

## 7. Foie

### 7.1. Explorations du foie et des voies biliaires

#### 7.1.1. Connaître les principales fonctions du foie

Le foie a d'importantes fonctions de synthèse et d'épuration.

La plupart des protéines mais aussi de nombreuses autres substances glucidiques (dont le glucose sanguin) ou lipidiques sont élaborées par les *hépatocytes* et sécrétées dans la circulation sanguine. Comme tous les *macrophages résidents*, les cellules de Kupffer (macrophages résidents du foie) élaborent un grand nombre de cytokines dont l'action peut être locale ou générale. D'autres cellules hépatiques comme les cellules étoilées, les cellules endothéliales et des lymphocytes particuliers au foie synthétisent également des substances dont le rôle local est certain mais dont le rôle général est moins bien établi.

Pour leur importance pratique en clinique, les substances suivantes méritent d'être retenues comme élaborées et sécrétées par les hépatocytes: l'albumine, la bilirubine conjuguée, les facteurs (et les inhibiteurs naturels) de la coagulation, le glucose sanguin, l'urée, les acides biliaires, les lipoprotéines, les protéines transporteuses d'hormone, la thrombopoïétine, l'hepcidine.

Les fonctions d'épuration (ou de captation et de métabolisme) concernent également les *hépatocytes* (captation active ou diffusion facilitée d'un grand nombre de substances circulantes); et les *cellules de Kupffer* (phagocytose, favorisée par l'opsonisation, de substances particulières, de microbes).

Parmi les substances captées par les *hépatocytes*, on peut retenir, pour leur importance en clinique, la bilirubine non conjuguée, les acides biliaires, le glucose, les lipoprotéines sénescents, l'insuline, l'ammoniaque, les xénobiotiques (incluant les médicaments).

Le foie génère le flux biliaire en excréant activement les acides biliaires (substances osmotiquement actives) au pôle canaliculaire des hépatocytes. Ce flux biliaire crée un courant hydrique permettant d'acheminer vers l'intestin un grand nombre d'autres substances. Ces autres substances gagnent le courant biliaire par des transporteurs spécifiques. Parmi ces dernières substances, on peut retenir pour leur importance en clinique, la bilirubine et le cholestérol et les phospholipides biliaires. Les acides biliaires et les phospholipides biliaires jouent un rôle capital dans la solubilisation du cholestérol (insoluble dans l'eau) dans le milieu hydrique qu'est la bile. Les acides biliaires jouent un rôle essentiel dans la digestion des lipides alimentaires.

#### 7.1.2. Connaître les principaux syndromes d'atteinte hépatique ou biliaire

On appelle syndrome de cytolysé hépatique l'ensemble des perturbations liées à la destruction des hépatocytes. La définition est donc d'ordre histopathologique. La destruction peut être le fait d'une nécrose ou d'une apoptose. Les mécanismes qui conduisent à la destruction peuvent être directs (anoxie, ou effet d'une substance toxique endogène ou exogène); ou indirects (mettant en jeu le système immunitaire inné ou adaptatif). Les principaux effecteurs du système immunitaire inné sont les macrophages et les polynucléaires; ils sont impliqués dans les stéatohépatites alcooliques ou non alcooliques. Les principaux effecteurs du système adaptatif sont les lymphocytes T cytotoxiques; ils sont impliqués dans les atteintes immunoallergiques, l'autoimmunité et les hépatites virales B, C ou D.

Le syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire est l'ensemble des perturbations liées à la réduction ou à la dysfonction des hépatocytes. La définition est donc d'ordre physiologique. Sa correspondance anatomique est généralement celle d'une diminution de la masse totale des hépatocytes.

Le syndrome de cholestase est l'ensemble de manifestations qui résultent d'une diminution de la formation de la bile. Celle-ci peut résulter d'une atteinte primitive de la fonction d'excrétion des acides biliaires; ou d'une perturbation secondaire de cette fonction due à un obstacle à l'écoulement biliaire. La définition de la cholestase est donc d'ordre physiologique.

La fibrose est une prolifération de la matrice extra-cellulaire dont le principal constituant est le collagène. La fibrose est un processus cicatriciel où la formation de matrice est supérieure à sa dégradation. Sa cause est habituellement une maladie chronique du foie, quelle qu'en soit la ou les causes. La définition de la fibrose est donc d'ordre histologique.

La cirrhose est un syndrome histopathologique (c'est à dire une lésion) caractérisée par deux éléments: (a) une fibrose de disposition annulaire sur coupe (c'est à dire sphérique dans l'espace); (b) enserrant des hépatocytes disposés en nodules dits régénératifs car la disposition en travées unicellulaires a disparu au profit d'amas multicellulaires. La cirrhose traduit l'évolution prolongée d'un processus de destruction et de reconstruction hépatocytaire.

#### 7.1.3. Connaître les principaux tests biologiques, qui explorent une atteinte hépato-biliaire. Indiquer comment ces tests varient par rapport à la normale et expliquer le mécanisme des anomalies

- L'insuffisance hépato-cellulaire entraîne la diminution du taux sérique de très nombreuses protéines. L'albuminémie et le taux de prothrombine sont les marqueurs les plus utilisés. L'allongement du temps de Quick (exprimé en secondes) ou la baisse du taux de Quick (dit "taux de prothrombine", et exprimé en % de la normale) apprécie globalement toutes les protéines de la coagulation synthétisées par le foie: facteurs I (fibrinogène), II, V (pro-accéléline), VII, et X. Seul le facteur VIII diffère par une synthèse également extra-hépatique et ne varie pas. La diminution du facteur V permet d'affirmer qu'une diminution du taux de Quick correspond à une insuffisance hépatocellulaire et non pas à un déficit en vitamine K, le cofacteur nécessaire à la synthèse des facteurs II, VII, IX et X..

- En cas de cytolysé, les transaminases [alanine-aminotransférase (ALAT ou SGPT) ou aspartate-aminotransférase (ASAT ou SGOT)] passent en abondance dans le sérum. A l'exception notable de l'hépatite alcoolique, le degré d'augmentation des transaminases est un reflet fidèle du degré de destruction hépatocytaire au moment du dosage. La demi-vie des transaminases dans le sérum est d'environ 36-48 heures. Autrement dit, lorsqu'une diminution de moitié tous les deux jours des transaminases est observée, il convient d'envisager une cause de destruction hépatocytaire prenant fin brutalement. C'est les cas de la toxicité directe (paracétamol ou amnité phalloïde), de l'insuffisance circulatoire aiguë, et de l'obstruction transitoire des voies biliaires par le passage d'un petit calcul lors de son passage à travers le sphincter d'Oddi. En général, l'élévation des transaminases prédomine sur l'ALAT. Une élévation prédominante de l'ASAT doit faire

qu'une atteinte musculaire, dont le diagnostic repose sur l'augmentation de la créatine kinase. Lorsqu'une atteinte musculaire est écartée, une augmentation prédominante de l'ASAT oriente vers une hépatite alcoolique, une atteinte toxique ou anoxique.

Une augmentation importante des transaminases, supérieure à 20 fois la limite supérieure de la normale (ou 20 N) est observée aux cours des hépatites aiguës virales, médicamenteuses (toxiques directes ou immunoallergiques), ou anoxiques (insuffisance circulatoire aiguë, obstruction aiguë des veines hépatiques, insuffisance respiratoire aiguë).

Une élévation plus modérée (jusqu'à 10 N) se voit dans les hépatites alcooliques, les hépatites chroniques (en particulier d'origine virale ou auto-immune), avec ou sans cirrhose, et dans quelques cas de cholestase.

Une élévation discrète (1 à 3N) peut être observée dans la plupart des maladies du foie.

- La cholestase élève l'activité sérique des phosphatases alcalines, ainsi que de la gammaglutamyl-transpeptidase. Les phosphatases alcalines augmentent également au cours de la croissance, de la grossesse et en cas de lésions osseuses. En dehors de ces circonstances, l'augmentation des phosphatases alcalines est un signe très spécifique de cholestase. On peut observer une augmentation discrète ( inférieure à 2N) des phosphatases alcalines au cours des hépatites et des cirrhoses. Une augmentation de plus de 4N est considérée comme une augmentation marquée.

La gammaglutamyl-traspeptidase (GGT) peut être élevée par toutes les maladies hépato-biliaires, chez les consommateurs d'alcool (surtout s'ils ont une atteinte hépatique), après la prise de médicaments inducteurs (comme le phénobarbital ou le méprobamate), chez les sujets atteints de syndrome métabolique (surtout s'ils ont une atteinte hépatique). La GGT est un test de cholestase plus sensible mais beaucoup moins spécifique que les phosphatases alcalines. Le degré de son augmentation (en valeur absolue) a peu de relation avec l'intensité de l'atteinte hépatique ou biliaire. En pratique, sa principale utilité est d'attester de l'origine hépatique ou biliaire d'une élévation des phosphatases alcalines. Un autre intérêt de ce test est de permettre de suivre l'évolution d'une atteinte hépatique ou biliaire par ses variations relatives.

L'augmentation de la bilirubine conjuguée est un signe spécifique de cholestase en l'absence d'insuffisance hépatique marquée. Cependant, une cholestase marquée peut être observée en l'absence d'augmentation de la bilirubine conjuguée. On parle alors de *cholestase anictérique*. Cela s'explique par le fait que les transporteurs canaliculaires des acides biliaires et de la bilirubine conjuguée sont distincts et peuvent être affectés de façon différente par différents mécanismes de cholestase.

Une cholestase prolongée peut induire un défaut d'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K). On peut alors observer une baisse du taux de Quick. Cette baisse est produite par le défaut d'absorption de la vitamine K, vitamine liposoluble indispensable à la formation des facteurs II, VII, IX et X. Cette baisse peut être corrigée par administration orale ou parentérale de suppléments de vitamine K. La vitamine K n'est pas indispensable à la synthèse hépatique du facteur V dont le taux est diminué au cours de l'insuffisance hépato-cellulaire, normal ou augmenté en cas de cholestase.

- L'électrophorèse des protéines est un examen très utile pour explorer les maladies du foie. L'albuminémie est diminuée par une insuffisance hépatique, mais aussi par un syndrome inflammatoire systémique sévère (infectieux en particulier), par une hémorragie importante, par un syndrome néphrotique, ou par une entéropathie exsudative.

Les alpha-1 globulines étant principalement constituées par l'alpha-1 antitrypsine, elles sont diminuées au cours de ce déficit, cause possible d'une maladie hépatique. Elles sont augmentées par le syndrome inflammatoire systémique.

Les gamma globulines sont très augmentées, de façon polyclonale au cours de l'hépatite auto-immune même sans cirrhose. Elles sont également augmentées au cours des cirrhoses très sévères, quelle qu'en soit l'origine.

Le bloc bêta-gamma consiste en un comblement du creux séparant normalement le pic des beta globulines de celui des gamma globulines. Ce creux est le site de migration normale des IgA, en concentration très faible dans le sérum du sujet normal. Le bloc beta-gamma correspond à une forte augmentation des IgA sériques. Cette augmentation est assez spécifique de l'origine alcoolique d'une cirrhose.

- Le dosage pondéral des immunoglobulines a peu d'intérêt au cours des maladies du foie ou des voies biliaires. Au cours de la cirrhose biliaire primitive, il y a une augmentation isolée ou très prédominante des IgM mais les anticorps antimitochondrie sont un marqueur plus sensible et plus spécifique. Une augmentation prépondérante des IgA suggère une origine alcoolique.

- Les marqueurs de fibrose peuvent être considérés comme des signes de gravité d'une maladie chronique du foie, avant même le stade de cirrhose. L'extension, et l'étendue, de la fibrose hépatique sont associés à des modifications de synthèse et de sécrétions de certaines protéines. L'alpha 2 macroglobuline augmente avec la fibrose, diminuent avec la fibrose associés au dosage de la bilirubine, de la gamma-glutamyl transpeptidase (augmente avec le degré de fibrose et de la transaminase ALAT (augmente avec le degré d'activité nécrotico-inflammatoire), permettent d'estimer les stades de fibrose et les grades d'activité dans l'hépatite chronique C. de même il existe une relation entre l'étendue de la fibrose et une augmentation de l'alpha-2 globuline, de la bilirubine, de la gammaglutamyl transpeptidase, ou de l'acide hyaluronique; ou la diminution des plaquettes, de l'apolipoprotéine A1, de l'haptoglobine ou du taux de Quick ("TP"). Aucun dosage isolé ne permet de se substituer à la biopsie hépatique. cependant, des combinaisons mathématiques des résultats de tout ou partie de ces marqueurs sériques sous forme de scores permettent d'évaluer l'importance de la fibrose de façon approchée mais non invasive.

#### 7.1.4. Indiquer les principaux renseignements fournis par la radiographie d'abdomen sans préparation dans les affections hépato-biliaires

L'intérêt de la radiographie de l'abdomen sans préparation est très mince. Elle peut montrer des modifications de la coupole diaphragmatique, des calcifications ou des images gazeuses intra-hépatiques, ou biliaires.

Les causes de calcifications intrahépatiques sont extrêmement nombreuses. La plus utile à connaître le kyste hydatique dont les calcifications moulent partiellement ou complètement le contour. Tous les types de tumeurs malignes primitives ou secondaires du foie peuvent être le siège de calcifications ponctiformes ou en amas. Dans de nombreux cas, la cause des calcifications ne peut être identifiée.

La principale cause d'images gazeuses intrahépatiques est l'aérobilie témoignant d'une communication spontanée ou provoquée des voies biliaires avec le tube digestif. Une autre cause d'image gazeuse à connaître est l'abcès du foie à germes anaérobies.

Les principales causes d'images biliaires de tonalité calcique sont vésiculaires. Il peut s'agir d'un syndrome de la bile calcique (la vésicule est opaque et homogène; ses bords sont dégradés); la vésicule porcelaine (la vésicule est opaque mais inhomogène alors que ses bords sont nets), et la lithiase calcifiée (amas de calcifications dessinant plus ou

moins nettement les calculs).

#### 7.1.5. Connaître les renseignements fournis par les explorations morphologiques non invasives du foie et des voies biliaires

L'échographie est un examen très utile car il est peu coûteux et largement disponible. Ses importantes limites sont l'expérience et le soin de l'opérateur; ainsi que l'habitus du sujet examiné. Son utilité varie donc d'un énorme intérêt dans les mains d'un observateur averti et expérimenté, à une source de danger dans le cas d'un observateur superficiel, ou non averti, ou non expérimenté. L'échographie hépatique permet d'apprécier les contours et la structure du foie. Elle peut détecter les tumeurs, différencier les tumeurs à contenu liquide des tumeurs solides; elle peut préciser le diamètre et le contenu des voies biliaires; elle peut étudier la veine porte (diamètre, perméabilité), et avec l'aide du Doppler, préciser le sens du flux portal et en quantifier la vitesse; préciser la perméabilité et évaluer la résistance des artères hépatiques; préciser le calibre, et la perméabilité des veins hépatiques et apprécier la modulation de leur flux par le cycle auriculaire. L'échographie de contraste, d'introduction récente pourrait permettre d'évaluer la vascularisation des lésions hépatiques de façon très fine. L'échographie permet de diriger la ponction-biopsie sur une zone d'intérêt, ce qui est très précieux dans l'étude des lésions focales.

La scanographie (TDM) et l'imagerie en résonance magnétique (IRM) pour l'imagerie du foie doivent comprendre des séquences obtenues avant, puis au temps artériel, portal et tardif après injection en bolus d'un produit de contraste vasculaire (agent iodé pour la scanographie et gadolinium pour l'IRM). Dans ces conditions, les informations fournies par la TDM et l'IRM sont supérieures en terme de spécificité à ceux fournis par l'échographie, et moins dépendants de l'opérateur. Les performances diagnostiques relatives (sensibilité et spécificité) de ces 3 techniques varient en fonction de type de lésion à caractériser (parenchyme, vaisseaux, voies biliaires, nodules, par exemple).

Les avantages marquants de l'IRM sont de pouvoir préciser le contenu en graisse et en fer du foie et de ses nodules; de faire le diagnostic d'hémangiome et de kyste; de visualiser les voies biliaires et pancréatiques sans recourir à l'administration d'un produit de contraste biliaire. Les inconvénients sont une moins bonne résolution spatiale, une moindre disponibilité, et un coût supérieur à ceux de la TDM.

L'échoendoscopie, nécessitant une anesthésie générale, permet l'examen détaillé des éléments du pédicule hépatique (veine porte, artère, voies biliaires, ganglions lymphatiques) et du pancréas. Elle est surtout utilisée pour la recherche de lésions de petit volume. Elle permet la biopsie dirigée de certaines lésions.

#### 7.1.6. Connaître les méthodes d'exploration des vaisseaux du foie et de l'axe veineux spléno-portal

L'échographie-Doppler est le moyen le moins invasif d'étudier le tronc de la veine porte et ses principales branches intrahépatique; les artères hépatiques dans le pédicule hépatique et leurs grosses branches de division; les grosses veines hépatiques et la terminaison de la veine cave inférieure.

La scanographie et l'imagerie par résonance magnétique, après injection du produit de contraste intravasculaire approprié, permettent toutes deux d'effectuer des reconstitution vasculaire dans l'espace de l'ensemble des vaisseaux extrahépatique et intrahépatiques de gros ou de moyen calibre. On doit garder à l'esprit la possible toxicité rénale des agents de contraste iodés hyperosmolaires chez les malades atteints de cirrhose sévère.

Le développement des techniques ci-dessus a conduit au quasi abandon de l'artériographie cœliaque et mésentérique, avec étude au temps de retour veineux.

La phlébographie des veines hépatiques, directe (transpariétale et transcapsulaire) ou rétrograde (transveineuse jugulaire) reste indiquée comme moyen d'évaluer précisément les possibilités de traitement radiologique (angioplastie, endoprothèses, ou shunt portosystémique intrahépatique transjugulaire - TIPS).

#### 7.1.7. Connaître les méthodes de ponction biopsie hépatique

Une ponction biopsie hépatique est habituellement réalisée sous anesthésie locale par voie transpariétale transcapsulaire. Il est actuellement recommandé qu'elle soit effectuée sous contrôle échographique.

Elle peut être effectuée par voie transjugulaire transveineuse en cas de trouble de la coagulation.

Elle peut être dirigée sur une lésion focale par échographie ou scanographie.

#### 7.1.8. Connaître les principales complications et contre-indications de la ponction biopsie du foie

- Les principales complications de la voie transpariétale sont :

- la syncope vagale
- la ponction d'un organe de voisinage (plèvre, poumon, colon, vésicule biliaire, rein droit). ces complications sont réduites par l'utilisation systématique d'un guidage échographique.
- les hématomes intrahépatiques (1 p.100)
- l'hémopéritoine (1 p.1000)
- l'hémobilie par rupture d'un faux anévrisme artériel traumatique dans une voie biliaire de voisinage (rare)

le décès dû à l'une de ces complications (1 à 3 p. 10 000)

- Les complications de la voie transjugulaire sont plus rares

- la syncope vagale
- la ponction accidentelle de l'artère carotide,
- les hématomes cervicaux
- le pneumothorax par ponction accidentelle de la plèvre
- les troubles du rythme cardiaque déclenchés par le passage de la sonde
- l'hémobilie
- l'hémopéritoine

- Les contre-indications de la voie transpariétale sont

- les troubles primitifs de la coagulation (hémophilie, déficit en facteur XI, maladie de Willebrand)
- les thrombopathies acquises (médicamenteuses ou alcoolique)
- une diminution du taux de Quick à moins de 50%
- une thrombopénie à moins de 60 000
- un allongement du TCA à plus de 1,5 fois le témoin; un TCA compris entre 1 et 1,5 fois le témoin est acceptable s'il est associé à une diminution modérée des facteurs (qui restent > 50%)
- une incapacité à précisément localiser le foie (rare avec l'échographie)
- une incapacité à obtenir la coopération du patient

- une amylose ou une protéine monoclonale

#### 7.1.9. Connaître les principales indications de la ponction biopsie hépatique par voie transpariétale

L'indication d'une biopsie hépatique est généralement posée par un spécialiste. On devra toujours tenter d'obtenir l'information cherchée par des moyens non invasifs (tests sériques, sérologiques ou imagerie non invasive) avant de recourir à la ponction biopsie.

Les principales indications de la ponction biopsie sont représentées par les indications de traitement lourds: traitement immunosuppresseurs (hépatite alcoolique ou autoimmune); traitements antiviraux; traitement d'une maladie de Wilson par chelation à vie; chimiothérapie d'une affection maligne; ou transplantation pour une maladie grave du foie.

Une biopsie du foie est habituellement indiquée en cas d'atteinte survenant dans le contexte d'une auto-immunité car l'hépatite auto-immune n'est pas la seule lésion possible dans ce contexte.

On envisage souvent la biospsie en cas de maladie du foie inexpliquée par les tests non invasifs, lorsque l'atteinte est sévère, ou lorsqu'elle paraît modérée mais persiste plusieurs mois ou années.

La cause d'une maladie du foie est rarement élucidée par la biospsie hépatique si elle ne l'a pas été par les tests non-invasifs.

### 7.2. Ictère

#### 7.2.1. Définir l'ictère

L'ictère est une coloration jaune à bronze des téguments due à une augmentation de la concentration de bilirubine plasmatique (bilirubinémie) à 45  $\mu\text{mol/l}$  ou au delà. L'augmentation peut porter sur la bilirubine non-conjuguée, la bilirubine conjugée ou les deux fractions. Une augmentation de la bilirubinémie entre 20 et 45 $\mu\text{mol/l}$ , n'est pas détectable cliniquement. Une telle augmentation infraclinique est parfois appelée subictère.

#### 7.2.2. Connaître les principales étapes du métabolisme de la bilirubine

La concentration plasmatique normale de la bilirubine est inférieure à 20  $\mu\text{mol/L}$ . Chez le sujet normal, la bilirubine est trouvée dans le plasma sous 2 formes : une forme **non conjuguée** dont la concentration ne dépasse pas 15  $\mu\text{mol/L}$  ; et une forme **conjuguée à l'acide glucuronique** dont la concentration ne dépasse pas 5  $\mu\text{mol/L}$ .

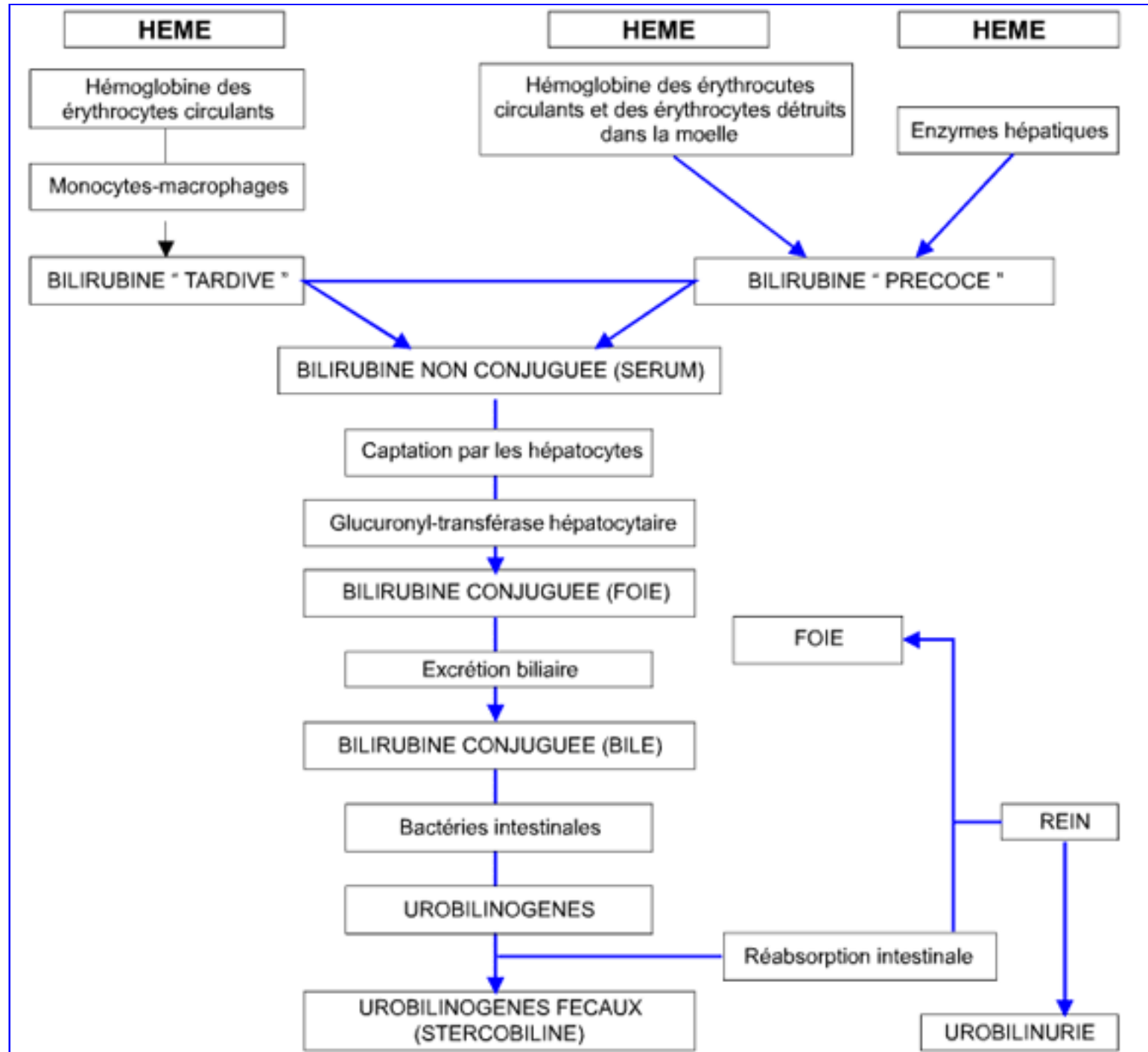
A l'état normal, la principale source de bilirubine plasmatique est le macrophage où prend place la **dégradation de l'hémoglobine** des hématies sénescents.

Chez le sujet normal, la bilirubine totale plasmatique est presque exclusivement représentée par la bilirubine non-conjuguée. Celle-ci est très peu soluble en milieu hydrique. Elle est **presque totalement liée à l'albumine**, ce qui permet son transport plasmatique. De ce fait, la bilirubine non-conjuguée ne peut franchir la barrière glomérulaire normale. Il n'y a donc pas de bilirubine non-conjuguée dans les urines.

La bilirubine non-conjuguée transportée par l'albumine est **captée au pôle sinusoïdal des hépatocytes** par des transporteurs membranaires spécifiques, alors que l'albumine reste dans le plasma.

Dans le cytoplasme hépatocytaire, la bilirubine captée est liée à d'autres protéines (les ligandines). Elle est ainsi acheminée vers le réticulum endoplasmique. La **bilirubine glucuronide transférase** (ou bilirubine UDP glucuronosyl transférase 1) de la membrane du réticulum endoplasmique conjugue la bilirubine avec l'acide glucuronique.

La bilirubine conjugée est transportée vers le **pôle biliaire** de l'hépatocyte (canalicule biliaire). Elle peut alors être **sécrétée dans la bile grâce à un transport actif**, saturable, compétitif et sélectif. Le flux biliaire est généré non par la sécrétion de bilirubine mais par un transport actif de substances osmotiques : les acides biliaires. ([diag 1](#))



Etapes du métabolisme de la bilirubine (dia 1)

### 7.2.3. Connaître le métabolisme et le rôle des acides biliaires

Les acides biliaires sont des molécules osmotiquement actives. Leur sécrétion active au pôle canaliculaire des hépatocytes, contre un gradient de concentration, permet un appel d'eau interstitielle. Celle-ci entre dans le canalicule en passant entre les hépatocytes. 90% du flux hydrique biliaire est généré par ce mécanisme osmotique.

Les acides biliaires sont des molécules amphiphiles (une extrémité lipophile et une autre hydrophile), ou détergents, ce qui leur permet de solubiliser sous forme de micelles les substances lipidiques. Une micelle est constituée d'une couche externe d'acides biliaires (extrémité hydrophile en dehors et extrémité lipophile en dedans), et d'une zone centrale lipidique.

Dans la bile, les acides biliaires se joignent aux phospholipides biliaires pour la solubilisation micellaire du cholestérol, principal lipide biliaire.

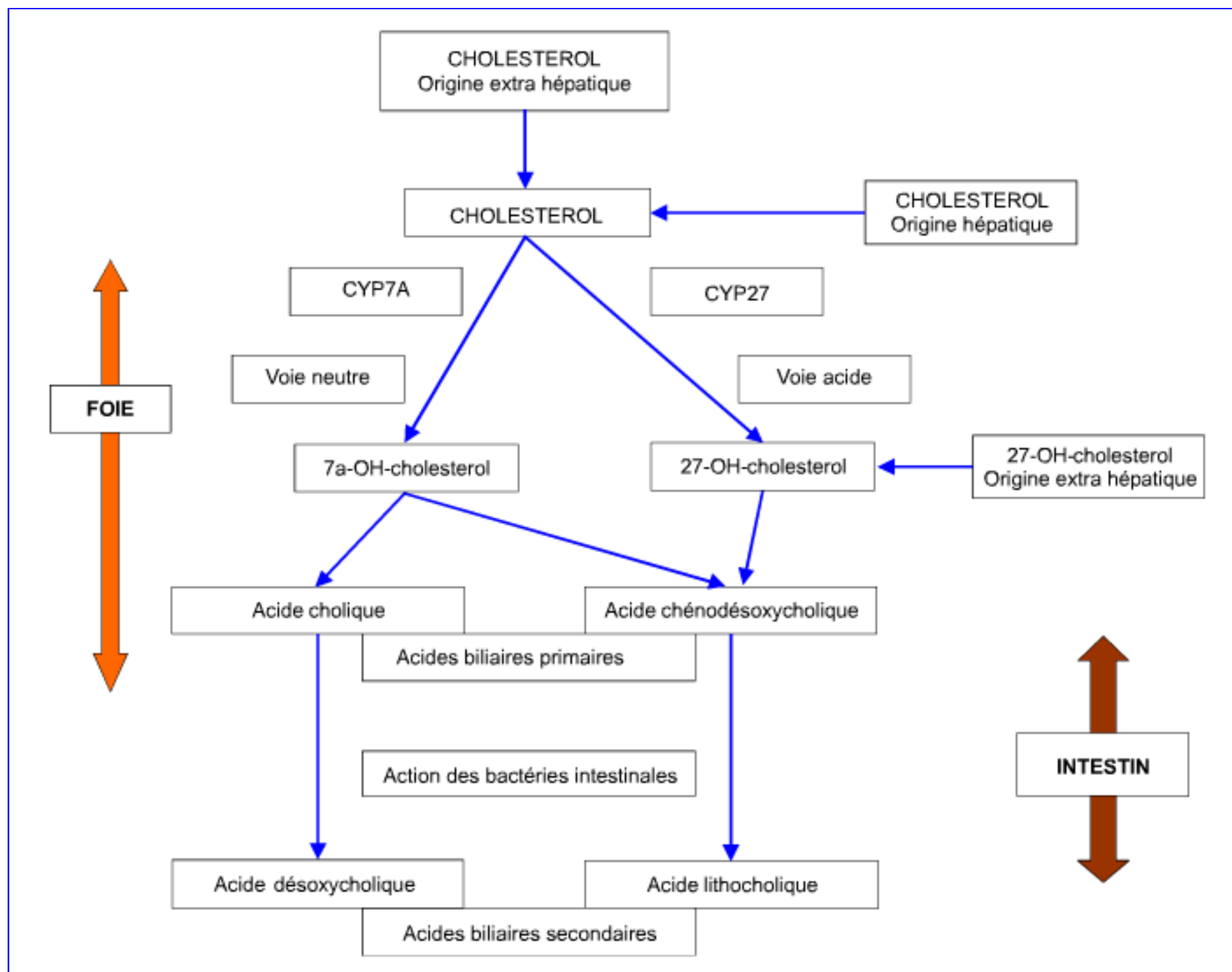
Dans l'intestin, les acides biliaires permettent la solubilisation des lipides alimentaires, ce qui autorise leur l'hydrolyse sous l'action de la lipase pancréatique. Ils permettent aussi l'absorption intestinale des graisses et des vitamines liposolubles.

Les acides biliaires de l'homme sont formés dans le foie à partir du cholestérol. Les acides biliaires primaires ainsi formés sont les acides cholique et chénodésoxycholique. Tous deux sont conjugués puis excrétés activement dans la bile au moyen d'un transporteur spécifique dans la bile.

90 % des acides biliaires primaires conjugués excrétés dans la bile sont réabsorbés par l'intestin grêle. Les 10 % restant parviennent au côlon où, sous l'action des bactéries, ils sont transformés en acides biliaires secondaires: acide désoxycholique (provenant de l'acide cholique) et lithocholique (provenant de l'acide chénodésoxycholique). Les acides biliaires secondaires sont presque entièrement absorbés par le côlon. Tous les acides biliaires (primaires et secondaires) regagnent le foie par la veine porte.([diag 2](#))

Ils sont extraits avec une grande efficacité au pôle sinusoidal des hépatocytes par des transporteurs spécifiques (diffusion facilitée). De ce fait, chez le sujet normal, il ne passe que de très faibles quantités d'acide biliaires dans le sang périphérique. L'ensemble du pool des acides biliaires est donc confiné au

système splanchnique à l'intérieur duquel ils circulent par le cycle entérohépatique. (diag 3)



Etapas hépatiques, biliaires et intestinales du métabolisme des acides biliaires (diag 2)

#### 7.2.4. Connaître les mécanismes et les causes d'ictère à bilirubine non conjuguée

Les principales causes en sont l'**hyperhémolyse** ou la **dysérythropoïèse** ; et la **diminution de l'activité de la bilirubine glucuronide transférase**.

Toutes les causes d'**hyperhémolyses** peuvent donner un ictère (dit alors hémolytique). La **dysérythropoïèse** est caractérisée par une destruction intramédullaire des hématies nouvellement formées (les réticulocytes ne sont pas augmentés).

