

La CIRRHOSE ET ses COMPLICATIONS

CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE

I/ CIRRHOSE :

A/ Définition :

La définition de la cirrhose est histologique. C'est une affection irréversible et diffuse du foie, caractérisée par une fibrose cicatricielle évolutive ou non qui désorganise l'architecture lobulaire normale. Parallèlement, on assiste à la formation de nodules.

En France, la prévalence de la cirrhose est estimée entre 1500 et 2500 cas par million d'habitants.

Les cirrhoses sont responsables de 15000 décès par an en France.

Il en résulte trois conséquences:

- ❖ Insuffisance hépatocellulaire : déficit fonctionnel lié à la diminution du nombre des hépatocytes et à la mauvaise qualité de leur vascularisation ;
- ❖ Hypertension portale : en amont du foie, qui se comporte comme un obstacle, le flux se réduit et la pression augmente dans la veine porte. Il y a alors formation de voies de dérivation notamment de varices œsophagiennes à l'origine d'hémorragies digestives.
- ❖ Etat précancéreux: le développement d'un carcinome hépatocellulaire sur le foie remanié par la cirrhose est fréquent après 15 à 20 ans d'évolution.

B/ Causes de la cirrhose :

Les principales causes de cirrhose de l'adulte:

- ❖ L'alcool, 50 à 75 % des cas, première cause.
- ❖ l'hépatite chronique à virus C, 15 à 25 % des cas, deuxième cause.
- ❖ l'hépatite chronique à virus B, 5 % des cas.
- ❖ La stéatohépatite non alcoolique (**NASH= Non Alcoholic SteatoHepatitis**), troisième cause.

Les autres causes (5% des cas) sont plus rares:

- ❖ hémochromatose génétique
- ❖ cirrhose biliaire primitive
- ❖ hépatite auto-immune,
- ❖ hépatite médicamenteuse ou toxique,
- ❖ syndrome de Budd-Chiari chronique,
- ❖ maladie de Wilson,
- ❖ déficit en alpha 1 antitrypsine
- ❖ cirrhose biliaire secondaire,
- ❖ cryptogénétique.

CAUSES DE LA CIRRHOSE
Alcool
Hépatite virale <i>Hépatite B(+/-D)</i> <i>Hépatite C</i> <i>Hépatite D</i>
Troubles métaboliques <i>Hémochromatose</i> <i>Maladie de Wilson</i> <i>Mucoviscidose</i> <i>Déficit en α 1 -antitrypsine</i> <i>Galactosémie</i> <i>Glycogénose de type IV</i> <i>NASH (non-alcoholic steatohepatitis)</i> <i>Protoporphyrine érythropoïétique</i>
Troubles cholestatiques <i>Cholangite sclérosante</i> <i>Cirrhose biliaire secondaire</i>
Maladies auto-immunes <i>Cirrhose biliaire primitive</i> <i>Hépatite chronique active</i>
Troubles d'origine médicamenteuse
Troubles congestifs <i>Syndrome de Budd-Chiari</i> <i>Maladie veino-occlusive</i>
Fibrose kystique

C/ Evaluation de la sévérité de la cirrhose :

La classification la plus connue est celle de Child-Pugh, qui, en fonction d'un score clinico-biologique définit 3 stades de gravité croissante.

Ceux-ci se définissent en totalisant des points selon le tableau ci-dessous:

- ❖ **STADE A: 5 A 6 POINTS.**
- ❖ **STADE B: 7 A 9 POINTS.**
- ❖ **STADE C: 10 A 15 POINTS.**

NOMBRE DE POINTS	1	2	3
BILIRUBINE $\mu\text{mol/L}$	<35	35 A 50	>50
ALBUMINE g/L	> 35	28 A 35	<28
ASCITE	ABSENTE	MINIME	IMPORTANTE
TP %	>55	45 A 55	<45
ENCEPHALOPATHIE	ABSENTE	MINIME	COMA

D/ Signes cliniques de la cirrhose compensée:

Le terme classique de cirrhose “ compensée ” définit un état où la cirrhose n’a pas de manifestations fonctionnelles, ni de complication de la maladie. Elle correspond au stade A de la classification de Child-Pugh.

