

# Comment déceler les complications de la cirrhose ?

## *How to detect the complications of the cirrhosis ?*

**A. Lenaerts et T. Coddén**

Service de Gastro-Entérologie, C.H.U. de Charleroi

### RESUME

*La survenue d'une complication marque un tournant dans l'histoire naturelle d'une cirrhose. Une prise en charge précoce, le traitement étiologique de l'hépatopathie sous-jacente, la détection systématique de l'hépatocarcinome, la prophylaxie des hémorragies digestives liées à l'hypertension portale, le contrôle de l'ascite et la prévention du syndrome hépato-rénal permettent d'améliorer le pronostic de ces malades.*

*De plus, les infections bactériennes représentent un des facteurs principaux favorisant la survenue d'une autre complication. C'est pourquoi, toute complication doit être considérée comme due à une infection bactérienne jusqu'à preuve du contraire.*

*Rev Med Brux 2007 ; 28 : 276-80*

### ABSTRACT

*The occurrence of complications marks a turn in the natural history of cirrhosis. The early management, the etiologic treatment of the subjacent disease, the methodological detection of hepatocarcinoma, the prophylaxis of digestive bleeding linked to portal hypertension, the control of ascite and prevention of hepato-renal syndrome allow to improve the prognosis of these patients.*

*Moreover, bacterial infection represents one of the principal factor facilitating the occurrence of another complication.*

*This is why any complication should be considered as secondary to bacterial infection until the refutation.*

*Rev Med Brux 2007 ; 28 : 276-80*

*Key words : portal hypertension, ascites, hepatorenal syndrome*

Les complications de la cirrhose sont multiples, graves voire létales. Elles révèlent souvent la cirrhose restée jusque là méconnue.

L'histoire naturelle de la cirrhose évolue en deux temps.

Au premier stade, la cirrhose dite "compensée" n'a pas de retentissement clinique ni de complication. Elle correspond au stade A de la classification de Child Pugh. Son évolution dépend de l'efficacité des traitements étiologiques proposés et de certains co-facteurs (alcool, drogues, médicaments).

Au deuxième stade, les complications liées à l'insuffisance hépatocellulaire et/ou à l'hypertension portale définissent la décompensation de la cirrhose.

### QUELLE EST LA CONDUITE A TENIR EN CAS DE CIRRHOSE COMPENSEE ?

Le traitement étiologique comporte :

- Arrêt total et définitif de l'alcool.
- Régime hypocalorique et exercices avec perte de poids d'au moins 10 % n'excédant pas 3 kg par semaine en cas de syndrome hypermétabolique<sup>1</sup>.
- Traitement pharmacologique des hépatites virales B et C, des hépatites auto-immunes, de la cirrhose biliaire primitive et de l'hémochromatose.

Les autres mesures sont principalement centrées sur le dépistage et/ou la prévention des complications :

- Surveillance et prophylaxie des complications de l'hypertension portale :
  - endoscopie digestive haute tous les 3 ans en l'absence de varices œsophagiennes (VO). Chez les malades ayant des VO de grade 1, l'intervalle est de 2 ans. Il est ramené à 1 an en cas de

- cirrhose alcoolique ou d'insuffisance hépatique grave<sup>2</sup> ;
- traitement par bêtabloquant en cas de varices de grade 2 ou 3.
- Dépistage du carcinome hépatocellulaire : écho hépatique et  $\alpha$ P tous les 6 mois.
- Dépistage et traitement des maladies associées, particulièrement chez le sujet alcoolique : cancers ORL et œsophagiens, neuropathie, diabète, pancréatite.
- Certains médicaments sont formellement contre-indiqués :
  - l'aspirine et les AINS étant donné le risque d'insuffisance rénale et d'hémorragie digestive ;
  - les aminosides (néphrotoxiques).
- D'autres médicaments sont à utiliser avec précaution, sous surveillance étroite :
  - le paracétamol (dose < 2 g/j) ;
  - les produits de contraste iodés ;
  - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans ;
  - les diurétiques ;
  - les sédatifs.
- Vaccinations contre l'hépatite A et B, vaccination anti-pneumococcique et anti-influenza.