La **diminution de la conjugaison** par la bilirubine glucuronide transférase reconnaît plusieurs causes. Chez le nouveau-né, la maturation complète de cette activité enzymatique peut être retardée de quelques jours expliquant en partie l'ictère néonatal dit physiologique qui n'est jamais marqué et disparaît rapidement. Deux anomalies génétiques fort différentes déterminent une diminution constitutive de l'activité enzymatique : le **syndrome de Gilbert** et le **syndrome de Crigler-Najjar**.

Les caractéristiques des ictères à bilirubine non-conjugués sont les **urines claires** et les **tests hépatiques normaux**.

##### 7.2.4.1. Connaître la cause de la maladie de Gilbert

La maladie de Gilbert est une affection totalement **bénigne et très fréquente** (3 à 10% de la population). Il est transmis sur le mode **autosomal récessif** (et non pas dominant comme il était pensé antérieurement). Il est dû à une mutation du gène promoteur de la bilirubine glucuronyl transférase. Cette mutation est nécessaire mais non suffisante à l'expression de la maladie.

L'expression est une **hyperbilirubinémie portant exclusivement sur la bilirubine non-conjuguée, modérée (jamais supérieur à 80µmol/L) et fluctuante**. L'ictère est inconstant et variable. La bilirubinémie est augmentée par le jeûne ou les infections intercurrentes. Elle est diminuée par les inducteurs enzymatiques comme le phénobarbital ou le méprobamate. D'autres facteurs sont nécessaires à l'expression clinique : soit une hyperhémolyse ou une dysérythropoïèse mineures, soit un défaut de captation de la bilirubine par l'hépatocyte.

Le diagnostic de maladie de Gilbert repose sur des **signes compatibles** (l'ictère ne peut être marqué et persistant ; les tests hépatiques doivent être rigoureusement normaux ou être clairement expliqués par une autre affection s'ils sont anormaux) et sur l'**élimination des autres causes** d'hyperbilirubinémie non-conjuguée pure. Un diagnostic par identification de la mutation est possible. Il n'est qu'exceptionnellement justifié.

#### 7.2.4.2. Connaître les arguments en faveur d'un ictère hémolytique

L'hyperhémolyse s'accompagne habituellement d'une anémie et d'une diminution de l'haptoglobine. L'hyperhémolyse peut ne pas s'accompagner d'anémie lorsqu'elle est compensée par une régénération médullaire accrue des hématies. L'augmentation des réticulocytes et la diminution de l'haptoglobine sont donc les meilleurs signes d'hyperhémolyse compensée.

#### 7.2.5. Connaître les mécanismes et les causes d'ictère à bilirubine conjuguée

La cholestase est le mécanisme le plus fréquent des ictères à bilirubine conjuguée. On distingue deux types de cholestase: avec obstacle, et sans obstacle sur les voies biliaires.

Des formes exceptionnelles d'ictère à bilirubine conjuguée ne sont pas dues à une cholestase. Il s'agit d'anomalies constitutionnelles du transporteur canaliculaire de la bilirubine conjuguée. Ces anomalies sont responsables de la maladie de Dubin-Johnson et de la maladie de Rotor qui se traduisent par une augmentation de la bilirubine conjuguée sans anomalie des tests de cytoluèse ni cholestase. Le pronostic est excellent. L'évolution récidivante de l'ictère n'entrave pas l'activité et ne nécessite pas de traitement.

Fréquemment, un ictère à bilirubine conjuguée relève de facteurs multiples auxquels participent la cholestase et d'autres mécanismes non cholestatiques.

##### 7.2.5.1. Ictère cholestatique

**La cholestase est le mécanisme le plus fréquent des ictères à bilirubine conjuguée.** La cholestase peut être due

- soit à une **obstruction des canaux biliaires** (la diminution de la sécrétion canaliculaire des acides biliaires est alors secondaire à cette obstruction) ;
- soit à une **anomalie primitive du transport canaliculaire des acides biliaires** (L'atteinte hépatocytaire est alors primitive et il n'y a pas d'obstruction des canaux biliaires).

**L'obstruction des canaux biliaires** peut résulter

- d'une atteinte des **gros canaux** (c'est-à-dire visualisable par imagerie) ;
- ou d'une atteinte des **canaux de petit ou moyen calibre** (observables seulement par examen microscopique d'une biopsie hépatique).

Les causes d'obstruction des canaux biliaires susceptibles de donner un ictère sont présentées dans le tableau I.

- **L'obstruction de la voie biliaire principale** est le plus fréquent des mécanismes conduisant à un ictère. **Le cancer du pancréas, le cancer primitif de la voie biliaire principale, et l'angiocholite par calcul de la voie biliaire principale** sont les causes majeures d'ictère cholestatique.

Des causes moins fréquentes sont la sténose post-opératoire des voies biliaires, et la compression de la voie biliaire principale par une pancréatite chronique calcifiante ou par une adénopathie (tumorale ou inflammatoire), et la cholangite sclérosante des gros canaux.

De nombreuses autres causes d'obstruction de la voie biliaire principale sont possibles ; chacune est très rare ; elles ne rendent compte, à elles toutes, que d'une minorité des cas d'ictère cholestatique.

- L'obstruction des canaux biliaires de **petit ou moyen calibre** doit être diffuse pour déterminer un ictère. Les principales causes en sont la **cirrhose biliaire primitive**, les **cholangites immunoallergiques**, la **cholangite sclérosante primitive**, la **mucoviscidose**, le **syndrome de la bile pauvre en phospholipides**.

> La **cirrhose biliaire primitive** est une affection auto-immune rare caractérisée par une cholangite destructrice non suppurée affectant les canaux biliaires microscopiques. Les anticorps anti-mitochondries de type M2 y sont quasi-constants. L'ictère est une complication tardive de cette maladie, devant faire envisager une transplantation hépatique.

> Les **cholangites immuno-allergiques** sont principalement **médicamenteuses**. Les médicaments habituellement en cause sont : l'association acide clavulanique-amoxicilline, les sulfamides, les macrolides et l'allopurinol. Une fièvre, des douleurs marquées de l'hypochondre droit et une hyperéosinophilie y sont fréquentes. Le diagnostic repose sur la chronologie et sur les données de la biopsie hépatique.

> La **cholangite sclérosante primitive** est une affection rare, de cause inconnue, caractérisée par des irrégularités des canaux biliaires intra- et/ extrahépatique. Ces irrégularités sont macroscopiquement visibles sous la forme d'alternance de sténoses et de dilatations. Dans plus de la moitié des cas, la cholangite sclérosante primitive est associée à une colite inflammatoire (maladie de Crohn colique ou rectocolite hémorragique). La cholangite sclérosante primitive est un facteur favorisant le cholangiocarcinome. L'ictère peut être dû à une angiocholite ; à un cholangiocarcinome ; ou à un stade avancé de la maladie devant faire envisager une transplantation hépatique.

> Deux affections **génétiques** peuvent déterminer une atteinte des canaux biliaires de petits ou moyen calibre et conduire à une cholestase : la **mucoviscidose** et une **mutation du gène d'un transporteur canaliculaire des phospholipides biliaires** (MDR3, responsable d'une bile pauvre en phospholipides). Dans les deux cas, des modifications physicochimiques de la bile conduisent à la formation de précipité ou d'agglomérat de matériel obstructif endoluminal.

> La compression des canaux biliaires intrahépatiques par des **métastases hépatiques**, même diffuses, est une cause exceptionnelle d'ictère cholestatique.

Des atteintes isolées du transport canaliculaire des acides biliaires ou d'autres constituants de la bile peuvent déterminer une **cholestase sans obstacle sur les canaux biliaires**.

> Les atteintes **génétiques** sont extrêmement rares. Elles produisent

- soit une **cholestase infantile** conduisant à une cirrhose (« cholestase intrahépatique familiale progressive ») ;
- soit des épisodes récidivants de cholestase spontanément régressive, imprévisibles en nombre et en durée, dont les facteurs déclenchants ne sont pas connus (« **cholestase récurrente bénigne** ») ;
- soit à une **cholestase gravidique** (prurit du 3ème trimestre de la grossesse, souvent sans ictère).

> Les atteintes **acquises** sont liées à une **inhibition du transport des acides biliaires par les cytokines proinflammatoires** (IL2, IL1, IL6). Ce mécanisme explique l'ictère intense observé au cours des **hépatites aiguës (alcoolique, virales, auto-immune ou médicamenteuses)**, même en l'absence de cholestase et d'insuffisance hépatique marquées. Ce mécanisme explique encore l'ictère cholestatique souvent observé au cours des **infections bactériennes sévères** (pyélonéphrite aiguë, pneumonie bactérienne, typhoïde, leptospirose, etc). Ce mécanisme contribue à l'ictère dû à une **angiocholite**.

#### 7.2.5.2. Ictère de mécanisme multiple

**Fréquemment, l'ictère ne relève pas d'un seul des mécanismes précédents mais d'une conjonction de différents facteurs.** C'est le cas des **malades dans un état grave, souvent infectés, atteints de cirrhose ou nécessitant des soins intensifs** quelle qu'en soit la raison.

S'associent alors : une diminution de la sécrétion canaliculaire de la bilirubine conjuguée due au syndrome inflammatoire ; une hyperhémolyse (due à des transfusions, des dispositifs intravasculaires, ou des anomalies érythrocytaires acquises) ; une insuffisance hépatique ; et une insuffisance rénale (qui entraîne une augmentation de la bilirubinémie conjuguée uniquement lorsque la sécrétion hépatocytaire de bilirubine est atteinte).

#### 7.2.6. Connaître les situations d'urgence associées à un ictère à bilirubine conjuguée

• **L'encéphalopathie bilirubinique** est due à la toxicité de la bilirubine non-conjuguée pour le cerveau. Celui-ci est particulièrement vulnérable dans la période néonatale et en cas d'augmentation brutale et marquée de la bilirubinémie. Le nouveau né y est donc particulièrement exposé au cours des hyperhémolyses de l'incompatibilité foeto-maternelle et du syndrome de Crigler-Najjar. Les concentrations de bilirubine non-conjuguée atteintes au cours de l'ictère physiologique ne sont jamais suffisantes pour entraîner une encéphalopathie.

L'encéphalopathie bilirubinique est **source de séquelles graves**, cognitives et motrices. Un traitement par photothérapie ou échanges plasmatiques doit être mis en œuvre **en urgence** pour diminuer la concentration de bilirubine non-conjuguée. Le syndrome de Crigler-Najjar est une indication de transplantation hépatique (bien que cette affection n'entraîne jamais d'atteinte hépatique).

• **L'angiocholite** est caractérisée par une infection bactérienne de la bile et des voies biliaires. L'angiocholite est presque toujours associée à une lithiase de la voie biliaire principale ou des gros canaux biliaires. La lithiase est habituellement primitive, due à une bile lithogène. Plus rarement, la lithiase est secondaire à une obstruction non-lithiasique, lorsque celle-ci détermine une dilatation très prolongée de tout ou partie de gros canaux biliaires. Une septicémie est fréquemment associée à l'angiocholite. Il s'agit, généralement, de germes de la flore intestinale (bacilles gram négatifs, plus rarement de coques gram positifs).

> **Le diagnostic d'angiocholite** repose sur l'association d'une cholestase, d'un syndrome inflammatoire systémique marqué (fièvre, surtout si elle est faite de pics avec frissons ; CRP augmentée ; polynucléose neutrophile), et sur la mise en évidence d'une obstruction des voies biliaires. Celle-ci peut être présumée lorsque les voies biliaires sont dilatées ; ou lorsque l'ictère a été précédé par des douleurs biliaires, même si les voies biliaires ne sont pas dilatées. La démonstration d'une bactériémie à germe d'origine intestinale est un fort argument de présomption d'angiocholite dans ce contexte. De ce fait, tout ictère avec fièvre doit conduire à effectuer plusieurs hémocultures. Même si cet article concerne le diagnostic d'un ictère, il est important de noter que l'absence d'ictère n'écarte pas le diagnostic d'angiocholite bien qu'il rende improbable que l'obstacle siège sur la voie biliaire principale.

> Le principal **diagnostic différentiel** de l'angiocholite avec ictère est la cholestase des **syndromes inflammatoires systémiques sévère, sans obstruction des voies biliaires**. Leurs principales causes sont :

- Les infections bactériennes sévères, généralement avec septicémie (pyélonéphrite aiguë, pneumonie, péritonite, typhoïde, leptospirose, etc).
- Les syndromes inflammatoires de certaines maladies malignes (incluant le syndrome d'activation macrophagique) ; il

s'agit généralement de lymphomes ou de malades immunodéprimés.

- La phase initiale de l'hépatite aiguë virale A ou de l'hépatite herpétique où une fièvre élevée est fréquente.

> Toutes les **complications graves d'une infection bactérienne sévère sont possibles et imprévisibles**.

- Les examens invasifs pour documenter ou traiter l'obstruction biliaire ne doivent être mis en oeuvre que **lorsque les fonctions respiratoire, circulatoire et rénale sont correctes et que le traitement de l'infection a été débuté**. Un traitement antibiotique visant les bactéries de la flore intestinale doit être débuté aussitôt que le diagnostic est rendu probable par la douleur biliaire ou la dilatation des voies biliaires, dès que les prélèvements de sang et d'urine pour examen bactériologique ont été effectués. La correction et la prévention des désordres généraux (respiratoire, circulatoire et rénaux) doivent être mises en oeuvre simultanément.

- Dans un second temps, le **traitement de l'obstacle** doit être organisé. Il doit être fait rapidement si le syndrome infectieux ne s'améliore pas ou s'aggrave alors que le traitement a été correctement mené. En dehors de cette situation, un délai permet de l'organiser dans les meilleures conditions possibles. Dans le cas, le plus fréquent, du calcul de la voie biliaire principale, ce traitement est la sphinctérotomie endoscopique ; une cholécystectomie devra être envisagée ultérieurement. Dans le cas d'une sténose, la mise en place d'une prothèse par voie endoscopique ou par voie percutanée transhépatique permet de drainer les voies biliaires infectées en attendant que la nature en soit élucidée et que le traitement définitif soit mis en oeuvre.

• **Un ictère associé à une insuffisance hépatique** s'observe dans trois circonstances: la cirrhose, le stade terminal d'un cancer du foie, et l'insuffisance hépatique aiguë.

> **Au cours d'une cirrhose quelle qu'en soit la cause**, une poussée d'ictère doit faire rechercher deux sortes de facteur aggravants : (1) une poussée de la maladie causale induisant une insuffisance hépatique (exacerbation d'une hépatite virale, auto-immune ou alcoolique ; maladie de Wilson) ; (2) un phénomène intercurrent ou une complication (cancer primitif, infection bactérienne, insuffisance rénale, prise de médicament hépatotoxique, hémorragie digestive, hyperhémolyse). Ces facteurs aggravants doivent être recherchés immédiatement et traités sans délai.

> **Au cours des cancers du foie**, primitifs ou secondaires, l'ictère traduit généralement un stade très avancé de localisations multifocales. Il peut alors s'associer à un tableau d'insuffisance hépatique. A ce stade, les possibilités de traitement de la maladie sont nulles. L'urgence est d'assurer le meilleur confort possible au patient. Dans ce contexte, les examens complémentaires invasifs sont difficilement justifiables.

> **En cas d'insuffisance hépatique aiguë avec ictère**, les transaminases sont très augmentées (> 20 fois la limite supérieure des valeurs normales). Dans ce contexte, le diagnostic d'insuffisance hépatique sévère est fait par la diminution du taux de Quick et du facteur V en dessous de 50%. En cas de cholestase, la diminution du taux de Quick peut s'expliquer par une carence en vitamine K ; le facteur V est alors normal. Le risque de l'insuffisance hépatique sévère est l'évolution vers une insuffisance hépatique grave (c'est-à-dire avec encéphalopathie) dont la mortalité spontanée est d'environ 80%. Les causes en sont : les atteintes toxiques (paracétamol, amanite phalloïde) ; les hépatites médicamenteuses immuno-allergiques ; les hépatites virales (A, B, C, D, E, Herpès) ; et l'association d'une de ces causes avec la prise récente de paracétamol, même à dose thérapeutique. Une transplantation doit être envisagée en cas d'insuffisance hépatique grave.

Ces éléments justifient que :

- les transaminases et le taux de Quick doivent être déterminées en cas d'ictère ;
- toute diminution du taux de Quick conduise à déterminer le facteur V ;
- toute atteinte hépatique aiguë survenant après prise de paracétamol, même à dose thérapeutique, et même si une autre cause d'atteinte hépatique est associée, conduise à administrer en urgence de la N-acétyl cystéine (l'antidote de l'intoxication au paracétamol) ;
- toute diminution du facteur V à moins de 50% conduise à adresser le malade à un centre spécialisé où une greffe de foie en urgence pourra être effectuée.

#### 7.2.7. Connaître les éléments cliniques indispensables à la discussion d'un ictère

L'examen clinique est peu coûteux et sans danger. Sa sensibilité est faible et varie en fonction de l'opérateur. Certains signes cliniques sont très spécifiques.

Les diagnostics suivants peuvent être établis sur les seules données cliniques.

- Ictère : Les exceptionnelles autres colorations jaunes des téguments sont liées à une alimentation riche en légumes rouge ou orange, ou à quelques médicaments.
- Ictère à bilirubine conjuguée : L'urine est brune.
- Ictère à bilirubine non conjuguée : L'urine est claire.
- Ictère cholestatique : Un prurit est associé.
- Ictère par obstruction cholédocienne non lithiasique : La vésicule est palpable, généralement dans l'angle entre le rebord costal inférieur droit et le bord latéral du muscle grand droit de l'abdomen.
- Ictère probablement lithiasique : Il a été précédé ou accompagné par des douleurs biliaires typiques. Celles-ci siègent au creux épigastrique, irradient parfois vers l'hypochondre droit ou l'hémithorax postérieur droit, mais sans être transfixiantes ; elles ont un début précis dans le temps et augmentent rapidement en intensité pour persister en plateau sans paroxysme ;

elles sont violentes et ne permettent pas de continuer une activité ; leur durée n'excède pas 12 heures sans s'associer à des complications graves ; le moment où elles commencent à décroître rapidement est précis.

- Angiocholite (et donc probable calcul des gros canaux biliaires) : L'ictère a été précédé de douleurs biliaires ou de douleurs de l'hypochondre droit, et d'une fièvre en pics avec des frissons.

L'examen clinique permet en outre de relever tous les éléments anamnestiques et physiques possibles. Il conviendra de tenter de les réunir par un diagnostic unique.

### 7.2.8. Connaître les éléments biologiques indispensables à la discussion d'un ictère

Quelques tests sanguins peu coûteux et sans danger donnent des informations sensibles et spécifiques (Figure 1).

On peut ainsi d'affirmer ou d'écarter les diagnostics suivants:

- Ictère à bilirubine conjuguée ou non-conjuguée : Selon que la bilirubinémie conjuguée est proportionnellement plus élevée que la bilirubine non-conjuguée ou l'inverse.
- Ictère hémolytique : Augmentation de la bilirubinémie non-conjuguée et des réticulocytes (avec ou sans anémie), diminution de l'haptoglobine (en l'absence d'insuffisance hépatique). L'aspect des hématies sur le frottis sanguin donne des informations précieuses sur le mécanisme de l'hyperhémolyse.
- Syndrome de Gilbert : La bilirubinémie non-conjuguée est inférieure à 80 µmol/L. La bilirubinémie conjuguée, les phosphatases alcalines, la GGT et les transaminases sont normales. Il n'y a ni anémie, ni augmentation des réticulocytes.
- Ictère cholestatique : Les phosphatases alcalines sont augmentées. L'augmentation des transaminases, quelle que soit son intensité, est toujours difficile à interpréter dans le contexte d'un ictère à bilirubine conjuguée.
- Cirrhose biliaire primitive : L'ictère est cholestatique et les anticorps anti-mitochondries sont détectables (titre > 1/40).

### 7.2.9. Connaître les éléments d'imagerie indispensables à la discussion d'un ictère à bilirubine conjuguée

- L'échographie est un examen non-invasif, sans danger, peu coûteux, dont la qualité varie avec l'opérateur et l'habitus du sujet. Les informations ont une sensibilité et une spécificité variable selon le signe considéré.  
A elle seule, l'échographie permet d'affirmer (mais non d'écarter) les diagnostics suivants:
  - > Lithiase biliaire : Formation(s) hyperéchogène(s) avec cône d'ombre postérieur dans la vésicule ou les gros canaux biliaires. Un diagnostic différentiel est l'aérobilie. La seule mise en évidence d'une lithiase vésiculaire ne permet pas d'affirmer que l'ictère est dû à un calcul en raison de la fréquence de cette anomalie dans la population générale bien portante.
  - > Obstruction de la voie biliaire principale et/ou de la convergence des canaux hépatiques droit et gauche : Voies biliaires intrahépatiques diffusément et harmonieusement dilatées.
  - > Siège de l'obstacle sur la voie biliaire principale :
    - Canal hépatique commun : Cholédoque non dilaté et vésicule normale.
    - Canal cholédoque : Vésicule et canal hépatique commun dilatés.
  - > Cancer du pancréas ou pancréatite chronique : Obstacle cholédocien et tête du pancréas augmentée de volume.L'échographie permet en outre de recueillir des renseignements sur le foie, ses vaisseaux, le tube digestif, le péritoine, et les ganglions. Il convient de tenter de réunir ces éléments par un diagnostic unique.

- Le scanner avec injection de produit de contraste est un examen peu invasif, de coût intermédiaire entre échographie et IRM, exposant à une irradiation (notamment chez la femme enceinte) et au risque de toxicité rénale ou de réaction d'intolérance dues aux produits de contraste iodés.  
Les diagnostics établis sont les mêmes que ceux envisagés à propos de l'échographie. Le scanner avec coupes fines sur le pancréas est plus sensible et plus spécifique que l'échographie pour le diagnostic des affections pancréatiques ou de lithiase de la voie biliaire principale. Le scanner permet une meilleure caractérisation des lésions tissulaires susceptibles de comprimer ou d'envahir les voies biliaires.

- L'IRM abdominale et bilio-pancréatique est un examen coûteux, peu invasif et sans danger (excepté chez les porteurs de matériel ferreux ou de pace maker). Ses limites sont le coût et la disponibilité. Certaines séquences permettent une visualisation de très bonne qualité des voies biliaires et pancréatique sans injection de produit de contraste. La résolution spatiale est moindre que celle du scanner. Outre les diagnostics envisagés à propos du scanner et de l'échographie, l'IRM biliaire permet d'affirmer (mais non d'écarter) le diagnostic de cholangite sclérosante primitive et de cancer primitif des voies biliaires.

- L'échoendoscopie est un examen coûteux et invasif (il requiert une anesthésie générale). C'est l'examen le plus performant pour le diagnostic de lithiase de la voie biliaire principale et pour une analyse fine des lésions du pancréas. Il permet des biopsies dirigées du pancréas ou de ganglions pathologiques.  
La cholangiographie rétrograde est un examen coûteux et très invasif (anesthésie générale). Il expose au risque d'angiocholite et de pancréatite aiguë. La résolution spatiale est meilleure que celle de l'IRM biliaire, d'où une sensibilité et spécificité meilleures. Ses limites sont l'expérience de l'opérateur, et l'infaisabilité en cas de dérivation digestive antérieure. Ses intérêts sont de permettre : des biopsies des obstacles des canaux biliaires ; un traitement (pour les calculs : extraction, lithotritie et sphinctérotomie oddienne ; pour les sténoses quelle qu'en soit la cause : prothèse).
- La cholangiographie percutanée transhépatique est un examen coûteux et très invasif (anesthésie générale) exposant au risque d'hémopéritoine, de biliopéritoine et d'angiocholite. Son intérêt est d'être réalisable en cas d'échec de la cholangiographie rétrograde et de permettre biopsies, extraction et lithotritie.

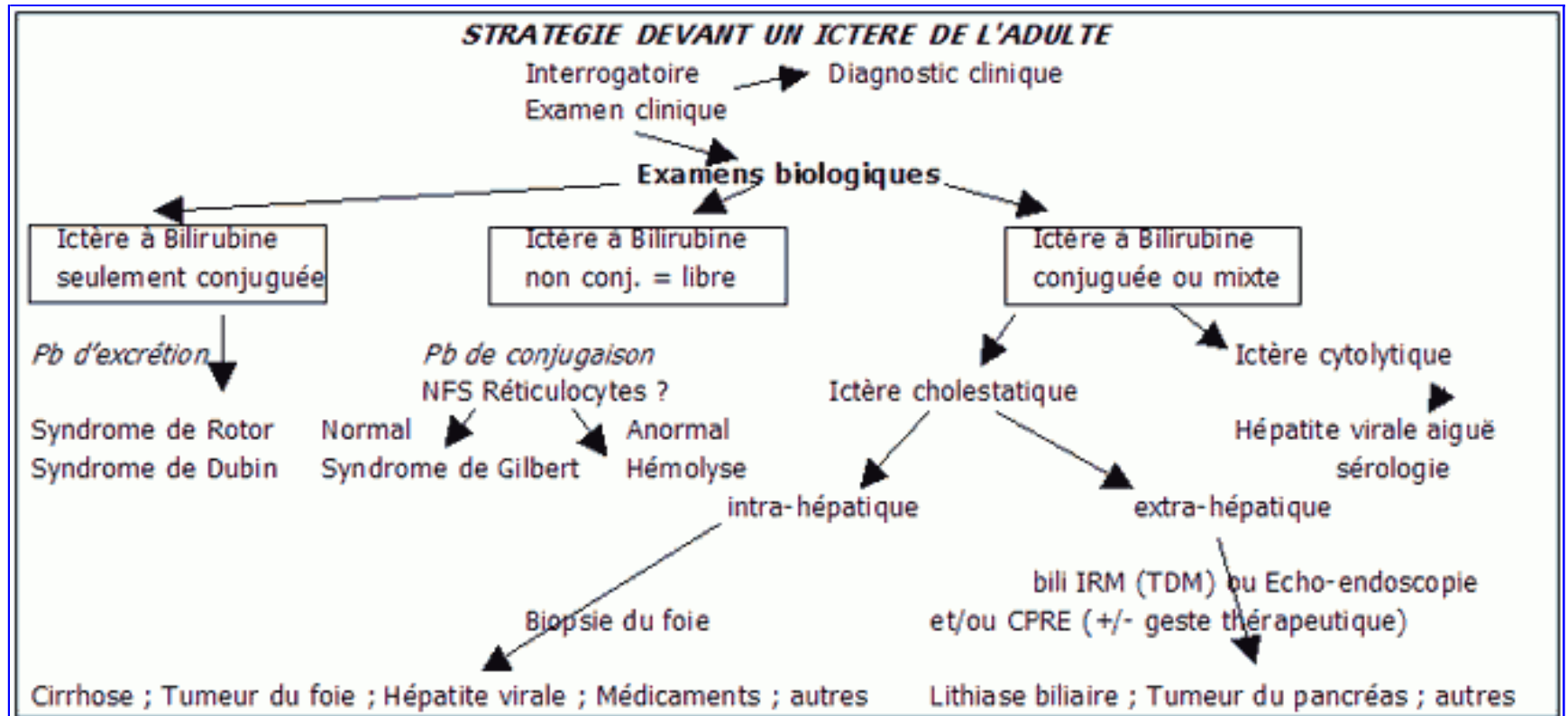
### 7.2.10. Connaître la démarche diagnostique en cas d'ictère

Elle consiste en une première étape d'identification du mécanisme de l'ictère illustrée par la Figure ci-dessous.

La deuxième étape consiste à identifier la cause de l'ictère. De très nombreux éléments contextuels (antécédents et atteintes extra-biliaires) orientent fortement le diagnostic étiologique. Les principaux tests diagnostiques utiles sont présentés dans le Tableau ci-dessous

1<sup>ère</sup> Etape du Diagnostic: Préciser le Mécanisme de l'Ictère

2<sup>ème</sup> Etape du Diagnostic: Identifier la Cause de l'Ictère



### 7.3. Insuffisance hépato-cellulaire

#### 7.3.1. Définir l'insuffisance hépato-cellulaire

Elle est définie par les manifestations cliniques ou biologiques secondaires à la diminution de la masse d'hépatocytes fonctionnels.

#### 7.3.2. Citer les principaux mécanismes et causes d'insuffisance hépato-cellulaire

Il s'agit

- 1- des destructions aiguës massives des hépatocytes par
  - une hépatite (virale, auto-immune, immunoallergique médicamenteuse);
  - une stéato hépatite alcoolique ou non alcoolique;
  - une atteinte toxique directe (paracétamol ou amanite phalloïde);
  - une atteinte anoxique (état de choc ou une obstruction aiguë des veines hépatiques)
- 2- des maladies chroniques du foie, soit au cours d'une poussée, -soit au un stade très avancé de cirrhose
  - hépatites,
  - stéato-hépatite alcoolique ou non alcoolique,
  - maladie de Wilson.

#### 7.3.3. Citer les principaux signes cliniques de l'insuffisance hépato-cellulaire

Tous les organes et appareils peuvent être affectés par l'insuffisance hépatique, et ce d'autant plus que l'insuffisance hépatique est plus profonde. Cependant, une insuffisance hépatocellulaire d'un degré modéré peut être décelable biologiquement en l'absence de toute manifestation clinique.

Les principales manifestations cliniques possibles sont:

- altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement)
- système nerveux central: encéphalopathie métabolique;
- téguments: ictère, angiomes stellaires, atrophie et fragilité cutanées, purpura échymotique, dépilation, ongles blancs, érythrose palmaire;
- appareil locomoteur: hippocratisme digital, amyotrophie, ostéoporose
- appareil cardiovasculaire: syndrome d'hypercinésie circulatoire, fragilité vasculaire
- appareil urinaire: rétention hydrosaline, insuffisance rénale fonctionnelle
- appareil endocrinien: hypogonadisme;
- système immunitaire: infections bactériennes sévères (pneumonie, infection urinaire, péritonite spontanée, dermohypodermite).

#### 7.3.4. Indiquer les principales anomalies biochimiques caractéristiques de l'insuffisance hépato-cellulaire

> Les concentrations plasmatiques de toutes les protéines sécrétées par le foie sont diminuées par l'insuffisance hépatocellulaire. Toutefois, deux tests de synthèse hépatique des protéines plasmatiques s'avèrent suffisant pour en faire le diagnostic en routine:

- la diminution de l'albuminémie, à condition que les autres facteurs qui influencent cette concentration aient été écartés (fuite extra vasculaire d'un syndrome inflammatoire systémique, fuite rénale d'une glomérulopathie, fuite digestive d'une entéropathie, hémodilution)
- la diminution du taux de Quick, à condition que les autres causes de diminution de ce facteur aient été écartées (CIVD, carence en vitamine K)

> La concentration plasmatique de toutes les substances épurées par le foie sont augmentées par l'insuffisance hépatocellulaire. En pratique, le dosage de la bilirubinémie totale est le test dont le résultat est le mieux corrélé à l'évolution ultérieure au cours des maladies du foie. On le considère donc généralement comme un excellent test d'insuffisance hépatocellulaire. Il faut toutefois se rappeler que, en cas de maladie du foie, la bilirubinémie est également augmentée par l'insuffisance rénale, par les infections bactériennes, et par l'hyper-hémolyse.

### 7.3.5. Définir l'encéphalopathie hépatique et connaître ses facteurs favorisants

L'encéphalopathie hépatique est définie par l'ensemble des manifestations neuro-psychiques liée à l'insuffisance hépatocellulaire, et favorisées par les dérivations portosystémiques (spontanées ou interventionnelles). Sa pathogénie est en partie liée à l'hyperammoniémie provenant de la dégradation des protéines dans le côlon par la flore digestive, le cycle de l'urée étant déficient.

Les principales circonstances déclenchant l'encéphalopathie hépatique des cirrhoses sont une poussée d'hépatite alcoolique surajoutée ou un facteur intercurrent tel qu'une hémorragie digestive, un traitement sédatif, une infection ou des perturbations hydro-électrolytiques (hypokaliémie ou hyperkaliémie, insuffisance rénale), plus rarement un apport protéique excessif ou une constipation sévère. *Les dérivations porto-caves favorisent les poussées itératives de l'encéphalopathie chronique.*

### 7.3.6. Indiquer les caractéristiques cliniques de l'encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie dite hépatique est une encéphalopathie métabolique sans spécificité clinique si ce n'est son association à une odeur particulière de l'haleine appelée fœtor hepaticus. Elle se manifeste par des signes moteurs et par une atteinte des fonctions supérieures

> Les signes moteurs consistent en

- un trouble du tonus, l'asterixis, défini comme une suspension brève, paroxystique, asynchrone, de fréquence lente, du tonus musculaire. L'astérixis est bien mis en évidence lors des mouvements de maintien d'une attitude, volontaire ou involontaire. Chez le sujet conscient la manœuvre la plus aisée est l'extension des mains et l'écartement des doigts. L'astérixis est pratiquement constant en cas d'encéphalopathie clinique. Toutefois, il peut manquer au stade infraclinique ou des tests psychométriques peuvent mettre en évidence les altérations du fonctionnement cérébral. L'astérixis n'est pas spécifique de l'encéphalopathie hépatique: il peut être observé au cours de toutes les encéphalopathies métaboliques.

- des signes d'atteinte pyramidale prédominant souvent aux membres inférieurs: hypertonie spastique et signe de Babinski.

- des signes d'atteinte extrapyramidale: amimie ou dyskinésie buccofaciales, hypertonie plastique prédominant aux membres supérieurs.

> Les troubles des fonctions supérieures sont gradués en trois stades de sévérité croissante. La variabilité dans le temps est une caractéristique très évocatrice de l'encéphalopathie métabolique en général et de l'encéphalopathie hépatique en particulier.

Stade I : les signes les plus précoces sont des troubles des fonctions supérieures sans altération de la vigilance: modifications du sommeil, apathie avec lenteur d'idéation, troubles du comportement.

Stade II : troubles de la conscience de type confusionnel.

Stade III : coma, de profondeur variée et variable, généralement sans signe de localisation.

Une hyperventilation avec alcalose gazeuse est souvent associée aux stades II et III.

> Au cours des maladies chroniques du foie, l'encéphalopathie évolue spontanément favorablement après que les facteurs favorisants aient été corrigés. Elle peut également représenter la complication spontanée et isolée d'une cirrhose. Un shunt proto-systémique de gros débit doit alors être suspecté (iatrogène comme un TIPS ou spontané).