L'examen trouve une hépatomégalie, qui n'est pas constante. Le foie est dur, à bord inférieur régulier et tranchant, indolore.

Il existe des signes d'hypertension portale (splénomégalie de volume variable, inconstante et surtout circulation collatérale abdominale).

Les signes les plus constants sont des symptômes cutanés d'insuffisance hépatocellulaire (angiomes stellaires, siégeant dans le territoire de la veine cave supérieure, érythrose palmaire, agrandissement de la lunule de l'ongle).

E/ Examens complémentaires :

1) Biologie:

Elle peut être normale (ce qui n'exclut pas le diagnostic de cirrhose) ou révéler une baisse du taux de Quick, une thrombopénie, des marqueurs d'intoxication alcoolique, d'infection virale, une cytolysse, inconstante, traduisant généralement la persistance de la cause (cirrhose "active"), une augmentation des GGT ou des phosphatases alcalines, une hypergammaglobulinémie et parfois un bloc β - γ à l'électrophorèse des protéines plasmatiques.

2) Echographie abdominale:

Elle permet de préciser les caractères du foie: atrophie, aspect bosselé; elle montre des signes d'hypertension portale: augmentation du calibre de la veine porte et sens du flux en Doppler, collatérales porto systémiques, splénomégalie, ascite même minime. Elle peut surtout dépister un carcinome hépatocellulaire sous forme d'un ou plusieurs nodules, le plus souvent hypoéchogènes.

3) Biopsie hépatique :

Elle est très rarement nécessaire au diagnostic de cirrhose. Dans certains cas elle oriente vers la cause.

4) Endoscopie digestive haute:

Elle recherche de varices œsophagiennes ou cardio-tubérositaires, d'une gastropathie congestive (avec aspect en "mosaïque"), d'un éventuel ulcère gastro-duodéal associé.

F/ Traitement de la cirrhose compensée :

- ❖ Si la maladie causale est encore active, il faut tenter de l'interrompre: arrêt de l'alcoolisme, si possible traitement d'une hépatite B ou C, corticothérapie dans une maladie auto-immune, saignées dans une hémochromatose.
- ❖ Surveillance et traitement préventif des complications de l'hypertension portale (endoscopie, bêta-bloquants)
- ❖ Dépistage et traitement de maladies liées (cancers ORL et œsophagiens chez un alcoolique, neuropathie, diabète, pancréatite)
- ❖ Diététique: aucun aliment n'est nocif, le régime doit être équilibré, pas de restriction sodée à ce stade.
- ❖ Certains médicaments doivent être fortement déconseillés: aspirine et AINS (risque d'hémorragie et d'insuffisance rénale), aminosides (insuffisance rénale), benzodiazépines, barbituriques, morphine et dérivés, et même au stade terminal de la cirrhose le paracétamol..
- ❖ Dépistage du carcinome hépatocellulaire [échographie, alpha-foetoprotéine (α FP)].

G/ Complications de la cirrhose :

Elles définissent, isolées ou associées, la "décompensation" de la cirrhose. C'est à ce stade que 2/3 des cas sont découverts. Après la survenue d'une première décompensation, l'incidence annuelle de décès est de 10% par an en absence de transplantation.