### **QUELLES SONT LES COMPLICATIONS DE LA CIRRHOSE ? COMMENT LES DECELER ? ET LES TRAITER ?**

Les complications de la cirrhose peuvent être isolées mais sont le plus souvent associées ; c'est pourquoi, en présence d'une complication, il faut en rechercher d'autres responsables de la première.

#### **Les infections bactériennes**

Favorisées par une translocation bactérienne excessive à partir du tube digestif et par un défaut de clairance par le système réticulo-endothélial, elles sont particulièrement fréquentes et sévères et ne s'accompagnent pas toujours de température ou d'élévation des marqueurs biologiques de l'inflammation. Elles représentent un des facteurs principaux favorisant la survenue d'une autre complication. C'est pourquoi, toute complication d'une cirrhose doit être considérée comme due à une infection bactérienne jusqu'à preuve du contraire.

Des prélèvements bactériologiques multiples doivent donc être réalisés systématiquement (hémocultures, EMU-C, ponction exploratrice d'ascite, Rx thorax).

#### **L'ascite**

30 % des malades cirrhotiques vont développer une ascite au cours de leur maladie. Elle est souvent révélatrice de la cirrhose et peut apparaître spontanément ou au décours d'une autre complication (hémorragie digestive ou infection). Elle est détectable cliniquement à partir d'un ou deux litres.

Il n'y a pas de traitement préventif spécifique de la première poussée d'ascite.

Une hospitalisation initiale est recommandée pour débiter le traitement. La réalisation d'une ponction d'ascite exploratrice avec dosage des protides et examen cyto bactériologique est indispensable.

L'objectif du traitement est la disparition de l'ascite, mesurée par la perte de poids.

Le traitement pharmacologique de l'ascite non compliquée associe le régime désodé (2-3 g de sel/jour) et l'administration à dose progressivement croissante de diurétiques<sup>3</sup>.

Le diurétique de première intention est la spironolactone. La dose initiale est de 100 mg/j, à augmenter de 100 mg/j tous les 3 jours, jusqu'à un maximum de 400 mg/j. En cas d'inefficacité (5-10 % des cas), le furosemide est associé à la dose de 40 mg/j, à augmenter de 40 mg/j, jusqu'à un maximum de 160 mg/j.

La réponse diurétique est définie par une perte de poids supérieure à 200 g/j pendant 5 jours. La perte de poids ne peut excéder 500 g/j en l'absence d'œdème et 1 kg/j en présence d'œdème. Etant donné les risques de troubles ioniques (hyponatrémie, hypo- ou hyperkaliémie) et d'insuffisance rénale fonctionnelle, un contrôle biologique sera effectué tous les 3 jours lors de l'initiation du traitement.

On parle d'ascite réfractaire<sup>4,5</sup> (10 %) lorsque l'ascite ne peut être éliminée ou récidive rapidement malgré le traitement médical maximal. On rencontre deux sous-types : l'ascite résistante aux doses maximales de diurétiques et l'ascite intraitable où l'utilisation de diurétiques est efficace mais induit des complications sévères qui contre-indiquent leur utilisation.

En cas d'ascite tendue ou réfractaire, une ponction d'ascite évacuatrice devra être réalisée.

Au-delà de 2 litres évacués, apparaît un risque de dysfonction circulatoire<sup>6</sup>. Celle-ci peut être prévenue par une expansion volémique. Entre 2 et 5 litres, les différents solutés de remplissage semblent équivalents à l'ascite. Par contre, au-delà de 5 litres, l'albumine humaine à 20 % est recommandée (7 g/l d'ascite évacuée).

#### *Infection du liquide d'ascite (ILA)*

L'ILA survient chez 8 à 30 % des malades hospitalisés avec ascite. Le diagnostic repose sur la présence de plus de 250 polynucléaires neutrophiles/mm<sup>3</sup> dans le liquide d'ascite.