> L'insuffisance hépatique aiguë est dite grave lorsqu'elle s'accompagne d'une encéphalopathie. La phase initiale du coma est alors souvent agitée; des crises convulsives sont possibles. L'œdème cérébral (fréquemment associé mais indépendant de l'encéphalopathie métabolique) peut ajouter ses propres manifestations à celle de l'encéphalopathie hépatique.

> Dans tous les cas la survenue d'une encéphalopathie hépatique est un indicateur d'un pronostic extrêmement mauvais.

### 7.3.7. Indiquer les facteurs favorisant la survenue d'une encéphalopathie hépatique

Ils doivent être systématiquement recherchés. Il peut s'agir:

> d'une aggravation de l'insuffisance hépatique en rapport avec une poussée ou avec l'évolution terminale de la maladie causale:

- poussée d'hépatite

- superposition d'une autre cause d'atteinte hépatique (médicamenteuse ou anoxique par exemple).

> de la superposition d'une autre cause d'encéphalopathie métabolique:

- insuffisance rénale

- sepsis sévère

- prise médicamenteuse sédatrice (incluant antidiarrhéiques, antitussifs, etc)

- bas débit cardiaque

- désordre métabolique (hypothyroïdie, hyponatrémie majeure, etc)

> d'un apport protéique massif par voie digestive provoquant un afflux de substances neurotoxiques (dont l'ammoniaque)

- hémorragie digestive

- alimentation hyperprotéique

### 7.3.8. Schématiser les principes du traitement de l'encéphalopathie hépatique des cirrhoses

Le traitement essentiel est la correction du facteur déclenchant.

Le traitement de l'encéphalopathie spontanée de la cirrhose est discuté. Du lactulose ou du lactitol peuvent être prescrits. L'administration orale d'antibiotiques comme la néomycine, faiblement absorbés mais fortement néphrotoxique doit être rejetée. En milieu spécialisé, la fermeture d'un gros shunt porto-systémique peut être envisagée.

En fait, l'encéphalopathie témoignant d'une insuffisance hépatocellulaire grave, aussi bien en cas d'atteinte hépatique aiguë que de cirrhose, le traitement logique est la transplantation hépatique. Celle-ci doit être systématiquement envisagée en cas d'encéphalopathie hépatique.

## 7.4. Hypertension portale

### 7.4.1. Connaître la définition de l'hypertension portale

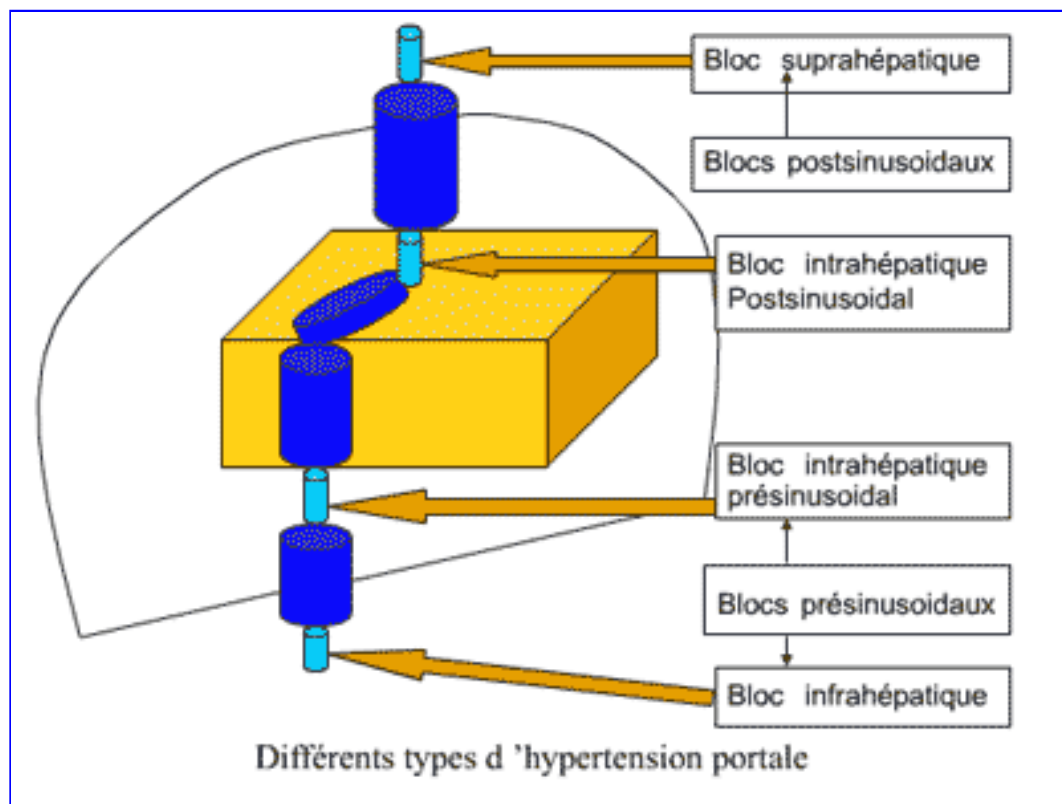
L'hypertension portale est définie soit par une augmentation de la pression portale au-delà de 15 mm Hg, soit par une élévation du gradient de pression porto-cave au-delà de 5 mm Hg. La seconde définition est préférée car elle explique le développement de la circulation collatérale porto-systémique (qui nécessite un gradient de plus de 10 mmHg), et les risques d'hémorragie digestive et d'ascite (qui apparaissent lorsque le gradient dépasse 12 mmHg).

#### 7.4.2. Connaître les trois principaux types d'hypertension portale

Les obstacles à la circulation porto-hépatique siègent essentiellement dans le foie (bloc intra-hépatique). Ils peuvent, plus rarement, siéger sur la veine porte (bloc sous-hépatique), sur les veines hépatiques ou sur la partie terminale de la veine cave inférieure (bloc sus-hépatique).

Les thromboses de la veine splénique sont responsables d'une hypertension veineuse localisée ("[hypertension portale segmentaire](#)" ou "régionale") et du développement de varices gastriques ou, plus rarement, œsophagiennes. Certaines de ces varices sont des dérivations spléno-systémiques mais d'autres sont des dérivations splénoportales (la circulation dans la veine coronaire stomacale est alors hépatopète alors qu'elle est hépatofuge au cours des blocs intra-, sous- ou sus-hépatique)

Hypertension portale : Différents types



#### 7.4.3. Connaître les principales causes des blocs sous-hépatiques, intra-hépatique et sus-hépatiques

Tous types de bloc confondus, la cause la plus fréquente d'hypertension portale en France est la cirrhose.

Les principales causes de bloc intrahépatique en dehors de la cirrhose, sont la schistosomiase hépatique et l'hypertension portale idiopathique, dont une des lésions anatomiques est l'hyperplasie nodulaire régénérative et l'autre la veinopathie portale oblitérante (ou "sclérose hépatoportale").

La principale cause de bloc sous-hépatique est la thrombose de la veine porte qui, à un stade cicatriciel prend la forme d'un cavernome portal.

La principale cause de bloc sus-hépatique est la thrombose des veines hépatiques (syndrome de Budd-Chiari).

#### 7.4.4. Connaître les principaux signes et les principales complications de l'hypertension portale

Les manifestations de l'hypertension portale sont sous la dépendance de 2 mécanismes différents: la circulation collatérale porto-systémique (ou "porto-cave") et la congestion splanchnique.

La circulation collatérale portosystémique peut être mise en évidence par l'examen clinique, par endoscopie digestive, ou par les examens d'imagerie. Certaines veines de la circulation collatérale se développent dans la sous-muqueuse du tube digestif, particulièrement au niveau de l'œsophage et de l'estomac. Ces veines peuvent se rompre en déterminant une hémorragie digestive. Le risque de saignement des varices est corrélé à leur taille, à la présence de signes rouges, à la sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire et au gradient de pression sus hépatique. Le risque est également augmenté en cas de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La circulation collatérale porto-systémique est d'autre part responsable d'un effet shunt extra-hépatique. Celui-ci est caractérisé par le fait que des substances qui sont extraites à plus de 75% du sang portal en un seul passage à travers le foie chez le sujet normal, apparaissent en concentration augmentée dans la circulation systémique lorsque ce sang portal est directement dérivé dans la circulation systémique, sans traversée préalable du foie. Les deux principales conséquences cliniques de l'effet shunt sont l'encéphalopathie hépatique (rare en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire); et la modification du métabolisme des médicaments fortement extraits lors de leur premier passage à travers le foie après absorption digestive.

La congestion splanchnique est liée à l'augmentation de la pression portale (quel que soit le gradient d'hypertension portale). Elle explique la splénomégalie, et la congestion de la paroi du tube digestif. La splénomégalie de l'hypertension portale est responsable pour une grande part d'une granulopénie et d'une thrombopénie (hypersplénisme). Ces modifications de l'hémogramme peuvent être très marquées. toutefois, elles n'ont qu'exceptionnellement des conséquences cliniques. La congestion du tube digestif prend au niveau de l'estomac un aspect endoscopique caractéristique appelé gastropathie congestive. La gastropathie congestive peut être la source d'hémorragies digestives, généralement peu abondantes.

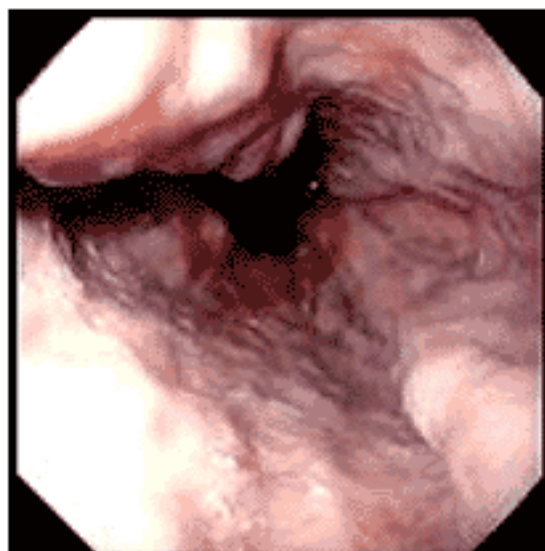
L'hypertension portale contribue à la formation de l'ascite.

#### 7.4.5. Citer la principale méthode capable d'affirmer l'existence de varices œsophagiennes

La principale méthode est l'endoscopie digestive haute ([Fig. Varices oesophagiennes](#)).

Hypertension portale : Varices oesophagiennes

## Varices œsophagiennes



### 7.4.6. Connaître les méthodes d'exploration morphologique du système porte

Ce sont l'échographie-Doppler, l'imagerie par résonance magnétique et la scanographie avec injection de produit de contraste vasculaire.

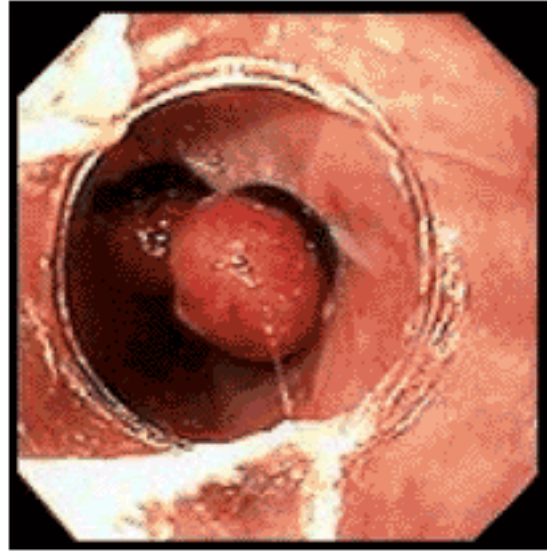
### 7.4.7. Connaître les principales méthodes et indications du traitement médical en urgence de la rupture des varices œsophagiennes

Le traitement des hémorragies digestives dues à la rupture de varices oesophagiennes ou gastriques est une urgence et nécessite une prise en charge dans une unité de soins spécialisée. Il comporte le remplissage vasculaire si nécessaire par des macromolécules ou du serum salé isotonique et du sang isogroupe isorhésus. Des drogues vasoactives (dérivés de la vasopressine, somatostatine et ses dérivés) sont utilisées avant l'endoscopie et durant la période de risque de récurrence hémorragique précoce. Une antibiothérapie est associée durant cette même période soit par voie orale (norfloxacine), soit parentérale (ofloxacine, amoxicilline-acide clavulanique), après prélèvements bactériologiques (ascite, urine, sang). Un traitement endoscopique est effectué soit par sclérose, soit par ligature ([Fig Ligature Varice oesophagienne](#)). En l'absence d'efficacité de ce traitement, on peut tenter un deuxième traitement endoscopique. En cas d'échec, il faut envisager un traitement de deuxième ligne soit par shunt intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS), soit par obturation par colle biologique. Un tamponnement par sonde à ballonnet peut être nécessaire. Ces manœuvres endoscopiques font courir un risque élevé de pneumopathie par inhalation de liquide digestif. La protection des voies aériennes peut nécessiter une intubation trachéale.

Au décours de cette première hémorragie, une prévention secondaire est nécessaire. En cas de rupture de varice oesophagienne ou gastrique, elle est représentée par l'administration de propranolol ou de nadolol, et/ou par la ligature endoscopique des varices. En cas de gastropathie congestive, elle est représentée par l'administration de propranolol ou de nadolol.

En cas d'échec de ces méthodes, on peut proposer la confection d'une anastomose porto-systémique transjugulaire intrahépatique (TIPS). La transplantation peut être envisagée chez des malades ayant une hépatopathie sévère non réversible.

## Ligature varice œsophagienne



### 7.4.8. Connaître les indications de la prophylaxie des hémorragies digestives de l'hypertension portale

En raison de la gravité de l'hémorragie digestive par rupture de varices oesogastriques et la possibilité de les prévenir, la recherche de varices oesogastriques par une endoscopie haute est justifiée chez tout malade chez qui une cirrhose est diagnostiquée. Le risque de rupture est plus important dans l'année suivant le diagnostic. Si l'endoscopie met en évidence des varices oesogastriques de petite taille, une surveillance endoscopique doit être envisagée tous les 2 ans. Si l'endoscopie met en évidence des varices de grande taille, un traitement préventif de la rupture (prévention primaire) par bêta-bloquant ou par ligature est justifié car le risque d'hémorragie est alors élevé. Dans ce dernier cas, un suivi endoscopique n'est pas systématique.

Après hémorragie digestive due à l'hypertension portale, une prophylaxie est indiquée quelle que soit la lésion (varice oesophagienne, gastrique, ou gastropathie congestive) car le risque de récurrence est élevé (prophylaxie secondaire).

### 7.4.9. Connaître les méthodes de prévention primaire des hémorragies de l'hypertension portale

La prévention primaire repose sur l'administration d'agents bloquants les récepteurs bêta-adrénergiques sans spécificité cardiaque (propranolol ou nadolol) qui abaissent la pression portale. La ligature endoscopique est une autre solution chez les patients ayant des contre-indications ou une intolérance au blocage bêta-adrénergique.

### 7.4.10. Connaître les méthodes de prévention secondaire des hémorragies de l'hypertension portale

Elle dépend de la lésion initialement en cause.

En cas de rupture de varice œsophagienne ou gastrique, elle est représentée par l'administration de propranolol ou de nadolol, et/ou par la ligature ou la sclérose endoscopiques des varices. En cas de gastropathie congestive, elle est représentée par l'administration de propranolol ou de nadolol. L'objectif du blocage bêta-adrénergique est de diminuer de 25% la fréquence cardiaque de repos.

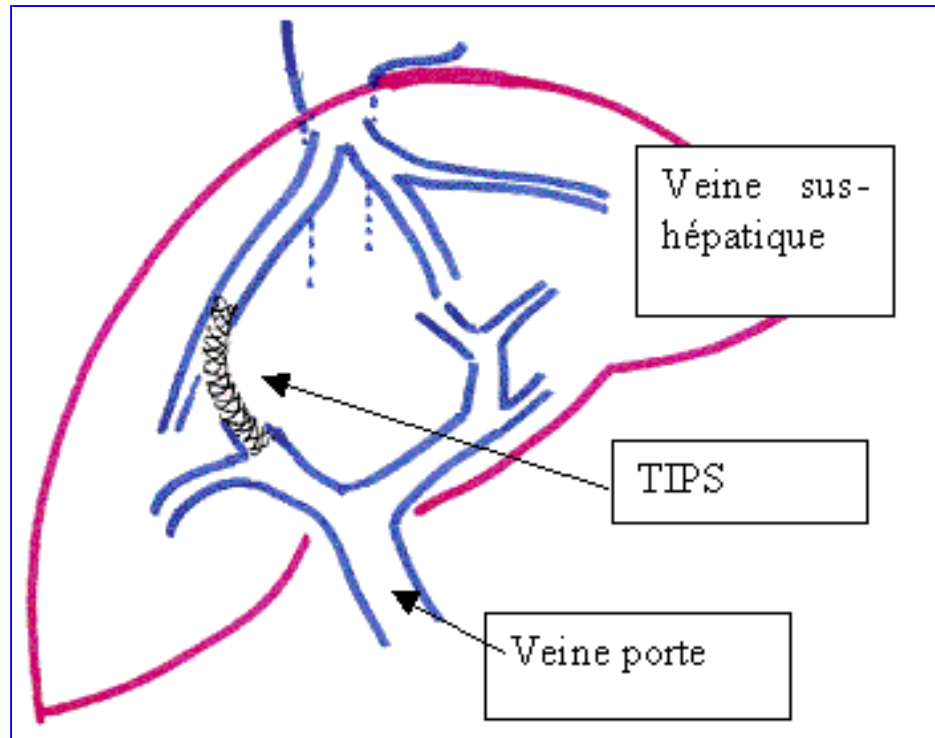
En cas d'échec de ces méthodes, on peut proposer la confection d'une anastomose porto-systémique transjugulaire intrahépatique (TIPS, voir 6.4.12).

### 7.4.11. Connaître le risque d'un arrêt brutal du traitement bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques

L'arrêt brutal du traitement bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques est suivi d'un risque très élevé d'hémorragie digestive due à l'hypertension portale pendant les 8 à 10 premiers jours.

### 7.4.12. Connaître le principe et les complications du traitement chirurgical ou par TIPS (Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt)

Le traitement chirurgical de l'hypertension portale (hormis les blocs sous-hépatiques) était représenté par les anastomoses porto-caves tronculaires ou radiculaires. Le TIPS est maintenant préféré à ces anastomoses quand il est possible. Le TIPS consiste à créer un néochenal dans le parenchyme hépatique, à partir d'une veine hépatique cathétérisée par voie transjugulaire, et jusqu'à une grosse branche intrahépatique de la veine porte. Ce chenal est maintenu ouvert par une prothèse vasculaire armée. *Ces méthodes ne sont cependant possibles que si les fonctions hépatocytaires ne sont pas trop altérées. Elles sont compliquées, dans environ 20 % des cas par une encéphalopathie hépatique, parfois invalidante.*



## 7.5. Ascites

### 7.5.1. Définir une ascite

L'ascite est définie comme la présence d'un épanchement liquidien péritonéal non sanglant. De ce fait, le diagnostic positif repose sur la mise en évidence de liquide à la ponction de la cavité abdominale. En cas d'épanchement peu abondant, un diagnostic indirect peut être obtenu par l'échographie quand elle met en évidence du liquide dans les poches et récessus péritonéaux (cul de sac de Douglas, espace interhépatorénal).

Les deux principaux diagnostics différentiels sont les kystes abdominaux très volumineux (développés à partir de l'ovaire du foie, ou des reins), et les volumineux globes vésicaux.

L'épanchement de sang (hémopéritoine) ou de bile (cholépéritoine) ont des causes et circonstances diagnostiques tout à fait différentes. L'ascite chyleuse, qui relève d'une fuite lymphatique, partage la même démarche clinique.

### 7.5.2. Indiquer les éléments du diagnostic

L'ascite est le plus souvent indolore. Elle peut cependant provoquer des douleurs abdominales lors de son apparition et entraîner un inconfort abdominal et une dyspnée quand elle atteint un volume important. Elle est détectable cliniquement lorsque son volume atteint 2,5 litres environ. L'augmentation de volume de l'abdomen, la prise de poids (parfois masquée par l'amaigrissement), l'examen physique qui met en évidence la matité déclive mobile, permettent un diagnostic facile. L'échographie abdominale et surtout la ponction abdominale le confirment si besoin. Le déplissement de l'ombilic ou une hernie ombilicale sont très fréquents.

### 7.5.3. Connaître les signes cliniques souvent associés à l'ascite

L'ascite est fréquemment associée à un œdème des membres inférieurs et parfois à un épanchement pleural (hydrothorax) le plus souvent droit, qui a la même composition que le liquide d'ascite. L'épanchement pleural peut, beaucoup plus rarement, être isolé.

### 7.5.4. Connaître les principales causes d'ascite

Par ordre de fréquence décroissante, les principales causes d'ascite sont

- la cirrhose quelle qu'en soit la cause
- l'insuffisance cardiaque droite ou globale
- le cancer de l'ovaire
- la carcinose péritonéale (principalement due aux cancers de l'appareil digestif)
- la tuberculose péritonéale

Les autres causes sont très rares. Les moins exceptionnelles et les plus importantes à connaître sont

- la pancréatite chronique
- le mésothéliome péritonéal
- la péricardite constrictive
- le syndrome de Budd-Chiari

### 7.5.5. Connaître l'intérêt de la ponction d'ascite

La ponction de l'ascite est un geste simple, utile pour le diagnostic, souvent indispensable pour rechercher une infection ou pour soulager le patient. On ponctionne le plus souvent à gauche, à mi-distance ombilic-épine iliaque antéro-supérieure, en pleine matité. Les organes à éviter sont la rate et la partie fixe du colon gauche.

On ponctionne avec une aiguille fine montée sur seringue pour le prélèvement du liquide. Le dosage des protéides, l'examen cyto-bactériologique et la culture sur milieu d'hémoculture sont les examens les plus utiles.

Lorsque le but est d'évacuer une quantité importante de liquide, on ponctionne avec un minicathéter souple monté sur un trocard métallique puis raccordé à une tubulure pour évacuation.

### 7.5.6. Connaître les différents mécanismes pouvant déterminer la production d'une ascite

Les principaux mécanismes de formation de l'ascite sont la rupture intra-péritonéale d'un conduit liquidien; les anomalies de la résorption du liquide péritonéal physiologique; et l'excès de production du liquide péritonéal.

> La rupture d'un conduit liquidien peut affecter :

- Un lymphatique mésentérique, conduisant à une ascite chyleuse. Le diagnostic repose sur la richesse du liquide en chylomicrons (et donc en triglycérides), particulièrement dans la période post-prandiale précoce. Les causes en sont les obstacles sur la circulation lymphatique abdominale ou thoracique, les traumatismes chirurgicaux, la maladie de Waldenström, la cirrhose et l'insuffisance cardiaque droite.
- Un canal excréteur du pancréas conduisant à une ascite pancréatique. Le diagnostic repose sur la richesse du liquide d'ascite en enzymes pancréatiques (amylase ou lipase). La principale cause est la pancréatite chronique.
- Un uretère, conduisant à une ascite urineuse. Les causes en sont les plaies chirurgicales, les traumatismes abdominaux, et les vascularites. Le diagnostic repose sur l'opacification des voies urinaires.
- Un lymphatique du pédicule hépatique. Le diagnostic repose sur la richesse du liquide en protides, plus de 30 g/L. La principale cause en est la plaie chirurgicale lors des dissections du pédicule hépatique, chez les malades atteints de cirrhose.

> Les anomalies de la résorption du liquide péritonéal physiologique sont la conséquence d'une obstruction des lymphatiques sous-péritonéaux. Du liquide péritonéal est toujours présent mais en très petite quantité chez le sujet normal. Les lymphatiques des régions diaphragmatiques du péritoine pariétal sont normalement chargés de drainer le liquide péritonéal physiologique. L'obstruction lymphatique peut être secondaire à :

- Une tumeur maligne: carcinose péritonéale, un mésothéliome malin, ou un lymphome péritonéal. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anomalies macroscopiques du péritoine par l'échographie, la tomodensitométrie, ou la coelioscopie, et de cellules anormales par l'examen cytologique du liquide de ponction. Le diagnostic formel est établi par l'examen histologique d'un fragment de tissu péritonéal prélevé lors d'une coelioscopie.
- Une tuberculose péritonéale. Le diagnostic est fondé sur la mise en évidence de granulomes tuberculoïdes par l'examen histologique du péritoine. La richesse en lymphocytes et en protides du liquide d'ascite est fréquente mais inconstante et non spécifique.

> L'excès de production du liquide péritonéal s'observe dans les circonstances suivantes :

- Cirrhose sévère. Il y a alors à la fois une réabsorption hydrique et saline excessive par le rein et une localisation de l'excès d'eau et de sel à la cavité péritonéale en raison de l'augmentation de la pression hydrostatique dans les circulations hépatiques et portales. Le diagnostic repose sur les preuves de l'existence d'une cirrhose et sur l'absence des autres causes d'ascite. Il n'y a pas de caractéristique biochimique ou cytologique particulière du liquide d'ascite de la cirrhose. Cependant, une teneur en polynucléaires de plus de 250/mm<sup>3</sup> indique une surinfection bactérienne du liquide d'ascite. Cette éventualité est fréquente en cas de cirrhose grave. En cas d'ascite, le diagnostic de cirrhose repose sur l'association de signes spécifiques d'hypertension portale avec une circulation porto-systémique clinique, endoscopique ou échographique, de signes spécifiques d'insuffisance hépatique avec diminution du taux de Quick, hypoalbuminémie et hyperbilirubinémie, et d'une cause potentielle identifiée de cirrhose. En l'absence de ces critères, une biopsie hépatique est nécessaire. Au stade de cirrhose sévère avec ascite, la biopsie transpariétale, transcapsulaire, est souvent contre-indiquée. On peut alors recourir à la biopsie transveineuse, transjugulaire.
- Insuffisance cardiaque droite. Il y a à la fois une réabsorption hydrique et saline excessive par le rein, et une localisation de l'excès d'eau et de sel à la cavité péritonéale et aux membres inférieurs (œdème) en raison de l'augmentation de la pression veineuse centrale transmise aux territoires splanchniques et aux veines des membres inférieurs. La richesse du liquide d'ascite en protides (> 30 g/L) est caractéristique. Elle s'explique par les mécanismes suivants : transmission de la haute pression veineuse centrale aux capillaires hépatiques; filtration accrue de liquide des sinusoides vers le territoire interstitiel puis la cavité péritonéale à travers la capsule; richesse du liquide filtré en protides en raison de la haute perméabilité des capillaires hépatiques aux protéines.
- En cas de syndrome de Budd-Chiari, lié à une obstruction des voies de drainage veineux hépatique, le mécanisme de formation de l'ascite est voisin de celui de l'insuffisance cardiaque droite. Le liquide est souvent riche en protides (> 30 g/L).
- Syndrome néphrotique. L'ascite est alors associée à une anasarque. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la protéinurie et de l'hypoalbuminémie.

#### 7.5.7. Connaître les caractéristiques biologiques du liquide l'ascite cirrhotique

L'ascite cirrhotique est caractérisée par une concentration protéique faible, habituellement inférieure à 20 g/l et par une concentration cellulaire faible, inférieure à 200 éléments/mm<sup>3</sup>, principalement constituée de cellules mésothéliales.

#### 7.5.8. Connaître les principales complications d'une ascite cirrhotique

Ce sont les infections spontanées du liquide d'ascite, les désordres hydro-électrolytiques, les hernies ombilicales qui peuvent parfois s'étrangler ou se rompre.

#### 7.5.9. Connaître les principales caractéristiques de l'ascite cirrhotique infectée

L'infection du liquide d'ascite est une complication fréquente: elle survient chez environ 10% des cirrhotiques ascitiques. Elle est dite spontanée lorsque aucune cause n'est trouvée (foyer septique intra-péritonéal, ponction). Souvent, cette infection peut être soupçonnée devant des signes cliniques: hyper- ou hypothermie, douleurs abdominales, diarrhée ou constipation, apparition d'une encéphalopathie ou d'une insuffisance rénale aiguë. Mais elle peut être totalement asymptomatique. Le diagnostic, dans tous les cas, repose sur l'analyse du liquide d'ascite. Il est considéré comme infecté si le taux de polynucléaires neutrophiles intra-ascitique est égal ou supérieur à 250 par mm<sup>3</sup>. Le taux de protides d'une ascite infectée reste bas. L'isolement d'un germe aérobie ou anaérobie par l'examen direct ou la culture est inconstant.

#### 7.5.10. Connaître la définition et le pronostic du syndrome hépato-rénal

Le syndrome hépato-rénal est une insuffisance rénale fonctionnelle, survenant à un stade avancé de la cirrhose et ne régressant pas avec le remplissage vasculaire. Il est dû à une vasoconstriction rénale pré- et post-glomérulaire intense en réponse à une hypovolémie efficace (elle même liée à un effondrement de la résistance vasculaire systémique). Son pronostic est très mauvais. Son traitement associe un remplissage vasculaire au mieux par de l'albumine associé à des vasoconstricteurs actifs sur le territoire mésentérique (triglycyl-vasopressine ou noradrénaline, qui permettent de corriger l'effondrement de la résistance vasculaire systémique). Il est complètement réversible avec la transplantation hépatique

mais compromet les résultats de cette dernière.

#### **7.5.11. Connaître les principales méthodes de traitement d'une ascite cirrhotique non compliquée**

Les 2 principales méthodes sont le régime désodé (de l'ordre de 2-3 g/jour de NaCl) et les diurétiques qui bloquent la réabsorption du sodium au niveau du tube contourné distal (ex: spironolactone) ou au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (exemple: furosémide). Lorsque l'ascite est tendue, ce traitement peut être précédé d'une ponction évacuatrice associée éventuellement à une expansion volémique par perfusion de colloïdes ou d'albumine.

#### **7.5.12. Connaître la surveillance et les complications du traitement de l'ascite**

La surveillance du traitement porte sur la diurèse et surtout le poids du malade, le dépistage des complications des diurétiques (hyponatrémie, hypo ou hyper-kaliémie, élévation de la créatininémie, encéphalopathie) .

#### **7.5.13. Connaître les méthodes thérapeutiques des ascites cirrhotiques résistant au traitement médical habituel**

Il existe un petit pourcentage d'ascite ne répondent pas au régime désodé et aux diurétiques.

Le plus souvent, une mauvaise observance du traitement explique la résistance.

Les ascites proprement réfractaires sont caractérisées par l'impossibilité d'augmenter les doses de diurétiques sans induire une insuffisance rénale ou une hyponatrémie. Elles sont en général de mauvais pronostic.

Selon le degré d'insuffisance hépatocellulaire, on peut les traiter par ponction évacuatrice, associée à une perfusion de colloïdes si le volume retiré dépasse 5 l, par méthode de drainage interne du liquide d'ascite (shunt péritonéo-jugulaire) ou par une anastomose porto-systémique chirurgicale ou radiologique (TIPS). Une ascite réfractaire doit faire discuter une transplantation hépatique.

#### **7.5.14. Connaître les caractéristiques biologiques du liquide d'une ascite cancéreuse**

L'ascite cancéreuse est évoquée par une concentration protéique élevée habituellement supérieure à 20 g/l et affirmée par la mise en évidence de cellules néoplasiques.

#### **7.5.15. Connaître les caractéristiques biologiques du liquide d'une ascite tuberculeuse**

L'ascite tuberculeuse est évoquée par une concentration protéique élevée habituellement supérieure à 20 g/l et une concentration élevée de lymphocytes et affirmée par la présence de BK à la culture, le contexte clinique ou la laparoscopie.

#### **7.5.16. Connaître les caractéristiques biologiques du liquide d'une ascite pancréatique**

L'ascite d'origine pancréatique est évoquée par une concentration protéique élevée, habituellement supérieure à 20 g/l et une concentration cellulaire élevée et affirmée par une concentration élevée d'amylase dans le liquide d'ascite.

#### **7.5.17. Connaître l'existence et les causes d'ascite chyleuse**

L'ascite chyleuse est reconnue à la ponction par son aspect laiteux. Elle est due à une fuite lymphatique mésentérique. elle est affirmée par sa richesse en lipides (dosage des triglycérides). Les causes principales sont les tumeurs ganglionnaires et le cancer du pancréas. Elle est possible au cours de la cirrhose, de la tuberculose.

### **7.6. Hépatites virales et autoimmunes**

#### **7.6.1. Connaître les modes de contamination des hépatites dues aux virus A, B, C, D, E et nonA-nonE**

Les modes de contamination par le virus A, B, C, D et E sont:

- Pour les virus A et E, contamination féco-orale.
- Pour le virus B, contamination par voie sexuelle et par voie parentérale, prédominante dans les pays de faible endémie(partage de seringues, soins médicaux, transfusions); et contaminations materno-infantile néonatale et interpersonnelle dans la petite enfance, prédominantes dans les zones de forte endémie.
- Pour le virus C, contamination parentérale par la transfusion sanguine (avant 1991) et par toxicomanie intra-veineuse, plus rarement par l'utilisation de matériel non jetable (infections nosocomiales). Dans un tiers des cas environ, le mode de contamination n'est pas retrouvé. La contamination par voie sexuelle est exceptionnelle et la transmission mère-enfant est faible (3 à 5 %) (fonction de la charge virale).
- Pour le virus D, contamination par toxicomanie intra-veineuse, et par voie sexuelle.

#### **7.6.2. Connaître les durées d'incubation des principales hépatites virales**

L'incubation est de 15 à 45 jours pour le virus A, 50 à 150 jours pour le virus B, 30 à 100 jours pour le virus C, 15 à 90 jours pour le virus E.

#### **7.6.3. Connaître les autres virus responsables d'atteintes hépatiques**

Les virus à tropisme extra-hépatique pouvant être responsables d'une hépatite sont principalement les virus du groupe herpès : virus de l'herpès simplex (HSV), virus d'Ebstein-Barr (EBV), responsable de la mononucléose infectieuse, et cytomégalovirus (CMV). Les virus HSV peuvent donner exceptionnellement une hépatite aiguë grave. Les virus EBV et CMV donnent fréquemment une atteinte hépatique, mais celle-ci est habituellement très modérée et non ictérique.

Les Flaviviridae (virus de la fièvre jaune et virus de la dengue) peuvent donner une atteinte hépatique sévère ou grave.