PRINCIPALES COMPLICATIONS DE LA CIRRHOSE

❖ Rupture de varices oesophagiennes	30%
❖ Ascite	30%
❖ Infection du liquide d'ascite	2,4 à 7,5%
❖ Ascite réfractaire	3%
❖ Syndrome hépato-rénal	1,2 à 3%
❖ Syndrome hépato-pulmonaire	5%
❖ Hypertension artérielle pulmonaire	1%
❖ Carcinome hépato-cellulaire	10 à 25%

1) Ascite :

Complication la plus fréquente de la cirrhose alcoolique, la décompensation oedémato-ascitique (D.O.A) marque un tournant évolutif de la maladie même si elle ne menace pas le pronostic vital à court terme. En effet, au moment de la première poussée, le taux de survie est de 50 et 20% respectivement à 1 et 5 ans. Elle est souvent révélatrice de la cirrhose et peut apparaître spontanément ou au décours d'une autre complication, en particulier une hémorragie digestive ou une infection.

2) Hémorragies digestives :

C'est la deuxième cause de mortalité chez les cirrhotiques. Le décès n'est souvent pas lié à la perte de sang mais à une récurrence précoce ou une autre complication surajoutée (infection, encéphalopathie, syndrome hépato-rénal...). Elles sont dues à la rupture d'une varice oesophagienne, plus rarement gastrique ou au saignement de la gastropathie d'hypertension portale.

3) Encéphalopathie hépatique :

Elle est souvent déclenchée par un facteur favorisant comme une hémorragie digestive, une infection (notamment de l'ascite), l'administration de sédatifs, un désordre hydro électrolytiques (hypo natrémie). Elle peut quelquefois être spontanée et plus ou moins chronique témoignant alors une insuffisance hépato-cellulaire sévère.

4) Ictère :

Dans la majorité des cas, il est en rapport avec l'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire: soit spontanément (de mauvais pronostic surtout s'il est intense et persistant), soit au décours d'une autre complication (hémorragie digestive, infection, etc...). Cependant il faut toujours rechercher une autre cause, comme une hépatite toxique (alcoolique surtout), une hépatite virale (surtout B ou C), un carcinome hépato-cellulaire, une lithiase de la voie biliaire principale (la lithiase biliaire, le plus souvent pigmentaire étant deux fois plus fréquente chez les cirrhotiques que dans la population générale), une hémolyse (déformation érythrocytaire, auto-anticorps).

5) Syndrome hépato-rénal (SHR) :

C'est une insuffisance rénale fonctionnelle compliquant une cirrhose décompensée avec ascite. Il en existe 2 types :

- ❖ le SHR de type I, d'évolution rapide et de mauvais pronostic, puisque la mortalité à 15 jours est de 80% en l'absence de transplantation.
- ❖ Le SHR de type II, d'évolution plus lente.

La probabilité de survenue d'un SHR pour un malade hospitalisé pour D.O.A est de 4 à 10%.

6) Syndrome hépato-pulmonaire :

C'est l'association à la cirrhose d'une hypoxie (inf. à 70 mm de Hg) d'un gradient alvéolo-artériel d'oxygène sup. à 20 mm de Hg et d'une vasodilatation pulmonaire. Elle survient chez 5% des cirrhotiques. Le traitement repose sur l'oxygénothérapie et la transplantation hépatique.

7) Hypertension porto-pulmonaire :

Elle s'observe chez 2 à 5% des cirrhotiques. La dyspnée apparaît quand la pression artérielle pulmonaire dépasse 40 à 50 mm de Hg. Le diagnostic repose sur l'échocardiographie puis le cathétérisme droit. Il faut discuter une transplantation hépatique si hypertension pulmonaire n'est pas trop élevée.

8) Infections :

Elles sont relativement fréquentes, notamment après une hémorragie digestive. Les germes en cause sont souvent des bacilles Gram négatif, mais également le pneumocoque, le staphylocoque, les anaérobies et parfois le bacille de Koch. Ces infections concernent le plus souvent le liquide d'ascite, les urines ou le poumon et s'accompagnent souvent d'une bactériémie ou d'une septicémie. Elles peuvent entraîner un syndrome hépato-rénal, une hémolyse, une fibrinolyse, une encéphalopathie hépatique, une hémorragie digestive. Elles doivent être traitées immédiatement par des antibiotiques à large spectre couvrant les bacilles Gram négatif. 60% des patients vont décéder dans l'année suivant leur premier épisode d'infection du liquide d'ascite.