Le traitement préventif<sup>7</sup> (norfloxacine 400 mg/12 h, pendant 7 jours) est indiqué chez tous les malades ayant une hémorragie digestive. Il est

également indiqué après un épisode d'ILA (norfloxacine, 400 mg/24 h). L'intérêt de l'antibio-prophylaxie pour les malades ayant comme seul facteur de risque un taux de protides < 10 g/l est discuté.

### Le syndrome hépato-rénal

L'altération de la fonction rénale a une valeur pronostique propre au cours de la cirrhose. Toutefois, chez les cirrhotiques, en raison d'une amyotrophie, la normalité de la créatinémie n'exclut pas une altération sévère de la fonction rénale.

Le calcul de la clairance apporte donc une mauvaise estimation de la fonction rénale avec surestimation moyenne de 20 à 30 ml/min<sup>8</sup>. Une mesure directe du débit de filtration glomérulaire est donc nécessaire pour évaluer précisément la fonction rénale.

En cas de cirrhose, la vasodilatation artériolaire splanchnique<sup>9</sup> (VAL), associée à l'hypertension portale, entraîne un sous-remplissage vasculaire (SRV) qui induit l'activation des systèmes vaso-actifs (rénine-aldostérone, sympathique et vasopressine).

En cas de cirrhose **compensée** (stade pré-ascitique), des épisodes transitoires de rétention hydrosodée suffisent à corriger le SRV. Ce nouvel équilibre implique cependant un état d'hypercinésie circulatoire avec élévation de la volémie totale, diminution de la résistance vasculaire périphérique et augmentation du débit cardiaque.

En cas de cirrhose **décompensée** (stade ascitique), la VAL et le SRV sont importants, l'activation des systèmes neurohormonaux demeure élevée afin de maintenir la tension artérielle et entretenir ainsi la rétention hydrosodée et la formation d'ascite.

Le syndrome hépato-rénal est une insuffisance rénale fonctionnelle caractérisée par une vasoconstriction rénale avec diminution du flux sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire.

Il représente le stade ultime du SRV<sup>10</sup>.

Des critères majeurs sont indispensables au diagnostic (Tableau).

Le traitement préventif consiste à éviter les événements favorisants : ponctions d'ascite évacuatrices de grand volume non compensées, utilisation excessive des diurétiques, infection spontanée du liquide d'ascite, hémorragie digestive, hépatite alcoolique aiguë grave. Il consiste aussi à éviter d'altérer la fonction rénale par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens incluant les anti-COX 2, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de dérivés nitrés ou de sartans et de produits de contraste iodés.

En l'absence d'amélioration, après l'administration d'une solution de remplissage vasculaire et l'arrêt des diurétiques, le traitement vaso-actif est utilisé prioritairement. La terlepressine<sup>11</sup> en bolus IV, associée à une expansion volémique, est recommandée en première intention. Toutefois, le traitement curatif idéal reste la transplantation hépatique.

### Varices ectopiques - gastropathie hypertensive et colopathie portale

En dehors de la région œsocardiofundique, la circulation collatérale liée à l'hypertension portale peut se développer sur l'ensemble du tube digestif réalisant des varices ectopiques.

Ces dernières sont parfois responsables de saignement digestif ou d'anémie ferriprive occulte.

Les hémorragies digestives basses attribuées aux varices ano-rectales sont de 8 % et celles dues aux varices coliques sont de 0,07 %<sup>12</sup>.

La gastropathie hypertensive et la colopathie portale sont fréquentes mais les hémorragies sont rares et généralement peu sévères.