Les adénovirus peuvent donner une atteinte hépatique chez les sujets profondément immunodéprimés.

#### **7.6.4. Connaître les signes cliniques pré-ictériques de l'hépatite virale aiguë**

Les signes précédant l'ictère sont la céphalée, l'asthénie, l'anorexie, la fièvre, plus rarement des arthralgies, des myalgies, des nausées, une gêne de l'hypocondre droit, un foie sensible à la palpation, une éruption cutanée de type urticaire. Ils peuvent manquer ou passer inaperçus.

#### **7.6.5. Décrire le signe biologique pré-ictérique de l'hépatite virale aiguë**

Le signe le plus précoce d'une hépatite virale est l'augmentation des transaminases .

#### 7.6.6. Connaître les signes cliniques de la phase ictérique de l'hépatite virale aiguë bénigne

Ces signes sont : ictère d'intensité variable, les urines foncées, les selles normales ou décolorées, le prurit (très inconstant), auxquels s'associent au début les signes de la phase pré-ictérique. Lorsque l'ictère s'installe, la fièvre disparaît. L'ictère dure 2 à 6 semaines, ainsi que l'asthénie.

#### 7.6.7. Savoir quels marqueurs viraux demander devant une hépatite aiguë

Il faut demander, en première intention, les tests sérologiques des hépatites les plus fréquentes: IgM anti-VHA pour l'hépatite A, IgM anti-HBc pour l'hépatite B ou D, et anticorps anti-VHC pour l'hépatite C. Lorsque l'IgM anti-HBc est mise en évidence, la recherche d'anticorps anti-VHD permet de reconnaître ou d'écarter une co-infection B+D.

Lorsque les recherches précédentes sont négatives, la recherche d'une hépatite E par anticorps anti-VHE doit être effectuée même en l'absence de voyage en zone de haute endémie. La recherche d'une infection récente par CMV (IgM anti-CMV) ou EBV (IgM anti-EBV-VCA) est particulièrement justifiée en cas d'hépatite peu marquée.

#### 7.6.8. Connaître l'évolution des marqueurs du virus B au cours et dans les suites d'une hépatite virale aiguë bénigne, évoluant vers la guérison

L'ADN VHB et l'antigène HBs sont présents bien avant l'ictère et disparaissent peu après son début (d'abord l'ADN VHB puis l'antigène HBs) La détection de l'ADN VHB n'est pas utile en pratique. La détection de l'antigène HBe et des anticorps anti-HBe n'est pas non plus nécessaire. Les anticorps anti-HBc apparaissent avant les signes cliniques. Ceux de type IgM persistent au moins 3 mois, les IgG persistent toute la vie. Les anticorps anti-HBs apparaissent après la négativation de l'antigène HBs, quelques semaines ou mois après la guérison clinique. La persistance de l'antigène HBs, plus d'1 mois après l'apparition des symptômes, doit faire craindre une évolution vers l'hépatite chronique.

#### 7.6.9. Indiquer la signification des anticorps anti-virus A

La présence d'anticorps anti-VHA de type IgG traduit une contamination ancienne. Seule, la présence d'IgM anti-VHA permet d'affirmer une infection récente. *Dans les pays occidentaux, cette contamination survient plus tardivement qu'il y a quelques décennies à l'occasion d'un voyage en conditions sanitaires suboptimales. de ce fait, moins de 20% des sujets de 20 ans sont spontanément immunisés). On observe donc actuellement, de plus en plus souvent, des hépatites virales A symptomatiques chez des adultes.*

#### 7.6.10. Connaître les principales formes cliniques d'hépatite virale aiguë bénigne

L'hépatite virale aiguë bénigne peut adopter des formes asymptomatiques (fréquentes chez l'enfant), anictériques (très fréquentes), et d'exceptionnelles formes très cholestatiques.

L'hépatite virale aiguë bénigne peut s'associer à des manifestations extra-hépatiques, du type maladie à immun-complexes circulants, principalement articulaires et cutanées. Dans de rares cas, ces manifestations prennent la forme d'une périartérite noueuse (principalement en cas d'infection par le virus B).

#### 7.6.11. Etre capable de reconnaître une hépatite grave

L'hépatite virale grave est caractérisée par une encéphalopathie métabolique, se traduisant initialement par des troubles idéatoires, un astérisis, puis, plus tardivement, un syndrome confusionnel et finalement un coma. En fonction du délai entre l'ictère et l'encéphalopathie, l'hépatite grave peut être subdivisée en hépatite fulminante (moins de 15 jours) et subfulminante (15 jours ou plus).

Le risque d'hépatite grave est inexistant tant que le taux de Quick est supérieur à 50%. Un taux de Quick doit donc être demandé de manière systématique. S'il est inférieur à 50 %, il s'agit d'une hépatite sévère avec risque d'évolution vers une hépatite grave. C'est une indication à une hospitalisation en urgence.

#### 7.6.12. Connaître le pronostic d'une hépatite grave d'origine virale

Alors que la survie spontanée est de l'ordre de 100% lorsque le taux de Quick ne diminue pas en dessous de 50%, la survie spontanée est de l'ordre 10% lorsque le taux de Quick et le facteur V diminuent en dessous de 30% et qu'il s'y associe une encéphalopathie au stade de confusion ou de coma.

#### 7.6.13. Connaître la possibilité de transplantation hépatique en cas d'hépatite grave

La transplantation hépatique en urgence a amélioré de façon importante le pronostic des patients atteints d'hépatite fulminante. La survie après transplantation est de 60 % à 70 % à 5 ans. Elle est donc un peu moindre que celle d'une transplantation programmée chez un patient atteint de maladie chronique du foie.

#### 7.6.14. Connaître les critères de guérison d'une hépatite aiguë

On peut affirmer la guérison d'une hépatite aiguë lorsque les transaminases sont normales et que des marqueurs viraux témoignant de la guérison et de l'immunité sont apparus.

Après une hépatite A, les IgM disparaissent; les IgG anti-VHA persistent.

Après une hépatite B, l'antigène HBs disparaît. Les anticorps anti-HBs persistent. Les anticorps anti-HBc et anti-HBe persistent mais leur recherche est inutile. En pratique, il suffit de s'assurer de la disparition de l'antigène HBs.

Après une hépatite C, le malade garde des anticorps anti-VHC pendant de nombreuses années, mais l'ARN VHC n'est plus détectable. La persistance d'un ARN VHC dans le sérum témoigne d'une évolution vers l'hépatite chronique C.

#### 7.6.15. Connaître les précautions à prendre au cours de l'hépatite virale aiguë

Quel que soit le virus en cause, il n'y a pas de régime à prescrire mais certaines précautions sont indispensables: abstention d'alcool et de médicaments, en particulier acétyl salicylate et paracétamol.

Pour l'hépatite A, la prévention des transmissions secondaires manuportées paraît inutile parceque l'excrétion virale diminue très rapidement après l'ictère dans la majorité des cas. L'administration d'immunoglobulines polyvalentes ou la vaccination précoce des sujets contacts ou exposés ne sont pas recommandées, principalement en raison de la bénignité habituelle de la maladie chez l'enfant ou l'adulte sain.

Pour l'hépatite B, C, ou D, un dépistage doit être effectué parmi les personnes sources potentielles de la contamination ou

co-exposée au risque de contamination.  
Pour les hépatites aiguës A , B, D et E, il n’y a pas de traitement spécifique. Toutefois, en cas d'hépatite aiguë B ou D, un avis spécialisé doit être pris pour s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une réactivation d'hépatite chronique plutôt que d'une primo-infection. Une réactivation pourrait justifier un traitement antiviral. En cas d'hépatite aiguë C, lorsque l'ARN viral reste détectable dans le sérum un traitement antiviral doit être discuté en centre spécialisé pour prévenir une évolution vers une hépatite chronique.  
Les hépatites virales aiguës sont des maladies à déclaration obligatoire. Elles sont considérées comme des maladies professionnelles dans les professions de santé.

**7.6.16. Décrire la conduite à tenir devant une contamination récente par le sang d’un sujet porteur du virus B**

Devant une contamination récente par un instrument contaminé par du sang infecté par le virus B, il faut:

- demander une recherche d’antigène HBs et d’anticorps anti-HBs si possible en urgence.
- sans délai, procéder à une vaccination contre l’hépatite B et à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs.

**7.6.17. Décrire la conduite à tenir devant une contamination récente par du sang d’un sujet porteur du virus C**

Il faut vérifier la sérologie C (anticorps anti-VHC) chez le sujet contaminant et le contaminé. En cas de positivité du contaminant, surveiller les transaminases à 2, 4, 6, 8 semaines, 3, 4, 5, et 6 mois, l'ARN VHC. à 2 mois et la sérologie C à 3 et 6 mois. Une recherche de l'ARN VHC peut permettre le diagnostic précoce dès les premières semaines.

**7.6.18. Connaître la vaccination contre l’hépatite B et ses indications**

La vaccination contre le virus B est efficace et sans danger. Elle est actuellement proposée avant 7 ans et doit être faite dans tous les groupes à risque (obligatoire dans les professions de santé). La vaccination comporte une injection de vaccin à 0, 1 et 6 mois. Lorsque des anticorps anti-HBs sont apparus, il paraît inutile d'effectuer une injection de rappel. Chez les sujets à haut risque de contamination (entourage d'un sujet porteur chronique ou profession de santé, il importe de s'assurer de l'apparition des anticorps anti-HBs 1 mois après la dernière injection. En leur absence une, voire deux injections supplémentaires doivent être proposées avant de considérer le sujet non répondeur à la vaccination.  
La vaccination est actuellement contre-indiquée en cas d'antécédent familial de sclérose en plaques ou d'autre maladie démyélinisante, et de réaction allergique après la première injection.

**7.6.19. Connaître les possibilités de vaccination contre l’hépatite A**

La vaccination contre l'hépatite A est efficace et sans danger. Elle est indiquée en cas de voyage en zone endémique, mais aussi utile chez tout sujet. Le schéma recommandé est de 2 injections à 30 jours d’intervalle et d’un rappel un an après. Il existe un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B. Cette vaccination n'est pas prise en charge par l'assurance maladie de la sécurité sociale.  
La vaccination contre le virus de l'hépatite A est particulièrement recommandée chez les sujets atteints d'hépatopathie chronique, chez les sujets intervenant dans la chaîne alimentaire, et chez les professionnels de santé.

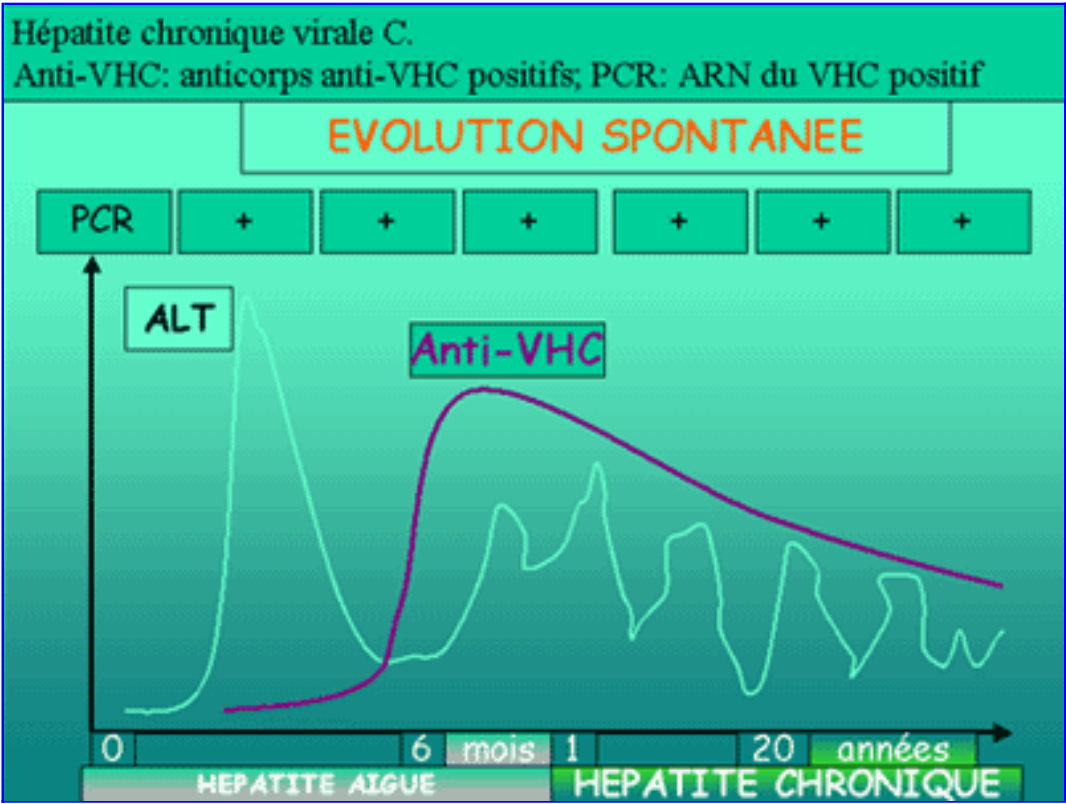
**7.6.20. Connaître les possibilités de vaccination contre l’hépatite C**

Il n'y a pas actuellement de vaccin.

**7.6.21. Connaître les principaux virus pouvant être responsables d’une hépatite chronique**

Ce sont le virus B, (éventuellement associé au virus delta) et le virus C ([Dia Hépatites virales et autoimmunes B](#), [Dia Hépatites virales et autoimmunes C](#))..

Diag. Hépatites virales et autoimmunes C



**7.6.22. Savoir établir le diagnostic d’une hépatite chronique**

Le diagnostic d'hépatite chronique est établi lorsque l'activité sérique des transaminases reste élevée pendant une période (arbitraire) de plus de 6 mois.

Le plus souvent, les symptômes sont absents ou peu spécifiques (asthénie en particulier). La découverte de l'hépatite

chronique est donc faite (a) fortuitement (c'est trèsq fréquent); (b) par dépistage en raison de facteurs de risques caractérisées (c'est assez fréquents); (c) à l'occasion d'une complication (c'est relativement fréquent).

Le diagnostic peut être affirmé de deux façons:

- les marqueurs d'une cause indiscutable d'hépatite chronique sont présents (infection par le virus C par exemple) et les tranbsaminases sont augmentées en permanence alors qu'il n'y a pas d'autre cause à cette augmentation.
- une biopsie hépatique qui doit montrer (a) toujours, des lésions d'inflammation portale ou lobulaire; et (b) souvent, des lésions de nécrose hépatocytaire. Il y a un bon parallélisme entre activité sérique des transaminases et activité histologique (inflammation et nécrose) lorsque l'activité moyenne des transaminases est évaluée sur une durée de 6 mois. En revanche, il n'y a qu'un parallélisme médiocre entre l'activité des transaminases et les lésions de fibrose consécutives à l'hépatite chronique. Cela s'explique par le fait que, outre l'activité spontannée, la durée de l'activité intervient ainsi que d'autres facteurs (âge, sexe, index de masse corporelle, consommation d'alcool et autres facteurs de modbidité hépatique)

**7.6.23. Connaître les marqueurs virologiques à demander devant une élévation chronique des transaminases**

Les deux seuls marqueurs à demander sont l'antigène HBs et les anticorps anti-VHC. Lorque les anticorps anti-VHC sont présents, la présence de l'ARN VHC dans le sérum (déterminée par une technique de haute sensibilité) permet d'affirmer l'infection chronique par le VHC. Lorsque l'antigène HBs est présent, la présence de l'ADN-VHB dans le sérum doit être déterminée pour conclure à la persistance d'une multiplication virale. De plus, la recherche d'anticorps anti-VHD doit être effectuée pour affirmer ou écarter une co-infection virale D.

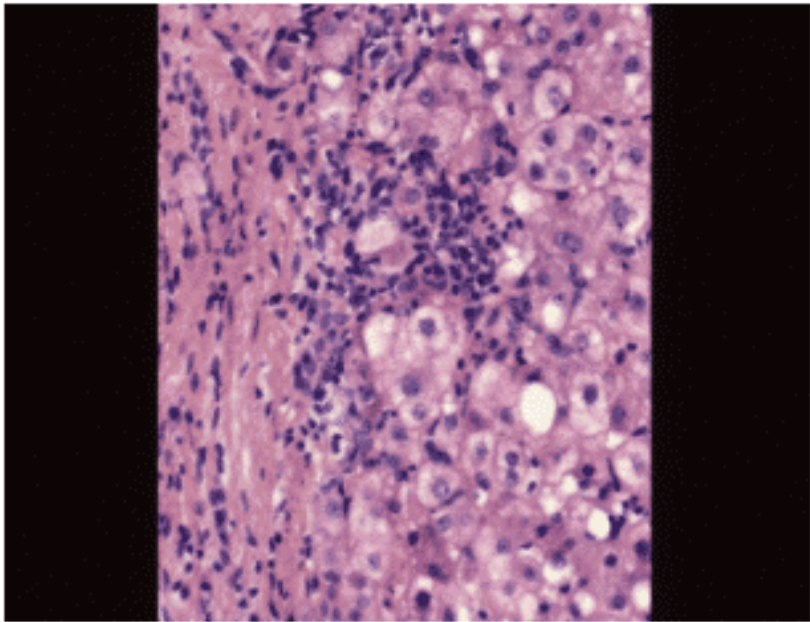
**7.6.24. Décrire les anomalies histologiques du foie dans l'hépatite chronique**

Les lésions élémentaires sont de trois types:

- 1) nécrose des hépatocytes, parcellaire, périportale, mais aussi lobulaire,
- 2) inflammation lymphoplasmocytaire essentiellement portale et périportale, mais aussi lobulaire, qui avec la nécrose définit l'activité,
- 3) fibrose allant de l'élargissement portal à la cirrhose. ([Photo Hépatites virales C et autoimmunes : cirrhose](#))

Hépatites virales C et autoimmunes : cirrhose

**Hépatite virale C; piece meal necrosis; cirrhose (x250)**



Dans l'hépatite chronique C, l'activité est souvent très modérée voire minime. Certaines lésions sont évocatrices du virus C: la stéatose, la présence dans les espaces portes de nodules lymphoïdes, les lésions inflammatoires des canaux biliaires inter-lobulaires. Dans l'hépatite chronique B, l'activté peut être intense ou nulle et fluctuer rapidement au cours du temps.

Il existe différentes classifications anatomo-pathologiques. Les scores les plus utilisés sont le score de Knodell et le score METAVIR (voir tableau). Ils apprécient 2 éléments: l'activité nécro- inflammatoire et la fibrose. Ils permettent d'évaluer le pronostic et servent à poser l'indication thérapeutique et à apprécier l'évolution des lésions, soit en l'absence de traitement, soit après traitement.

Score METAVIR		
L'activité (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4)sont quantifiées séparément.		
Activité (nécrose et inflammation)		Fibrose
Absente	A0	F0
Minime	A1	F1
Modérée	A2	F2
Sévère	A3	F3
Cirrhose		F4

### **7.6.25. Connaître les principales données de l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B**

Après une contamination par le virus B, plus de 90 % des sujets adultes non immunodéprimés guérissent et développent des anticorps anti-HBs. Moins de 10 % évoluent vers la chronicité. Plus la contamination prend place tôt dans la vie, plus le risque de portage chronique du virus B est élevée: 90% à la naissance, 50% dans la petite enfance.

Pendant la phase initiale de l'infection chronique la réplication virale est intense alors que les lésions histologiques sont minimales (phase de tolérance immunitaire). Cette phase peut durer plusieurs années ou dizaines d'années lorsque la contamination est néonatale.

Après plusieurs années d'évolution survient une phase de réaction immunitaire où la réplication virale diminue, et l'activité de l'hépatite augmente, correspondant à une hépatite chronique active AgHBe-positif : la concentration sérique de l'ADN VHB diminue mais les transaminases et les lésions nécro-inflammatoires et la fibrose augmentent. Cette phase peut entraîner une séroconversion HBe (disparition de l'AgHBe et apparition d'anticorps anti-HBe).

Parfois l'ADN-VHB devient indétectable, ce qui correspond à l'état de portage inactif de l'antigène HBs : les transaminases sont normales en permanence, les lésions nécroinflammatoires disparaissent complètement. Les seuls risques persistants sont celui de carcinome hépatocellulaire (faible mais réel), et de réactivation de la multiplication virale puis de l'hépatite principalement suite à un traitement immunosuppresseur. Ces risques justifient une surveillance prolongée.

Parfois la réplication virale persiste à un faible niveau (l'ADN-VHB est détectable dans le sérum seulement par des techniques très sensibles, comme la PCR), les transaminases sont normales ou très peu élevées, les lésions d'activité histologique diminuent. Des lésions de fibrose, puis de cirrhose peuvent se constituer, avec risque d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire.

Ultérieurement encore, une phase d'échappement viral à la pression immunitaire se traduit par la réapparition d'une multiplication virale dans le sérum. Mais cette réplication est le fait d'un mutant d'échappement ne produisant pas d'antigène HBe: l'anticorps antiHBe est détectable dans le sérum en même temps que l'ADN-VHB à concentration significative; les transaminases sont élevées; les lésions nécroinflammatoires réapparaissent: c'est l'hépatite chronique AgHBe négative.

### **7.6.26. Connaître les marqueurs sériques de réplication virale B**

Le marqueur de réplication virale B est la présence de l'ADN VHB sérique dans le sérum. Une réplication cliniquement significative se traduit par une concentration > 10 000 copies par mL.

Lorsque l'AgHBe est détectable dans le sérum, l'anticorps antiHBe ne l'est jamais et il y a toujours une multiplication virale significative.

Lorsque l'anticorps antiHBe est détectable dans le sérum, l'antigène HBe ne l'est jamais. Mais deux situations sont possibles: (a) il n'y a plus de multiplication virale (état de portage inactif de l'antigène HBs); (b) une multiplication virale est réapparue (hépatite chronique AgHBe négative).

### **7.6.27. Savoir reconnaître un état de portage inactif de l'antigène HBs**

L'état de portage chronique inactif de l'antigène HBs est caractérisé par un examen clinique normal, ayant des transaminases constamment normales, et une concentration d'ADN VHB sérique indétectable ou non significative en employant des méthodes très sensibles (<10 000 copies par mL) à plusieurs reprises.

Cet état pouvant correspondre à une hépatite chronique antérieure résolue, il faut s'assurer par l'examen échographique et par les tests de fonction hépatiques qu'il n'y a aucun argument pour une cirrhose. Une surveillance prolongée est indispensable afin de ne pas méconnaître une hépatite chronique active en phase de rémission. Si une biopsie était faite (elle est habituellement non indiquée), elle montrerait un foie histologiquement normal, ou des lésions minimales, avec des hépatocytes en verre dépoli contenant de l'antigène HBs (immuno-marquage).

### **7.6.28. Connaître les indications thérapeutiques en cas d'hépatite chronique B**

Le but du traitement est de contrôler l'activité nécroinflammatoire avant la constitution d'une cirrhose. Le moyen le plus sûr pour cela est d'arrêter la multiplication virale. On ne traite que les patients ayant une maladie active et une réplication virale forte (ADN VHB > 100 000 copies/mL de sérum). L'activité de la maladie est estimée par l'augmentation persistante des transaminases. Elle peut être confirmée par une biopsie hépatique. Les patients en phase de tolérance immunitaire (ADN VHB élevé, transaminases normales, absence de lésion histologique ou lésion minimale) ne répondent pas aux traitements actuellement disponibles et ont un bon pronostic tant que l'activité nécroinflammatoire reste minimale. Ils ne doivent donc pas être traités, mais surveillés et prévenus de leur contagiosité (vaccination des membres de l'entourage non immunisés et non porteurs du virus).

Compte tenu des moyens thérapeutiques actuellement disponibles, deux stratégies sont possibles pour supprimer la multiplication virale: viser une réponse définitive ou prolongée au moyen d'un traitement limité dans le temps, ou viser une réponse maintenue par un traitement d'entretien (voir paragraphe suivant).

### **7.6.29. Connaître les modalités thérapeutiques de l'hépatite chronique B**

Deux types de médicaments sont disponibles: l'interféron alpha et les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques.

L'interféron alpha agit principalement par ces effets immunomodulateurs. Il s'administre par voie sous-cutanée. Il existe une forme retard (pégylée), donnée une fois par semaine. Sa tolérance est généralement médiocre en raison de nombreux effets secondaires, le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement. Une administration de 4 à 8 mois permet d'obtenir un arrêt prolongé de la multiplication virale, une normalisation des transaminases et une amélioration de lésions histologiques, et ce beaucoup plus souvent que les analogues nucléos(t)idiques. Il est donc recommandé en première ligne de traitement chez les sujets sans contre-indication à son emploi et susceptibles de le tolérer. Cependant les échecs restent récurrents (environ 70% des cas).

Les analogues nucléos(t)idiques inhibent la transcriptase inverse du virus B. Ils s'administrent par voie orale en une prise quotidienne. Ils sont très bien tolérés. Ils sélectionnent les mutants résistants avec une fréquence variable selon l'agent (70% à 3 ans pour la lamivudine, 15% à 3 ans pour l'adéfovir). Ils permettent d'obtenir un contrôle de la multiplication virale, une normalisation des transaminases et une amélioration histologique chez la grande majorité des patients, tant qu'ils sont administrés et qu'un mutant d'échappement n'a pas été sélectionné. L'arrêt des analogues nucléos(t)idiques est généralement suivi d'une reprise de la multiplication virale et de l'activité de l'hépatite. Ils sont donc proposés soit en première intention, lorsque le sujet a des contre-indications à l'interféron; soit après échec de l'interféron. Lorsqu'ils sont donnés, c'est pour une période aussi longue que le permet l'absence de sélection des mutants résistants. Les mutants résistants à la lamivudine sont généralement sensibles à l'adéfovir, et vice versa, permettant de faire se succéder ou d'associer les deux agents. La lamivudine est utilisée à la dose de 100 mg/j (per os), l'adéfovir est utilisé à la dose de 10 mg/j (per os).

Les critères d'efficacité du traitement varient selon le type d'hépatite chronique B. Mais dans tous les cas, les principaux critères sont la normalisation des transaminases et la suppression prolongée de la multiplication virale évaluée par un taux d'ADN-VHB circulant inférieur à 10 000 copies/ml de sérum. Dans tous les cas, la disparition de l'Ag HBs (rare) est une garantie d'une réponse prolongée à l'arrêt du traitement.. Au cours de l'hépatite chronique AgHBe positive, des indicateurs d'une réponse prolongée sont également une disparition de l'AgHBe et une apparition des anticorps antiHbe. Pour l'hépatite chronique AgHBe negative, il est évident que ces derniers marqueurs ne peuvent être utilisés.

La surveillance de l'efficacité du traitement est largement basée sur les transaminases et sur la détermination de l'ADN-VHB sérique. Au cours du traitement par interféron une augmentation des transaminases précède souvent la séroconversion HBe (elle interprétée comme une stimulation immune responsable de la suppression virale). Au cours du traitement par analogues nucléos(t)idiques, une augmentation des transaminases peut témoigner de la sélection d'un mutant résistant ou d'une mauvaise observance du traitement. Ces poussées peuvent avoir des conséquences graves chez un patient atteint de cirrhose décompensée.

La surveillance des effets secondaires de l'interféron justifie un examen clinique mensuel (tolérance générale, effets psychiques et cutanés, entre autres), une numération globulaire mensuelle (leucopénie et thrombopénie), une détermination trimestrielle de la TSH (hypothyroïdie auto-immune). La surveillance de l'adéfovir veille principalement au risque faible de néphrotoxicité.

#### **7.6.30. Savoir prévenir la contamination mère-enfant**

La recherche de l'antigène HBs fait partie du bilan proposé à la femme enceinte à partir du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse. Si l'AgHBs est présent, il faut injecter au nouveau-né dans les 12 heures suivant l'accouchement des immunoglobulines spécifiques à répéter 1 mois plus tard; et y associer la vaccination (0-1-6 mois).

Il faut savoir que les virus B et C n'entraînent ni fœtopathie ni embryopathie.

#### **7.6.31. Connaître les principales données de l'histoire naturelle de l'hépatite chronique C**

Après une contamination par le virus C, environ 70 % des sujets évoluent vers l'infection chronique alors que 30 % éliminent le virus en quelques semaines.

En cas d'évolution vers l'infection chronique, des lésions d'hépatite chronique, puis de cirrhose peuvent se constituer lentement. Lorsque l'affection est dépistée au stade d'hépatite chronique (de durée habituellement difficile à préciser avec certitude), on estime que l'incidence de la cirrhose est de l'ordre de 20 % après 20 à 30 ans d'évolution. En revanche, lorsque la maladie est suivie depuis la contamination, ce risque apparaît beaucoup plus faible, ne dépassant pas 10% à 30 ans. Les cofacteurs qui expliquent une évolution plus rapide sont une consommation d'alcool, un syndrome métabolique (et particulièrement un diabète), une co-infection par les virus B, D ou VIH, un âge élevé lors de la contamination.

Au stade de cirrhose, le risque de carcinome hépato-cellulaire est élevé (incidence annuelle de l'ordre de 3 à 5 %).

#### **7.6.32. Connaître les modalités de recherche du virus C dans le sérum**

Le diagnostic de contamination antérieure par le virus de l'hépatite C repose sur un test sérologique (ELISA), recherchant la présence des anticorps anti-VHC. Ces anticorps persistent en décroissant très lentement chez les sujets ayant éliminé le virus.

De ce fait, le diagnostic d'infection chronique par le virus de l'hépatite C repose sur la mise en évidence de l'ARN-VHC dans le sérum.

La détermination du génotype du virus et de la charge virale n'a d'intérêt que pour prédire la réponse au traitement antiviral. Par ordre décroissant de sensibilité au traitement les génotypes se classent de la façon suivante: 2, 3, 4, 5, 1. Une charge virale forte est un facteur de mauvaise réponse au traitement.

#### **7.6.33. Connaître les modalités thérapeutiques de l'hépatite chronique C**

Le but du traitement est d'obtenir une suppression de l'activité nécroinflammatoire, permettant d'arrêter la progression de la maladie vers la cirrhose et ses complications. Pour cela, le moyen le plus sûr est d'éradiquer le virus par un traitement antiviral.

Le traitement est indiqué lorsqu'il existe une augmentation des transaminases et une activité modérée ou sévère (A2 ou A3) et/ou une fibrose modérée ou sévère (F2, F3 ou F4). L'intérêt du traitement chez les malades atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases normales, et chez les malades ayant une hépatite chronique C avec des lésions histologiques minimales (A0, A1 ou F0, F1) est moins clair compte tenu des effets secondaires du traitement et de la bénignité habituelle de l'évolution de ces formes, au moins pour un délai de suivi de 5 à 10 ans.

La cirrhose décompensée est une contre-indication au traitement.

Le traitement repose actuellement sur l'association de l'interféron pégylé et la ribavirine, pendant une durée de 6 mois en cas de virus C de génotype 2 ou 3 ; d'un an en cas de virus C de génotype 1 ou 4. Il existe deux interférons pégylés : alpha 2a et alpha 2b, l'interféron pégylé alpha 2a est utilisé à la dose de 180 g/semaine, l'interféron pégylé alpha 2b est utilisé à une dose adaptée au poids (1,5 mg/kg/semaine). La ribavirine est utilisée à la dose de 800 à 1200 mg en fonction du poids.

La réponse au traitement est jugée par la disparition de l'ARN VHC du sérum six mois après l'arrêt du traitement. Chez ces patients ayant ce type de réponse (dite réponse virologique prolongée), les transaminases se normalisent de façon définitive; l'activité nécroinflammatoire disparaît; le risque de rechute ultérieure est très faible (dans plus de 95 % des cas il s'agit probablement d'une guérison). Une réponse virologique prolongée est obtenue en moyenne chez 55 % des malades traités par l'association interféron pégylé-ribavirine. Le taux de réponse dépend essentiellement du génotype : 45 % pour le génotype 1, 80 % pour les génotypes 2 et 3.

**7.6.34. Connaître les principaux effets secondaires des traitements**

Ce sont: le syndrome grippal, les céphalées, l’asthénie, la dépression (risque de suicide), la dysthyroïdie, la chute des cheveux, la neutropénie et la thrombopénie, pour l’interféron. La ribavirine entraîne très souvent une anémie hémolytique, habituellement modérée, mais parfois marquée nécessitant une diminution de la posologie. *Pendant le traitement, il est indispensable de surveiller la numération sanguine après 15 jours de traitement, 1 mois, puis tous les mois. Une surveillance de la TSH est recommandée tous les 3 mois.*

**7.6.35. Savoir poser le diagnostic d’hépatite auto-immune**

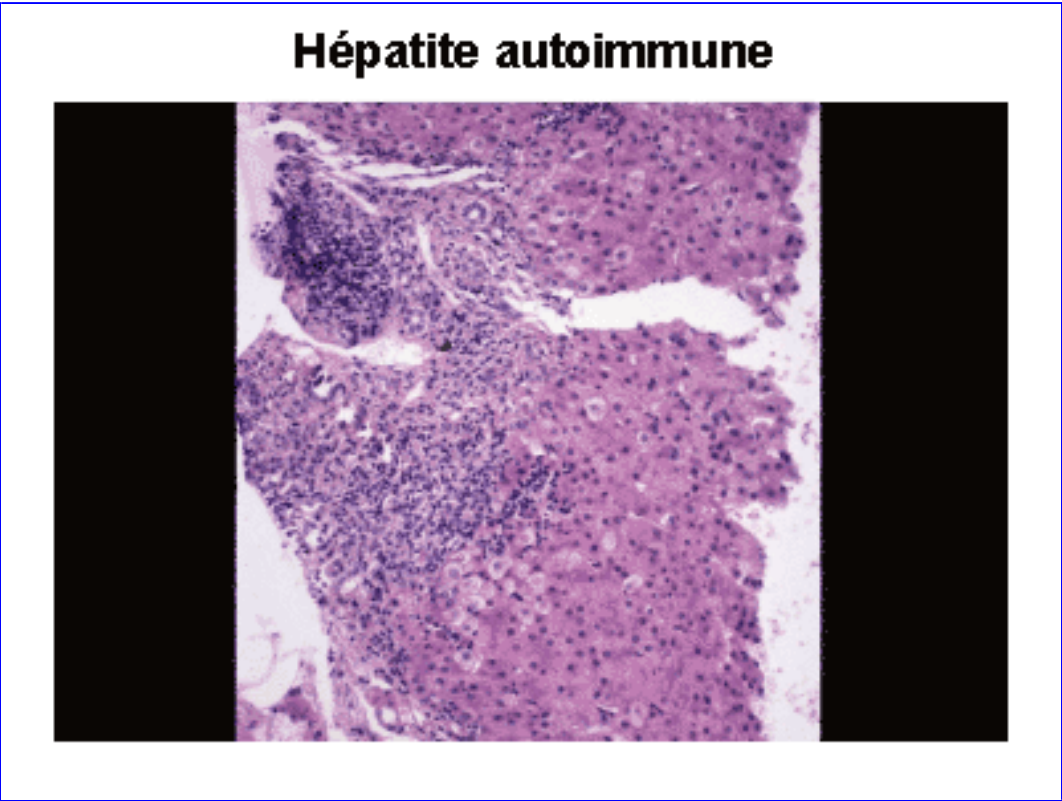
L'hépatite auto-immune est définie comme une hépatite de cause inconnue, associée à des marqueurs d'autoimmunité. Les manifestations de l'hépatite auto-immune peuvent être limitées à une augmentation asymptomatique des transaminases; ou consister en des poussées ictériques très sévères, ou en un tableau de cirrhose décompensée, ou en un tableau d'hépatite grave.