9) Complications hématologiques :

Le patient peut présenter une anémie macrocytaire par carence en folates ou microcytaire, hypochrome, par saignement ou normochrome, normocytaire par hémolyse. Il peut exister une leucopénie (hypersplénisme). La thrombopénie est le plus souvent liée à un hypersplénisme, plus rarement à une coagulation intra-vasculaire disséminée. Les anomalies hématologiques peuvent également dues à la toxicité directe (périphérique ou médullaire) de l'alcool.

10) Complications endocriniennes :

Une intolérance au glucose est fréquente mais le diabète insulino-dépendant est relativement rare. Il existe très souvent une insuffisance gonadique avec chez l'homme une impuissance, une atrophie testiculaire, une dépilation, une gynécomastie et chez la femme une aménorrhée avec presque toujours une stérilité.

8) Carcinome hépato-cellulaire

Pour en savoir plus : www.anaes.fr

www.snfge.asso.fr

www.meditis.net

www.hepatoweb.com

www.gastromed-suisse.ch

www.hepnet.com

www.hemochromatose.ht.st

<http://abpmaladiedewilson.free.fr>

www.soshepatites.org

www.tranhepate.org

www.alcooliques-anonymes.fr

La Revue du Praticien, 2005, 1525-1566.

II/ Carcinome hépato-cellulaire :

A/ Définition et épidémiologie :

Prolifération néoplasique d'origine hépatocytaire, c'est le plus fréquent des cancers primitifs du foie. Il survient presque toujours sur une maladie hépatique, cirrhose dans plus de 90 % ou hépatite chronique virale préexistante, au terme d'une évolution de deux à trois décennies. A l'échelle mondiale, c'est l'un des cancers les plus fréquents. En France, son incidence annuelle est de 11/ 100 000.

Chaque année, 3 à 5% des cirrhoses se compliquent d'un carcinome hépato cellulaire. Ce cancer n'a un pronostic « acceptable » que s'il est dépisté à un stade précoce (nodule unique de moins de 5 cm ou moins de 3 nodules de moins de 3 cm chacun). La pratique d'un tel dépistage, reposant sur un dosage de l'alphafoetoprotéine, et une échographie tous les six mois.

En Asie et en Afrique où l'infection par le virus B est contractée à la naissance, l'hépatocarcinome survient chez l'adulte jeune.

En France, le virus C devient, à coté de l'alcool, une cause importante, essentiellement sur une cirrhose après l'âge de 50 ans. Il existe une prédominance masculine. Le cancer primitif sur foie sain est exceptionnel. Il peut être favorisé par des carcinogènes chimiques (aflatoxine en Afrique).

En Occident, l'hépatocarcinome sur foie sain est parfois une variété particulière, dite fibrolamellaire, de meilleur pronostic.

Il se développe à partir d'un foyer initial localisé, envahit les vaisseaux portes et métastase dans le foie lui-même par l'intermédiaire des branches portales; cette notion explique le caractère souvent multiloculaire du cancer, maladie auto-métastasiant dans le foie, et la tendance à la thrombose néoplasique des branches puis du tronc de la veine porte.

B/ Clinique :

L'hépatocarcinome peut être longtemps asymptomatique, compliquer une cirrhose connue, ou être la cause déclenchante d'une décompensation qui révélera la cirrhose jusqu'alors compensée et non connue [aggravation d'une hypertension portale avec hémorragie digestive révélatrice, apparition ou majoration d'une ascite (qui devient irréductible ou hémorragique) ou d'une insuffisance hépatocellulaire (ictère, encéphalopathie)].

Il peut exister des douleurs liées à l'extension ou à la nécrose de la masse tumorale.

Souvent, le CHC est une découverte d'échographie sur terrain à risque.

