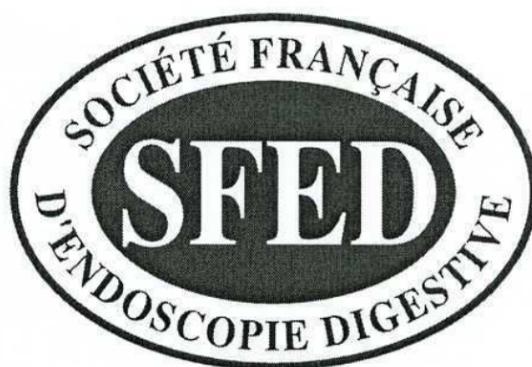
Éléments à rechercher systématiquement lors du bilan échographique de surveillance d'une cirrhose (accord professionnel)			
Foie			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contours bosselés ▪ Échostructure 	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	
	<input type="checkbox"/> Homogène	<input type="checkbox"/> Hétérogène	<input type="checkbox"/> Macro-nodulaire
Existence d'une lésion focale	<input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Oui
	Description : _____		
Prise de contraste si injection de produit de contraste échographique	<input type="checkbox"/> Artériel		<input type="checkbox"/> Lavage portal
	<input type="checkbox"/> Lavage tardif		
Flux			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tronc porte 	<input type="checkbox"/> Hépatopète	<input type="checkbox"/> Hépatofuge	<input type="checkbox"/> Flux stagnant ou inversé
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Branches portales droites 	<input type="checkbox"/> Hépatopète	<input type="checkbox"/> Hépatofuge	<input type="checkbox"/> Flux stagnant ou inversé
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Branches portales gauches 	<input type="checkbox"/> Hépatopète	<input type="checkbox"/> Hépatofuge	<input type="checkbox"/> Flux stagnant ou inversé
Vitesse maximale dans le tronc porte (incidence du tir Doppler inférieur à 55 - 60°)	_____	cm/sec	
Rate : mesure du grand axe	_____	cm	
Existence de voies de dérivation porto-systémiques	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Veine para-ombilicale
Ascite	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	

Annexe 5. Exemple de compte-rendu d'endoscopie œsogastroduodénale

D'après les recommandations de la Société française d'endoscopie digestive, 2004 (530)
© 2004 SFED

Janvier 2004

RECOMMANDATIONS DE LA



LE COMPTE RENDU D'ENDOSCOPIE

Jean-Christophe LETARD,
Michel DELVAUX, Gérard GAY,
Jean-Pierre ARPURT, Christian BOUSTIERE,
Jean BOYER, Jean-Marc CANARD,
Pierre-Adrien DALBIES, Jean ESCOURROU,
Michel GREFF, Jean LAPUELLE,
René LAUGIER, Bernard MARCHETTI,
Bertrand NAPOLEON, Thierry PONCHON,
Laurent PALAZZO, Denis SAUTEREAU,
Bruno VEDRENNE.

Le compte rendu d'endoscopie doit être lisible, en français, et ne doit pas excéder une page pour des raisons d'archivage. Il est composé de deux volets : l'un *administratif* concernant le patient, le ou les médecins, aides endoscopistes intervenant, et la structure ; l'autre *médical* concernant l'indication, la technique, l'anesthésie, le matériel, le temps opératoire avec une description précise conduisant à des hypothèses diagnostiques ou thérapeutiques.

I. PARTIE ADMINISTRATIVE

Elle comporte :

- les références de la structure où se déroule l'endoscopie (adresse, téléphone) ;
- l'identité du patient : nom, prénom, date de naissance, sexe (adresse, téléphone) ;
- n° de sécurité sociale, caisse d'affiliation, mutuelle ;
- le type d'examen : gastroscopie, coloscopie... ;
- la date de l'endoscopie et l'heure dans un contexte de grande urgence ;
- le nom du ou des médecins à qui adresser le compte rendu, et leur qualification (adresse, téléphone) ;
- le nom du ou des endoscopistes effectuant l'acte opératoire, et leur qualification ;
- le nom de l'aide endoscopiste qui a réalisé la désinfection de l'endoscope utilisé ;
- le nom de l'aide endoscopiste assistant l'endoscopiste ;
- le nom du ou des anesthésistes, et leur qualification si une anesthésie est réalisée ;
- la participation éventuelle d'un autre intervenant, médecin ou technicien quand, pour des raisons particulières, cela a eu lieu d'être ;
- les initiales de la secrétaire ayant assuré la frappe du compte rendu en fonction du nombre de secrétaires.

Il est utile d'insérer dans le compte rendu, que le patient a reçu des informations compréhensibles, hiérarchisées, validées, montrant les risques, bénéfices et alternatives.

Il est utile de noter le risque qu'a le patient d'être contaminé par un agent transmissible non conventionnel :

- patient sans caractéristique particulière ;
- patient à risque individuel d'ESST classique (ATCD de traitement par hormone de croissance extractive, d'ESST familiale, d'intervention neurochirurgicale à l'étranger ou en France avant 1995) ;
- patient suspect ou atteint.

II. PARTIE MÉDICALE

Elle comporte :

- l'indication de l'endoscopie ;
- la préparation du patient en précisant sa nature et tolérance pour la coloscopie ;
- le type d'examen ;

- le ou les appareils utilisés avec leur référence ainsi que la procédure de nettoyage, désinfection du matériel endoscopique ; les numéros des lots pour les dispositifs médicaux à usage unique ou la méthode de stérilisation pour les dispositifs réutilisables ;
- les données sur l'anesthésie : score ASA, drogues utilisées (benzodiazépine, morphiniques, anesthésique de type propofol), la nécessité d'une intubation ;
- sa durée, les difficultés rencontrées, la qualité de la préparation ;
- l'indication des segments digestifs explorés ;
- une analyse descriptive des lésions observées, rédigée avec la terminologie standard adaptée ⁽¹⁾. La taille des lésions observées sera précisée en mm ou cm ;
- une description des gestes complémentaires qui sont réalisés à titre diagnostique (biopsies, colorations) ou thérapeutique (polypectomie, sphinctérotomie...) en indiquant le nombre, le siège exact et le numéro de pot de recueil du matériel obtenu ;
- les échecs techniques doivent être mentionnés et leurs causes si elles sont identifiées ;
- les complications, leurs causes, les traitements mis en œuvre seront explicités ;
- le codage est souhaitable dès la rédaction du compte rendu. Il se base sur la classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes dont la version 10 est actuellement utilisée en France, et qui permet de coder le PMSI ;
- la conclusion rappellera les données à prendre en compte sans ajouter à cette étape de nouvelles descriptions de lésions ;
- il est recommandé de fournir une ou plusieurs images prouvant la réalité de l'investigation et illustrant la pathologie identifiée en utilisant un modèle de ce type.

FOGD :

Photo 1 : partie haute de l'œsophage à 20 cm des arcades dentaires avec vision en enfilade de l'œsophage.

Photo 2 : partie basse de l'œsophage 2 cm au-dessus de la ligne Z.

Photo 3 : cardia en rétrovision avec analyse de la calotte tubérositaire.

Photo 4 : partie haute du fundus après insufflation de l'estomac.

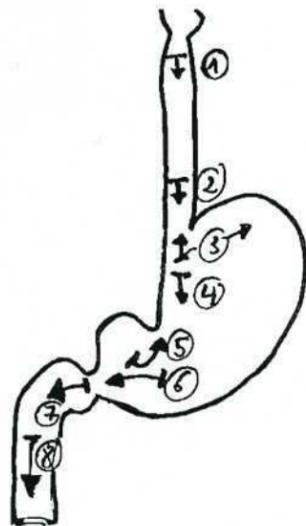
Photo 5 : angle de la petite courbure en rétrovision.

Photo 6 : antrum gastrique avec pylore centré.

Photo 7 : bulbe duodénal vue centrée (D1).

Photo 8 : deuxième duodénum en enfilade (D2).

(1) La Société Européenne d'Endoscopie Digestive (ESGE) et l'Organisation Mondiale d'Endoscopie Digestive (OMED) recommandent d'utiliser la "Minimal Standard Terminology for Digestive Endoscopy" dont la traduction française est disponible sur le site de l'OMED (www.omed.org)



Coloscopie :

Photo 1 : partie basse du rectum, 2 cm au-dessus de la ligne pectinée.

Photo 2 : partie moyenne du sigmoïde.

Photo 3 : côlon descendant en dessous de l'angle gauche (empreinte splénique).

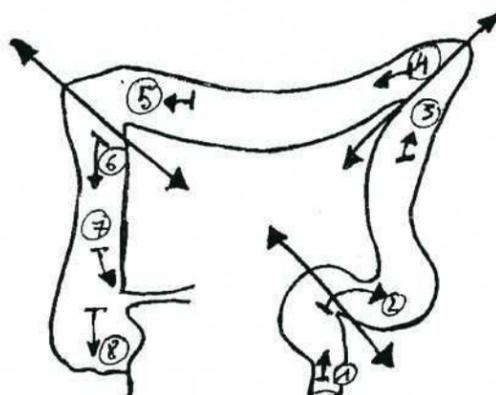
Photo 4 : côlon transverse au-dessus de l'angle gauche.

Photo 5 : côlon transverse avant l'angle droit (empreinte hépatique).

Photo 6 : côlon ascendant après l'angle droit.

Photo 7 : valvule iléocœcale.

Photo 8 : cæcum avec orifice appendiculaire.



Ref. 26.50.370 - 01/04 * Innover pour mieux soigner

Annexe 6. Recommandations nationales et internationales citées

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 pluridisciplinaire	Relecture Validation externe
SNFGE, AFEF, 2003 (44) France	Complications de l'hypertension portale Conférence de Consensus	oui, groupe bibliographique et textes d'experts	Non	oui	non
De Franchis, 2005 (43) experts internationaux	<i>Baveno IV – Methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension</i> Conférence de Consensus	oui	<i>Oxford System (a)</i>	oui	NP
AASLD Bruix et Sherman, 2005 (99) États-Unis	<i>Management of hepatocellular carcinoma</i> <i>Manual for assessing health practices and designing practice guidelines (c)</i>	oui	<i>Evidence grade (b)</i>	oui	NP
SNFGE, FFCD, FNCLCC, GERCOR, 2006 (100,531) France	Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) Thésaurus de bonnes pratiques cliniques en oncologie digestive	oui	Oui	oui	oui
AGA, 2003 (429) États-Unis	<i>Osteoporosis in hepatic disorders</i> <i>Technical review</i>	NP	<i>Oxford System (a)</i>	NP	NP
Collier et al., 2002 (430) Royaume-Uni	<i>Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease</i>	oui	Oui (c)	NP	NP
AFSSAPS, 2006 (431) France	Traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique	oui	Non	oui	NP
Department of Health, 2006 (216) Royaume Uni	<i>Immunisation against infectious disease</i>	NP	NP	NP	NP

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

CDC, 2006 (218) États-Unis	<i>Prévention of hepatitis A through active or passive immunization</i>	oui	non	NP	NP
	<i>Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)</i>				
ACEF, 2004 (10) Canada	Prise en charge des hépatites virales	oui	oui (d)	NP	NP
	Conférence de consensus				
AFEF, SNFGE, 2002, (6) France	Traitement de l'hépatite C	oui	oui, Anaes	oui	NP
	Conférence de consensus				

NP : non précisé ; SNFGE : Société nationale française de gastroentérologie ; AFEF : Association française pour l'étude du foie ; AASLD : *American Association for the Study of Liver Diseases* ; FFCD : Fédération francophone de cancérologie digestive ; FNCLCC : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer ; AGA : *American Gastroenterological Association* ; Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ; CDC : *Centers for Disease Control and Prevention* ; ACEF : Association canadienne pour l'étude du foie.