Le diagnostic repose donc sur (a) les caractéristiques d'une hépatite chronique (voir plus haut); (b) l'absence d'autre cause d'hépatopathie chronique (prise médicamenteuse, maladie de Wilson, déficit en alpha-1 antitrypsine, hépatite virale B, C, ou D; cirrhose biliaire primitive ou cholangite sclérosante primitive); et (c) et de marqueurs d'autoimmunité: 

- autoanticorps (particulièrement facteurs antinucléaires et anticorps antitissus)
- autre affection auto-immune
- hypergamma-globulinémie
- infiltrat inflammatoire portal riche en plasmocytes et en éosinophiles.

Le diagnostic d'auto-immunité peut être renforcé par le sexe féminin, les antécédents familiaux d'autoimmunité. L'évolution spontanée est difficilement prévisible. Une rémission spontanée est possible mais le risque de rechute ultérieure, parfois tardive, est très élevé. L'évolution se fait donc habituellement vers une cirrhose et ses complications. ([Fig. Hépatite auto-immune](#)).

Fig. Hépatite auto-immune



**7.6.36. Connaître les modalités thérapeutiques des hépatites chroniques auto-immunes**

En cas d’hépatite chronique active auto-immune, le traitement repose sur la corticothérapie, souvent associée à l’azathioprine (qui permet de diminuer de moitié la dose de corticoïdes). Après un traitement de quelques semaines à forte dose, Il faut trouver la dose minimale efficace qui maintient les transaminases normales ou peu élevées. Le traitement est institué chez les patients ayant une hépatite histologiquement sévère ou une cirrhose. Le taux de rémission initial est de plus de 80 %. La rémission à long terme peut être maintenue avec l’azathioprine seule. Le principal danger est représenté par les effets secondaires de la corticothérapie.

### 7.7.1. Connaître les stéatopathies et leurs principales causes

Les stéatopathies hépatiques (ou affections stéatosiques du foie) sont caractérisées par une surcharge en triglycérides des hépatocytes. Ce sont les affections hépatiques de loin les plus fréquentes dans la population générale.

Elles comprennent les stéatoses pures, où il n'y a ni inflammation ni nécrose des hépatocytes; et les stéatohépatites, où il y a inflammation, nécrose hépatocytaire, et souvent fibrose sinusoidale. Ces lésions prédominent dans la région centrolobulaire. Une fibrose portale est souvent associée. La stéatose pure a une évolution bénigne à long terme dans la grande majorité des cas. En revanche, la stéatohépatite évolue vers la cirrhose dans environ 20% des cas dans les 20 ans suivant son diagnostic.

Les mécanismes conduisant à l'accumulation des triglycérides dans les hépatocytes sont assez bien connus. En revanche, on connaît encore mal les mécanismes qui font que seuls certains sujets atteints de stéatose développent une stéatohépatite, et que seuls certains sujets atteints de stéatohépatite développent une cirrhose.

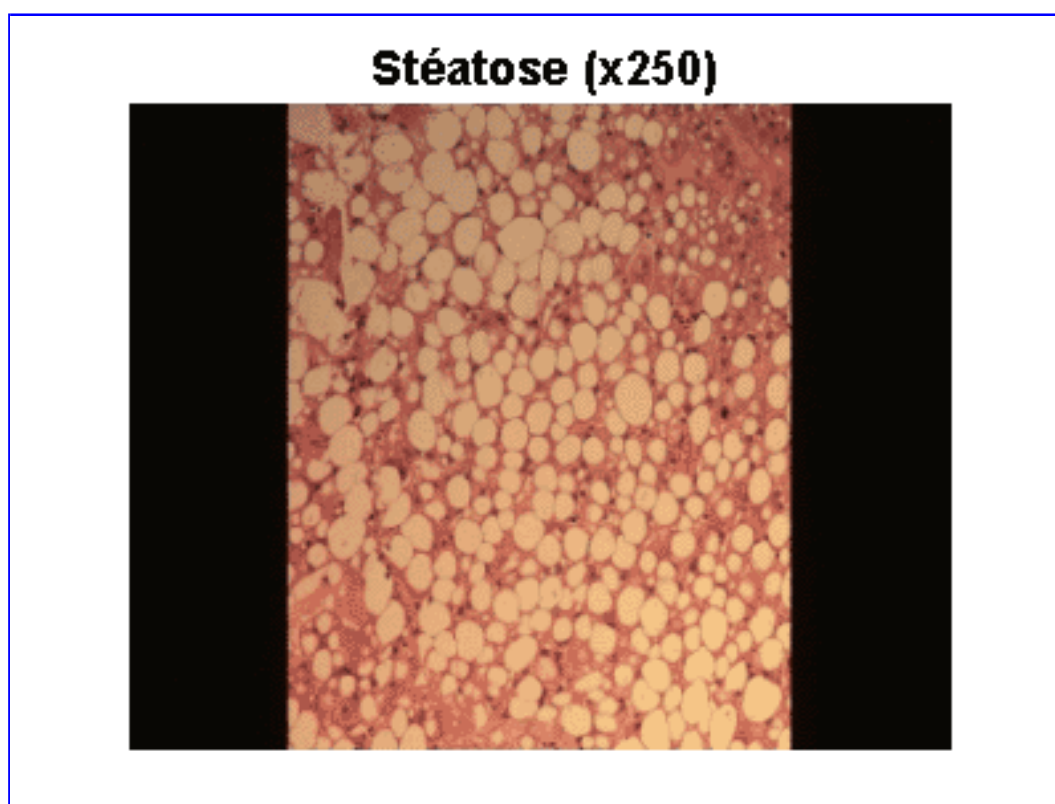
Les deux principales causes de stéatopathies sont la consommation d'alcool et le syndrome métabolique (ou syndrome d'insulinorésistance). De rares cas de stéatopathies ont été causés par des médicaments.

### 7.7.2. Connaître les hépatopathies alcooliques non cirrhotiques

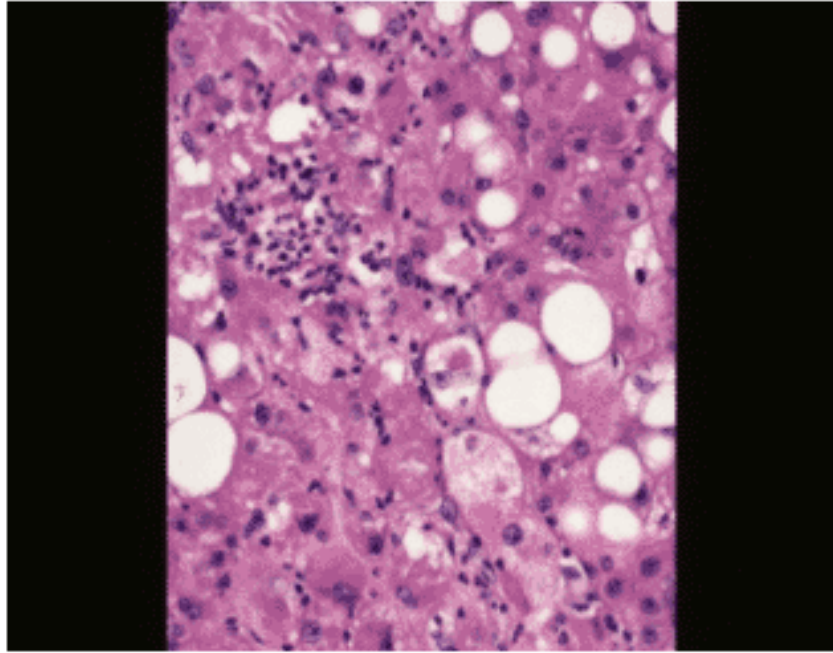
Les lésions hépatiques provoquées par l'alcool avant le stade de la cirrhose sont souvent réversibles si l'intoxication est totalement interrompue. Leur définition est histologique. Elles sont au nombre de trois:

- La stéatose, fréquente en cas d'intoxication alcoolique chronique ([Fig. Stéatose](#)).
- L'hépatite alcoolique survient en cas d'intoxication importante et chez certains sujets prédisposés ([Fig. Hépatite alcoolique](#)). Elle peut être symptomatique ou évoluer à bas bruit. Dans ses formes sévères, elle peut être mortelle (dans 1 cas sur 2 environ).
- La fibrose prédomine habituellement dans la région centrolobulaire et les parois des sinusoides, mais une fibrose portale est habituellement associée.

NASH : Stéatose



### Hépatite alcoolique (x250)



#### 7.7.3. Connaître la pathogénie et les caractéristiques histologiques de la stéatose alcoolique

- Lésion élémentaire la plus précoce, quasi constante en cas d'intoxication chronique, la stéatose est l'accumulation de triglycérides. Elle est secondaire à:

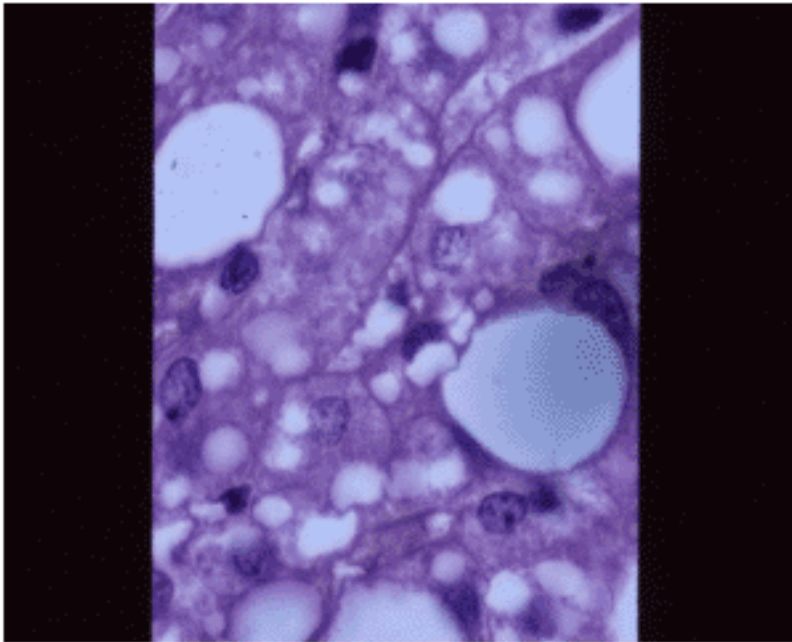
- 1) une augmentation de la synthèse des acides gras à partir des glucides et des acides aminés;
- 2) une diminution de l'oxydation des acides gras;
- 3) une diminution de la formation de phospholipides et de cholestérol;
- 4) une diminution de la synthèse des apoprotéines nécessaires à l'exportation des lipoprotéines.

En histologie: vacuoles graisseuses dans le cytoplasme des hépatocytes, sans nécrose ni inflammation associées ([Fig. Stéatose spongiocytaire](#)).

Elle régresse sans séquelle après arrêt de l'intoxication alcoolique et ne constitue pas une lésion cirrhogène.

Stéatose spongiocytaire

### Stéatose spongiocytaire (x1000)



#### 7.7.4. Connaître les signes de la stéatose alcoolique

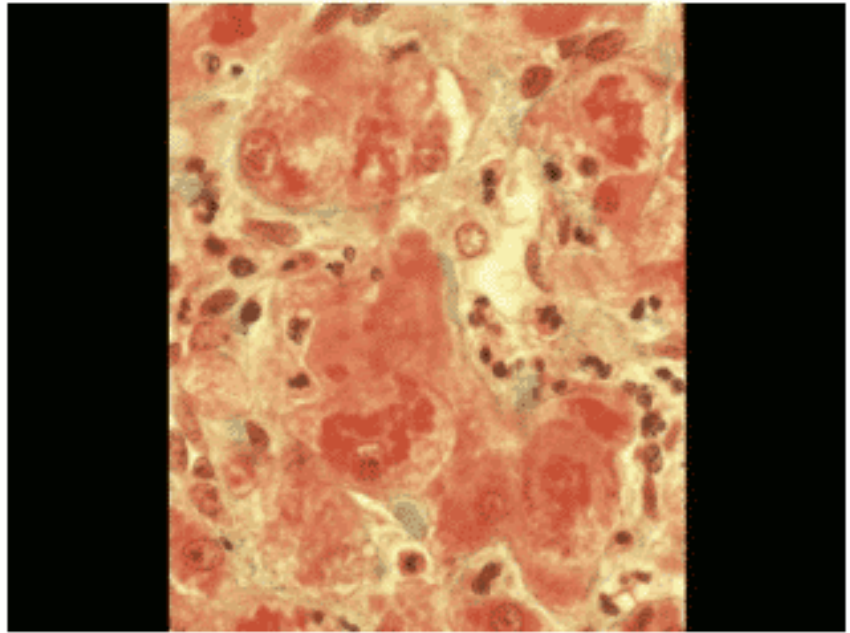
La stéatose pure est presque toujours asymptomatique. Le foie est souvent augmenté de volume, sans signes d'hypertension portale ni d'insuffisance hépato-cellulaire. Les tests hépatiques sont le plus souvent normaux ou très peu perturbés, sauf l'augmentation des GGT qui est un marqueur de l'intoxication alcoolique. L'échographie montre souvent un foie hyper-échogène.

#### 7.7.5. Connaître les caractéristiques histologiques de l'hépatite alcoolique

La définition de l'hépatite alcoolique est histologique. Elle associe 3 signes:

- 1) nécrose hyaline, caractéristique des corps de Mallory ([Fig. Corps de Mallory](#)), amas résiduels de microfilaments consécutifs à la toxicité de l'alcool et de ses métabolites: fréquents, non spécifiques, mais évocateurs;
- 2) clarification et/ou ballonnisation précédant la mort de l'hépatocyte;
- 3) infiltrat inflammatoire où la présence de polynucléaires est caractéristique, associé à une fibrose plus ou moins importante.

## Hépatite alcoolique; corps de Mallory



### 7.7.6. Connaître les signes d'une hépatite alcoolique aiguë

C'est une maladie hépatique sévère, qui peut apparaître après quelques mois d'une consommation très importante (150 à 400 g d'alcool/j).

- Clinique : fièvre à 38°-38°5, douleurs de l'hypochondre droit, nausées et ictère; encéphalopathie hépatique parfois; hépatomégalie régulière, souvent sensible.
  - Examens biologiques : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, augmentation modérée (2 à 4 N) des transaminases prédominant sur les ASAT, de la bilirubine à prédominance conjuguée et des phosphatases alcalines, taux de prothrombine abaissé, augmentation des GGT (souvent très importante, jusqu'à 20 x N) et du VGM, témoins de l'intoxication alcoolique.
  - Echographie : hépatomégalie homogène. Une hypertension portale parfois temporaire peut être présente.
  - Diagnostic : le tableau clinique ne doit pas être confondu avec une urgence chirurgicale, en particulier une cholécystite ou une angiocholite aiguë. Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie hépatique, mais celle-ci n'est pas toujours nécessaire, les éléments cliniques et biologiques étant très évocateurs.
  - Évolution :
    - mortelle par insuffisance hépatique grave (25 % des cas).
- [La présence de l'un des signes suivants définit ces forme grave: signes d'encéphalopathie hépatique, hyperbilirubinémie > 100 µmol/l, prothrombine ou facteur V < 50 % .](#)
- favorable sans séquelles, ou avec une fibrose pouvant aller jusqu'à la cirrhose.

### 7.7.7. Connaître les autres formes d' hépatite alcoolique

- Hépatite alcoolique asymptomatique : elle est découverte par ponction-biopsie chez un alcoolique chronique hospitalisé pour anomalies biologiques hépatiques ou pour d'autres causes. Elle peut aboutir à bas bruit en 10 à 20 ans à une cirrhose, si l'alcoolisme persiste.

- Hépatite alcoolique sur cirrhose.

Cause importante de la " décompensation " de la cirrhose, elle se manifeste par une poussée d'ictère, des signes d'aggravation de l'insuffisance hépatique et de l'hypertension portale.

### 7.7.8. Connaître le traitement de l'hépatite alcoolique

1- Arrêt complet et immédiat de la prise d'alcool.

2- Les mesures non spécifiques sont importantes: prévention du syndrome de sevrage, vitaminothérapie en particulier B1, apports nutritionnels suffisants, traitement symptomatique de l'ascite, d'une hémorragie digestive, de l'encéphalopathie hépatique, et des infections bactériennes.

3- Un traitement corticoïde est indiqué dans les formes graves. une encéphalopathie ou par un score dit de Maddrey > 32. Ce score prend en compte la bilirubinémie et le taux de Quick. Toutefois, une cirrhose alcoolique avancée peut, en l'absence de hépatite alcoolique, remplir ces caractéristiques. le traitement n'aurait aucun intérêt dans ce cas. Il faut donc s'assurer du diagnostic par une biopsie hépatique lorsqu'un traitement corticoïde est envisagé. Ce traitement consiste en prednisolone, 1/2 à 1 mg/kg/jour, pendant un mois. Il permet de réduire la mortalité de moitié. Lorsqu'il est efficace la bilirubine diminue dès le 7ème jour du traitement. En l'absence de ce critère, la prolongation du traitement est discutable.

### 7.7.9. Connaître la stéato-hépatite non alcoolique

La stéatopathie non-alcoolique simule en tout point la stéatopathie alcoolique. Toutefois, et par définition, la consommation d'alcool y est minime ou nulle (moins de 20g d'éthanol par jour, soit environ 2 verres de boisson alcoolisée par jour).

La stéatopathie non alcoolique est intimement associée au syndrome d'insulinorésistance dont l'expression est le syndrome dit "métabolique". Le syndrome métabolique est caractérisé par l'association de plusieurs éléments:

- une augmentation de la circoférence à la taille (> 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme), avec ou sans excès de poids
- une hypertension artérielle
- un trouble de la glycorégulation (intolérance aux glucides, hyperglycémie à jeun ou diabète avec hyperinsulinémie)
- une hypertriglycérémie ou une diminution du cholestérol HDL
- d'autres modifications (hyperuricémie, hyperferritinémie, lithiase biliaire, etc)

Les stéatopathies non alcooliques incluent donc la stéatose pure, très fréquente au cours du syndrome métabolique; et la stéatohépatite, beaucoup plus rare. La stéatohépatite est plus fréquente en cas d'obésité et de diabète. Le risque d'évolution vers la cirrhose, 20 ans après le diagnostic, est d'environ 20%.

Les manifestations de stéatose pure sont indistinguables de celles induites par l'alcool. C'est actuellement un des motifs les plus fréquents de perturbations du bilan biologique hépatique.

Les manifestations de la stéatohépatite non alcoolique sont exceptionnellement aussi aiguës que celles que peut induire l'alcool.

> Dans 70% des cas, l'affection est complètement asymptomatique et découverte fortuitement à l'occasion d'un bilan biologique. Plus rarement, elle peut occasionner des signes non spécifiques : asthénie, douleurs de l'hypochondre droit, hépatomégalie.

> Les perturbations biochimiques associent souvent une augmentation de la GGT, parfois très élevées; c'est le point d'appel le plus fréquent. Phosphatases alcalines et bilirubinémie restent normales ou très peu augmentées. L'augmentation des transaminases est généralement modérée ( 2 à 3 N) avec des ALAT supérieures aux ASAT (au contraire de l'hépatite alcoolique).

> A l'échographie le foie est habituellement hyperéchogène. Il est rarement utile de confirmer par scanographie ou IRM.

> Les lésions histologiques sont typiquement celles d'une hépatite alcoolique associant : nécrose, stéatose, infiltrat inflammatoire à polynucléaires, corps de Mallory, éventuellement fibrose, voire cirrhose.

> Les causes très rares de stéatohépatite non alcoolique non directement liées au syndrome métabolique sont faciles à écarter: gastropasties pour obésité, résections étendues du grêle, ou traitements médicamenteux (amiodarone, pexid, tamoxifène, nifédipine, diltiazem, méthotrexate, glucocorticoïdes...)

> Le traitement consiste à corriger le syndrome d'insulinorésistance (mesures hygiéno-diététiques, le traitement du diabète et/ou des anomalies lipidiques. L'alcool doit être complètement écarté.

## 7.8. Cirrhoses

### 7.8.1. Connaître la définition et les conséquences physio-pathologiques des cirrhoses

La définition de la cirrhose est histologique. C'est une affection diffuse du foie caractérisée par (a) une fibrose qui dissèque forme des anneaux (dans une espace à 2 dimensions coupe une coupe histologique; et (b) la formation de nodules hépatocytaires délimités par la fibrose.

La cirrhose résulte toujours d'un processus prolongé de destruction hépatocytaire non massif. C'est donc une lésion cicatricielle, évolutive ou non selon que sa cause a été supprimée ou non.

La seule conséquence directe de la cirrhose est l'hypertension portale par constitution d'un bloc intrahépatique. Deux autres éléments lui sont souvent, mais non constamment associés:

- une insuffisance hépatique due à une diminution de la masse parenchymateuse. Cet élément dépend principalement de la sévérité et de la durée l'hépatopathie causale.

- un carcinome hépatocellulaire, autre conséquence tardive des maladies cirrhogènes du foie (70% des carcinomes hépatocellulaires surviennent sur un foie cirrhotique; l'incidence du carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose est d'environ 5% par an).

### 7.8.2. Connaître la cause et l'épidémiologie des cirrhoses de l'adulte

Les principales causes de cirrhose de l'adulte:

> la consommation prolongée d'alcool, 50 à 75 % des cas, associé dans au moins 10% des cas à une hépatite virale C.

> l'hépatite chronique due au virus C, 15 à 25 % des cas

> l'hépatite chronique due au virus B, 5 % des cas.

Les autres causes (5% des cas) semblent plus rares: syndrome métabolique, hémochromatose génétique, cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, maladie de Wilson, déficit en alpha 1 antitrypsine, cirrhose biliaire secondaire, etc.

Dans bien des cas plusieurs causes sont associées, et ce d'autant plus que la cirrhose est constituée à un âge plus jeune. La forme typique de cette association est représentée par l'infection virale C chez un sujet alcoolique, ancien toxicomane. D'autres associations sont fréquentes: alcool et syndrome métabolique, par exemple.

Les cirrhoses sont responsables de 15 000 décès par an en France.

### 7.8.3. Connaître les stades de sévérité d'une 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 à 6 points, B: 7 à 9, C: 10 à 15 points.

Nb de Points	1	2	3
Bilirubine µmol/l	<35	35 à 60	>60
Albumine g/l	> 35	28 à 35	<28

Ascite	absente	modérée	permanente
TP %	>50	40 à 50	<40
Encéphalopathie	absente	modérée	invalidante

#### 7.8.4. Connaître les signes cliniques de la cirrhose dite “ compensée ”

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

Le diagnostic de cirrhose compensée peut être envisagé dans plusieurs situations :

- anomalies des tests hépatiques et en particulier des transaminases, une augmentation de l’activité de la GGT, une baisse du taux de Quick;
- des anomalies de l'aspect échographique du foie;
- la mise en évidence d'une cause potentielle de cirrhose et en particulier une consommation d’alcool à risque avec ou sans alcoolo-dépendance, une contamination par le virus B ou le virus C.

Dans cette situation, l’examen clinique peut être normal. On peut aussi constater :

- une augmentation du volume hépatique avec un bord inférieur tranchant
- des angiomes stellaires
- une érythrose palmaire.

Il est également possible de constater :

- des ongles blancs
- un hypogonadisme et une féminisation
- un ictère conjonctival
- des signes d’hypertension portale (circulation veineuse collatérale, splénomégalie).

#### 7.8.5. Connaître les examens complémentaires utiles dans la cirrhose compensée

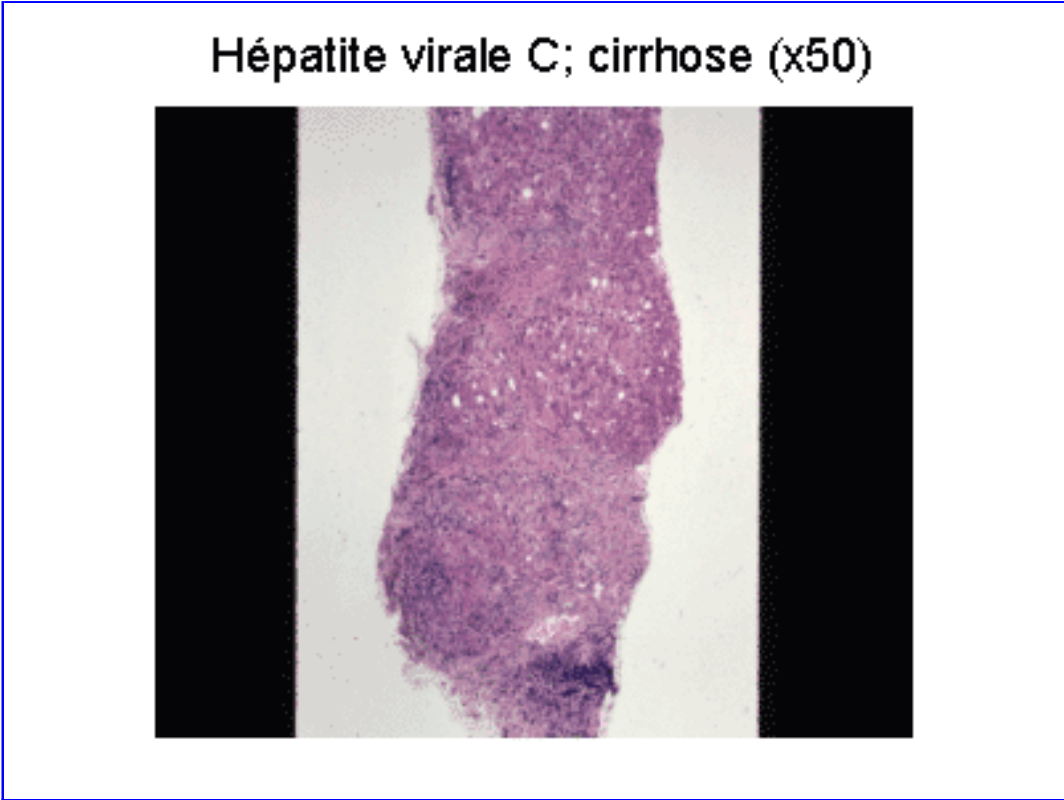
- Examens de laboratoires. Rarement, ils sont entièrement normaux, ce qui n’exclut pas formellement le diagnostic de cirrhose. Habituellement ils mettent en évidence des anomalies dont les plus sensibles sont une baisse du taux de Quick, une thrombopénie, une augmentation discrète ou modérée des transaminases, (prédominant presque toujours sur l'ASAT à ce stade de cirrhose, quels que soient les facteurs étiologiques), une hypergammaglobulinémie et parfois un bloc bêta-gamma (traduisant une augmentation des IgA sériques). Une augmentation modérée de la GGT ou des phosphatases alcalines est assez fréquente.

Une augmentation marquée des transaminases, de la GGT, ou des phosphatases alcalines ets en rapport avec l'activité du processus causal de l'hépatopathie.

- Echographie abdominale: elle doit systématiquement être effectuée si l’on suspecte le diagnostic de cirrhose. Le volume du foie peut être normal, diminué ou augmenté. Il est plus important d’analyser les modifications morphologiques. Le foie peut être de contours normaux ou déformés par les nodules de régénération et/ou l’atrophie ou l’hypertrophie de certains segments ou lobes du foie. Des signes d’hypertension portale par bloc intra-hépatique peuvent être observés : ascite non perceptible cliniquement, veine porte perméable mais augmentée de diamètre, splénomégalie, circulation collatérale porto-cave. Des complications asymptomatiques peuvent être trouvées comme une thrombose portale totale ou partielle ou un carcinome hépato-cellulaire. Il n’est pas rare d’observer une lithiase vésiculaire, deux fois plus fréquente chez les malades cirrhotiques que dans la population du même âge. Il est assez fréquent d’observer des adénopathies dans le pédicule hépatique.

- Biopsie hépatique ([Fig. Cirrhose](#)). Elle est nécessaire si l’on souhaite un diagnostic de certitude. Dans certains cas elle oriente vers la cause. Des marqueurs indirects soit par analyse de composants sérique, soit par mesure externe de l'élasticité hépatique (FibroscanR) permettent un diagnostic non-invasif de cirrhose avec une bonne spécificité. La ponction biopsie hépatique est presque toujours réalisable soit par voie transpariétale au stade de cirrhose compensée. Le prélèvement hépatique est parfois de trop petite taille pour affirmer la cirrhose en particulier en cas de cirrhose macro-nodulaire. Pour obtenir une bonne sensibilité (qui n’est cependant pas de 100 %), un prélèvement d’au moins 10 mm est nécessaire.

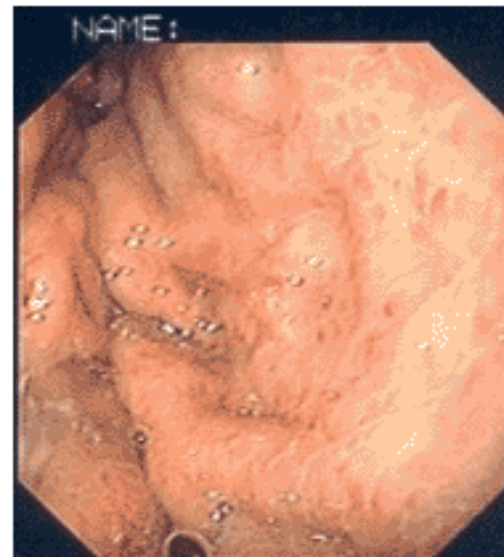
Cirrhose



- Endoscopie digestive haute: elle peut montrer des varices oesophagiennes ou cardio-tubérositaires, une gastropathie congestive (avec aspect en "mosaïque")([Fig. Gastropathie d'hypertension portale](#)), un éventuel ulcère gastro-duodéal associé.

Cirrhose : Gastropathie d'hypertension portale

### **Gastropathie d'hypertension portale Aspect en mosaïque**



#### **7.8.6. Connaître la conduite à tenir en présence d'une 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.
- 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, bêta-bloquants)
- 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).
- Dépistage du carcinome hépatocellulaire (échographie, alpha-foetoprotéine).
- Dépistage et traitement de maladies liées . En particulier, chez le sujet alcoolique, cancers ORL et œsophagiens, neuropathie, diabète, pancréatite).

#### **7.8.7. Connaître les quatre complications classiques de la cirrhose et leur traitement**

Elles définissent, isolées ou associées, la "*décompensation*" de la cirrhose.

1. Infections bactériennes. Elles sont particulièrement fréquentes et sévères. Elles sont favorisées par une translocation bactérienne excessive à partir du tube digestif et par un défaut de clairance par le système réticuloendothélial (en raison des shunts protosystémiques et du défaut de synthèse des opsonines). Elles affectent la cavité péritonéale (infection spontanée du liquide d'ascite), les poumons (pneumopathies), l'appareil urinaire, la peau (dermohypodermite). Elles sont fréquemment associées à une septicémie, parfois à un choc septique. Elles représentent un des principaux facteurs favorisant la survenue d'une hémorragie digestive, d'une ascite, d'une encéphalopathie, d'une insuffisance rénale, et du décès. cela justifie que toute complication d'une cirrhose soit considérée comme due à une infection bactérienne jusqu'à preuve du contraire et qu'un traitement antibiotique probabiliste soit administré après prélèvements multiples systématiques. L'antibiothérapie est interrompue en l'absence de documentation de l'infection après 3 jours.

2 - Ascite. Complication la plus fréquente de la cirrhose alcoolique, l'ascite marque un tournant évolutif de la maladie même si elle ne menace pas le pronostic vital à court terme. 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. (*voir ascite 6.5*)

3 - Hémorragies digestives (*voir 6.4 et 8.1*)

4 - Encéphalopathie hépatique (*voir insuffisance hépatique 6.3*)

5 - Ictère. C'est un signe pronostique très précieux mais peu spécifique au cours de la cirrhose. Cela s'explique par les nombreux facteurs qui le favorisent:

- effet cholestatique d'un syndrome inflammatoire local (poussée d'hépatite) ou général (sepsis) ;
- insuffisance rénale (diminuant l'élimination de la bilirubine conjuguée sérique);
- hyperhémolyse;
- insuffisance hépatique.

La survenue ou l'aggravation d'un ictère invite donc à chercher infection, hémorragie digestive; syndrome hépatorénal; poussée d'hépatite alcoolique, virale ou auto-immune; carcinome hépato-cellulaire; 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); hyperhémolyse (déformation érythrocytaire, auto-anticorps).

#### **7.8.8. Connaître les autres complications des cirrhoses**

1- Syndrome d'hypercinésie circulatoire (diminution de la résistance vasculaire systémique, augmentation du débit cardiaque, pression artérielle dans les zones basses de la normale). Il est dû à une vasodilatation artériolaire mésentérique intense et mal expliquée. En réaction, il y a une stimulation intense des systèmes neuro-humoraux vasoconstricteurs, antinatriurétiques et antidiurétiques (sympathique, rénine-angiotensine-aldostérone, vasopressine). Ces anomalies expliquent la rétention hydrosodée, et en cas de stimulation marquée, l'insuffisance rénale fonctionnelle (syndrome hépatorénal).