C/ Examens complémentaires :

Les examens biologiques sont aspécifiques, sauf l'élévation de l'alpha-foeto-protéine (α FP). Dans 30 % des formes patentes, elle est supérieure à 500 ng/ml, ce taux étant pathognomonique. Dans 20 % des cas, elle est normale. Dans les autres cas, les valeurs intermédiaires se chevauchent avec celles qui sont observées dans l'hépatite chronique ou la cirrhose.

Le dépistage chez les sujets à risque a été proposé mais n'a pas fait encore preuve de son intérêt. Il repose sur une échographie tous les six mois chez les sujets porteurs de cirrhose non décompensée.

L'IRM est un examen plus coûteux, de seconde intention.

Une biopsie dirigée par échographie est utile mais comporte un risque d'ensemencement sur le trajet.

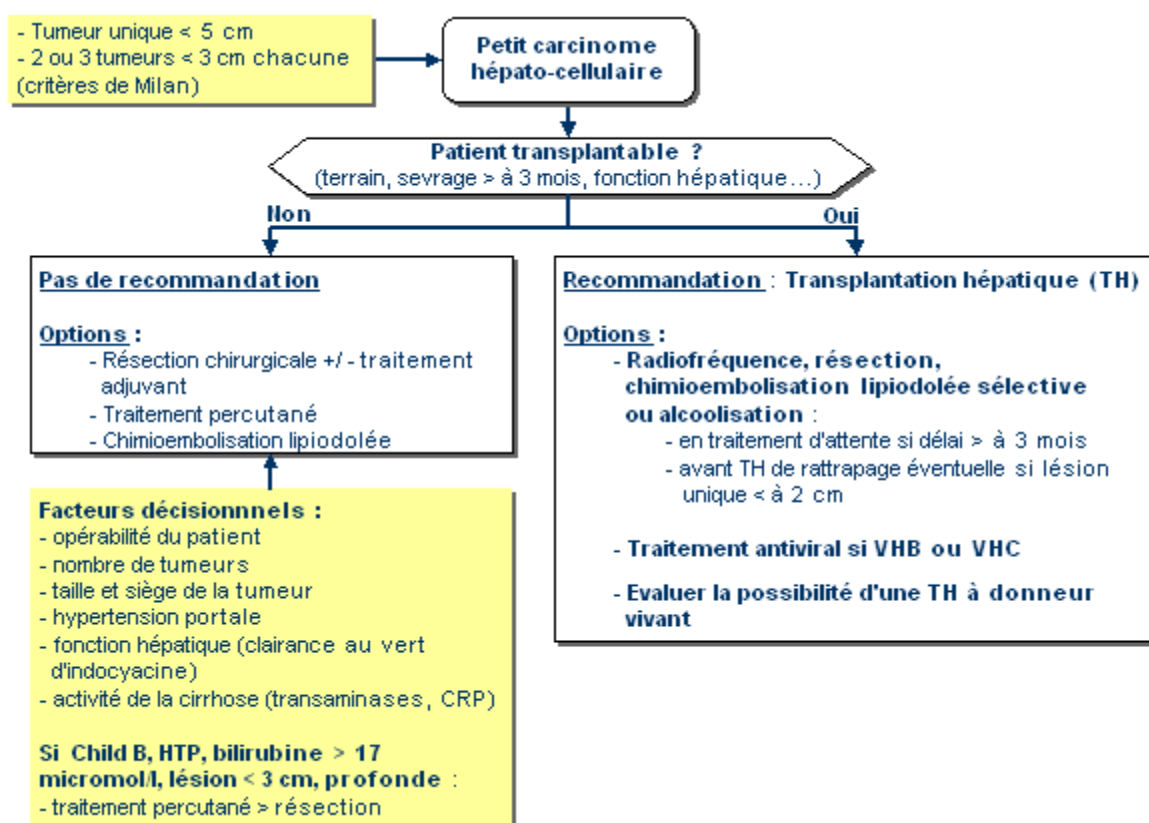
D/ Evolution :

Lorsqu'il est asymptomatique, uni ou même paucifocal, le CHC évolue lentement, avec un temps de doublement estimé autour de 6 mois. Mais sans ou même après traitement, d'autres foyers carcinomateux se développent presque inexorablement dans les années à venir.