(a) 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

(b) 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 experiments

grade III Opinion of respected authorities, descriptive epidemiology

(c) Grade A : based on meta-analysis or at least one randomised controlled trial ;

Grade B : based on at least one well designed but not necessarily controlled study including case control and comparative studies

Grade C : based on expert reports or opinions

(d) selon l' *Infectious Diseases Society of America*, 2001 (532)

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. Erlinger S, Benhamou JP. Cirrhose : aspects cliniques. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J, ed. *Hépatologie clinique*. Deuxième édition, dirigée par Jean-Pierre Benhamou. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002. p. 629-41.
4. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Alcool. Effets sur la santé. Paris: INSERM Expertise collective; 2001.
5. Haute autorité de santé. Prise en charge de l'hépatite chronique C. Guide médecin. Guides Affections de Longue Durée (ALD 6). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
6. Association française pour l'étude du foie, Société nationale française de gastroentérologie, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société nationale française de médecine interne, Fédération nationale des pôles de références et réseaux hépatites. Traitement de l'hépatite C. Conférence de consensus, Maison de la Chimie - Paris, 27 et 28 février 2002.
7. National Institutes of Health. National Institutes of Health consensus development conference statement: management of hepatitis C: 2002 - June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S3-20.
8. Haute autorité de santé. Prise en charge de l'hépatite chronique B. Guide médecin. Guides Affections de Longue Durée (ALD 6). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL international consensus conference on hepatitis B. Geneva, Switzerland 13-14 september 2002. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003;38:533-40.
10. Association canadienne pour l'étude du foie, Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada, Réseau canadien de l'hépatite virale, British Columbia Centre for Disease Control, Canadian Association of Hepatology Nurses, Santé Canada. Prise en charge des hépatites virales : conférence canadienne de consensus 2003/2004. Toronto: Agence de santé publique du Canada; 2004.
11. American Association for the Study of Liver Diseases, Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004;39(3):1-5.
12. Agence de santé publique du Canada. Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement. Prise en charge et traitement d'infections spécifiques. Infections au virus de l'hépatite B 2006. <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/05sti2006d_f.pdf> [consulté le 28-6-2007].
13. Pol S. Traitements des hépatites virales delta. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29(4):384-7.
14. Hsieh TH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. *J Formos Med Assoc* 2006;105(11):869-81.
15. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123(5):1702-4.
16. Haute autorité de santé. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (Hémochromatose de type 1). Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2005.
17. American Association for the Study of Liver Diseases, Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36(2):479-97.
18. American Association for the Study of Liver Diseases, Roberts EA, Schilsky ML. A practice

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

- guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37(6):1475-92.
19. Stoller JK, Aboussouan LS. α 1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365(9478):2225-36.
20. Valla DC. Syndrome de Budd-Chiari 2002. <<http://www.orpha.net/>> [consulté le 5-1-2007].
21. Xu PQ, Dang XW. Diagnosis and management of severe Budd-Chiari syndrome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003;2(4):525-8.
22. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, *et al.* A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003;38(3):257-65.
23. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guéchet J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005;54(7):1003-8.
24. Naveau S. Hépatopathies alcooliques. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30(4):550-3.
25. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, *et al.* Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35(3):635-8.
26. Giraud V, Naveau S, Balian A, Belda E, Capron F, Lemaigre G, *et al.* Facteurs prédictifs d'évolution vers la cirrhose à un stade précoce de la maladie alcoolique du foie. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22(12):997-1002.
27. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Hépatite C : transmission nosocomiale, état de santé et devenir des personnes atteintes. Paris: INSERM Expertise collective; 2003.
28. Benhamou Y, Bochet M, di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, *et al.* Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999;30(4):1054-8.
29. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349(9055):825-32.
30. Feld JJ, Liang TJ. Hepatitis C -- identifying patients with progressive liver injury. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S194-206.
31. Balian A. La cirrhose et ses complications. Rueil-Malmaison: Doin; 2005.
32. Ribes J, Cléries R, Rubió A, Hernández JM, Mazzara R, Madoz P, *et al.* Cofactors associated with liver disease mortality in an HBsAg-positive Mediterranean cohort: 20 years of follow-up. *Int J Cancer* 2006;119(3):687-94.
33. Su CW, Huang YH, Huo TI, Shih HH, Sheen IJ, Chen SW, *et al.* Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology* 2006;130(6):1625-35.
34. Di Martino V, Thevenot T, Colin JF, Boyer N, Martinot M, Degos F, *et al.* Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123(6):1812-22.
35. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
36. The European Group for the Study of Insulin Resistance. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28(5):364-76.
37. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7):539-53.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

38. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999.
39. Mathurin P. Cirrhose. De nouveaux concepts et de grands progrès thérapeutiques. *Rev Prat* 2005;55(14):1525-63.
40. Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43(6):1177-86.
41. Ratziu V, Poynard T. NASH: a hidden and silent fibroser finally revealed? [editorial]. *J Hepatol* 2005;42(1):12-4.
42. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42(1):132-8.
43. 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.
44. Société nationale française de gastroentérologie, Association française pour l'étude du foie. Complications de l'hypertension portale chez l'adulte. Conférence de consensus. Paris, 4 et 5 décembre 2003. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(Spec No 2):5-334.
45. D'Amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators. In: Groszman R, Bosch J, ed. Portal hypertension in the 21st century. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2004. p. 147-54.
46. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, de Santis A, Merkel C, *et al.* Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;38(3):266-72.
47. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, *et al.* A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;127(2):476-84.
48. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gatta A, *et al.* Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000;95(2):503-8.
49. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, Nakayama S, Sakata H, Kitano S, *et al.* Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1981;27(4):213-8.
50. Calès P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, *et al.* Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990;31(11):1298-302.
51. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, *et al.* Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2254-61.
52. Calès P, Oberti F, Payen JL, Naveau S, Guyader D, Blanc P, *et al.* Lack of effect of propranolol in the prevention of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(7):741-5.
53. Thabut D, Trabut JB, Massard J, Rudler M, Muntenau M, Messous D, *et al.* Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study. *Liver Int* 2006;26:271-8.
54. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, *et al.* Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45(2):230-5.
55. Schepis F, Cammà C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, *et al.* Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;33(2):333-8.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

56. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, *et al.* Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003;52(8):1200-5.
57. Eisen GM, Eliakim R, Zaman A, Schwartz J, Faigel D, Rondonotti E, *et al.* The accuracy of PillCam ESO capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy for the diagnosis of esophageal varices: a prospective three-center pilot study. *Endoscopy* 2006;38(1):31-5.
58. Lapalus MG, Dumortier J, Fumex F, Roman S, Lot M, Prost B, *et al.* Esophageal capsule endoscopy versus esophagogastroduodenoscopy for evaluating portal hypertension: a prospective comparative study of performance and tolerance. *Endoscopy* 2006;38(1):36-41.
59. Ramirez FC, Hakim S, Tharalson EM, Shaukat MS, Akins R. Feasibility and safety of string wireless capsule endoscopy in the diagnosis of esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2005;100(5):1065-71.
60. Arguedas MR, Heudebert GR, Eloubeidi MA, Abrams GA, Fallon MB. Cost-effectiveness of screening, surveillance, and primary prophylaxis strategies for esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 2002;97(9):2441-52.
61. Rubenstein JH, Inadomi JM. Empiric β -blockers for the prophylaxis of variceal hemorrhage: cost effective or clinically applicable? *Hepatology* 2003;37(2):249-52.
62. Strauss E, de Fátima Gomes S, Ribeiro M, Albano A, Honain NZ, Maffei RA, Caly WR. Long-term follow up of a randomized, controlled trial on prophylactic sclerotherapy of small oesophageal varices in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(3):225-30.
63. Angelico M, Carli L, Piat C, Gentile S, Capocaccia L. Effects of isosorbide-5-mononitrate compared with propranolol on first bleeding and long-term survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113(5):1632-9.
64. Borroni G, Salerno F, Cazzaniga M, Bissoli F, Lorenzano E, Maggi A, *et al.* Nadolol is superior to isosorbide mononitrate for the prevention of the first variceal bleeding in cirrhotic patients with ascites. *J Hepatol* 2002;37(3):315-21.
65. Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, Jalan R, Hislop WS, Mills PR, *et al.* Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology* 2002;123(3):735-44.
66. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(3):506-12.
67. Wang HM, Lo GH, Chen WC, Tsai WL, Chan HH, Cheng LC, *et al.* Comparison of endoscopic variceal ligation and nadolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of first variceal bleeding in cirrhotic patients. *J Chin Med Assoc* 2006;69(10):453-60.
68. Teran JC, Imperiale TF, Mullen KD, Tavill AS, McCullough AJ. Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 1997;112(2):473-82.
69. Imperiale TF, Chalasani N. A meta-analysis of endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2001;33(4):802-7.
70. Triantos C, Vlachogiannakos J, Armonis A, Saveriadis A, Kougioumtzian A, Leandro G, *et al.* Primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotics unable to take beta-blockers: a randomized trial of ligation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(12):1435-43.
71. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KLC, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(4):347-61.
72. Jutabha R, Jensen DM, Martin P, Savides T, Han SH, Gornbein J. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 2005;128(4):870-81.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