Aucune attitude thérapeutique ou de dépistage ne peut être recommandée actuellement. Toutefois, il est important de reconnaître les ectasies vasculaires

**Tableau : Critères diagnostiques du syndrome hépato-rénal (d'après Arroyo<sup>5</sup>).**

Critères Majeurs	Critères Mineurs
Réduction de la filtration glomérulaire : - Créatinine > 1,5 mg/dl (130 mmol/l) - Clairance créatinine < 40 ml/min	- Diurèse < 500 ml/j - Natriurèse < 10 mEq/l - Osmolalité urinaire > osmolalité plasmatique - Natrémie < 130 mEq/l- Hématurie < 50 cel/champ
Absence d'autre cause : - Choc, sepsis, hypovolémie - Médicaments néphrotoxiques - Absence de néphropathie organique : • Protéinurie < 0,5 g/j • Echographie rénale normale	
Absence de réponse à une expansion volémique, après arrêt des diurétiques : - Albumine 20 % : 200 ml - Sérum physiologique 1.500 ml	

antrales<sup>13</sup> associées à la gastropathie congestive. En effet, ces ectasies non liées à l'hypertension portale peuvent être traitées par coagulation à l'argon lorsqu'elles sont symptomatiques.

### **L'encéphalopathie hépatique (EH)**

L'EH est définie comme les manifestations neuropsychiques liées à l'insuffisance hépatocellulaire et favorisée par l'hypertension portale. Elle est souvent déclenchée ou aggravée par une hémorragie digestive, une infection, une constipation sévère, la mise en place d'un TIPS, la prise de sédatif (benzodiazépines) ou de diurétiques.

L'encéphalopathie évolue en 3 stades cliniques. Le stade I est caractérisé par l'existence d'un asterix (*flapping tremor*). Ce signe clinique correspond à de brèves interruptions du tonus musculaire (battements en aile de papillon). Il est précoce, quasi constant et doit être recherché systématiquement lors de l'examen clinique.

Le traitement symptomatique repose sur l'administration de lactulose (qui augmente l'excrétion fécale d'ammoniac) par voie orale ou par lavement.

### **QUELLES SONT LES COMPLICATIONS PLEURO-PULMONAIRES DE L'HYPERTENSION PORTALE ?**

#### **L'hydrothorax hépatique**

L'hydrothorax hépatique est un épanchement pleural abondant (> 500 ml) chez un cirrhotique, en l'absence de toute autre pathologie cardiaque, pulmonaire ou pleurale<sup>14</sup>. Il est observé chez 5 % des cirrhotiques environ.

Le traitement repose sur les mêmes modalités que pour l'ascite.

#### **Le syndrome hépatopulmonaire**

Le syndrome hépatopulmonaire est défini par l'association d'une maladie chronique du foie, d'une hypoxémie (PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg en air ambiant), d'une élévation du gradient alvéolo-artériel et d'une vasodilatation pulmonaire. Il est observé chez 5 % des cirrhotiques environ.

Les manifestations sont essentiellement représentées par une dyspnée d'effort et/ou de repos. La radiographie du thorax est normale. L'hypoxémie est majorée par l'orthostatisme (orthodéoxie).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la vasodilatation pulmonaire et des shunts par l'échocardiographie transthoracique avec une épreuve des "microbulles". La mesure systématique de l'oxymétrie de pouls en position couchée et debout chez des malades ayant une hypertension portale pourrait peut-être permettre de dépister le syndrome hépatopulmonaire à un stade plus précoce<sup>15</sup>.

Le traitement des formes sévères est l'oxygénothérapie.

Le seul traitement curatif est la transplantation.

### **L'hypertension portopulmonaire**

L'hypertension portopulmonaire<sup>16</sup> est définie par l'association d'une maladie chronique du foie, d'une élévation de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) au-delà de 25 mmHg, d'une pression capillaire pulmonaire inférieure à 15 mmHg et de la résistance vasculaire pulmonaire supérieure à 120 dynes/s/cm. Elle est plus rare que le syndrome hépatopulmonaire et s'observe chez 2 à 5 % des cirrhotiques.

Le diagnostic repose sur l'échographie-Doppler cardiaque et le cathétérisme cardiaque droit.