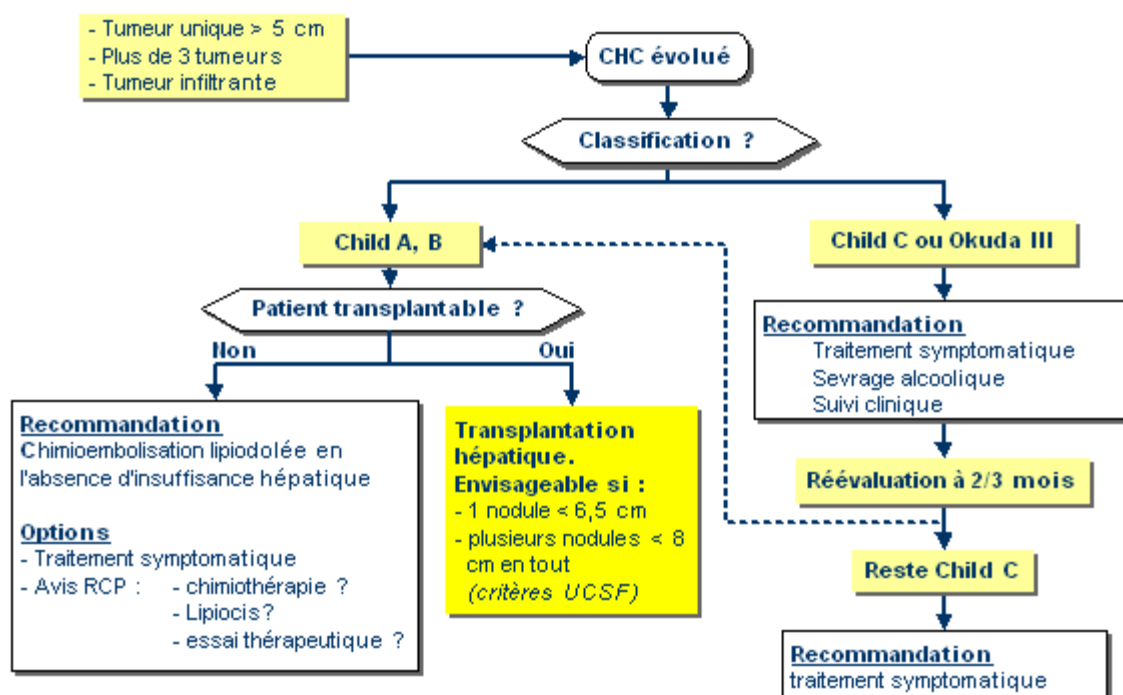
Si le cancer est symptomatique, son pronostic est très péjoratif, avec une médiane de survie qui ne dépasse pas quelques semaines. Le décès survient par cachexie ou insuffisance hépato-cellulaire car peu de cas sont accessibles à une thérapeutique. Il existe souvent une thrombose portale très étendue responsable d'hémorragie digestive.

E/ Traitement :