73. Schepke M, Kleber G, Nürnberg D, Willert J, Koch L, Veltzke-Schlieker W, *et al.* Ligation versus propranolol for the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004;40(1):65-72.
74. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Lin CP, Lo CC, Hsu PI, *et al.* Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 2004;59(3):333-8.
75. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med* 1999;340(13):988-93.
76. De BK, Ghoshal UC, Das T, Santra A, Biswas PK. Endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleed: preliminary report of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(3):220-4.
77. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Jagannath S, Arepally A. A randomized controlled trial of β -blockers versus endoscopic band ligation for primary prophylaxis: a large sample size is required to show a difference in bleeding rates. *Dig Dis Sci* 2005;50(2):407-10.
78. Lay CS, Tsai YT, Lee FY, Lai YL, Yu CJ, Chen CB, *et al.* Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(2):413-9.
79. Psilopoulos D, Galanis P, Goulas S, Papanikolaou IS, Elefsiniotis I, Liatsos C, *et al.* Endoscopic variceal ligation vs. propranolol for prevention of first variceal bleeding: a randomized controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(10):1111-7.
80. Triantos CK, Burroughs AK. Prevention of the development of varices and first portal hypertensive bleeding episode. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(1):31-42.
81. Gluud LL, Klingenberg SLF, Nikolova D, Gluud C. Endoscopic therapy or beta-blockers for primary prevention of bleeding oesophageal varices (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 1.
82. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol *versus* endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100(4):797-804.
83. Siringo S, Burroughs AK, Bolondi L, Muia A, di Febo G, Miglioli M, *et al.* Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatol* 1995;22(6):633-41.
84. Rabinovitz M, Yoo YK, Schade RR, Dindzans VJ, van Thiel DH, Gavaler JS. Prevalence of endoscopic findings in 510 consecutive individuals with cirrhosis evaluated prospectively. *Dig Dis Sci* 1990;35(6):705-10.
85. 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.
86. 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.
87. Chen JJ, Changchien CS, Tai DI, Chiou SS, Lee CM, Kuo CH. Role of *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer. A serological study. *Dig Dis Sci* 1994;39(7):1565-8.
88. Wu CS, Lin CY, Liaw YF. *Helicobacter pylori* in cirrhotic patients with peptic ulcer disease: a prospective, case controlled study. *Gastrointest Endosc* 1995;42(5):424-7.
89. Tsai CJ. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1998;43(6):1219-25.
90. Calvet X, Navarro M, Gil M, Mas P, Rivero E, Sanfeliu I, *et al.* Seroprevalence and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26(6):1249-54.
91. Zullo A, Hassan C, Morini S. *Helicobacter pylori* infection in patients with liver cirrhosis: facts and fictions. *Dig Liver Dis* 2003;35(3):197-205.

[Thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp](http://thesaurus-cancerologie/publication5/sommaire-thesaurus.asp) [consulté le 26-7-2007].

92. Calvet X, Navarro M, Gil M, Lafont A, Sanfeliu I, Brullet E, *et al.* Epidemiology of peptic ulcer disease in cirrhotic patients: role of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998;93(12):2501-7.
93. Kamalaporn P, Sobhonslidsuk A, Jatchavala J, Atisook K, Rattanasiri S, Pramoolsinsap C. Factors predisposing to peptic ulcer disease in asymptomatic cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(12):1459-65.
94. Quero JC, Hartmann IJC, de Rooij F, Wilson JHP, Schalm SW. Hyperammonaemia and *Helicobacter pylori* [letter]. *Lancet* 1995;346(8976):713-4.
95. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, Hassan C, Winn S, Attili AF. *Helicobacter pylori* infection, plasma ammonia levels, and psychometric testing in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2214-8.
96. Zullo A, Rinaldi V, Meddi P, Winn S, Moscatelli R, Attili AF. *Helicobacter pylori* eradication with dual and low-dose triple therapy in patients with liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(9):831-5.
97. Henry D, Dobson A, Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993;105(4):1078-88.
98. 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.
99. American Association for the Study of Liver Diseases, Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208-36.
100. Société nationale française de gastroentérologie, Fédération francophone de cancérologie digestive, Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Thésaurus de cancérologie digestive 2006. <<http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0G->
101. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S72-8.
102. Bernard PH, Attia A, de Lédighen V. Les facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire développé sur cirrhose virale C. *Hépatogastro* 2000;7(1):17-23.
103. Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2001;28(5):441-9.
104. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2(8256):1129-33.
105. Koike Y, Suzuki Y, Nagata A, Furuta S, Nagata T. Studies on DNA content of hepatocytes in cirrhosis and hepatoma by means of microspectrophotometry and radioautography. *Histochemistry* 1982;73(4):549-62.
106. Sakuma K, Saitoh N, Kasai M, Jitsukawa H, Yoshino I, Yamaguchi M, *et al.* Relative risks of death due to liver disease among Japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: a prospective study. *Hepatology* 1988;8(6):1642-6.
107. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, *et al.* A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994;106(4):1000-5.
108. McMahon BJ, Lanier AP, Wainwright RB, Kilkenny SJ. Hepatocellular carcinoma in Alaska Eskimos: epidemiology, clinical features, and early detection. *Prog Liver Dis* 1990;9:643-55.
109. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22(2):432-8.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

110. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, *et al.* Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32(3):294-8.
111. Manno M, Cammà C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, *et al.* Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004;127(3):756-63.
112. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, *et al.* Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35(6):1522-7.
113. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *Hepatology* 1997;26(5):1338-42.
114. Fattovich G, Giustina G, Sanchez-Tapias J, Quero C, Mas A, Olivotto PG, *et al.* Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. *Am J Gastroenterol* 1998;93(6):896-900.
115. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, *et al.* Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112(2):463-72.
116. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hürter D, *et al.* Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28(6):1687-95.
117. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, *et al.* Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334(22):1422-7.
118. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, *et al.* Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000;47(1):131-6.
119. Sun CA, Wu DM, Lin CC, Lu SN, You SL, Wang LY, *et al.* Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003;157(8):674-82.
120. Bosch FX, Ribes J, Cléries R, Díaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9(2):191-211.
121. Danta M, Barnes E, Dusheiko G. The surveillance and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(5):491-6.
122. Schöniger-Hekele M, Müller C, Kutilek M, Oesterreicher C, Ferenci P, Gangl A. Hepatocellular carcinoma in Austria: aetiological and clinical characteristics at presentation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(8):941-8.
123. Kaczynski J, Hansson G, Hermodsson S, Olsson R, Wallerstedt S. Minor role of hepatitis B and C virus infection in the etiology of hepatocellular carcinoma in a low-endemic area. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(8):809-13.
124. El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med* 2000;160(21):3227-30.
125. Yamauchi M, Nakahara M, Maezawa Y, Satoh S, Nishikawa F, Ohata M, *et al.* Prevalence of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis and prior exposure to hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88(1):39-43.
126. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75(3):347-54.
127. Adami HO, Chow WH, Nyrén O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, *et al.* Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(20):1472-7.
128. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, *et al.* Risk factors for hepatocellular

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36(5):1206-13.

129. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, *et al.* Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123(1):134-40.

130. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, *et al.* Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002;37(1):154-60.

131. Tagger A, Donato F, Ribero ML, Chiesa R, Portera G, Gelatti U, *et al.* Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. *Int J Cancer* 1999;81(5):695-9.

132. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, *et al.* Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 1998;28(6):930-8.

133. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313(20):1256-62.

134. Jones DEJ, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OFW. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997;26(5):1138-42.

135. Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, Shoda J, Tanaka N, Osuga T, *et al.* The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1996;91(6):1195-203.

136. Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34(4):593-602.

137. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aourousseau MH, Mal F, Meicler C, *et al.* Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20(1):65-71.

138. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996;78(5):977-85.

139. Izuno K, Fujiyama S, Yamasaki K, Sato M, Sato T. Early detection of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis by combined assay of des- γ -carboxy prothrombin and α -fetoprotein: a prospective study. *Hepatogastroenterology* 1995;42(4):387-93.

140. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39(6):1076-84.

141. Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, Ghanem KG, Herlong HF, Torbenson MS, *et al.* Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S84-92.

142. Trevisani F, d'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, *et al.* Serum α -fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34(4):570-5.

143. The National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory guidelines for screening, diagnosis and monitoring of hepatic injury. Hepatocellular carcinoma 2000.
<http://www.nacb.org/Impg/Hepatic_LMPG_PDF.stm>
[consulté le 22-11-2005].

144. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;27(1):273-8.

145. Fan ZH, Chen MH, Dai Y, Wang YB, Yan K, Wu W, *et al.* Evaluation of primary malignancies of the liver using contrast-enhanced sonography: correlation with pathology. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(6):1512-9.

146. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, *et al.* Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

- hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(1):27-34.
147. Miller WJ, Baron RL, Dodd GD, Federle MP. Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. *Radiology* 1994;193(3):645-50.
148. Baron RL, Peterson MS. From the RSNA refresher courses. Screening the cirrhotic liver for hepatocellular carcinoma with CT and MR imaging: opportunities and pitfalls. *Radiographics* 2001;21 Spec No:S117-32.
149. Taouli B, Krinsky GA. Diagnostic imaging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis before liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(11 Suppl 2):S1-7.
150. Brancatelli G, Baron RL, Peterson MS, Marsh W. Helical CT screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: frequency and causes of false-positive interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(4):1007-14.
151. Holland AE, Hecht EM, Hahn WY, Kim DC, Babb JS, Lee VS, *et al.* Importance of small (≤ 20 -mm) enhancing lesions seen only during the hepatic arterial phase at MR imaging of the cirrhotic liver: evaluation and comparison with whole explanted liver. *Radiology* 2005;237(3):938-44.
152. Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, Palaia R, Parisi V, Curley SA. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. *Ann Surg* 1998;227(4):513-8.
153. Kang JY, Lee TP, Yap I, Lun KC. Analysis of cost-effectiveness of different strategies for hepatocellular carcinoma screening in hepatitis B virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7(5):463-8.
154. Zhang B, Yang B. Combined α fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6(2):108-10.
155. Marrero JA, Lok ASF. Newer markers for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S113-9.
156. Taketa K, Sekiya C, Namiki M, Akamatsu K, Ohta Y, Endo Y, *et al.* Lectin-reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. *Gastroenterology* 1990;99(2):508-18.
157. Johnson PJ, Poon TCW, Hjelm NM, Ho CS, Blake C, Ho SKW. Structures of disease-specific serum alpha-fetoprotein isoforms. *Br J Cancer* 2000;83(10):1330-7.
158. Marrero JA. Screening tests for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9(2):235-51.
159. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, *et al.* Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):842-6.
160. Wong LL, Limm WM, Severino R, Wong LM. Improved survival with screening for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2000;6(3):320-5.
161. Oka H, Kurioka N, Kim K, Kanno T, Kuroki T, Mizoguchi Y, *et al.* Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):680-7.
162. Tong MJ, Blatt LM, Kao VWC. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(5):553-9.
163. Yuen MF, Cheng CC, Lauder IJ, Lam SK, Ooi CGC, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000;31(2):330-5.
164. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, *et al.* Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48(2):251-9.
165. Sangiovanni A, del Ninno E, Fasani P, de Fazio C, Ronchi G, Romeo R, *et al.* Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

- detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126(4):1005-14.
166. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, *et al.* Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10(4):204-9.
167. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(7):417-22.
168. Llovet JM, Bruix J. Early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol* 2000;14(6):991-1008.
169. Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(1):101-18.
170. Trevisani F, de Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù L, Zoli M, *et al.* Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):734-44.
171. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S, *et al.* A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102(1):78-82.
172. Dilou N, Patouillard B, Audigier JC. Les classifications de prédiction de survie du carcinome hépatocellulaire. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(4):359-66.
173. Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(1):75-84.
174. Runyon BA. Bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18(3):271-2.
175. Guarner C, Runyon BA. Macrophage function in cirrhosis and the risk of bacterial infection. *Hepatology* 1995;22(1):367-9.
176. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. *Infect Dis Clin N Am* 2001;15(2):363-71.
177. 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.
178. 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.
179. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984;4(1):53-8.
180. O'Keefe SJ, el-Zayadi AR, Carraher TE, Davis M, Williams R. Malnutrition and immuno-incompetence in patients with liver disease. *Lancet* 1980;2(8195 pt 1):615-7.
181. Vilstrup H. Cirrhosis and bacterial infections. *Rom J Gastroenterol* 2003;12(4):297-302.
182. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41(3):422-33.
183. Hagiage M. Physiopathologie des altérations de l'écosystème intestinal. In: Hagiage M, ed. *La flore intestinale. De l'équilibre au déséquilibre*. Paris: Vigot; 1994. p. 57-69.
184. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18(3):353-8.
185. 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.
186. Navasa M, Rimola A, Rodés J. Bacterial infections in liver disease. *Semin Liver Dis* 1997;17(4):323-33.