La première mesure thérapeutique consiste à arrêter les bêta-bloquants qui tendent à aggraver l'hypertension artérielle pulmonaire. L'oxygénothérapie est recommandée pour les malades qui ont une PaO<sub>2</sub> inférieure à 55 mmHg.

Son dépistage systématique est recommandé chez les candidats à la transplantation car elle constitue un risque opératoire notable. La perfusion intraveineuse continue de prostacycline améliore le plus souvent les paramètres hémodynamiques mais elle est très contraignante et il n'est pas certain qu'elle améliore le pronostic<sup>17</sup>. La justification d'une transplantation, essentiellement basée sur la découverte d'une hypertension portopulmonaire, est controversée.

### **QU'EST-CE QUE LA CARDIOMYOPATHIE CIRRHOTIQUE ?**

L'hypercinésie circulatoire systémique, caractérisée par une augmentation du débit cardiaque, une diminution de la pression artérielle moyenne et des résistances vasculaires systémiques, est fréquente au cours de la cirrhose. Les anomalies circulatoires sont d'autant plus marquées que l'insuffisance hépatique est sévère.

Malgré l'augmentation du débit cardiaque de repos, la réponse ventriculaire aux stimuli est atténuée ; c'est ce que l'on appelle la cardiomyopathie cirrhotique. C'est pourquoi, cette complication est en général latente et se manifeste lorsque le malade est soumis à un stress (exercices, chirurgie, hémorragie, infection)<sup>18</sup>.

La prévalence de cette complication est inconnue et la prise en charge empirique et non spécifique.

### **BIBLIOGRAPHIE**

1. Farrell GC, Larter CZ : Non alcoholic fatty liver disease : from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006 ; 43 (Suppl 1) : S99-112
2. Cardenas A, Arroyo V : Consensus conference : complications of portal hypertension in adults. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 (Spec N° B) : 324-34

3. Cardenas A, Arroyo V : Management of ascites and hepatic hydrothorax. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007 ; 21 : 55-75
4. Cardenas A, Arroyo V : Refractory ascites. *Dig Dis* 2005 ; 23 : 30-8
5. Arroyo V, Gines P, Gerbs AL *et al.* : Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996 ; 23 : 164-76
6. Gines P, Guevara M, De Las Heras D, Arroyo V : Review article : albumin for circulatory support in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 (Suppl 5) : 24-31
7. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C *et al.* : Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 1049-56
8. Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P : Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular markers in different stage of liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 1999 ; 51 : 341-7
9. Rodriguez-Vilarrupla A, Fernandez M, Bosch J, Garcia-Pagan JC : Current concepts on the pathophysiology of portal Hypertension. *Ann Hepatol* 2007 ; 1 : 28-36
10. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V : Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the international ascites club. *Gut* 2007 ; 27 mai
11. Moreau R, Letorec D : Diagnostic and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007 ; 21 : 111-23
12. Zaman A : Portal hypertension - released bleeding : management of difficult cases. *Clin Liver Dis* 2006 ; 10 : 353-70
13. Sato T, Yamazaki K, Toyota J *et al.* : Efficacy of argon plasma coagulation for gastric antral vascular ectasia associated with chronic liver disease. *Hepato Res* 2005 ; 32 : 121-6
14. Cardenas A, Kelleher T, Chopra S : Review article : hepatic hydrothorax. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 : 271-9
15. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MD : Utility of Pulse Oximetry Screening for Hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; Mar 27
16. Krowko MJ : Evolving dilemmas and management of portopulmonary hypertension. *Sem Liver Dis* 2006 ; 26 : 265-72
17. Martinez-Palli, Vidal JB, Beltran J, Taura P : Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 269
18. Liu H, Gaskari SA, Lee SS : Cardiac and vascular changes in cirrhosis : pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 837-42

**Correspondance et tirés à part :**

A. LENAERTS  
 C.H.U. de Charleroi  
 Service de Gastro-Entérologie  
 Boulevard P. Janson 1  
 6000 Charleroi

Travail reçu le 11 mai 2007 ; accepté dans sa version définitive le 10 juillet 2007.