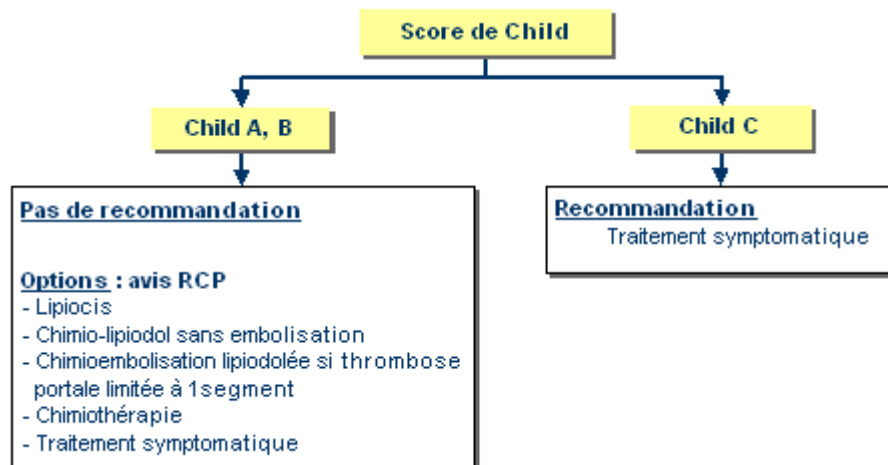
- ❖ L'hépatectomie partielle est réservée aux tumeurs inférieures à 5 cm de diamètre chez des malades ayant une cirrhose Child A.
- ❖ L'alcoolisation, l'acétisation ou la destruction par radio-fréquence, dans ces petites tumeurs donnent des résultats équivalents. De fait, la récurrence est fréquente du fait de métastases intra-hépatiques méconnues ou de nouveaux foyers cancéreux.
- ❖ La transplantation hépatique, seul traitement vraiment curatif, n'est utile que pour les très petites tumeurs (risque de récurrence dans les autres cas).
- ❖ Les moyens médicaux sont palliatifs.
- ❖ La chimio-embolisation peut parfois entraîner une nécrose tumorale partielle ou complète, mais son bénéfice en terme de survie n'est pas démontré.
- ❖ Il n'y a pas de chimiothérapie générale ou d'hormonothérapie utile.

Petit CHC (absence de métastase, sans thrombose porte)

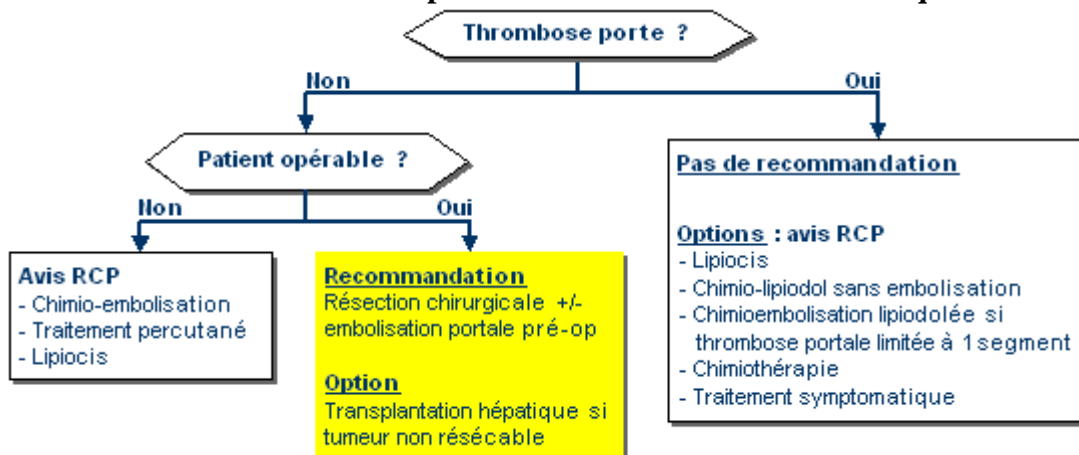
CHC évolué (absence de métastase, sans thrombose porte)