187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. Navasa M, Fernández J, Rodés J. Bacterial infections in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(7):616-25.
193. 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.
194. 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.
195. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol* 2005;42(1 Suppl):S85-92.
196. Holmes-McNary M. Impact factors on development of cirrhosis and subsequent hepatocellular carcinoma. *Compend Contin Educ Dent* 2001;22(3 Spec No):19-33.
197. Novacek G, Plachetzky U, Pötzi R, Lentner S, Slavicek R, Gangl A, *et al.* Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis--role of etiology of liver disease. *J Hepatol* 1995;22(5):576-82.
198. 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.
199. 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.
200. Campillo B, Dupeyron C, Richardet JP, Mangeney N, Leluan G. Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1998;26(5):1066-70.
201. Husová L, Lata J, Husa P, Senkyřík M, Juránková J, Díte P. Bacterial infection and acute bleeding from upper gastrointestinal tract in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2005;52(65):1488-90.
202. Rosa H, Silvério AO, Perini RF, Arruda CB. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. *Am J Gastroenterol* 2000;95(5):1290-3.
203. Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, Sheen IS, Liaw YF. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver. *Liver* 1991;11(6):334-9.
204. 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.
205. Álvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

- assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition* 2005;21(2):113-7.
206. 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.
207. 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.
208. García-Tsao G. Further evidence against the use of aminoglycosides in cirrhotic patients [abstract]. *Gastroenterology* 1998;114(3):612-3.
209. McCormick PA, Greenslade L, Kibbler CC, Chin JKT, Burroughs AK, McIntyre N. A prospective randomized trial of ceftazidime versus netilmicin plus mezlocillin in the empirical therapy of presumed sepsis in cirrhotic patients. *Hepatology* 1997;25(4):833-6.
210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. Bercoff E, Déchelotte P, Weber J, Morcamp D, Denis P, Bourreille J. Urinary tract infection in cirrhotic patients, a urodynamic explanation [abstract]. *Lancet* 1985;1(8435):987.
216. Department of Health of United Kingdom. Immunisation against infectious disease. London: DOH; 2006.
217. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999;48(RR12):1-37.
218. Centers for Disease Control and Prevention, Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR07):1-23.
219. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Texte des recommandations. Réunion de consensus. Faculté de médecine Bichat - Paris, 10 et 11 septembre 2003.
220. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, *et al.* Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005;42(5):615-24.
221. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre l'hépatite A chez les patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B du 21 juin 2002. <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_210_602_hepatiteA_hepatiteB.pdf> [consulté le 5-9-2007].
222. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles relatif à la vaccination contre l'hépatite A chez les patients porteurs d'une

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

maladie chronique du foie (séance du 19 mars 2004). <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_190304_vac_hepA.pdf> [consulté le 5-9-2007].

223. Institut de veille sanitaire. Calendrier vaccinal 2006. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. BEH 2006;(29-30).
224. Jacobs RJ, Meyerhoff AS, Saab S. Immunization needs of chronic liver disease patients seen in primary care versus specialist settings. *Dig Dis Sci* 2005;50(8):1525-31.
225. Arguedas MR, McGuire BM, Fallon MB. Implementation of vaccination in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2002;47(2):384-7.
226. Shim M, Khaykis I, Park J, Bini EJ. Susceptibility to hepatitis A in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus infection: missed opportunities for vaccination. *Hepatology* 2005;42(3):688-95.
227. Bockhold K, Riely CA, Jeffreys C. Overcoming obstacles to immunization in patients with chronic liver disease. *Am J Med* 2005;118(Suppl 10A):40S-5S.
228. Almasio PL, Amoroso P. HAV infection in chronic liver disease: a rationale for vaccination. *Vaccine* 2003;21(19-20):2238-41.
229. Siddiqui F, Mutchnick M, Kinzie J, Peleman R, Naylor P, Ehrinpreis M. Prevalence of hepatitis A virus and hepatitis B virus immunity in patients with polymerase chain reaction-confirmed hepatitis C: implications for vaccination strategy. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):858-63.
230. Rufat P, Dumouchel P, Cadranel JF. Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite A et évaluation du coût direct de différentes stratégies vaccinales contre le virus de l'hépatite A chez les malades atteints d'hépatite chronique C en France. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26(3):256-60.
231. Saab S, Lee C, Shpaner A, Ibrahim AB. Seroepidemiology of hepatitis A in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2005;12(1):101-5.
232. Cooksley WGE. Consensus statement on the role of hepatitis A vaccination in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2000;7(Suppl 1):29-30.
233. Keeffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *Am J Med* 2005;118(Suppl 10A):21S-7S.
234. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998;128(2):111-4.
235. Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1995;90(2):201-5.
236. Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in a 1988 Shanghai epidemic. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H, ed. *Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the 1990 International symposium on viral hepatitis and liver disease: contemporary issues and future prospects*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p. 76-8.
237. Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection changing patterns. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H, ed. *Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the 1990 International symposium on viral hepatitis and liver disease: contemporary issues and future prospects*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991. p. 14-20.
238. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, *et al.* Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338(5):286-90.
239. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, Gigou M, Nicand E, Ferre V, *et al.* Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003;38(3):613-8.
240. Pramoolsinsap C, Poovorawan Y, Hirsch P, Busagorn N, Attamasirikul K. Acute, hepatitis-A superinfection in HBV carriers, or chronic liver disease related to HBV or HCV. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93(7):745-51.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

241. Reiss G, Keeffe EB. Review article: hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(7):715-27.
242. Leino T, Pebody R, Leinikki P. Hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C [letter]. *N Engl J Med* 1998;338(24):1772-3.
243. Hasle G, Hoel T, Jensenius M. Mortality of hepatitis A in adults with hepatitis C antibodies [letter]. *Lancet* 1998;351(9119):1888.
244. Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, Gordon SM, Avery RK, Domen RE, *et al.* Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1601-4.
245. Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, *et al.* Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;27(3):881-6.
246. Tsang SWC, Sung JJY. Inactivated hepatitis A vaccine in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(11):1445-9.
247. Smallwood GA, Coloura CT, Martinez E, Stieber AC, Heffron TG. Can patients awaiting liver transplantation elicit an immune response to the hepatitis A vaccine? *Transplant Proc* 2002;34(8):3289-90.
248. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001;34(1):28-31.
249. Lau DTY, Hewlett AT. Screening for hepatitis A and B antibodies in patients with chronic liver disease. *Am J Med* 2005;118(Suppl 10A):28S-33S.
250. World Health Organization. Public health control of hepatitis A: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1995;73(1):15-20.
251. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles relatif à la surveillance épidémiologique de l'hépatite A en France (séance du 26 novembre 2004). <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_261_104_surv_hepA.pdf> [consulté le 5-9-2007].
252. Myers RP, Gregor JC, Marotta PJ. The cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31(4):834-9.
253. Jacobs RJ, Koff RS, Meyerhoff AS. The cost-effectiveness of vaccinating chronic hepatitis C patients against hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):427-34.
254. Arguedas MR, Heudebert GR, Fallon MB, Stinnett AA. The cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C viral infection in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):721-8.
255. Duncan M, Hirota WK, Tsuchida A. Prescreening versus empirical immunization for hepatitis A in patients with chronic liver disease: a prospective cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1792-5.
256. Couturier E, Delarocque-Astagneau E, Vaillant V, Desenclos JC. Surveillance de l'hépatite A en France au cours des vingt dernières années : les données actuelles ne permettent pas d'estimer le taux d'incidence. *BEH* 2005;(5):17-8.
257. Dubois F, Thevenas C, Caces E, Vol S, Doctoriarena A, Ecault JL, *et al.* Séroépidémiologie de l'hépatite A dans six départements du Centre-Ouest de la France en 1991. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16(8-9):674-9.
258. Bronowicki JP, Weber-Larivaille F, Gut JP, Doffoël M, Vetter D. Comparaison de l'immunogénicité de la vaccination et de la sérovaccination contre le virus de l'hépatite B chez les malades atteints de cirrhose alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21(11):848-53.
259. Idilman R, de Maria N, Colantoni A, Nadir A, van Thiel DH. The effect of high dose and short interval HBV vaccination in individuals with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):435-9.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