2 - Syndrome hépatorénal, insuffisance rénale fonctionnelle due à une vasoconstriction rénale intense, difficilement réversible par seule expansion volémique majeure; plus facilement réversible en y associant l'administration de vasoconstricteurs mésentériques comme la vasopressine ou la noradrénaline.

3 - Atteintes des lignées sanguines: 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 infection.

4 - Atteintes 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.

5 - Syndrome hépatopulmonaire caractérisée par une hypoxémie par effet shunt pulmonaire. Le shunt est dû à une vasodilatation des capillaires alvéolaires.

6 - Epanchements pleuraux dus à des communications microscopiques entre la plèvre et la cavité péritonéale à la faveur d'une amyotrophie diaphragmatique

7 - Hypertension artérielle porto-pulmonaire due à une lésion des artéioles pulmonaires appelée artérite plexiforme

8 - Dégénérescence hépatolenticulaire: atteinte des noyaux gris centraux responsable d'un syndrome extrapyramidal invalidant

9 - Cracinome hépatocellulaire : (voir 7.10)

## 7.9. Tumeurs bénignes du foie

### 7.9.1. Tumeurs du foie : Notions préliminaires

- Les tumeurs secondaires du foie ou métastases hépatiques sont les plus fréquentes des tumeurs du foie. Elles compliquent surtout les cancers drainés par la circulation splanchnique, au premier rang desquels les cancers du colon et du rectum. Elles peuvent cependant, mais plus rarement, compliquer l'évolution de tous les autres cancers.

- Les tumeurs malignes primitives du foie se développent à partir des différents tissus qui composent le foie. Le carcinome hépatocellulaire développé à partir des travées hépatocytaires est de loin le plus fréquent des cancers primitifs du foie. La cirrhose en est le principal facteur favorisant.

Beaucoup plus rares sont le carcinome cholangio-cellulaire (développé à partir des petits canaux biliaires) et l'hémangiosarcome (développé à partir des vaisseaux sanguins intrahépatiques). Les autres tumeurs malignes primitives du foie telles que fibrosarcome, hémangiopéricytome, hémangioendothéliome épithélioïde et cystadénocarcinome sont tout à fait exceptionnelles.

- Les tumeurs bénignes du foie sont soit kystiques comme le kyste biliaire simple ou le cystadénome, soit pleines comme l'hémangiome, l'hyperplasie nodulaire focale et l'adénome, par ordre de fréquence.

- L'échographie, la scanographie ou l'IRM avec injection de produit de contraste, ont aujourd'hui une place essentielle dans le diagnostic des tumeurs du foie. Ils permettent souvent de se passer de la biopsie de la tumeur.

- L'enquête qui conduit à caractériser une tumeur du foie est indissociable du contexte clinique dans lequel elle est découverte. En pratique 4 situations sont possibles:

- Le malade a un cancer primitif extra-hépatique : il faut évidemment évoquer en premier lieu le diagnostic de métastase.

- Une cirrhose du foie est présente : le diagnostic le plus vraisemblable est celui de carcinome hépatocellulaire.

- La tumeur hépatique a été découverte fortuitement chez une femme, plus rarement un homme, jeune, souvent lors d'une échographie prescrite pour des symptômes abdominaux sans spécificité : il faut évoquer d'abord le diagnostic de tumeur bénigne.

- La tumeur est découverte devant des signes d'appel spécifiques d'apparition récente à type de syndrome de masse du flanc droit ou de la région épigastrique, de douleurs de l'hypochondre droit, d'ictère, d'altération de l'état général : il faut évoquer une tumeur maligne ou une tumeur bénigne compliquée.

Ces 4 situations résument la majorité des circonstances de découverte des tumeurs du foie mais il est des situations moins typiques. Ainsi, une tumeur hépatique, bénigne ou maligne peut-être découverte fortuitement et révéler son facteur favorisant, comme un cancer primitif extra hépatique ou une cirrhose. La biopsie de la lésion hépatique est souvent nécessaire.

### 7.9.2. Connaître les kystes simples du foie ou kystes biliaires

([Fig. Kystes biliaires et cystadénome](#); [Fig. Cathétérisme](#) et [Fig. Kyste biliaire cytokératine](#))

Les kystes biliaires du foie sont de loin la tumeur bénigne la plus fréquente. Ils constituent la quasi-totalité des lésions kystiques bénignes du foie. Ce sont des cavités tapissées d'un épithélium biliaire en couche unicellulaire et remplies de liquide clair, et dépourvus de bilirubine parcequ'ils ne communiquent pas avec les voies biliaires.

Ils peuvent être diagnostiqués sont réunis les arguments suivants: absence de paroi décelable par les examens d'imagerie; contenu purement liquidien et homogène. Ils sont souvent multiple, de taille variant entre quelques mm et plusieurs cm. Ces caractéristiques sont parfaitement démontrables par échographie. Lorsque ce n'est pas le cas, l'IRM donne un aspect caractéristique par l'hyperintensité massive en T2 du contenu liquidien, et l'absence de rehaussement de la paroi après injection de produit de contraste.

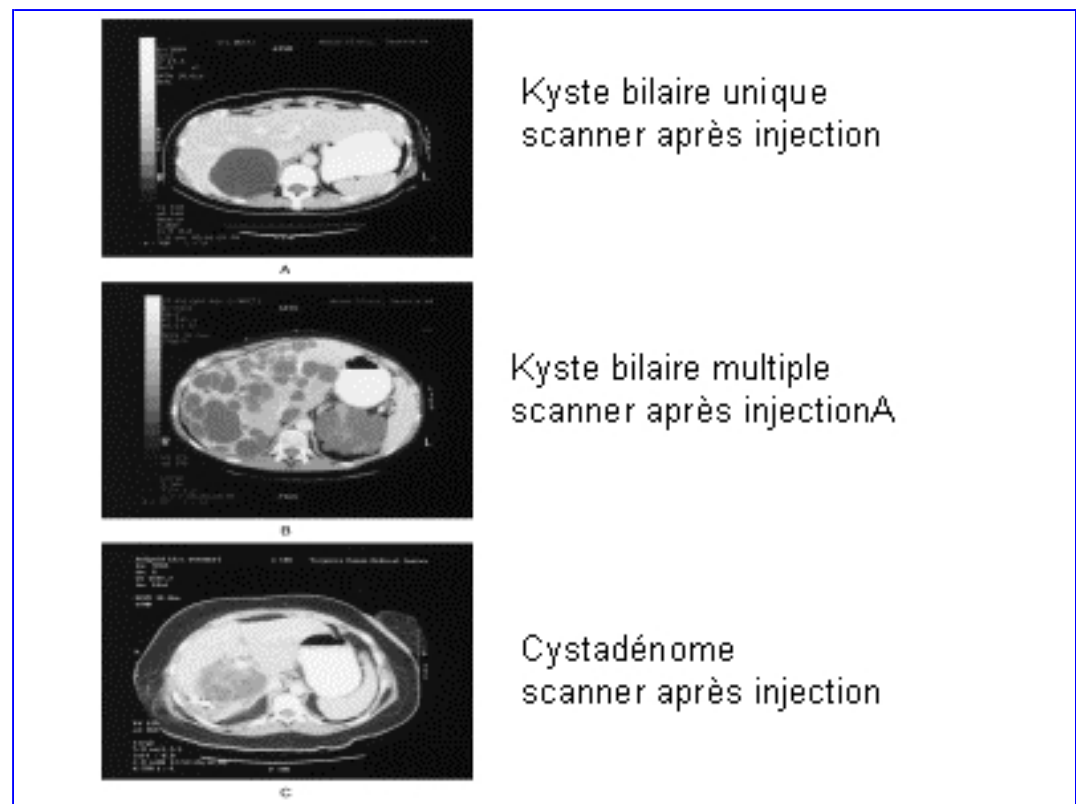
Ils doivent être différenciés de la polykystose hépatique dominante (ce qui peut être difficile quand les kystes sont multiples), de la polykystose hépatorénale dominante, des tumeurs malignes kystiques, du kyste hydatique, et des

dilatations kystiques des voies biliaires.

Ils peuvent exceptionnellement se compliquer: hémorragie intra-kystique, infection, compression des organes de voisinage si le volume est important. Seuls les kystes symptomatiques méritent d'être traités: la ponction n'est pas efficace car le kyste se reproduit rapidement, mais l'alcoolisation sous échographie est une technique satisfaisante, car elle détruit l'épithélium sécrétoire. Le traitement chirurgical (résection ou fenestration dans le péritoine) peut être difficile, mais est radical.

Ils ne dégénèrent jamais et ne justifient aucune surveillance.

Kystes simple, kystes multiples, et cystadénome. Le kyste simple (en haut) ou multiple (au milieu) n'a pas de paroi visible après injection de produit de contraste. A la différence du cystadénome mucineux (en bas) une tumeur bénigne qui peut dégénérer et doit donc être réséquée.



Dilatation kystique du cholédoque. C'est un diagnostic différentiel du kyste simple du foie. La cavité communique avec les voies biliaires, ce qui n'est pas le cas du kyste simple.



### 7.9.3. Connaître la maladie polykystique du foie

([Fig. Fibrose hépatique congénitale](#))

Il s'agit d'un syndrome caractérisé par des kystes multiples et volumineux. Il en existe deux formes, toutes deux à transmission autosomale dominante, dues à des mutations affectant des gènes totalement distincts. La forme pure ne se manifeste que par des kystes hépatiques. La forme hépatorénale, se manifeste principalement par des kystes rénaux qui sont associés à des kystes hépatiques de taille et de nombre variable d'un sujet à l'autre.

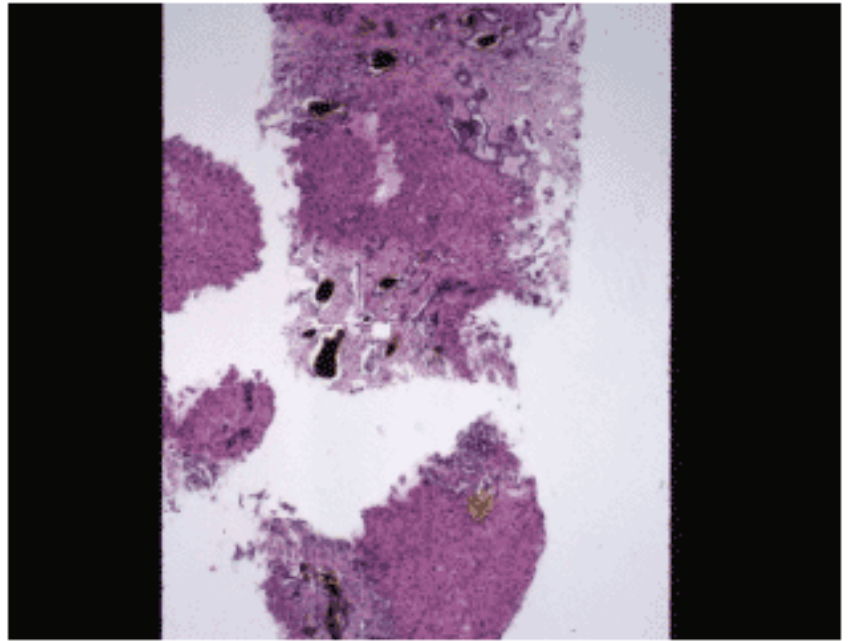
Leur principale complication est la gêne aux mouvements, à l'habillement et à l'alimentation occasionnée par le volume de l'hépatomégalie qui peut être considérable.

La sévérité de l'atteinte rénale est le principal facteur pronostique.

#### Fibrose hépatique congénitale

Les canaux biliaires n'ont pas un aspect normal: ils sont trop nombreux et ont une lumière trop irrégulière (contournée et ramifiée). Il y a trop de tissu conjonctif dans les espaces porte.

#### Fibrose hépatique congénitale (x50)



#### 7.9.4. Connaître la maladie de Caroli et la fibrose hépatique congénitale

Il s'agit d'affections extrêmement rares.

La maladie de Caroli est une affection héréditaire autosomique récessive entraînant des dilatations segmentaires des canaux biliaires. Elle peut être associée à une dilatation kystique de la voie biliaire principale (kyste du cholédoque).

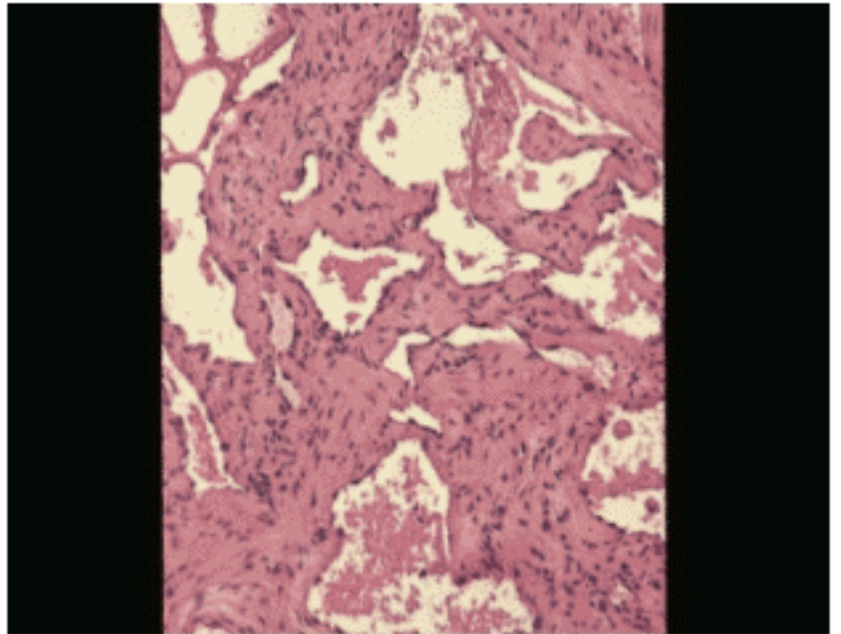
La fibrose hépatique congénitale est une affection à transmission autosomale récessive caractérisée par une anomalie du développement des voies biliaires microscopiques. Cette anomalie s'associe à une fibrose des espaces porte et à une hypertension portale pure.

La fibrose hépatique congénitale peuvent être associées chez le même patient. La fibrose hépatique congénitale, comme la maladie de Caroli, peuvent s'associer à une polykystose rénale récessive.

#### 7.9.5. Connaître les caractéristiques des hémangiomes du foie

Angiome. Tumeur faite d'une prolifération bénigne de tissu vasculaire avec de multiples cavités remplies d'éléments sanguins.

#### Angiome (x125)



Les hémangiomes, ou [angiomes](#) hépatiques sont très fréquents (2 à 5 % de la population) et totalement bénins. Ils sont constitués d'une prolifération de capillaires dilatés, gorgés de sang. Ils sont plus fréquents chez la femme (2/3 des cas). Leur taille est généralement stable et inférieure à 4 cm. Les tests hépatiques sont normaux. Lorsqu'ils sont anormaux, cela est expliqué par une autre cause. Les angiomes sont toujours découverts de façon fortuite.

Le diagnostic peut être établi de façon quasi formelle par l'échographie. Dans les autres cas, l'IRM est l'examen de choix en montrant une lésion très fortement hyperintense en T2, se rehaussant en mottes périphériques d'intensité identique à celle de l'aorte, avec remplissage progressif et centripète au temps successifs de l'injection.

Ils ne dégénèrent jamais. Ils sont multiples dans 50 % des cas. Ils sont presque toujours asymptomatiques et découverts fortuitement. Une complication très rare, propre aux angiomes volumineux est la thrombose intratumorale source de douleurs aiguës, parfois intenses. Il existe des formes géantes. La rupture est absolument exceptionnelle.

Aucune surveillance n'est nécessaire. Il n'y a pas lieu de recommander l'arrêt d'une contraception orale ou d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Il n'y a pas lieu de contre-indiquer une grossesse.

#### 7.9.6. Connaître les caractéristiques d'une hyperplasie nodulaire focale

([Fig. Hyperplasie nodulaire focale 01](#) et [02](#))

Tumeur rare, dont la taille varie d'1 à 10 cm, parfois multiple. Elle est formée d'un amas d'hépatocytes agencés en nodules entourés de fibrose, et regroupés autour d'un pédicule fibrovasculaire central pathognomonique.

Le diagnostic peut être affirmé dans 50% des cas par scanographie ou IRM lorsque les critères suivants sont tous réunis: nodule de caractéristique peu différente du reste foie sur les séquences sans injection de produit de contraste vasculaire; prise de contraste massive et homogène au temps artériel excepté au niveau de la zone centrale étoilée; égalisation de la prise de contraste avec le reste du foie au temps tardif avec rehaussement net de la zone centrale étoilée. Dans les autres cas, une biopsie est nécessaire.

Les diagnostics différentiels sont le carcinome hépatocellulaire et l'adénome hépatocellulaire.

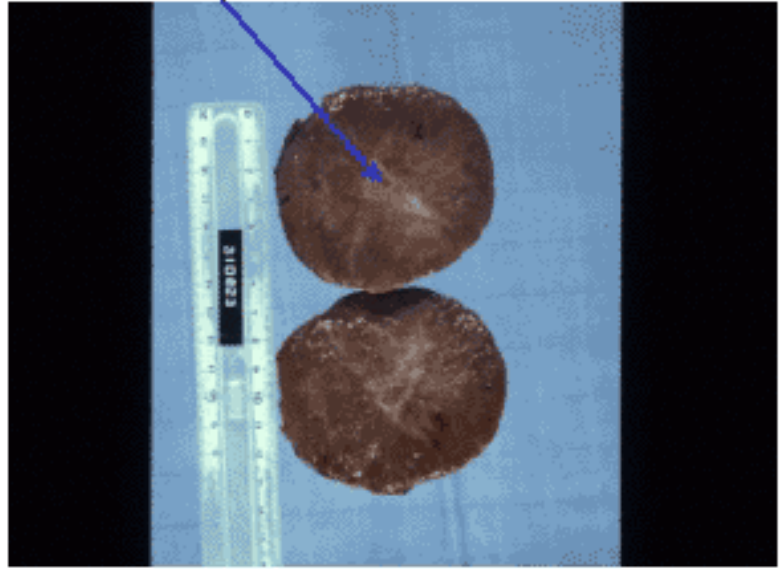
Cette lésion ne dégénère jamais. Elle se complique exceptionnellement d'hémorragie. Sa taille reste généralement stable.

Une fois le diagnostic établi avec certitude, elle ne nécessite aucune surveillance ni aucune précaution; la contraception orale, le traitement hormonal substitutif et la grossesse ne sont généralement pas contre-indiqués.

Hyperplasie nodulaire focale 01. La cicatrice centrale fibreuse est visible. La tumeur est homogène (ni nécrosée ni hémorragique). Elle ressemble à une "cirrhose focale"

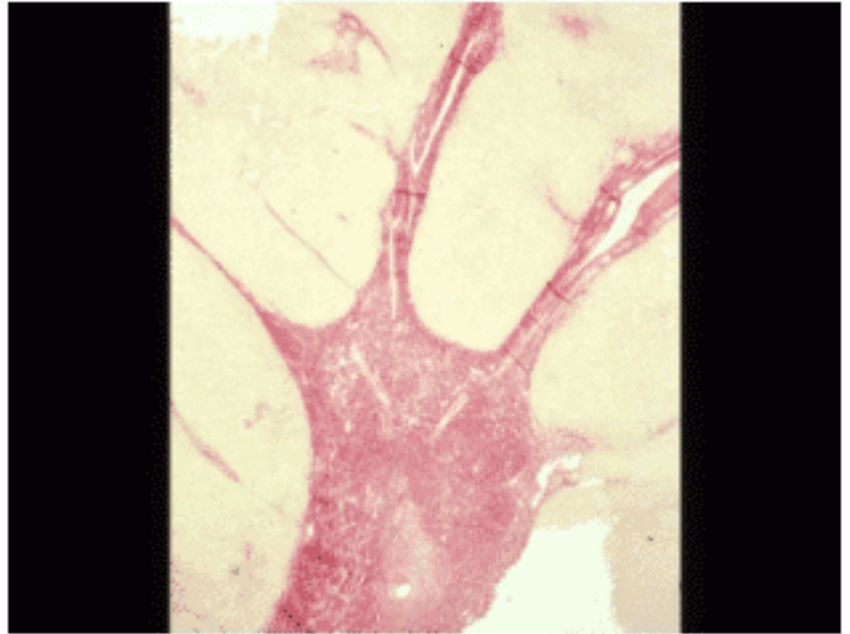
### Hyperplasie nodulaire focale

Cicatrice fibreuse



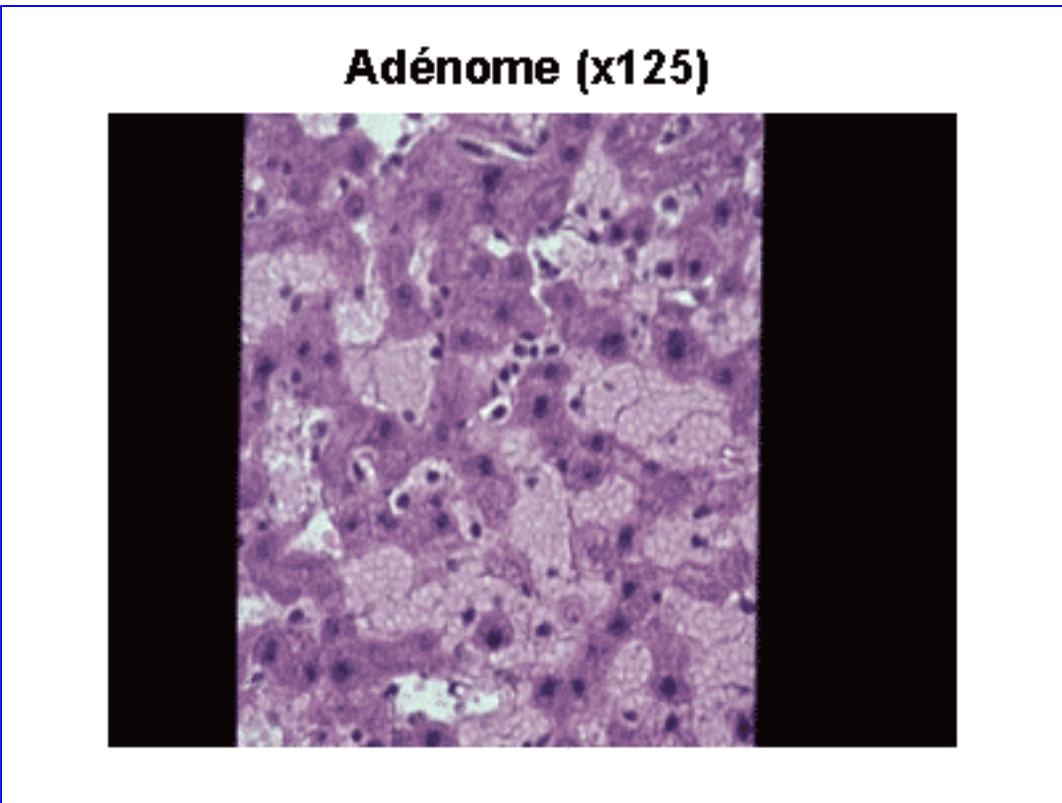
Hyperplasie nodulaire focale 02. La coloration rouge indique les zones de fibrose. On voit une part de la zone fibreuse centrale étoilée. Les nodules d'hépatocytes périphériques et les vaisseaux formant l'axe de la zone centrale sont bien visibles.

### Hyperplasie nodulaire focale



#### 7.9.7. Connaître les caractéristiques de l'adénome hépatocyttaire

Adénome. Il est constitué d'hépatocytes normaux, agencés en travées mais sans espaces porte. Les capillaires peuvent être dilatés comme dans ce cas, ce qui explique le risque de rupture hémorragique. Les globules rouges sont visibles dans les capillaires dilatés.



([Fig. Adénome](#))

Dix fois plus rare que l'hyperplasie nodulaire focale, c'est une néoplasie bénigne (les hépatocytes le constituant sont monoclonaux). Il est favorisé par un traitement œstrogénique ou une contraception fortement dosée (risque x 100). Histologiquement, nodule d'hépatocytes dont l'architecture trabéculaire est presque normale mais sans espaces porte. Il peut être asymptomatique, se révéler par une nécrose ou surtout une hémorragie. Il pourrait également, dans de rares cas, dégénérer vers un hépatocarcinome.

La scanographie et l'IRM mettent en évidence une prise de contraste au temps artériel, ou un contenu graisseux, aspects indistingables de celui d'un carcinome hépatocellulaire. De ce fait il doit faire l'objet d'une biopsie ou être réséqué.

## 7.10. Cancers du foie

### 7.10.1. Tumeurs du foie : Notions préliminaires

- Les tumeurs secondaires du foie ou métastases hépatiques sont les plus fréquentes des tumeurs du foie. Elles compliquent surtout les cancers drainés par la circulation splanchnique, au premier rang desquels les cancers du colon et du rectum. Elles peuvent cependant mais plus rarement, compliquer l'évolution de tous les autres cancers.

- Les tumeurs malignes primitives du foie se développent à partir des différents tissus qui composent le foie. Le carcinome hépatocellulaire développé à partir des travées hépatocytaires est de loin le plus fréquent des cancers primitifs du foie. La cirrhose en est le principal facteur favorisant.

Beaucoup plus rares sont le carcinome cholangio-cellulaire (développé à partir des petits canaux biliaires) et l'hémangiosarcome (développé à partir des vaisseaux sanguins intrahépatiques).

Les autres tumeurs malignes primitives du foie telles que fibrosarcome, hémangiopéricytome, hémangioendothéliome épithélioïde et cystadénocarcinome sont tout à fait exceptionnelles.

- Les tumeurs bénignes du foie sont soit kystiques comme le kyste biliaire simple ou le cystadénome, soit pleines comme l'hémangiome, l'hyperplasie nodulaire focale et l'adénome par ordre de fréquence.

- L'échographie, la scanographie ou l'IRM avec injection de produit de contraste, ont aujourd'hui une place essentielle dans le diagnostic des tumeurs du foie. Ils permettent souvent de se passer de la biopsie de la tumeur

- L'enquête qui conduit à caractériser une tumeur du foie est indissociable du contexte clinique dans lequel elle est découverte. En pratique 4 situations sont fréquentes:

- Le malade a un cancer primitif extra hépatique : il faut évidemment évoquer en premier lieu le diagnostic de métastase.

- Une cirrhose du foie est présente : le diagnostic le plus vraisemblable est celui de carcinome hépatocellulaire.

- La tumeur hépatique a été découverte fortuitement chez une femme, plus rarement un homme, jeune, souvent lors d'une échographie prescrite pour des symptômes abdominaux sans spécificité : il faut évoquer d'abord le diagnostic de tumeur bénigne.

- La tumeur est découverte devant des signes d'appel spécifiques d'apparition récente à type de syndrome de masse du flanc droit ou de la région épigastrique, de douleurs de l'hypochondre droit, d'ictère, d'altération de l'état général : il faut évoquer une tumeur maligne ou une tumeur bénigne compliquée.

Ces 4 situations résument la majorité des circonstances de découverte des tumeurs du foie mais il est des situations moins typiques. Ainsi, une tumeur hépatique, bénigne ou maligne peut-être découverte fortuitement et révéler son facteur favorisant, comme un cancer primitif extra hépatique ou une cirrhose. La biopsie de la lésion hépatique est souvent nécessaire.

### 7.10.2. Connaître l'épidémiologie du carcinome hépatocellulaire

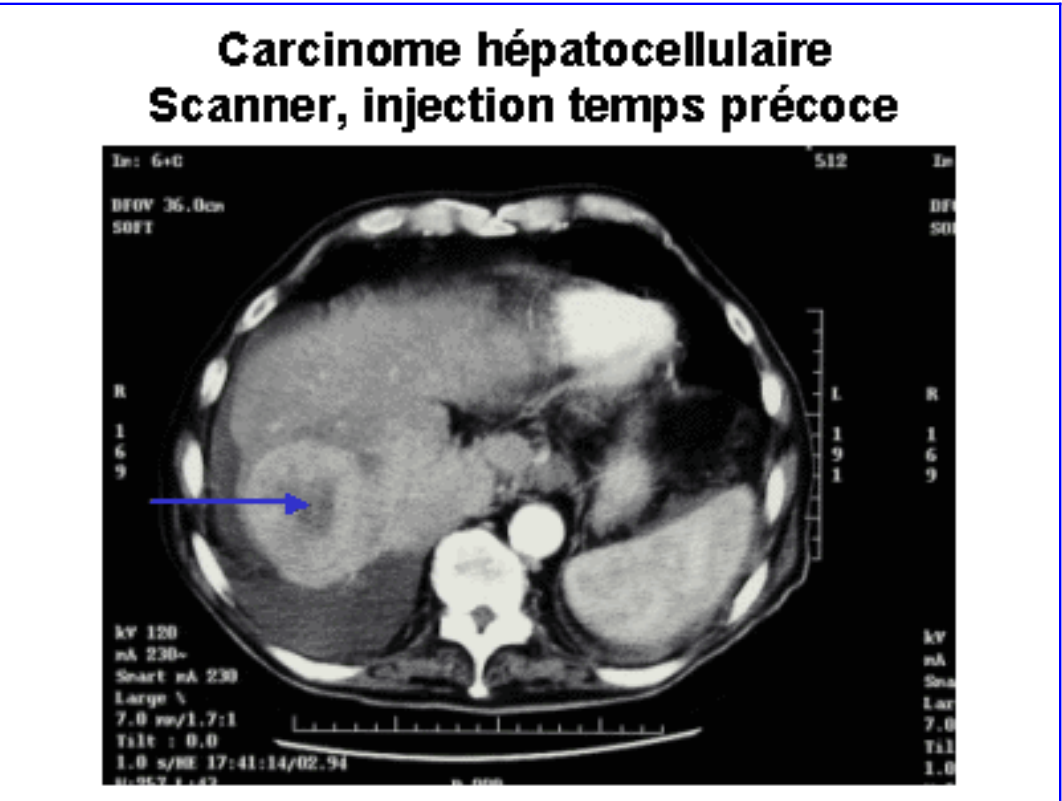
Prolifération néoplasique d'origine hépatocytaire, c'est le plus fréquent des cancers primitifs du foie ([Fig. Carcinome hépatocellulaire 01-02-03-04](#)). Le carcinome hépatocellulaire survient presque toujours sur une maladie chronique du foie (au stade de cirrhose dans 70% des cas, sinon à un stade précirrhotique), au terme d'une évolution de plusieurs décennies. Exceptionnellement, il survient sur un foie parfaitement sain. A l'échelle mondiale, c'est l'un des cancers les plus fréquents.