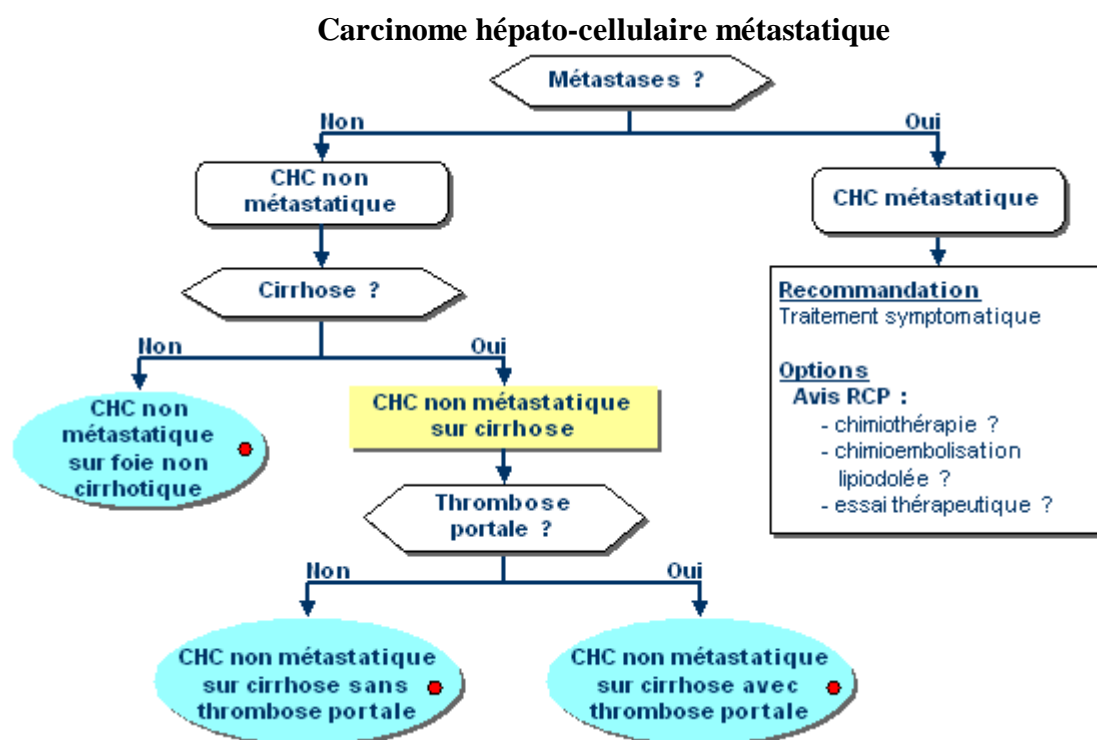


CHC sur cirrhose avec thrombose porte segmentaire ou tronculaire (sans métastase)



Carcinome hépto-cellulaire sur foie non cirrhotique





F/ Foie métastatique :

Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes des tumeurs du foie. Elles compliquent surtout les cancers drainés par la circulation splanchnique (côlon, pancréas, estomac), mais peuvent se voir dans la quasi-totalité des cancers généralisés (poumon, ovaires, sein, œsophage, rein, tumeurs neuro-endocrines etc...).

L'argument principal du diagnostic est le contexte: l'échographie hépatique fait partie du bilan d'extension de tout cancer, mais également de la surveillance après exérèse d'un cancer, en particulier du côlon. L'apparition d'une lésion focale au cours d'une telle surveillance est hautement évocatrice. Si le cancer n'est pas connu, la biopsie dirigée peut apporter le diagnostic et sera suivie d'une recherche du cancer primitif.

La biologie hépatique est en général perturbée (augmentation des GGT, des phosphatases alcalines) mais ce n'est pas toujours le cas (10 % biologie normale environ). La recherche de marqueurs néoplasiques (ACE, Ca 19-9, etc...) peut être positive. Les métastases des tumeurs endocrines digestives (carcinoïde, insulinome, etc...) sont parfois responsables de sécrétions hormonales à taux élevés et s'accompagnent de manifestations cliniques.

Le traitement est fonction de la nature de la tumeur: exérèse possible en cas de lésion unique ou localisée (côlon en particulier), et/ou chimiothérapie (entraînant parfois une régression tumorale transitoire).

Pour en savoir plus : <http://www.ffcd.fr>
<http://www.canceronet.com>