260. Kamel M, el Manialawi M, Miller FD. Recombinant hepatitis B vaccine immunogenicity in presence of hepatitis C virus seropositivity [letter]. *Lancet* 1994;343(8896):552.
261. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, *et al.* Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31(1):230-4.
262. Chlabicz S, Grzeszczuk A. Hepatitis B virus vaccine for patients with hepatitis C virus infection. *Infection* 2000;28(6):341-5.
263. Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. *Am J Med* 1997;103(3):217-22.
264. Villeneuve E, Vincelette J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis B vaccination in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Can J Gastroenterol* 2000;14(Suppl B):59B-62B.
265. Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA, Marshall LE, Grossman CJ, Myre SA, *et al.* Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci* 1988;33(3):263-9.
266. Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanroman A, Nuño J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 2000;6(4):440-2.
267. Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Zein NN. Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation* 2001;72(2):272-6.
268. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Lu RH, Chang FY, Lo KJ. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1999;59(4):463-8.
269. De Maria N, Idilman R, Colantoni A, van Thiel DH. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. *J Viral Hepat* 2001;8(5):372-6.
270. Duchini A, Viernes ME, Nyberg LM, Hendry RM, Pockros PJ. Hepatic decompensation in patients with cirrhosis during infection with influenza A. *Arch Intern Med* 2000;160(1):113-5.
271. Van der Wouden JC, Bueving HJ, Poole P. Preventing influenza: an overview of systematic reviews. *Respir Med* 2005;99(11):1341-9.
272. Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, Viernes ME, Pockros PJ. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7(4):311-3.
273. Soesman NMR, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NJ, Beyer WEP, Tilanus HW, Kemmeren MH, *et al.* Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients. *J Med Virol* 2000;61(1):85-93.
274. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Amendola A, Zanetti AR. Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with decompensated cirrhosis. *Vaccine* 2002;20 Suppl 5:B33-5.
275. Cheong HJ, Song JY, Park JW, Yeon JE, Byun KS, Lee CH, *et al.* Humoral and cellular immune responses to influenza vaccine in patients with advanced cirrhosis. *Vaccine* 2006;24(13):2417-22.
276. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004;53(RR06):1-40.
277. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles relatif à la prophylaxie chez les personnes à risque lors d'une épidémie de grippe dans une collectivité, en période de circulation du virus grippal (séance du 16 janvier 2004). <<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/>> [consulté le 5-9-2007].
278. Ramos Rincon MJ, Cuenca Estrella M, Fernandez Guerrero ML. Estudio retrospectivo y comparativo de la bacteriemia neumocócica en pacientes con hepatopatía crónica. *Ann Med Int* 1996;13(7):313-6.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

279. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, *et al.* The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192(3):377-86.
280. Bouza E, Pintado V, Rivera S, Blázquez R, Muñoz P, Cercenado E, *et al.* Nosocomial bloodstream infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(11):919-24.
281. Conseil supérieur d'hygiène de Belgique. Vaccination antipneumococcique 2004. <http://www.iph.fgov.be/flu/FR/CSH_Pneumo.pdf> [consulté le 20-7-2007].
282. Peleman RA, Peetermans WE, van Laethem Y, Bachez PG, Vanatoru J, van Wassenhove K, *et al.* Prevention of pneumococcal disease: an update on the Belgian Consensus Report. *Acta Clin Belg* 1999;54(6):321-7.
283. Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, Kim A, Kirchner C, Daley J. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications, and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006;42(8):1093-101.
284. Mykietiuik A, Carratalà J, Domínguez A, Manzur A, Fernández-Sabé N, Dorca J, *et al.* Effect of prior pneumococcal vaccination on clinical outcome of hospitalized adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25(7):457-62.
285. Puggioni A, Wong LL. A metaanalysis of laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg* 2003;197(6):921-6.
286. Doberneck RC, Sterling WA, Allison DC. Morbidity and mortality after operation in nonbleeding cirrhotic patients. *Am J Surg* 1983;146(3):306-9.
287. Aranha GV, Greenlee HB. Intra-abdominal surgery in patients with advanced cirrhosis. *Arch Surg* 1986;121(3):275-7.
288. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984;199(6):648-55.
289. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery* 1997;122(4):730-5.
290. Rice HE, O'Keefe GE, Helton WS, Johansen K. Morbid prognostic features in patients with chronic liver failure undergoing nonhepatic surgery. *Arch Surg* 1997;132(8):880-4.
291. Le Corre F, Marty J. Quelle anesthésie pour le patient cirrhotique ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2000;19(6):118-20.
292. Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH, Rakela J, Offord KP, Brown DL. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1999;90(1):42-53.
293. Del Olmo JA, Flor-Lorente B, Flor-Civera B, Rodriguez F, Serra MA, Escudero A, *et al.* Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis. *World J Surg* 2003;27(6):647-52.
294. Cobb WS, Heniford BT, Burns JM, Carbonell AM, Matthews BD, Kercher KW. Cirrhosis is not a contraindication to laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2005;19(3):418-23.
295. Perkins L, Jeffries M, Patel T. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(12):1123-8.
296. Kercher KW, Carbonell AM, Heniford BT, Matthews BD, Cunningham DM, Reindollar RW. Laparoscopic splenectomy reverses thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis and portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 2004;8(1):120-6.
297. Hashizume M, Tomikawa M, Akahoshi T, Tanoue K, Gotoh N, Konishi K, *et al.* Laparoscopic splenectomy for portal hypertension. *Hepatogastroenterology* 2002;49(45):847-52.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

298. Cucinotta E, Lazzara S, Melita G. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *Surg Endosc* 2003;17(12):1958-60.
299. Clark JR, Wills VL, Hunt DR. Cirrhosis and laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11(3):165-9.
300. Leone N, Garino M, de Paolis P, Pellicano R, Fronda GR, Rizzetto M. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *Dig Surg* 2001;18(6):449-52.
301. Friel CM, Stack J, Forse RA, Babineau TJ. Laparoscopic cholecystectomy in patients with hepatic cirrhosis: a five-year experience. *J Gastrointest Surg* 1999;3(3):286-91.
302. Sleeman D, Namias N, Levi D, Ward FC, Vozenilek J, Silva R, *et al.* Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *J Am Coll Surg* 1998;187(4):400-3.
303. Angrisani L, Lorenzo M, Corcione F, Vincenti R. Gallstones in cirrhotics revisited by a laparoscopic view. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 1997;7(4):213-20.
304. Carbonell AM, Wolfe LG, DeMaria EJ. Poor outcomes in cirrhosis-associated hernia repair: a nationwide cohort study of 32,033 patients. *Hernia* 2005;9(4):353-7.
305. Demetriades D, Constantinou C, Salim A, Velmahos G, Rhee P, Chan L. Liver cirrhosis in patients undergoing laparotomy for trauma: effect on outcomes. *J Am Coll Surg* 2004;199(4):538-42.
306. Maze M. Anesthesia and the liver. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 1994. p. 1969-80.
307. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999;29(6):1617-23.
308. Ozier Y, Lentschener C. Anesthésie-réanimation de l'insuffisant hépatocellulaire. *Conférences d'actualisation* 2002 2002. <
http://www.sfar.org/sfar_actu/ca02/html/ca02_18/ca02_18.htm> [consulté le 19-6-2006].
309. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2005;242(2):244-51.
310. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg* 2004;188(5):580-3.
311. Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, Longo W, Solomon H, Di Bisceglie AM. The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis. Model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. *Arch Surg* 2005;140(7):650-4.
312. Del Olmo JA, García F, Serra MA, Maldonado L, Rodrigo JM. Prevalence and incidence of gallstones in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(10):1061-5.
313. Iber FL, Caruso G, Polepalle C, Kuchipudi V, Chinoy M. Increasing prevalence of gallstones in male veterans with alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990;85(12):1593-6.
314. Thulstrup AM, Sørensen HT, Vilstrup H. Mortality after open cholecystectomy in patients with cirrhosis of the liver: a population-based study in Denmark. *Eur J Surg* 2001;167(9):679-83.
315. Bloch RS, Allaben RD, Walt AJ. Cholecystectomy in patients with cirrhosis. A surgical challenge. *Arch Surg* 1985;120(6):669-72.
316. Poggio JL, Rowland CM, Gores GJ, Nagorney DM, Donohue JH. A comparison of laparoscopic and open cholecystectomy in patients with compensated cirrhosis and symptomatic gallstone disease. *Surgery* 2000;127(4):405-11.
317. Lausten SB, Ibrahim TM, el-Sefi T, Jensen LS, Gesser B, Larsen CG, *et al.* Systemic and cell-mediated immune response after laparoscopic and open cholecystectomy in patients with chronic liver disease. A randomized, prospective study. *Dig Surg* 1999;16(6):471-7.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

318. Kogut K, Aragoni T, Ackerman NB. Cholecystectomy in patients with mild cirrhosis. A more favorable situation. *Arch Surg* 1985;120(11):1310-1.
319. National Institutes of Health. Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. NIH Consens Statement 1992;10(3):1-28.
320. Yerdel MA, Koksoy C, Aras N, Orita K. Laparoscopic versus open cholecystectomy in cirrhotic patients. A prospective study. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7(6):483-6.
321. Saeki H, Korenaga D, Yamaga H, Mawatari K, Orita H, Itasaka H, *et al.* A comparison of open and laparoscopic cholecystectomy for patients with cirrhosis. *Surg Today* 1997;27(5):411-3.
322. Eason GA, ReMine S, Bogard B, Magisano J, Raj P, Pratt D, *et al.* Laparoscopic cholecystectomy in patients with early cirrhosis. *Curr Surg* 2001;58(3):312-5.
323. Currò G, Iapichino G, Melita G, Lorenzini C, Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in Child-Pugh class C cirrhotic patients. *JSLs* 2005;9(3):311-5.
324. Fernandes NF, Schwesinger WH, Hilsenbeck SG, Gross GWW, Bay MK, Sirinek KR, *et al.* Laparoscopic cholecystectomy and cirrhosis: a case-control study of outcomes. *Liver Transpl* 2000;6(3):340-4.
325. Tuech JJ, Pessaux P, Regenet N, Rouge C, Bergamaschi R, Arnaud JP. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12(4):227-31.
326. Yeh CN, Chen MF, Jan YY. Laparoscopic cholecystectomy in 226 cirrhotic patients. Experience of a single center in Taiwan. *Surg Endosc* 2002;16(11):1583-7.
327. Gaglio PJ, Buniak B, Leevy CB. Primary endoscopic retrograde cholecystoendoprosthesis: a nonsurgical modality for symptomatic cholelithiasis in cirrhotic patients. *Gastrointest Endosc* 1996;44(3):339-42.
328. Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Pelletier G, Fritsch J, *et al.* A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1998;47(1):1-7.
329. Jan YY, Chen MF. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterology* 1997;44(18):1584-7.
330. Gugenheim J, Casaccia M, Mazza D, Toouli J, Laura V, Fabiani P, *et al.* Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patient. *HPB Surg* 1996;10(2):79-82.
331. McAlister V. Management of umbilical hernia in patients with advanced liver disease [editorial]. *Liver Transpl* 2003;9(6):623-5.
332. Leonetti JP, Aranha GV, Wilkinson WA, Stanley M, Greenlee HB. Umbilical herniorrhaphy in cirrhotic patients. *Arch Surg* 1984;119(4):442-5.
333. Belghiti J, Durand F. Abdominal wall hernias in the setting of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17(3):219-26.
334. Ozden I, Emre A, Bilge O, Tekant Y, Acarli K, Alper A, *et al.* Elective repair of abdominal wall hernias in decompensated cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1998;45(23):1516-8.
335. Hansen JB, Thulstrup AM, Vilstrup H, Sørensen HT. Danish nationwide cohort study of postoperative death in patients with liver cirrhosis undergoing hernia repair. *Br J Surg* 2002;89(6):805-6.
336. Fagan SP, Awad SS, Berger DH. Management of complicated umbilical hernias in patients with end-stage liver disease and refractory ascites. *Surgery* 2004;135(6):679-82.
337. Maniatis AG, Hunt CM. Therapy for spontaneous umbilical hernia rupture. *Am J Gastroenterol* 1995;90(2):310-2.
338. Kirkpatrick S, Schubert T. Umbilical hernia rupture in cirrhotics with ascites. *Dig Dis Sci* 1988;33(6):762-5.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