Quelle que soit la cause de la cirrhose, l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 2 à 5 % par an . 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

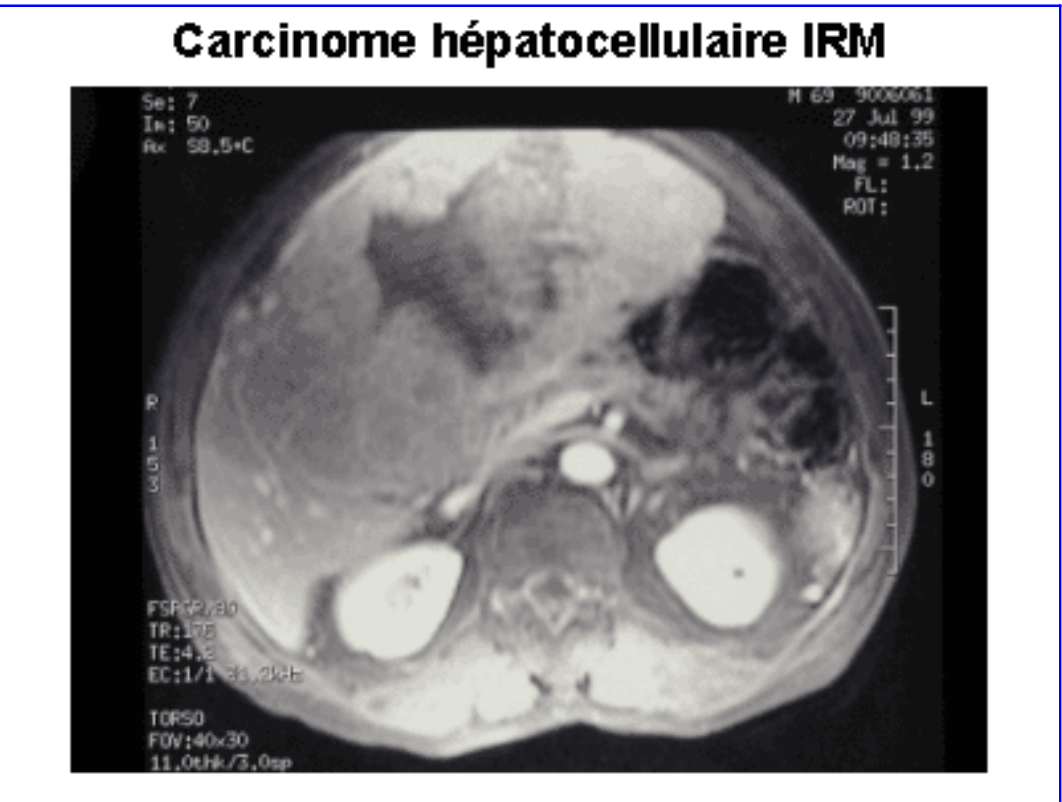
France, le virus C devient, à coté de l'alcool, une cause importante, essentiellement sur une cirrhose après l'age de 50 ans. Il existe une prédominance masculine. Le cancer primitif sur foie sain est exceptionnel. Il peut être favorisé par des carcinogènes chimiques (aflatoxine en Afrique). En Occident,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

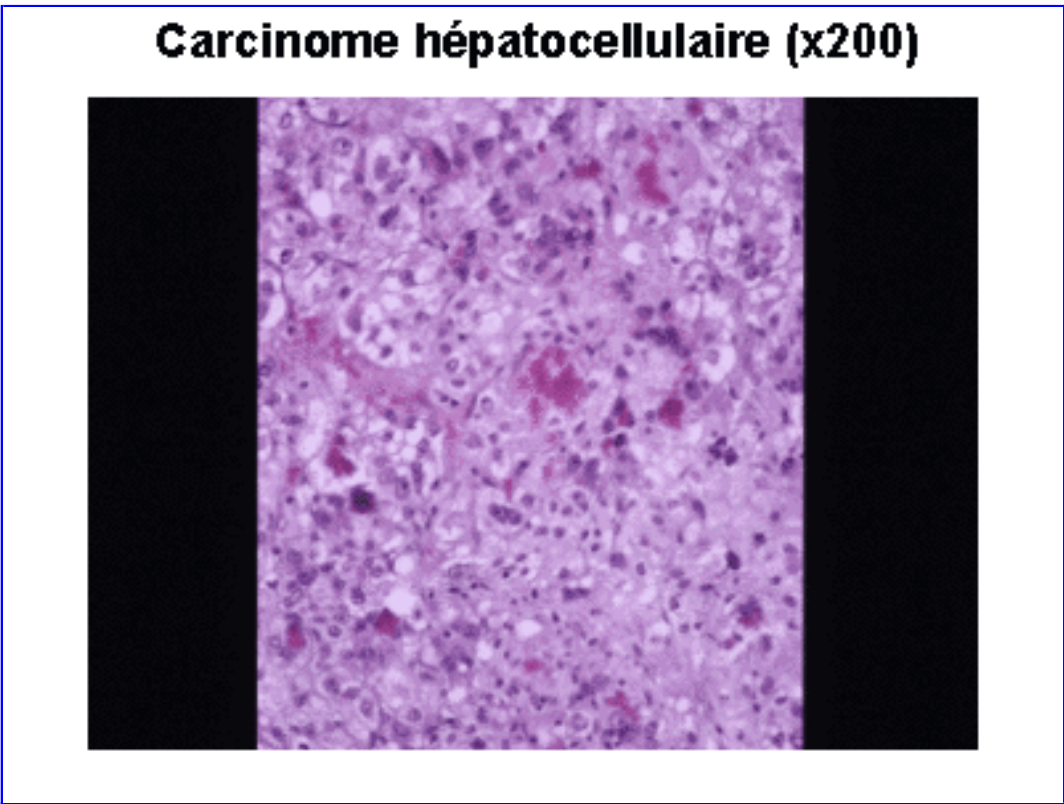
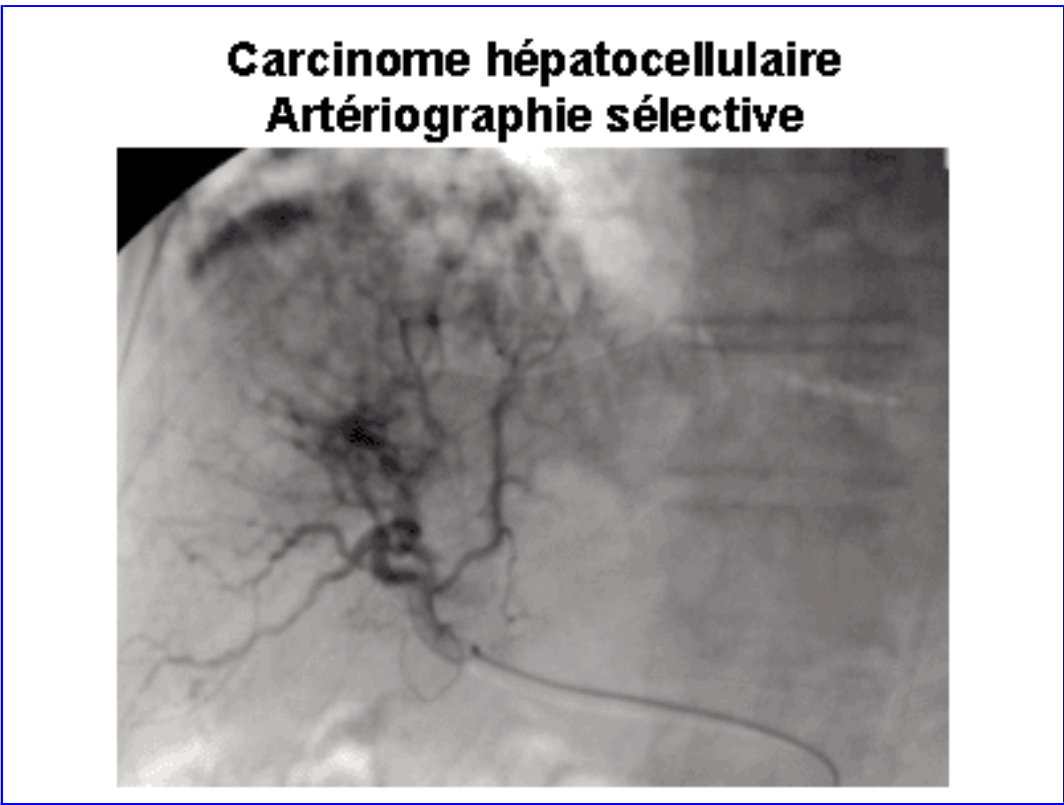
Il se développe à partir d'un foyer initial localisé, envahit les vaisseaux portes et métastase dans le foie lui-même par l'intermédiaire des branches portales ou par la circulation générale. Une trnasformation néoplasique multifocale est également possible. Ces notions explique le caractère souvent multiloculaire du cancer (synchrone ou métachrone) et la tendance à l'invasion néoplasique des branches puis du tronc de la veine porte.

Carcinome hépatocellulaire 01



Carcinome hépatocellulaire 02





**7.10.3. Connaître la symptomatologie et les moyens de diagnostic du carcinome hépatocellulaire**

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 carcinome hépatocellulaire est une découverte d'échographie sur terrain à risque.

**7.10.4. Connaître les moyens de diagnostic du carcinome hépatocellulaire**

Les examens biologiques sont aspécifiques, sauf l'élévation de l'alpha-foeto-protéine (AFP): 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.

Dans ce contexte de cirrhose, le diagnostic est radiologique : à l'échographie, c'est en règle une formation hypoéchogène. La scanographie est caractéristique lorsque la formation tumorale prend le contraste très vite au temps artériel et le perd plus que le parenchyme avoisinant antemps portal (*washout*) . Plus la tumeur est petite plus la prise de contraste est homogène. Le seuil de détection de la scanographie se situe entre 0,5 et 1 cm. Les tumeurs volumineuses présentent des zones de nécrose qui ne prennent pas le contraste. L'IRM peut être utile au diagnostic des petits nodules. Le carcinome hépatocellulaire est hyperintense en T2 et variable en T1 alors que le nodule dysplasique, intense en T1 est iso-intense ou hypointense en T2.

Une biopsie dirigée par échographie est utile uniquement lorsque le diagnostic n'a pu être établi sur les arguments suivants:

- tumeur prenant le contraste au temps artériel, de plus de 2 cm de diamètre chez un sujet au stade de cirrhose
- Tumeur hépatique prenant le contraste au temps artériel et alpha foeto-protéinémie > 500 ng/ml, en l'absence de tumeur

embryonnaire testiculaire ou ovarienne et de tumeur neuro-endocrine.

Le dépistage chez les sujets à risque (atteints de cirrhose) a été proposé mais la preuve de son bénéfice en terme de survie reste indirecte. le dépistage repose sur une échographie tous les six mois chez les sujets pour lesquels un traitement peut être envisagé (ni trop agés, ni trop graves). L'IRM est un examen plus coûteux, de seconde intention

**7.10.5. Connaître l'évolution et le pronostic du carcinome hépatocellulaire**

Lorsqu'il est asymptomatique, uni ou même paucifocal, le CHC évolue lentement, avec un temps de doublement estimé autour de 6 mois en moyenne (mais très variable d'un patient à l'autre et chez un même patient). En l'absence de traitement ou même après traitement, d'autres foyers carcinomateux se développent presque inexorablement dans les années à venir. Si le cancer est symptomatique, le pronostic est très mauvais, 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 un traitement. Il existe souvent une thrombose portale dont la survenue précipite souvent une hémorragie digestive par hypertension portale.

**7.10.6. Connaître le traitement du carcinome hépatocellulaire**

- 1 - Petite tumeur (unique de moins de 5 cm de diamètre; ou en nombre < 3, de diamètre maximal < 3 cm; sans envahissement vasculaire macroscopique)
  - L'hépatectomie partielle est réservée aux malades ayant une cirrhose bien compensée, peu active et des localisations unilobaire. La récurrence ailleurs dans le foie est quasi inéluctable dans un délai de 5ans.
  - La destruction par radio-fréquence ou alcoolisation peut être effectuée chez des malades plus graves. La destruction totale est difficile à obtenir. De fait, la récurrence locale ou à distance est fréquente mais elle peut être à nouveau accessible à une nouvelle séance.
  - La transplantation hépatique, est le seul traitement vraiment curatif. Elle permet de traiter l'insuffisance hépatique éventuellement associée.

2- Grosse tumeur (sortant des critères précédents)  
Les moyens médicaux sont palliatifs. La chimio-embolisation peut parfois entraîner une nécrose tumorale partielle ou complète, mais son avantage en terme de survie n'est pas démontré. Il n'y a pas de chimiothérapie générale ou d'hormonothérapie utile.

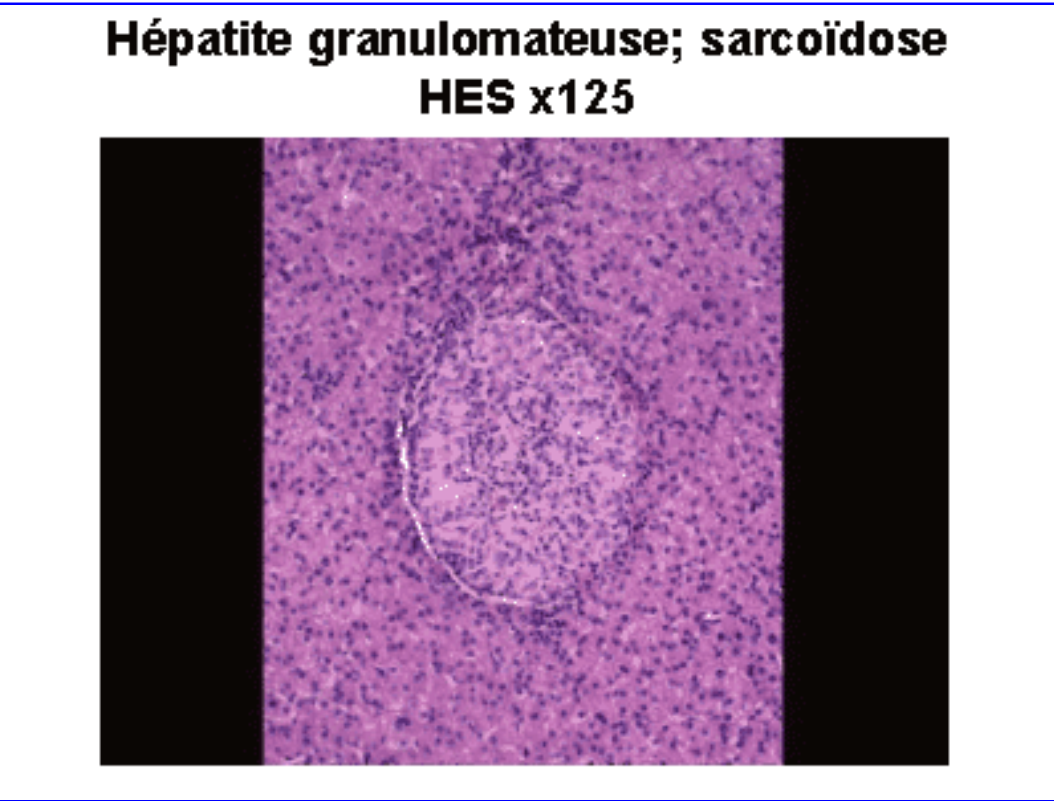
**7.10.7. Connaître l'épidémiologie, la symptomatologie et les moyens de diagnostic et de traitement des cancers secondaires du foie**

Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes des tumeurs malignes 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.  
Les tests hépatiques sont en général perturbés (augmentation des GGT, des phosphatases alcalines) mais ce n'est pas toujours le cas (10 % des patients 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).

**7.11. Granulomatoses hépatiques**

**7.11.1. Connaître la définition et l'anatomo-pathologie des granulomatoses hépatiques**

Granulomatose hépatique. On distingue un amas de cellules de caractéristiques différentes de celle des hépatocytes, siégeant dans un espace porte.



([Fig. Granulomatose hépatique](#))

C'est la présence dans le foie de granulomes: formations microscopiques ou macroscopiques arrondies faites de cellules épithélioïdes (histiocytes en palissade) entourées d'une couronne de lymphocytes. Ces granulomes peuvent comporter en plus, dans leur partie centrale, des cellules de Langhans (cellules géantes multinuclées disposées en follicules), et parfois une nécrose. Une nécrose caséuse suggère une origine tuberculeuse. Les granulomes siègent principalement au voisinage ou à l'intérieur des espaces portes.

#### 7.11.2. Connaître les quatre principales causes de granulomatose hépatique en France

Dans la plupart des cas l'origine reste inconnue. Lorsqu'une cause est trouvée, il s'agit le plus souvent en France de la sarcoïdose, de la tuberculose, de la brucellose, et des médicaments.

#### 7.11.3. Connaître ce que l'on peut attendre des signes cliniques et biologiques

Les manifestations clinique propres des granulomatoses hépatiques sont généralement inexistantes. Rarement, elles se manifestent par une hépatomégalie. Un syndrome biologique de cholestase anictérique est fréquent. Exceptionnellement, une granulomatose hépatique peut se manifester par un ictère cholestatique, une hypertension portale, des calcifications de l'hypochondre droit.

Les manifestations cliniques extrahépatiques de la maladie causale sont généralement au premier plan

#### 7.11.4. Prescrire l'examen permettant le diagnostic

Le diagnostic de granulomatose hépatique repose sur l'examen histologique. Cet examen est inutile lorsqu'une cause évidente de granulomatose a été documentée par des moyens non invasifs.

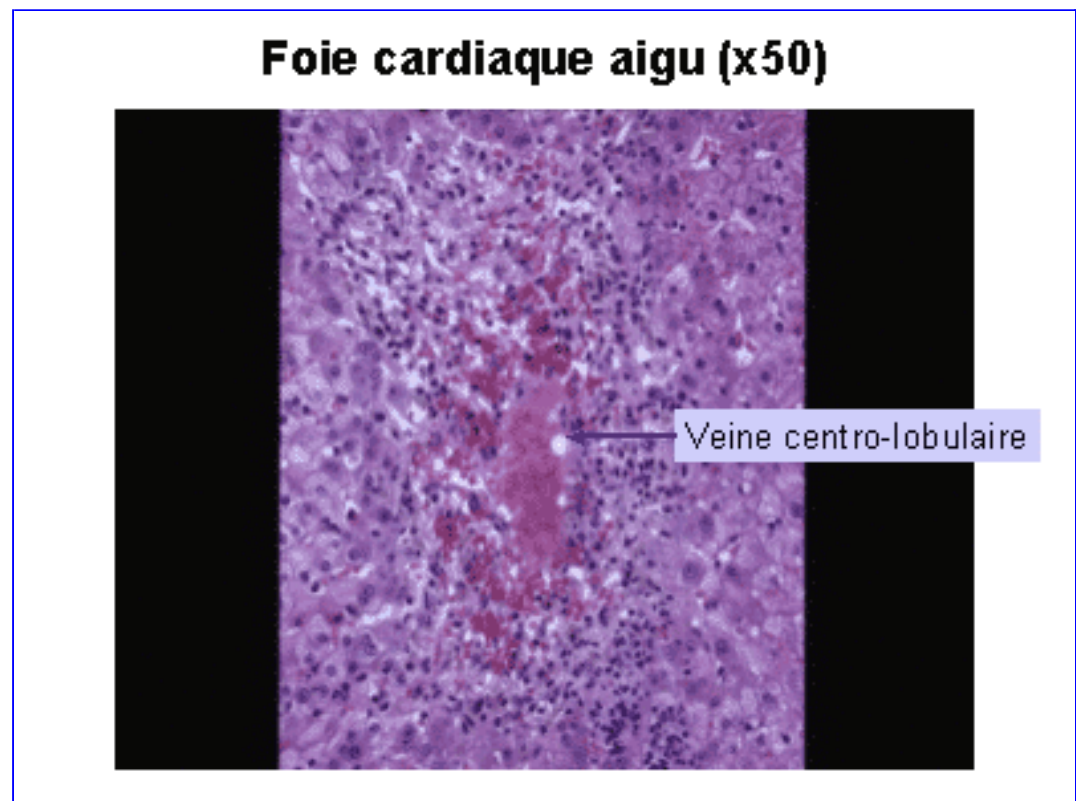
### 7.12. Foie cardiaque congestif, anoxie hépatique aiguë, syndrome de Budd-Chiari, thrombose portale

#### 7.12.1. Connaître la définition du foie cardiaque congestif

Le foie cardiaque congestif est défini par l'ensemble des manifestations hépatiques secondaires à une élévation de la pression veineuse centrale.

#### 7.12.2. Connaître l'anatomo-pathologie du foie cardiaque congestif

Foie cardiaque congestif, anoxie hépatique aiguë, syndrome de Budd-Chiari, thrombose portale



Histologiquement, le [foie cardiaque congestif](#) est caractérisé par une dilatation des veines centro-lobulaires et des sinusoides, des altérations hépatocytaires et une fibrose à prédominance centro-lobulaire. Ces lésions peuvent régresser si la fonction cardiaque s'améliore.

#### 7.12.3. Connaître les trois principales causes du foie cardiaque congestif

Ce sont l'insuffisance ventriculaire droite, les affections tricuspidiennes et les atteintes péricardiques.

#### 7.12.4. Connaître les caractéristiques cliniques du foie cardiaque congestif

Les 2 principales caractéristiques cliniques du foie cardiaque congestif sont l'hépatomégalie douloureuse et le reflux hépato-jugulaire. Il peut s'y associer une ascite riche en protéines.

#### 7.12.5. Connaître les anomalies biologiques du foie cardiaque congestif

Les altérations des tests hépatiques sont inconstantes, non spécifiques et habituellement modérées.

#### 7.12.6. Connaître les examens complémentaires utiles au diagnostic de foie cardiaque congestif

En cas d'hésitation diagnostique, en particulier avec une cirrhose, il peut être indispensable de confirmer le diagnostic de foie cardiaque congestif par une échographie pour mettre en évidence une dilatation de la veine cave inférieure et des veines hépatiques, éventuellement par une ponction-biopsie de foie ou par une étude hémodynamique par échographie cardiaque ou par cathétérisme des cavités cardiaques droites et des veines hépatiques.

#### 7.12.7. Connaître la définition du syndrome de nécrose anoxique aiguë du foie

Le syndrome de nécrose anoxique aiguë du foie (dite aussi foie de choc) est défini par l'ensemble des manifestations hépatiques secondaires à une diminution de l'apport en oxygène aux cellules hépatiques.

#### 7.12.8. Connaître les principales causes de nécrose anoxique aiguë du foie

La nécrose anoxique aiguë du foie est habituellement la conséquence d'une diminution du débit cardiaque brutale, profonde et transitoire. On peut la rencontrer en cas de myocardite aiguë ou de trouble du rythme supra-ventriculaire au cours d'une cardiopathie chronique. Le phénomène est amplifié par la coexistence d'une anémie ou d'une hypoxémie.

#### 7.12.9. Connaître les signes de nécrose anoxique aiguë du foie

Elle est responsable d'une augmentation brutale et importante de l'activité sérique des transaminases simulant une hépatite aiguë. La régression rapide est très évocatrice. Les formes sévères se compliquent d'un syndrome d'insuffisance hépatocellulaire simulant une hépatite fulminante.

#### 7.12.10. Connaître la définition du syndrome de Budd-Chiari

C'est l'ensemble des manifestations secondaires à l'obstruction des veines hépatiques ou de la portion terminale de la veine cave inférieure.

#### 7.12.11. Connaître les principales manifestations du syndrome de Budd-Chiari

Les signes du syndrome de Budd-Chiari simulent ceux d'un foie cardiaque congestif. Il existe des formes aiguës simulant une nécrose anoxique aiguë avec insuffisance hépatique. Il existe des formes simulant une cirrhose principalement celles compliquées d'ascite. Il existe des formes totalement asymptomatique.

#### 7.12.12. Connaître les principales causes du syndrome de Budd-Chiari

L'obstruction des veines hépatiques peut être due à une compression extrinsèque, à l'invasion de la lumière des veines par une tumeur maligne, ou à une thrombose due à des maladies thrombogènes. Les principales causes de thrombose sont les syndromes myéloprolifératifs, le facteur V Leiden, les contraceptifs oraux, le syndrome des antiphospholipides et l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Plusieurs de ces facteurs sont habituellement présents simultanément

#### 7.12.13. Connaître les principales manifestations de la thrombose aiguë de la veine porte

La thrombose portale aiguë peut se manifester par des douleurs abdominales diffuses et de la fièvre. Celles-ci peuvent être isolées ou associées à un iléus, un méléna ou des rectorragies et des signes de choc lorsque la thrombose de la veine porte est compliquée d'une nécrose intestinale aiguë ischémique. La thrombose de la veine porte peut être totalement asymptomatique.

#### 7.12.14. Savoir que le cavernome portal est la conséquence d'une thrombose ancienne de la veine porte

Une thrombose portale récente peut évoluer vers la reperméabilisation complète du vaisseau. Lorsque l'obstruction persiste, il se développe un réseau de veines collatérales porto-portales hépatopètes contournant le segment obstrué. Ce réseau est dénommé cavernome.

#### 7.12.15. Connaître les principales manifestations de la thrombose ancienne de la veine porte

Ce sont celles de l'hypertension portale par bloc infrahépatique ([voir 6.4](#)).

#### 7.12.16. Connaître les principales causes d'obstruction de la veine porte

Ce sont les invasions tumorales (au cours des carcinomes hépatocellulaires), les compressions extrinsèque (au cours des pancréatites et des cancers du pancréas), et les thromboses dues à des maladies thrombogènes. Les principales causes de thrombose sont les interventions sur le système porte, les déficits en antithrombine III, protéine C, protéine S, la mutation Leiden du facteur V, les syndromes myéloprolifératifs et le syndrome des antiphospholipides.

### 7.13. Foie et médicaments

#### 7.13.1. Savoir que la plupart des médicaments sont métabolisés par le foie

Le foie joue un rôle fondamental dans le métabolisme de la plupart des médicaments. *Les médicaments, le plus souvent liposolubles, sont transformés dans les hépatocytes, souvent par le système enzymatique des cytochromes P450, en métabolites intermédiaires instables, puis en métabolites hydrosolubles, éliminés dans la bile ou dans les urines. Certains métabolites hépatiques des médicaments sont eux-mêmes actifs.*

#### 7.13.2. Connaître l'effet de premier passage

On appelle effet de premier passage l'extraction par le foie d'une substance présente dans le sang portal. Lorsque cette extraction est totale ou presque totale, cette substance n'apparaît pas ou presque pas dans la circulation générale quand elle est administrée par voie orale. Lorsqu'il existe des anastomoses portosytémiques, l'effet de premier passage est diminué. C'est ce que l'on appelle l'effet shunt.

#### 7.13.3. Savoir que de très nombreux médicaments peuvent être hépatotoxiques

Les médicaments métabolisés par le foie, ou leur métabolite intermédiaire, peuvent être à l'origine de lésions hépatiques. Leur liste en est régulièrement mise à jour par les organismes de pharmacovigilance.

#### 7.13.4. Connaître les notions de toxicité médicamenteuse prévisible et imprévisible

Certaines hépatites médicamenteuses sont prévisibles car la toxicité est directe:

- a- un grand nombre de sujets prenant le médicament sont atteints;
- b- il existe une relation entre la dose et la toxicité;
- c- l'hépatite est reproductible chez l'animal.

Certaines hépatites médicamenteuses sont imprévisibles:

a- seul un petit nombre de sujets prenant le médicament est atteint;

b- il n'y a pas de relation entre la dose et l'effet;

c- l'hépatite n'est pas reproductible chez l'animal.

La toxicité imprévisible peut correspondre :

a- à un mécanisme immuno-allergique dirigé contre les métabolites hépatiques du médicaments, ou

b- à un polymorphisme ou une mutation génétiques individuels induisant ou accélérant la production de métabolites directement toxiques, ou

c) au deux mécanismes à la fois.

L'effet toxique peut encore être modulé par des systèmes de défense: charge en glutathion (diminuée par le jeûne), époxy-hydrolases.

#### **7.13.5. Connaître la définition de l'induction enzymatique. Etre capable de citer les principaux inducteurs enzymatiques**

L'induction enzymatique est une augmentation de la synthèse et de l'activité des enzymes de l'hépatocyte (en particulier les cytochromes P450) sous l'effet d'une influence extérieure comme l'exposition à des substances chimiques nombreuses, médicamenteuses ou alimentaires. L'alcool, les barbituriques, en particulier le phénobarbital, et la rifampicine sont des inducteurs enzymatiques.

Une induction préalable peut augmenter la production d'un métabolite toxique d'un médicament.

#### **7.13.6. Connaître la possibilité d'interactions médicamenteuses**

L'interaction entre médicaments pour leur métabolisme hépatique est fréquente. Les interactions possibles sont la compétition pour une même voie métabolique et l'induction par un médicament des enzymes métabolisant un autre médicament. Les conséquences des interactions médicamenteuses en terme d'efficacité pharmacologique et de toxicité sont très variées. L'interaction est très fréquente également entre médicaments et alcool. Ainsi la prise aiguë accentue l'effet de nombreux sédatifs.

#### **7.13.7. Savoir qu'il existe des hépatites médicamenteuses cholestatiques, cytolytiques ou mixtes, ces dernières étant les plus fréquentes**

Il existe 3 types cliniques et biologiques d'hépatites médicamenteuses aiguës:

a) l'hépatite cholestatique, d'évolution habituellement favorable, quelle que soit la durée de la cholestase;

b) l'hépatite cytolytique, dont le tableau est voisin de celui d'une hépatite virale;

c) les hépatites mixtes qui sont les plus fréquentes.

#### **7.13.8. Savoir qu'il existe des hépatites fulminantes de cause médicamenteuse**

Les hépatites cytolytiques peuvent évoluer vers une insuffisance hépatique mortelle. Cette évolution défavorable est plus fréquente dans les circonstances suivantes:

- lors de la poursuite de la prise du médicament après l'ictère;

- lors d'une réadministration d'un agent responsable d'une atteinte immuno-allergique.

#### **7.13.9. Savoir chercher un médicament responsable d'hépatite cholestatique, d'hépatite cytolytique, d'hépatite chronique ou de cirrhose**

Les Centres de pharmacovigilance sont accessibles par téléphone et publient régulièrement ces données.

#### **7.13.10. Connaître les circonstances dans lesquelles la responsabilité d'un médicament doit être envisagée**

En cas de maladie aiguë du foie, la responsabilité d'un médicament doit être envisagée à chaque fois que :

- un médicament connu pour être hépatotoxique est pris par le patient;

- un médicament nouvellement mis sur le marché est pris par le patient;

- le début de la prise du médicament date de plus de 8 jours et de moins de 4 mois lorsque les manifestations hépatiques s'installent;

- l'arrêt de la prise du médicament date de moins de 15 jours lorsque les manifestations hépatiques s'installent;

- il s'agit de la reprise par inadvertance d'un médicament déjà pris et ayant été associé à des manifestations compatibles avec une hépatite dans le passé;

- il s'y associe une éosinophilie, ou une éruption cutanée;

- aucune des causes habituelles d'atteinte hépatique aiguë (virale, anoxique, vasculaire ou biliaire) n'est présente.

#### **7.13.11. Connaître la conduite à tenir lorsqu'une hépatite médicamenteuse a été reconnue**

Il faut:

- déclarer le cas au Centre de Pharmacovigilance

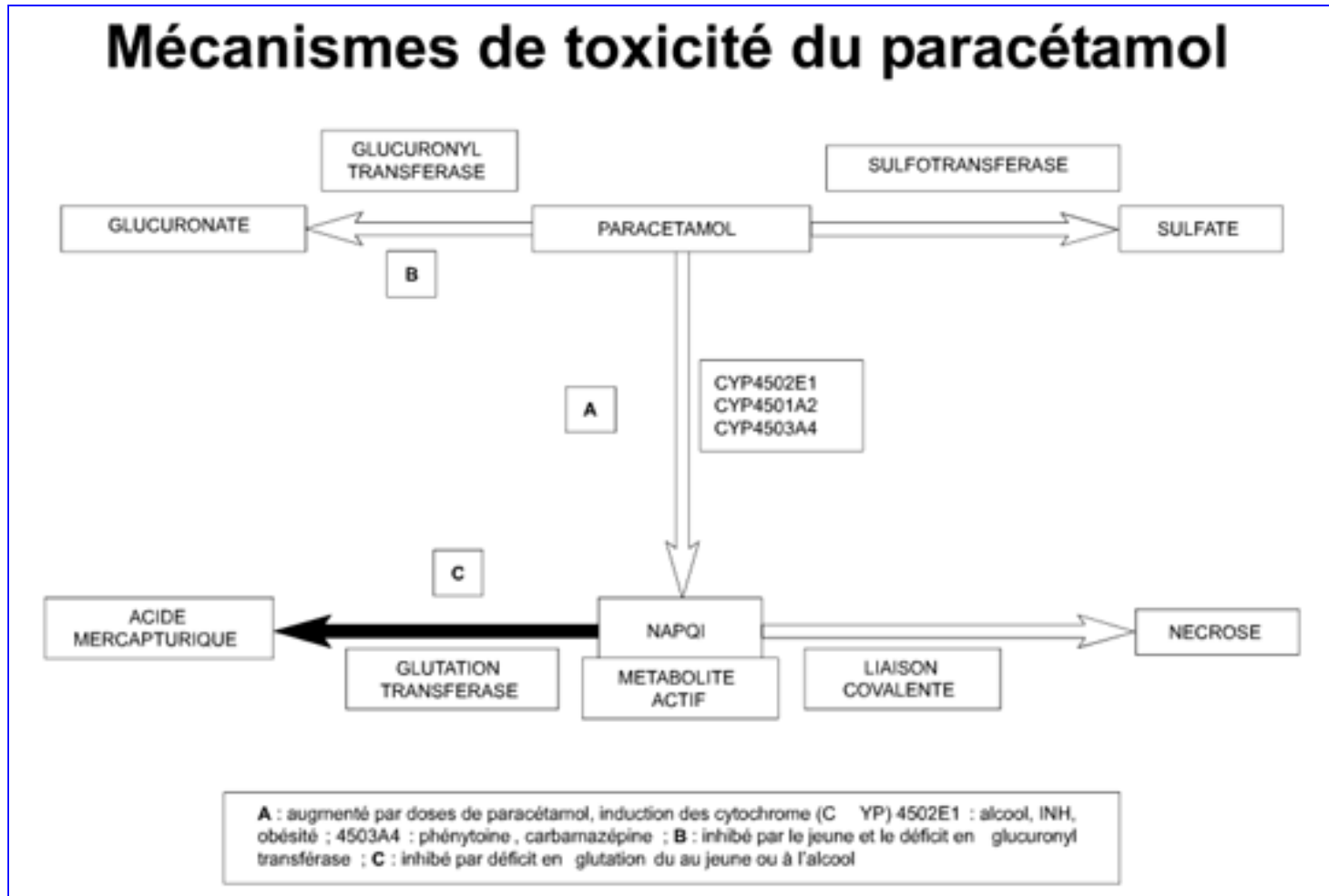
- remettre au patient une attestation écrite de l'hépatite médicamenteuse

- lui remettre la liste de tous les médicaments proscrits car contenant le produit responsable

- lui remettre une ordonnance pour un produit de substitution n'appartenant pas à la même famille chimique et donc peu susceptible de réaction croisée.

#### **7.13.12. Connaître la toxicité du paracétamol**

# Mécanismes de toxicité du paracétamol



## Mécanismes de toxicité du paracétamol

([Fig. Mécanismes de toxicité du paracétamol](#))

Le paracétamol est un produit dont la toxicité est prévisible. La dose thérapeutique, de 3 grammes par jour, ne doit pas être dépassée. A forte dose ce produit est responsable d'hépatite cytolytique, souvent associée à une insuffisance rénale aiguë. Le traitement consiste en l'administration intraveineuse ou orale de N-acétylcystéine en urgence. Le transfert en unité spécialisée est indispensable. Le paracétamol peut être transformé en métabolite toxique par le même cytochrome P450 que l'éthanol (avec lequel il entre alors en compétition). Ce cytochrome P450 est induit par la prise chronique d'alcool. De ce fait la toxicité du paracétamol est augmentée chez l'alcoolique chronique, tout particulièrement dans les jours qui suivent une forte réduction ou un arrêt de la consommation d'alcool.

Le jeûne augmente également la toxicité du paracétamol par deux mécanismes: (a) la déplétion en glutathion hépatique (qui détoxifie normalement les métabolites toxiques du paracétamol), et (b) l'induction des voies produisant le métabolite toxique.

## 7.14. Foie et grossesse

### 7.14.1. Connaître les modifications hépatiques physiologiques de la grossesse normale

On peut observer chez la femme enceinte des angiomes stellaires et une érythrose palmaire (hyperoestrogénie). Il existe une élévation physiologique des phosphatases alcalines d'origine placentaire, avec gamma-glutamyl-transpeptidase normale. Chez la femme enceinte le taux sérique d' *alpha*-foetoprotéine, produite par le foie fœtal, est élevé (maximum au 8ème mois).

### 7.14.2. Connaître les quatre affections hépatiques spécifiquement en rapport avec la grossesse

Ce sont l'ictère des vomissements gravidiques, la cholestase intra-hépatique gravidique, la stéatose aiguë gravidique et l'atteinte hépatique de la toxémie.

### 7.14.3. Décrire les signes cliniques et biologiques de la cholestase intra-hépatique gravidique (C.I.H.G.)

La cholestase intra-hépatique gravidique débute entre le 6ème et le 8ème mois de la grossesse. Elle se traduit par un prurit isolé ou, rarement, un ictère précédé de prurit. Elle peut survenir à la première grossesse ou aux grossesses ultérieures.