339. Pere P, Höckerstedt K, Lindgren L. Life-threatening liver failure after inguinal herniorrhaphy in patients with cirrhosis. *Eur J Surg* 1999;165(10):1000-2.
340. Poulsen TLLO, Thulstrup AM, Sørensen HT, Vilstrup H. Appendectomy and perioperative mortality in patients with liver cirrhosis. *Br J Surg* 2000;87(12):1664-5.
341. Kaplan M, Cimen S, Kut MS, Demirtas MM. Cardiac operations for patients with chronic liver disease. *Heart Surg Forum* 2002;5(1):60-5.
342. Hayashida N, Shoujima T, Teshima H, Yokokura Y, Takagi K, Tomoeda H, *et al.* Clinical outcome after cardiac operations in patients with cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 2004;77(2):500-5.
343. Klemperer JD, Ko W, Krieger KH, Connolly M, Rosengart TK, Altorki NK, *et al.* Cardiac operations in patients with cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 1998;65(1):85-7.
344. Suman A, Barnes DS, Zein NN, Levinthal GN, Connor JT, Carey WD. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis: a comparison of Child-Pugh and MELD scores. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(8):719-23.
345. Bizouarn P, Ausseur A, Desseigne P, le Teurnier Y, Nougarede B, Train M, *et al.* Early and late outcome after elective cardiac surgery in patients with cirrhosis. *Ann Thorac Surg* 1999;67(5):1334-8.
346. Hsieh PH, Chen LH, Lee MS, Chen CH, Yang WE, Shih CH. Hip arthroplasty in patients with cirrhosis of the liver. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85B(6):818-21.
347. Shih LY, Cheng CY, Chang CH, Hsu KY, Hsu RWW, Shih HN. Total knee arthroplasty in patients with liver cirrhosis. *J Bone Joint Surg* 2004;86A(2):335-41.
348. Cohen SM, Te HS, Levitsky J. Operative risk of total hip and knee arthroplasty in cirrhotic patients. *J Arthroplasty* 2005;20(4):460-6.
349. Stellon AJ, Williams R. Increased incidence of menstrual abnormalities and hysterectomy preceding primary biliary cirrhosis. *BMJ* 1986;293(6542):297-8.
350. Nielsen IL, Thulstrup AM, Nielsen GL, Larsen H, Vilstrup H, Sørensen HT. Thirty-day postoperative mortality after hysterectomy in women with liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102(2):202-5.
351. Sørensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Mellemkjaer L, Linet M, *et al.* Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998;28(4):921-5.
352. Nielsen SS, Thulstrup AM, Lund L, Vilstrup H, Sørensen HT. Postoperative mortality in patients with liver cirrhosis undergoing transurethral resection of the prostate: a Danish nationwide cohort study. *BJU Int* 2001;87(3):183-6.
353. Coates EA, Brennan D, Logan RM, Goss AN, Scopacasa B, Spencer AJ, *et al.* Hepatitis C infection and associated oral health problems. *Aust Dent J* 2000;45(2):108-14.
354. Friedlander AH, Marder SR, Pisegna JR, Yagiela JA. Alcohol abuse and dependence. Psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc* 2003;134(6):731-40.
355. Coates EA, Walsh L, Logan R. The increasing problem of hepatitis C virus infection. *Aust Dent J* 2001;46(1):13-7.
356. Thomson PJ, Langton SG. Persistent haemorrhage following dental extractions in patients with liver disease: two cautionary tales. *Br Dent J* 1996;180(4):141-4.
357. Berthier AM, Guillygomarc'h A, Messner M, Pommereuil M, Bader G, de Mello G. Use of recombinant factor VIIa to treat persistent bleeding following dental extractions in two cirrhotic patients. *Vox Sang* 2002;82(3):119-21.
358. Wiklund RA. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. *Crit Care Med* 2004;32(4 Suppl):S106-15.

359. Weimann A, Kuse ER, Bechstein WO, Neuberger JM, Plauth M, Pichlmayr R. Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic liver transplantation. Results of a questionnaire from 16 European transplant units. *Transpl Int* 1998;11(Suppl 1):S289-91.
360. Fan ST, Lo CM, Lai E, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1994;331(23):1547-52.
361. Mazzeo AT, Lucanto T, Santamaria LB. Hepatopulmonary syndrome: a concern for the anesthetist? Pre-operative evaluation of hypoxemic patients with liver disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(2):178-86.
362. Ueda H, Iwasaki A, Kusano T, Shirakusa T. Thoracotomy in patients with liver cirrhosis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;28(1):37-41.
363. Pronovost P, Dorman T, Sadovnikoff N, Garrett E, Breslow M, Rosenfeld B. The association between preoperative patient characteristics and both clinical and economic outcomes after abdominal aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13(5):549-54.
364. Schenker S, Martin RR, Hoyumpa AM. Antecedent liver disease and drug toxicity. *J Hepatol* 1999;31(6):1098-105.
365. Chitturi S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002;22(2):169-83.
366. García Rodríguez LA, Pérez Gutthann S, Walker AM, Lueck L. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury. *BMJ* 1992;305(6858):865-8.
367. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22(2):145-55.
368. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(5):489-98.
369. O'Connor N, Dargan PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Q J Med* 2003;96(11):787-91.
370. Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1997;40(2):201-8.
371. Teoh NC, Farrell GC. Hepatotoxicity associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Liver Dis* 2003;7(2):401-13.
372. Kromann-Andersen H, Pedersen A. Reported adverse reactions to and consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark over a 17-year period. *Dan Med Bull* 1988;35(2):187-92.
373. Bjorkman D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus. *Am J Med* 1998;105(5A):17S-21S.
374. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11(2):272-6.
375. Food and Drug Administration. CDER-PhRMA-AASLD conference 2000. Clinical white paper. November 2000. Drug-induced hepatotoxicity. <<http://www.fda.gov/cder/livertox/clinical.pdf>> [consulté le 26-4-2006].
376. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354(7):731-9.
377. Manoukian AV, Carson JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Saf* 1996;15(1):64-71.
378. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

- hepatic disease. *Anaesth Intens Care* 2005;33(3):311-22.
379. Williams RL, Upton RA, Cello JP, Jones RM, Blitstein M, Kelly J, *et al.* Naproxen disposition in patients with alcoholic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27(3):291-6.
380. Lill JS, O'Sullivan T, Bauer LA, Horn JR, Carithers R, Strandness DE, *et al.* Pharmacokinetics of diclofenac sodium in chronic active hepatitis and alcoholic cirrhosis. *J Clin Pharmacol* 2000;40(3):250-7.
381. Laffi G, Daskalopoulos G, Kronborg I, Hsueh W, Gentilini P, Zipser RD. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with cirrhosis and ascites. An explanation for the renal-sparing effect of sulindac. *Gastroenterology* 1986;90(1):182-7.
382. Juhl RP, van Thiel DH, Dittert LW, Albert KS, Smith RB. Ibuprofen and sulindac kinetics in alcoholic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(1):104-9.
383. Hernández-Díaz S, García-Rodríguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001;110(Suppl 3A):20S-7S.
384. Rubenstein JH, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(4):373-80.
385. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126(5):1287-92.
386. Russo MW, Watkins PB. Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury? [editorial]. *Gastroenterology* 2004;126(5):1477-80.
387. Farrell GC. Management of drug-induced liver disease. In: Farrell GC, ed. *Drug-induced liver disease*. London: Churchill Livingstone; 1994. p. 163-71.
388. Riley TR, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: a case series. *Am J Gastroenterol* 1998;93(9):1563-5.
389. Jick H, Derby LE, García Rodríguez LA, Jick SS, Dean AD. Liver disease associated with diclofenac, naproxen, and piroxicam. *Pharmacotherapy* 1992;12(3):207-12.
390. García Rodríguez LA, Williams R, Derby LE, Dean AD, Jick H. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Intern Med* 1994;154(3):311-6.
391. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327(7405):18-22.
392. Johnson JH, Jick H, Hunter JR, Dickson JF. A followup study of ibuprofen users. *J Rheumatol* 1985;12(3):549-52.
393. Beard K, Belic L, Aselton P, Perera DR, Jick H. Outpatient drug-induced parenchymal liver disease requiring hospitalization. *J Clin Pharmacol* 1986;26(8):633-7.
394. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA. The increased risk of hospitalizations for acute liver injury in a population with exposure to multiple drugs. *Epidemiology* 1993;4(6):496-501.
395. Lanza LL, Walker AM, Bortnichak EA, Gause DO, Dreyer NA. Incidence of symptomatic liver function abnormalities in a cohort of NSAID users. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1995;4:231-7.
396. Carson JL, Strom BL, Duff A, Gupta A, Das K. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with respect to acute liver disease. *Arch Intern Med* 1993;153(11):1331-6.
397. Maddrey WC, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS. The hepatic safety and tolerability of the novel cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Ther* 2000;7(3):153-8.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

398. Merlani G, Fox M, Oehen HP, Cathomas G, Renner EL, Fattinger K, *et al.* Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(4):321-6.
399. De Lédinghen V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebaert-Bories MP, Nousbaum JB, *et al.* Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *Gut* 1999;44(2):270-3.
400. Weir MR. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 1):SI53-8.
401. 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.
402. Wong F, Massie D, Hsu P, Dudley F. Indomethacin-induced renal dysfunction in patients with well-compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;104(3):869-76.
403. Hsia HC, Lin HC, Tsai YT, Lee FY, Hwang CC, Hou MC, *et al.* The effects of chronic administration of indomethacin and misoprostol on renal function in cirrhotic patients with and without ascites. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(12):1194-9.
404. Clària J, Kent JD, López-Parra M, Escolar G, Ruiz-del-Arbol L, Ginès P, *et al.* Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2005;41(3):579-87.
405. Fromenty B, Berson A, Pessayre D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. *J Hepatol* 1997;26(Suppl 1):13-22.
406. Roberts MS, Rumble RH, Wanwimolruk S, Thomas D, Brooks PM. Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in elderly subjects and in patients with alcoholic liver disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25(2):253-61.
407. Gitlin N. Salicylate hepatotoxicity: the potential role of hypoalbuminemia. *J Clin Gastroenterol* 1980;2(3):281-5.
408. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, Chang KM, Lewis JD. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding: balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64(12):1502-10.
409. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005;12(2):133-41.
410. Forrest JAH, Adriaenssens P, Finlayson NDC, Prescott LF. Paracetamol metabolism in chronic liver disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;15(6):427-31.
411. Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33(1):95-101.
412. Hastier P, Paolini O, Demarquay JF, Caroli-Bosc FX, Chichmanian RM, Saint-Paul MC, *et al.* Hépatite fulminante au paracétamol à dose thérapeutique favorisée par la prise d'inducteurs enzymatiques chez une malade atteinte de cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19(4):446-7.
413. Bromer MQ, Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2003;7(2):351-67.
414. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995;22(3):767-73.
415. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995;109(6):1907-16.
416. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994;272(23):1845-50.
417. Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;35(4):876-82.
418. Westphal JF, Brogard JM. Drug administration in chronic liver disease. *Drug Safe* 1997;17(1):47-73.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

419. Ochs HR, Greenblatt DJ, Eckardt B, Harmatz JS, Shader RI. Repeated diazepam dosing in cirrhotic patients: cumulation and sedation. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33(4):471-6.
420. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Clinical toxicity of chlordiazepoxide and diazepam in relation to serum albumin concentration: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Eur J Clin Pharmacol* 1974;7(4):259-62.
421. Peppers MP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy* 1996;16(1):49-58.
422. Branch RA. Is there increased cerebral sensitivity to benzodiazepines in chronic liver disease? [editorial]. *Hepatology* 1987;7(4):773-6.
423. Bakti G, Fisch HU, Karlaganis G, Minder C, Bircher J. Mechanism of the excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: model experiments with triazolam. *Hepatology* 1987;7(4):629-38.
424. Dumortier G, Cabaret W, Stamatiadis L, Saba G, Benadhira R, Rocamora JF, *et al.* Tolérance hépatique des antipsychotiques atypiques. *L'encéphale* 2002;28(6 Pt 1):542-51.
425. Snoeck E, van Peer A, Sack M, Horton M, Mannens G, Woestenborghs R, *et al.* Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology* 1995;122(3):223-9.
426. Société française d'alcoologie. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. Conférence de consensus, Maison de la chimie - Paris, 17 mars 1999.
427. Larrey D. Pathologies chroniques hépatiques et prescription des médicaments. Fiche FMC de l'Association française pour l'étude du foie 2005. <<http://www.meditis.net/fichiers/portail/mediatheque/articles/LAC1185.htm>> [consulté le 29-10-2007].
428. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2006.
429. American Gastroenterological Association, Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125(3):941-66.
430. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002;50(Suppl 1):i1-9.
431. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. Actualisation 2006. Saint-Denis: AFSSAPS; 2006.
432. Haute autorité de santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Note de synthèse. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
433. Organisation mondiale de la santé. Evaluation du risque de fracture et son application au dépistage de l'ostéoporose post-ménopausique. Genève: OMS; 1994.
434. Haute autorité de santé. Ostéodensitométrie [absorptiométrie osseuse] sur 2 sites, par méthode biphotonique. Dossier d'évaluation des actes. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
435. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, de Laet C, Brown J, *et al.* The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18(8):1033-46.
436. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998;28(3):695-9.
437. Menon KVN, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol* 2001;35(3):316-23.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

438. Newton J, Jones D. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Panminerva Med* 2002;44(4):335-41.
439. Wolfhagen FHJ, van Buuren HR, Vleggaar FP, Schalm SW. Management of osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 2000;14(4):629-41.
440. Carey E, Balan V. Metabolic bone disease in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5(1):71-7.
441. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990;31(1):82-7.
442. Crawford BAL, Kam C, Donaghy AJ, McCaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis. *Osteoporos Int* 2003;14(12):987-94.
443. Chalès G, Guggenbuhl P. Os et foie. *Encycl Méd Chir Hépatologie* 2003;7-034-D-85.
444. Carey EJ, Balan V, Kremers WK, Hay JE. Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. *Liver Transpl* 2003;9(11):1166-73.
445. Cijevschi C, Mihai C, Zbranca E, Gogălniceanu P. Osteoporosis in liver cirrhosis. *Rom J Gastroenterol* 2005;14(4):337-41.
446. Ferreira Figueiredo FA, Brandão C, de Mello Perez R, Fernandes Barbosa W, Kondo M. Low bone mineral density in noncholestatic liver cirrhosis: prevalence, severity and prediction. *Arq Gastroenterol* 2003;40(3):152-8.
447. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Pawlotsky Y, *et al.* Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1809-14.
448. Hay JE. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;38(6):856-65.
449. Solerio E, Isaia G, Innarella R, di Stefano M, Farina M, Borghesio E, *et al.* Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? *Dig Liver Dis* 2003;35(5):339-46.
450. Guañabens N, Parés A, Ros I, Caballería L, Pons F, Vidal S, *et al.* Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005;42(4):573-7.
451. Uretmen S, Gol M, Cimrin D, Irmak E. Effects of chronic liver disease on bone mineral density and bone metabolism markers in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123(1):67-71.
452. Newton J, Francis R, Prince M, James O, Bassendine M, Rawlings D, *et al.* Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001;49(2):282-7.
453. Floreani A, Mega A, Camozzi V, Baldo V, Plebani M, Burra P, *et al.* Is osteoporosis a peculiar association with primary biliary cirrhosis? *World J Gastroenterol* 2005;11(34):5347-50.
454. Boulton-Jones JR, Fenn RMF, West J, Logan RFA, Ryder SD. Fracture risk of women with primary biliary cirrhosis: no increase compared with general population controls. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(5):551-7.
455. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen RA, DeSotel CK, Egan KS, Dickson ER, *et al.* Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol* 1998;29(5):729-35.
456. Campbell MS, Lichtenstein GR, Rhim AD, Pazianas M, Faust T. Severity of liver disease does not predict osteopenia or low bone mineral density in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2005;25(2):311-6.
457. Hay JE, Lindor KD, Wiesner RH, Dickson ER, Krom RAF, LaRusso NF. The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1991;14(2):257-61.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

458. Olsson R, Johansson C, Lindstedt G, Mellström D. Risk factors for bone loss in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(8):753-6.
459. Guañabens N, Parés A, Navasa M, Martínez de Osaba MJ, Hernández ME, Muñoz J, *et al.* Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994;21(1):24-8.
460. Lindor KD, Jorgensen RA, Tiegs RD, Khosla S, Dickson ER. Étidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 2000;33(6):878-82.
461. Marignani M, Angeletti S, Capurso G, Cassetta S, Delle Fave G. Bad to the bone: the effects of liver diseases on bone. *Minerva Med* 2004;95(6):489-505.
462. Arrêté du 8 juin 2006 pris pour l'application de l'article L. 871-1 du code de la sécurité sociale et fixant la liste des prestations de prévention prévues à l'article R. 871-2 du même code. *Journal Officiel* 2006;18 juin.
463. Décision du 29 juin 2006 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. *Journal Officiel* 2006;30 juin.
464. Hay JE, Guichelaar MMJ. Evaluation and management of osteoporosis in liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9(4):747-66.
465. Van Berkum FNR, Beukers R, Birkenhäger JC, Kooij PPM, Schalm SW, Pols HAP. Bone mass in women with primary biliary cirrhosis: the relation with histological stage and use of glucocorticoids. *Gastroenterology* 1990;99(4):1134-9.
466. Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994;89(1):47-50.
467. Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effect of vitamin D₂, 25-hydroxyvitamin D, or supportive treatment. *Hepatology* 1984;4(2):266-73.
468. Ormarsdóttir S, Mallmin H, Naessén T, Petré-Mallmin M, Broomé U, Hultcrantz R, *et al.* An open, randomized, controlled study of transdermal hormone replacement therapy on the rate of bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Intern Med* 2004;256(1):63-9.
469. Olsson R, Mattsson LÅ, Obrant K, Mellström D. Estrogen-progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver* 1999;19(3):188-92.
470. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282(7):637-45.
471. Levy C, Harnois DM, Angulo P, Jorgensen R, Lindor KD. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. *Liver Int* 2005;25(1):117-21.
472. Tan RS, Salazar JA. Risks of testosterone replacement therapy in ageing men. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(6):599-606.
473. Atamaz F, Hepguler S, Akyildiz M, Karasu Z, Kilic M. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. *Osteoporos Int* 2006;17(6):942-9.
474. Wolfhagen FHJ, van Buuren HR, den Ouden JW, Hop WCJ, van Leeuwen JPTM, Schalm SW, *et al.* Cyclical étidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol* 1997;26(2):325-30.
475. Guañabens N, Parés A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L, *et al.* Étidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology* 1997;113(1):219-24.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

476. Guañabens N, Parés A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballería L, *et al.* Alendronate is more effective than étidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(10):2268-74.
477. Shiomi S, Nishiguchi S, Kurooka H, Tamori A, Habu D, Takeda T, *et al.* Cyclical étidronate for treatment of osteopenia in patients with cirrhosis of the liver. *Hepatol Res* 2002;22(2):102-6.
478. Reeves HL, Francis RM, Manas DM, Hudson M, Day CP. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4(5):404-9.
479. Crawford BAL, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, *et al.* Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;144(4):239-48.
480. Orcel P, Beaudreuil J. Ostéoporose cortisonique. *Encycl Med Chir Appar Loc* 2000;14-025-C-10.
481. Shiomi S, Kuroki T, Masaki K, Takeda T, Nishiguchi S, Nakajima S, *et al.* Osteopenia in primary biliary cirrhosis and cirrhosis of the liver in women, evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Gastroenterol* 1994;29(5):605-9.
482. Lindor KD, Dickson ER, Jorgensen RA, Anderson ML, Wiesner RH, Gores GJ, *et al.* The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for patients with primary biliary cirrhosis: the results of a pilot study. *Hepatology* 1995;22(4 Pt 1):1158-62.
483. Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, *et al.* Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol* 1997;24(9):1809-13.
484. Pereira SP, Bray GP, Pitt PI, Li F, Moniz C, Williams R. Non-invasive assessment of bone density in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):323-8.
485. Springer JE, Cole DEC, Rubin LA, Cauch-Dudek K, Harewood L, Evrovski J, *et al.* Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2000;118(1):145-51.
486. Le Gars L. Bone involvement in patients with chronic cholestasis. *Joint Bone Spine* 2002;69(4):373-8.
487. Stellon AJ, Davies A, Compston J, Williams R. Osteoporosis in chronic cholestatic liver disease. *Q J Med* 1985;57(223):783-90.
488. Feitelberg S, Epstein S, Ismail F, d'Amada C. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. *Metabolism* 1987;36(4):322-6.
489. Mitchison HC, Malcolm AJ, Bassendine MF, James OFW. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis at presentation. *Gastroenterology* 1988;94(2):463-70.
490. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, McDowall D, Eckstein RP, Posen S. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989;96(1):213-21.
491. Conte D, Caraceni MP, Duriez J, Mandelli C, Corghi E, Cesana M, *et al.* Bone involvement in primary hemochromatosis and alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1989;84(10):1231-4.
492. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K, Hersh T, Galambos JT, Henderson JM, *et al.* Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990;12(2):273-80.
493. Pietschmann P, Resch H, Müller C, Woloszczuk W, Willvonseder R. Decreased serum osteocalcin levels in patients with liver cirrhosis. *Bone Miner* 1990;8(2):103-8.
494. Resch H, Pietschmann P, Krexner E, Woloszczuk W, Willvonseder R. Peripheral bone mineral content in patients with fatty liver and hepatic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1990;25(4):412-6.

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

495. Guañabens N, Parés A, Mariñoso L, Brancós MA, Piera C, Serrano S, *et al.* Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990;85(10):1356-62.
496. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, Wiesner RH, Porayko MK, Wahner HW, *et al.* Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991;14(2):296-300.
497. Floreani A, Chiaramonte M, Giannini S, Malvasi L, Lodetti MG, Castrignano R, *et al.* Longitudinal study on osteodystrophy in primary biliary cirrhosis (PBC) and a pilot study on calcitonin treatment. *J Hepatol* 1991;12(2):217-23.
498. Laitinen K, Välimäki M. Bone and the 'comforts of life'. *Ann Med* 1993;25(4):413-25.
499. Chen CC, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11(5):417-21.
500. Tsuneoka K, Tameda Y, Takase K, Nakano T. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 1996;31(5):669-78.
501. Kalef-Ezra JA, Merkouropoulos MH, Challa A, Hatzikonstantinou J, Karantanas AH, Tsianos EV. Amount and composition of bone minerals in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1996;41(5):1008-13.
502. Riggio O, Andreoli A, Diana F, Fiore P, Meddi P, Lionetti R, *et al.* Whole body and regional body composition analysis by dual-energy X-ray absorptiometry in cirrhotic patients. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(12):810-4.
503. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, *et al.* Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997;60(2):148-54.
504. Masaki K, Shiomi S, Kuroki T, Tanaka T, Monna T, Ochi H. Longitudinal changes of bone mineral content with age in patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol* 1998;33(2):236-40.
505. Bagur A, Mautalen C, Findor J, Sorda J, Somoza J. Risk factors for the development of vertebral and total skeleton osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Calcif Tissue Int* 1998;63(5):385-90.
506. Ormarsdóttir S, Ljunggren Ö, Mallmin H, Brahm H, Lööf L. Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis, are risk factors for osteoporosis in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1999;31(1):84-90.
507. Corazza GR, Trevisani F, di Stefano M, de Notariis S, Veneto G, Cecchetti L, *et al.* Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000;45(7):1392-9.
508. Halmos B, Szalay F, Cserniczky T, Nemesanszky E, Lakatos P, Barlage S, *et al.* Association of primary biliary cirrhosis with vitamin D receptor Bsm1 genotype polymorphism in a Hungarian population. *Dig Dis Sci* 2000;45(6):1091-5.
509. Parés A, Guañabens N, Alvarez L, Martínez de Osaba MJ, Oriola J, Pons F, *et al.* Collagen type I α 1 and vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2001;33(3):554-60.
510. Herlong HF, Recker RR, Maddrey WC. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 1982;83(1 Pt 1):103-8.
511. Guañabens N, Parés A, del Rio L, Roca M, Gómez R, Muñoz J, *et al.* Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992;15(3):345-9.
512. Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, *et al.* Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(6):547-52.
513. Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, *et al.* Calcitriol for bone loss in

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

- patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 1999;34(2):241-5.
514. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, *et al.* Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117(4):918-25.
515. Shiomi S, Nishiguchi S, Kubo S, Tamori A, Habu D, Takeda T, *et al.* Vitamin K₂ (menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):978-81.
516. Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, Goldberg MJ, Bitman W, Wolfe HJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D₃ treatment. *Gastroenterology* 1982;83(1 Pt 1):97-102.
517. Epstein O, Kato Y, Dick R, Sherlock S. Vitamin D, hydroxyapatite, and calcium gluconate in treatment of cortical bone thinning in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1982;36(3):426-30.
518. Utterson EC, Shepherd RW, Sokol RJ, Bucuvalas J, Magee JC, McDiarmid SV, *et al.* Biliary atresia: clinical profiles, risk factors, and outcomes of 755 patients listed for liver transplantation. *J Pédiatr* 2005;147(2):180-5.
519. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, *et al.* Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pédiatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(2):115-28.
520. Thompson RJ, Azevedo RA, Galoppo C, Lewindon P, McKiernan P. Cholestatic and metabolic liver diseases: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pédiatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(Suppl 2):S611-5.
521. Dhawan A, Cheeseman P, Mieli-Vergani G. Approaches to acute liver failure in children. *Pédiatr Transplant* 2004;8(6):584-8.
522. 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.
523. Baker A, Alonso ME, Aw MM, Ciocca M, Porta G, Rosenthal P, *et al.* Hepatic failure and liver transplant: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pédiatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(Suppl 2):S632-9.
524. Novy MA, Schwarz KB. Nutritional considerations and management of the child with liver disease. *Nutrition* 1997;13(3):177-84.
525. Moreno LA, Gottrand F, Hoden S, Turck D, Loeuille GA, Farriaux JP. Improvement of nutritional status in cholestatic children with supplemental nocturnal enteral nutrition. *J Pédiatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(2):213-6.
526. Bhadri VA, Stormon MO, Arbuckle S, Lam AH, Gaskin KJ, Shun A. Hepatocellular carcinoma in children with Alagille syndrome. *J Pédiatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(5):676-8.
527. Whittington PF, Freese DK, Alonso EM, Schwarzenberg SJ, Sharp HL. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pédiatr Gastroenterol Nutr* 1994;18(2):134-41.
528. Barbé T, Losay J, Grimon G, Devictor D, Sardet A, Gauthier F, *et al.* Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. *J Pédiatr* 1995;126(4):571-9.
529. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Service recommandations professionnelles. Paris: ANAES; 2000.
530. Société française d'endoscopie digestive. Le compte rendu d'endoscopie Recommandations de la Société française d'endoscopie digestive 2004. <http://www.sfed.org/documents_sfed/files/recommandations/Compte-rendu_endodig.pdf> [consulté le 13-2-2007].

531. 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.

532. Infectious Diseases Society of America, Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001;32(6):851-4.

Participants

Sociétés savantes et associations professionnelles

Les sociétés savantes et associations professionnelles suivantes ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

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

Comité d'organisation

P^r Jean-Pierre Bronowicki, hépatogastro-entérologue, Nancy ;
P^r Emmanuel Jacquemin, pédiatre, Le Kremlin-Bicêtre ;
D^r Alexandre Pariente, gastro-entérologue, Pau ;

D^r Michel Vaubourdolle, biochimiste, Paris ;
P^r Valérie Vilgrain, médecin radiologue, Clichy.

Groupe de travail

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

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

P^r François Durand, réanimateur hépatologue, Clichy ;
D^r Annie Elman, anesthésiste réanimateur, Clichy ;
D^r Jean-Didier Grangé, hépatogastro-entérologue, Paris ;
P^r Alain Lachaux, pédiatre, Lyon ;
P^r Dominique Larrey, hépatologue, Montpellier ;
P^r Brigitte Lebaill, anatomopathologiste, Bordeaux ;
D^r Richard Moreau, hépatologue, Clichy ;
D^r Alain Sautet, chirurgien orthopédiste, Paris ;
D^r Olivier Séror, radiologue, Bondy ;
D^r Albert Tran, hépatologue, Nice.

Groupe de lecture

D^r Jean-Pierre Arpurt, hépatogastro-entérologue, Avignon ;
D^r Christophe Aubé, radiologue, Angers ;
D^r Christophe Barberis, hépatogastro-entérologue, Talence ;
D^r Sylvain Beorchia, hépatogastro-entérologue, Lyon ;
P^r Jean-François Bergmann, médecine interne, Paris ;

P^r Olivier Bernard, hépatologue pédiatrique, Le Kremlin-Bicêtre ;
D^r Jacques Birge, médecin généraliste, Boulay ;
M. Michel Bonjour, représentant associatif, Champagne ;
D^r Philippe Bonnard, infectiologue, Paris ;
D^r Marc Bourlière, hépatogastro-entérologue, Marseille ;

Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée
et prévention primaire des complications

D^r Pierre Broué, hépatologue pédiatrique,
Toulouse ;
M^{me} Christine Chemorin, cadre supérieur de
santé, Lyon ;
P^r Patrice Couzigou, hépato-gastro-entérologue,
Pessac ;
D^r Patrick De La Selle, médecin généraliste,
Montpellier ;
P^r Pierre Dellamonica, infectiologue, Nice ;
P^r Brigitte Dormont, économiste, Paris ;
M^{me} Fanny Durand, cadre supérieur de santé,
Limoges ;
P^r Olivier Ernst, radiologue, Lille ;
D^r Thierry Fontanges, hépato-gastro-entérologue,
Bourgoin-Jallieu ;
D^r Philippe Hervé, pneumologue, Le-Plessis-
Robinson ;
D^r Philippe Jaury, médecin généraliste, Paris ;
D^r Florence Lacaille, hépatologue pédiatrique,
Paris ;
D^r Thierry Lamireau, pédiatre, Bordeaux ;
D^r Odile Launay, médecine interne, Paris ;
P^r Franck Lazorthes, chirurgien digestif,
Toulouse ;
D^r Nassir Messaadi, médecin généraliste, Lille ;
D^r Michel Morichau-Beauchant, hépato-gastro-
entérologue, Poitiers ;

D^r Olivier Nouel, hépato-gastro-entérologue, Saint-
Brieuc ;
M^{me} Valérie Paris, économiste, Paris ;
D^r Catherine Paugam, anesthésiste-réanimateur,
Clichy ;
D^r Arnaud Pauwels, hépato-gastro-entérologue,
Gonesse ;
D^r Jean-Marie Péron, hépatologue, Toulouse ;
D^r Patrick Pessaux, chirurgien digestif,
Strasbourg ;
P^r Lionel Piroth, infectiologue, Dijon ;
P^r Stanislas Pol, hépatologue, Paris ;
D^r Alessandra Rosenthal-Allieri, immunologiste,
Nice ;
D^r Françoise Roudot-Thoraval, épidémiologiste
hépatologue, Créteil ;
D^r Dominique Roux, hépato-gastro entérologue,
Le Bouscat ;
P^r Antonio Sa Cunha, chirurgien digestif,
Bordeaux ;
D^r Christine Silvain, hépato-gastro-entérologue,
Poitiers ;
D^r Loïc Tual, anesthésiste-réanimateur, Bondy ;
D^r Hervé Trillaud, radiologue, Bordeaux ;
D^r Alain Wajsbrodt, médecin généraliste, Avignon ;
P^r Fabien Zoulim, hépatologue, Lyon.