Les signes biologiques de la cholestase intra-hépatique gravidique sont:

- a) une élévation marquée des phosphatases alcalines avec GGT habituellement normales;
- b) une élévation parfois importante des transaminases;
- c) parfois une hyperbilirubinémie conjuguée.

Il est important de distinguer une cholestase intrahépatique gravidique de l'exacerbation par la grossesse d'une maladie du foie sous jacente (hépatite chronique C ou cirrhose biliaire primitive en particulier).

### 7.14.4. Connaître l'évolution et le pronostic fœtal et maternel de la C.I.H.G

La cholestase persiste jusqu'à l'accouchement, puis disparaît en 4 à 8 jours après. Elle récidive aux grossesses ultérieures; une récidive peut être provoquée par l'administration de contraceptifs oraux. Le pronostic de la cholestase intra-hépatique gravidique est excellent pour la mère mais le risque de souffrance fœtale aigu est très augmenté et nécessite un déclenchement prématuré dans deux tiers des cas.

### 7.14.5. Connaître les signes d'alarme cliniques et biologiques d'une stéatose aiguë gravidique (S.H.A.G.)

La stéatose aiguë gravidique est une stéatose microvésiculaire traduisant un dysfonctionnement mitochondrial aigu.

C'est une affection rare (0,01% des femmes enceintes), survenant au 3ème trimestre. Les symptômes inauguraux auxquels il faut accorder une grande importance sont : les nausées, et vomissements, et une potomanie très évocatrice. Si le diagnostic n'est pas fait à ce stade, un ictère apparaît ainsi qu'une encéphalopathie.

Biologiquement, au stade initial : a) la bilirubinémie est normale ou peu augmentée, les transaminases sont augmentées, parfois très élevées; b) le taux de Quick et le facteur V sont plus ou moins abaissés; c) la créatininémie et l'uricémie sont augmentées, constituant des signes d'alarme.

Ces signes d'alarme doivent conduire à l'interruption immédiate de la grossesse sans attendre l'insuffisance hépatocellulaire ou l'ictère.

**7.14.6. Connaître le traitement et le pronostic pour la mère et l'enfant d'une S.H.A.G.**

Le traitement est l'interruption urgente de la grossesse. Le pronostic foetal et maternel est d'autant meilleur que le traitement est plus précoce (mortalité < 10%). En cas de diagnostic tardif, le risque foetal et le risque maternel sont élevés. La S.H.A.G récidive rarement aux grossesses ultérieures.

**7.14.7. Connaître les signes cliniques et biologiques du foie toxémique. Savoir définir le HELLP syndrome**

En cas de toxémie gravidique l'atteinte hépatique est fréquente mais d'intensité variable. Elle se développe un peu avant le terme ou après l'accouchement. Elle s'apparente à une microangiopathie thrombotique.

Il existe une élévation modérée des transaminases, parfois associées à une anémie hémolytique et une thrombopénie (HELLP syndrome: Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelets). La bilirubinémie est normale ou peu élevée.

**7.14.8. Connaître les complications hépatiques de la toxémie gravidique**

Les complications du foie toxémique sont l'infarctus hépatique avec hématome sous capsulaire du foie. Cet hématome peut se rompre: rupture spontanée du foie avec hémopéritoine.

**7.14.9. Connaître le retentissement de la grossesse sur une hépatite virale aiguë A, B ou E**

La grossesse ne modifie pas le cours d'une hépatite virale aiguë A ou B. Le risque d'hépatite fulminante est augmenté en cas d'hépatite virale aiguë E survenant dans le troisième trimestre de la grossesse.

**7.14.10. Connaître le risque de contamination d'un nouveau-né lors d'une hépatite aiguë virale B survenant chez une femme enceinte**

En cas d'hépatite aiguë virale B survenant pendant le 3e trimestre de la grossesse, le risque de contamination du nouveau-né est de l'ordre de 80 %; pendant le 2e trimestre, il est de l'ordre de 20 %; pendant le 1er trimestre, il est nul.

**7.14.11. Connaître le risque de contamination du nouveau-né par une mère porteuse chronique d 'Ag HBs**

Si une mère est porteuse chronique de l'antigène HBs, le risque de contamination du nouveau-né est de l'ordre de 90% en cas de réplication virale chez la mère (ADN viral détectable dans le sérum); il est de 10 % en l'absence de réplication virale B (ADN viral indétectable dans le sérum). La contamination survient principalement lors de l'accouchement et en période péri-natale.

**7.14.12. Connaître les mesures prophylactiques à appliquer à un enfant naissant d'une mère porteuse chronique du VHB**

En cas d'infection par le virus B d'une femme enceinte (porteuse chronique, hépatite virale aiguë au cours des deux derniers trimestres) on doit prévenir le risque de contamination du nouveau-né dans les heures qui suivent la naissance, par l'administration à l'enfant d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs , et par le démarrage de la vaccination de l'enfant contre le virus B (voir [6.6.30](#)).

**7.14.13. Connaître le risque pour un nouveau-né contaminé par sa mère de devenir porteur chronique du VHB**

Dans plus de 80%, en l'absence de prophylaxie, les nouveau-nés contaminés par leur mère à la naissance deviennent porteurs chroniques de l'antigène HBs.

**7.14.14. Connaître le risque de contamination du nouveau-né par une mère porteuse chronique du virus de l'hépatite C**

En cas d'hépatite chronique C, avec présence dans le sérum de l'ARN du VHC, chez la mère, le risque de contamination du nouveau-né est très faible, inférieur à 5% , un peu plus élevé (<10%) en cas de co-infection VIH. Le diagnostic chez l'enfant se fait par PCR à l'age de 6 mois.

**7.14.15. Savoir que les hépatites virales n'entraînent pas de malformation foetale**

L'hépatite virale n'est pas une cause connue de malformation foetale.

**7.15. Parasitoses hépatiques**

**7.15.1. Connaître la physiopathologie, les signes cliniques, les moyens de diagnostic et le traitement de l'abcès amibien hépatique**

Pathogénie: Il se constitue à la suite d'une amibiase intestinale aiguë, par migration des formes hématophages d'Entamoeba histolyticadans la circulation portale. L'atteinte intestinale peut être passée inaperçue et être très ancienne.

Clinique: Il se manifeste par des douleurs hépatiques, de la fièvre, une altération de l'état général. Il peut y avoir rupture de l'abcès dans les voies biliaires (angiocholite) ou vers les bronches à travers le diaphragme (expectoration de pus brun). Les antécédents de dysenterie ou de séjour en pays d'endémie amibienne orientent le diagnostic.

Biologie: On peut observer une hyperleucocytose, une augmentation des transaminases, des GGT et des phosphatases alcalines. Il n'y a jamais d'hyperéosinophilie.

Diagnostic: échographie: masse unique ou multiple liquidienne, pouvant refouler les vaisseaux; scanographie non

nécessaire si le diagnostic est certain, recherche d'amibes dans les selles et sérologie.

Traitement: métronidazole, seul dans les abcès de petite taille, complété si besoin par un drainage sous échographie; la régression peut être très lente. Le recours à la chirurgie est devenu exceptionnel.

#### 7.15.2. Connaître la physiopathologie, les signes cliniques, les moyens de diagnostic et le traitement du kyste hydatique

Pathogénie: Il se constitue après migration intra-hépatique d'un oeuf de taenia (*ecchinococcus granulosus*) qui développe dans le foie un amas de formes embryonnaires entouré d'une coque fibro-inflammatoire.

Clinique: Il peut être asymptomatique ou trouvé à une phase tardive, avec un aspect calcifié. Il peut se manifester par des douleurs hépatiques et de la fièvre, et parfois un syndrome allergique. Il peut y avoir rupture du kyste vers les voies biliaires (angiocholite) ou vers le péritoine (choc anaphylactique souvent mortel).

Biologie: On peut observer une augmentation des transaminases, des GGT et des phosphatases alcalines. L'hyperéosinophilie, considérable au début, s'atténue en quelques années.

Diagnostic: notion de séjour en pays d'endémie, de contact avec un chien, échographie (*masse entourée d'une coque épaisse, refoulant les vaisseaux et les voies biliaires, à contenu liquidien, avec des cloisons, avec des vésicules filles = parasite en développement*); scanographie non nécessaire si le diagnostic est certain. La ponction échoguidée fait courir de risque de dissémination péritonéale; il faut s'assurer de la négativité de la sérologie avant toute ponction ou biopsie d'une masse suspecte. La sérologie spécifique est le meilleur moyen de diagnostic positif mais peut être faussement négative.

Traitement : exérèse chirurgicale, et/ou stérilisation du kyste par injection peropératoire de formol après s'être assuré de l'absence de communication biliaire (risque de cholangite sévère). Si le kyste est ancien, calcifié et asymptomatique, abstention.

#### 7.15.3. Connaître la physiopathologie, les signes cliniques, les moyens de diagnostic et le traitement de l'échinococcose alvéolaire

Pathogénie: C'est une variété d'hydatidose multiloculaire fréquente sur le versant lorrain des Vosges et dans le Jura. Elle a une évolution lente détruisant progressivement les voies biliaires et le foie, simulant une tumeur maligne.

Diagnostic: Sérologie spécifique, échographie, scanographie, IRM pour préciser l'extension.

Traitement : hépatectomie partielle, bonne indication de transplantation hépatique si nécessaire. Le flubendazole semble ralentir l'évolution.

#### 7.15.4. Connaître les signes cliniques, les moyens de diagnostic et le traitement des distomatoses hépatiques

1) Fasciola hepatica ou grande douve, la plus commune en France.

Clinique: Phase d'invasion dominée par le syndrome allergique, puis phase de parasitisme biliaire intéressant les canaux biliaires mais aussi la vésicule.

Biologie: On peut observer une augmentation des transaminases, des GGT et des phosphatases alcalines. L'hyperéosinophilie, considérable au début, s'atténue en quelques années.

Diagnostic: Recherche d'oeufs dans les selles et sérologie spécifique.

Traitement : L'ablation des vers après sphinctérotomie endoscopique est le traitement le plus simple. Chirurgie si nécessaire. Pas de traitement médicamenteux.

2) Opisthorchiasis et clonorchiasis :

Petites douves d'extrême orient responsables de cholangites chroniques.

#### 7.15.5. Connaître les signes de l'ascaridiose hépatique

L'ascaris peut migrer vers les voies biliaires, à travers la papille. Il entraîne alors des angiocholites répétées, dans un contexte allergique, et une cholangite. Le ver peut mourir dans la voie biliaire et être à l'origine d'obstruction chronique (il est calcifié et fixé).

### 7.16. La lithiase biliaire

#### 7.16.1. Connaître les deux principaux types de calculs biliaires

Les calculs biliaires sont pour environ 80 % d'entre eux composés majoritairement de cholestérol; et pour 20 % de pigments biliaires (bilirubines).

#### 7.16.2. Connaître la prévalence de la lithiase biliaire cholestérolique

C'est une affection extrêmement fréquente, atteignant globalement 25 % de la population au-delà de 50 ans. En gros, une femme sur trois et un homme sur cinq est ou sera un jour lithiasique.

#### 7.16.3. Connaître six facteurs principaux reconnus pour favoriser la formation de calculs cholestérolique

Ces facteurs favorisant sont l'âge, l'ethnie, le sexe féminin, l'obésité, les maladies et résections iléales, certains médicaments (œstrogènes, hypolipémiants).

#### 7.16.4. Connaître la physiopathologie de la lithiase biliaire cholestérolique

Les étapes de la formation des calculs cholestéroliques sont: -1/ la sécrétion par le foie d'une bile sursaturée en cholestérol; -2/ la précipitation et la nucléation des cristaux de cholestérol dans la vésicule; -3/ la croissance des calculs dans la vésicule. Ces deux dernières étapes sont favorisées par l'hypotonie vésiculaire.

Les calculs du cholédoque viennent pour la plupart de migration des calculs vésiculaires.

#### 7.16.5. Connaître l'histoire naturelle (et les circonstances de découverte) de la lithiase vésiculaire

Dans une minorité de cas, la lithiase vésiculaire est découverte à la suite d'une douleur biliaire ou d'une complication (infection, pancréatite aiguë). Dans 80 à 90 % des cas, la lithiase biliaire est asymptomatique, méconnue ou découverte par

échographie pour des symptômes d'autre cause. Les études de suivi ont montré que 20 à 30 % des patients auront des symptômes dans les 20 à 30 ans. L'apparition en est imprévisible. Le risque de complication est très augmenté lorsque des douleurs biliaires sont survenues.

#### 7.16.6. Donner les principaux signes cliniques de la crise de "colique hépatique"

La douleur biliaire, dite colique hépatique, siège aussi souvent dans le creux épigastrique que dans l'hypocondre droit, irradie en arrière vers l'omoplate et l'épaule droites. Elle s'accompagne dans plus de la moitié des cas d'une inhibition respiratoire. Les vomissements sont fréquents. Elle a le plus souvent une durée de 2 à 4 heures. Les moments de son début et de sa décroissance sont précis. Son intensité est en plateau. Elle n'a donc pas le caractère spasmodique d'une "colique".

#### 7.16.7. Indiquer les principes du traitement médical symptomatique de la crise de colique hépatique

*Le traitement comporte la prescription d'antalgiques et d'antispasmodiques.*

#### 7.16.8. Indiquer quelles sont les manifestations de la lithiase vésiculaire en dehors de la colique hépatique

Une lithiase vésiculaire peut se manifester aussi par des douleurs moins évocatrices que la douleur biliaire typique: douleurs postérieures ou de l'hypocondre gauche. Il faut alors vérifier l'absence d'autres lésions avant d'affirmer le rôle d'un calcul. Chez le sujet âgé, il existe une forme pseudo-occlusive.

Mais la lithiase n'a aucun rôle dans les troubles dyspeptiques, les troubles du transit, les céphalées et la majorité des douleurs abdominales chroniques.

#### 7.16.9. Indiquer l'intérêt de l'échographie dans la mise en évidence d'une lithiase vésiculaire et quelle est la traduction échographique d'un calcul

La lithiase biliaire



([Fig. La lithiase biliaire](#))

L'échographie est l'examen de choix, d'une sensibilité de près de 95 % dans le diagnostic de calcul vésiculaire. Les calculs ne sont pas traversés par les ultrasons et donnent un écho dense avec un cône d'ombre postérieur très évocateur. Si l'échographie ne montre pas de calcul vésiculaire et que la symptomatologie est évocatrice, une échoendoscopie est l'examen de référence pour affirmer ou infirmer la présence d'une lithiase vésiculaire.

#### 7.16.10. Indiquer les principales complications de la lithiase biliaire (vésiculaire ou de la voie biliaire principale)

Les principales complications des calculs vésiculaires sont l'hydrocholécyste et la cholécystite aiguë. *La fistulisation de la vésicule dans le duodénum ou le côlon droit est une complication rare de la cholécystite aiguë. Le cancer de la vésicule est souvent associé à des calculs mais ils ne jouent qu'un rôle co-carcinogène.*

Les principales complications des calculs de la voie biliaire principale sont la pancréatite aiguë et l'angiocholite aiguë (rétention infectée).

#### 7.16.11. Quel est le traitement possible des calculs vésiculaires ?

Le traitement des formes symptomatiques est la cholécystectomie. Seule cette dernière traite la lithiase (qui est la formation de calculs et non les calculs).

#### 7.16.12. Principes de traitement chirurgical de la lithiase vésiculaire

Le traitement chirurgical de la lithiase vésiculaire est la cholécystectomie sous coelioscopie qui diminue le temps d'hospitalisation, d'invalidité et les complications générales par rapport à la laparotomie.

#### 7.16.13. Quelles sont les indications de traitement de la lithiase vésiculaire ?

Seule la lithiase vésiculaire symptomatique justifie un traitement. La cholécystectomie coelioscopique a pratiquement fait disparaître les indications de traitement médical, sauf contre-indication opératoire absolue.

La laparoscopie est considérée comme la voie d'abord de référence, associée à une réduction des douleurs des complications respiratoires et de la durée d'hospitalisation. Le contrôle radiologique de la voie biliaire principale est fait systématiquement ou de façon sélective selon l'analyse des facteurs de risque de calculs de la VBP.

**7.16.14. Quels sont les caractères anatomiques et cliniques de la cholécystite aiguë et comment la traiter ?**

Il peut s'agir d'obstruction du cystique par un calcul avec dilatation de la vésicule. Cliniquement il y a une douleur prolongée. On peut palper l'hydrocholécyste (ou le voir en échographie). Il peut s'agir aussi de suppuration vésiculaire qui s'accompagne de signes infectieux. La paroi vésiculaire est épaissie en échographie. La cholécystectomie est le traitement à proposer en urgence (*voir chapitre Urgences*).

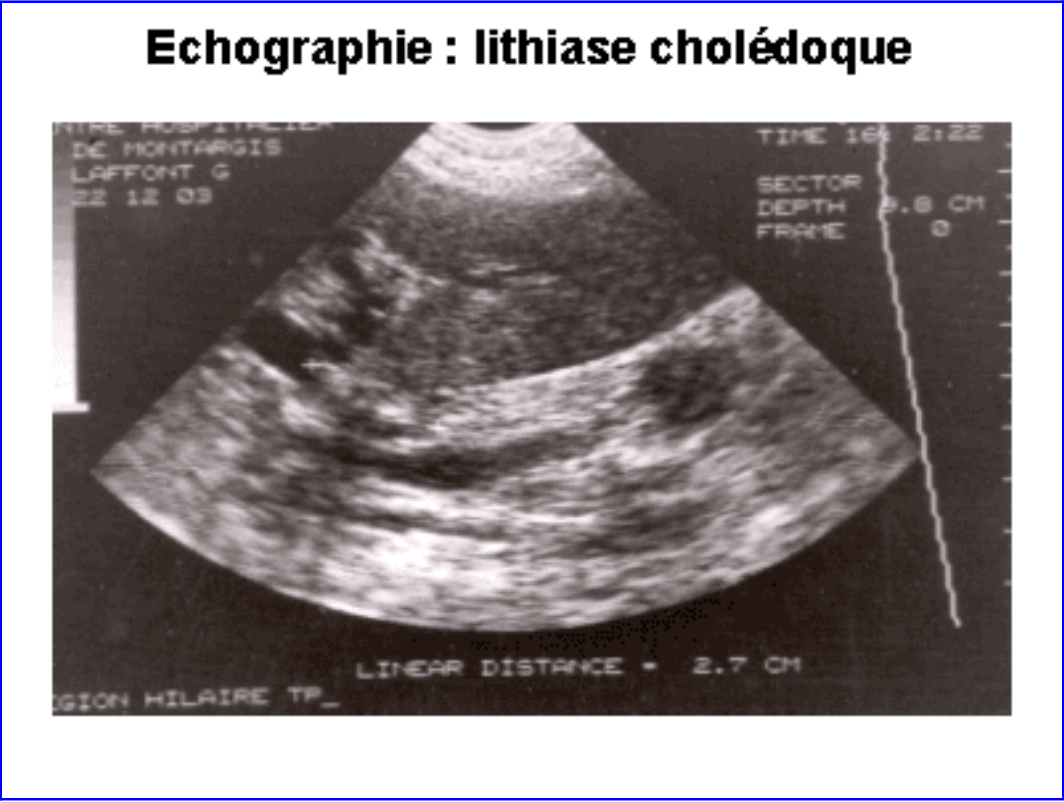
**7.16.15. Quels sont les signes cliniques des calculs de la voie biliaire principale ?**

L'angiocholite est caractérisée par une infectioun bactérienne des voies biliaires. Le tableau classique d'angiocholite (*voir chapitre Urgences*) comporte une douleur de type biliaire, rapidement suivie de fièvre élevée avec frissons, puis d'ictère. Une angiocholite peut être présente en l'absence de cette triade complète. La résolution survient souvent spontanément en quelques jours. Souvent une migration de calcul biliaire à travers le sphincter d'Oddi entraîne une simple douleur biliaire, accompagnée d'une montée transitoire des enzymes hépatiques et pancréatiques. Elle peut parfois entraîner une pancréatite aiguë sévère. Un calcul ou même un empierrement cholédocien peuvent être latents (20 à 30 % des calculs de la voie biliaire principale).

**7.16.16. Quels sont les examens assurant le diagnostic de calcul de la VBP ?**

([Fig. Echographie lithiase](#) et [Fig. Sphinctérotomie endoscopique](#))  
L'échographie est le premier examen à demander, mais n'est pas aussi sensible qu'en cas de calculs vésiculaires. La bili-IRM est une technique non invasive très spécifique mais moins disponible. L'échoendoscopie est l'examen le plus sensible et le plus spécifique. C'est un examen sous anesthésie générale qui ne doit être fait qu'en cas d'échec des précédents. La cholangiographie retrograde ne doit être faite que dans l'optique d'un traitement associé.

Echographie : lithiase cholédoque



Sphinctérotomie endoscopique



**7.16.17. Principes de traitement des calculs de la VBP**

Le traitement doit évacuer les calculs et assurer la liberté de l'écoulement biliaire. Il peut être chirurgical, par laparotomie

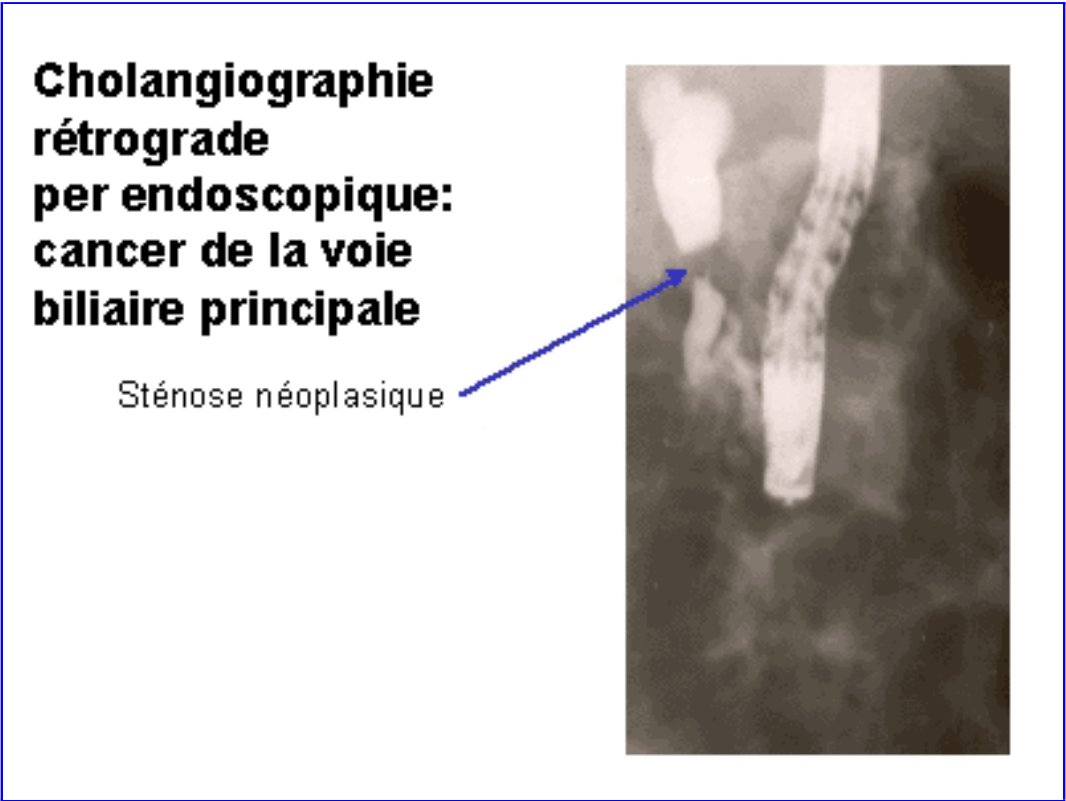
ou cœlioscopie. Il peut aussi être endoscopique: extraction des calculs par la papille après sphinctérotomie. Cette méthode est admise par tous lorsqu'il s'agit de calculs résiduels après cholécystectomie ou chez le sujet âgé ou à gros risque opératoire. Elle est proposée également, mais n'est pas admise par tous, en association avec la cholécystectomie cœlioscopique, avant ou après celle-ci.

7.17. Tumeurs et autres affections des voies biliaires

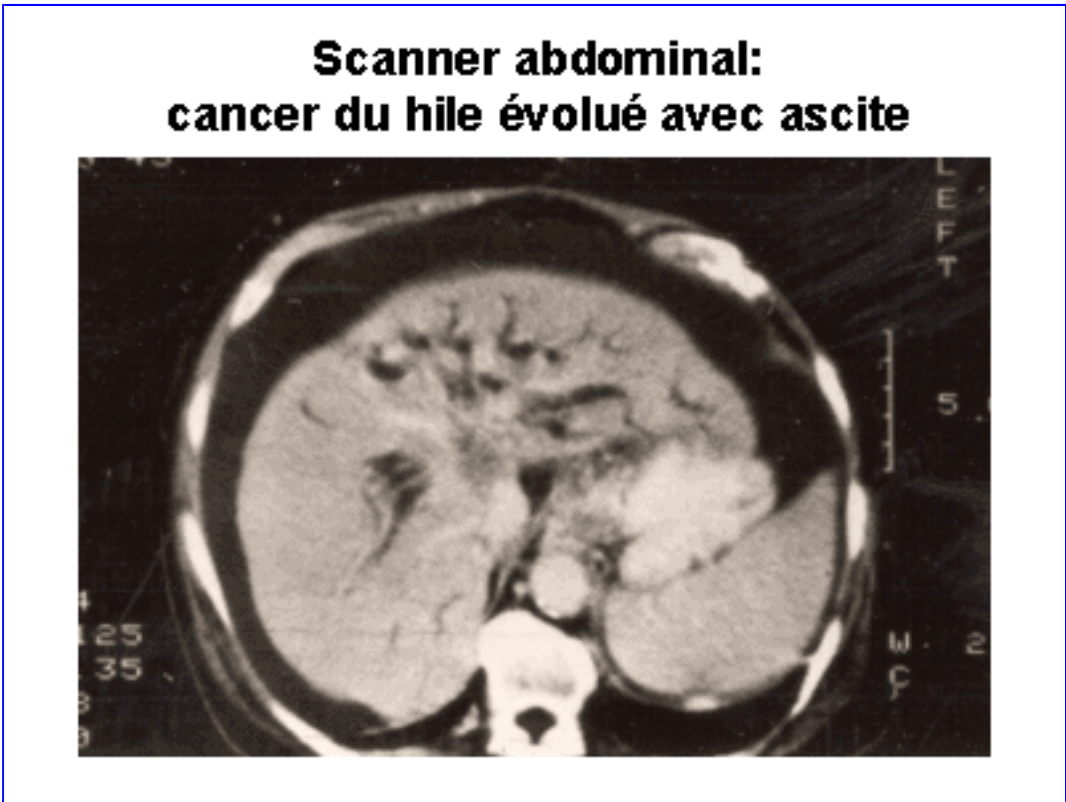
7.17.1. Connaître les plus fréquentes tumeurs des voies biliaires

Les tumeurs les plus fréquentes sont les adénocarcinomes de la vésicule biliaire, les ampullomes vatrériens et les cancers du hile hépatique ([Fig. Cholangiographie](#); [Fig. Scanner abdominal](#); [Fig. Cholangio per-cutané](#)).

Cholangiographie



Scanner abdominal



### **Cholangio per-cutanée : cancer du hile évolué**



#### **7.17.2. Connaître les circonstances causales et le pronostic du cancer de la vésicule biliaire**

Le cancer de la vésicule biliaire est favorisé par la lithiase. L'exérèse est très rarement possible et exceptionnellement complète sauf lorsque le cancer est découvert dans une pièce de cholécystectomie pour lithiase.

#### **7.17.3. Connaître les manifestations cliniques, biologiques et morphologiques de l'ampullome vatérien. En connaître le traitement chirurgical**

L'ampullome vatérien est un adénocarcinome siégeant sur la papille, dont l'origine peut être biliaire, pancréatique ou duodénale. Il se manifeste par un ictère variable, cholestatique, éventuellement une anémie par saignement, un méléna, une dilatation de la VBP à l'échographie.

Le diagnostic peut être rapidement fait par duodénoscopie qui permettra de voir la tumeur et de la biopsier. L'échoendoscopie peut révéler une tumeur non visible. Le traitement radical est la duodéno-pancréatectomie céphalique. Le traitement palliatif est le drainage biliaire par prothèse endoscopique ou anastomose bilio-digestive.

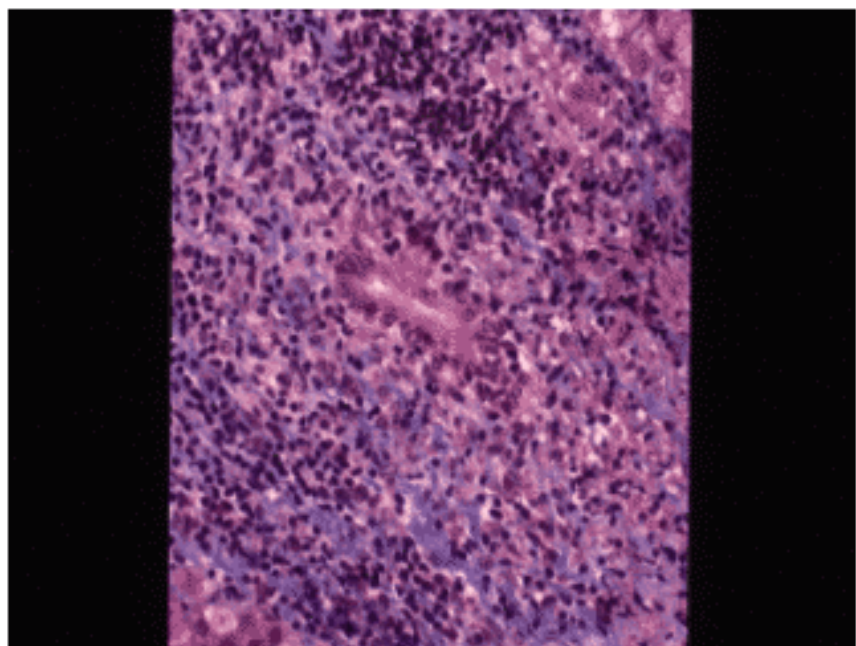
#### **7.17.4. Connaître les cholangiopathies non tumorales intra- et/ou extra-hépatiques**

Ce sont la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante et la cholangite du SIDA (*voir 6.19*).

La première est une cholestase chronique anictérique puis ictérique après plusieurs années, qui affecte essentiellement les femmes après la quarantaine. La lésion microscopique est une cholangite destructrice non suppurative des voies biliaires sur une biopsie ([Fig. Cirrhose biliaire primitive Masson](#)), mais les grosses voies biliaires apparaîtraient, si on les opacifiait, normales. La présence d'anticorps anti-mitochondries est l'argument, presque constant, du diagnostic. L'évolution, après l'ictère, se fait vers l'hypertension portale et l'insuffisance hépatocellulaire.

Cirrhose biliaire primitive Masson

### **Cirrhose biliaire primitive Masson (x250)**

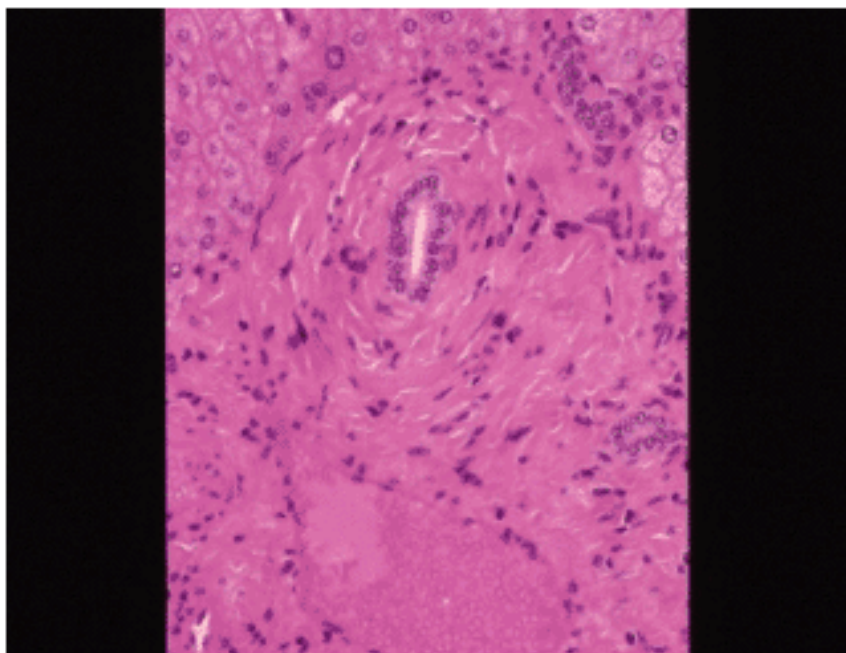


La cholangite sclérosante atteint les voies biliaires intra- et extra-hépatiques ([Fig. Cholangite sclérosante secondaire](#)). Elle touche des sujets plus jeunes, plus souvent masculins. Elle donne des poussées angiocholitiques, sans ou avec ictère. Elle n'a pas de marqueur sérique évocateur du diagnostic. Celui-ci est évoqué lorsque la cholangite complique une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. L'opacification des voies biliaires par voie rétrograde est souvent indispensable. Elle peut se compliquer de cholangiocarcinome.

Toutes deux justifient un traitement continu par l'ursodiol et peuvent conduire à une transplantation.

Cholangite sclérosante secondaire

### Cholangite sclérosante secondaire (x250)



## 7.18. Hépatopathies de surcharge

### 7.18.1. Connaître les signes cliniques, biologiques et histologiques, le traitement de l'hémochromatose génétique

L'augmentation du stock en fer ( $> 13 \text{ mg/kg}$  chez l'homme et  $5 \text{ mg/kg}$  chez la femme) définit le syndrome de surcharge en fer. La découverte du gène HFE impliqué dans l'hémochromatose génétique (HG) permet schématiquement d'opposer l'HG qui, en pratique, peut être assimilé en France, à l'homozygotie pour la mutation C282Y, et les surcharges non hémochromatosiques qui regroupent toutes les surcharges non marquées par une homozygotie C282Y.

L'HG est une maladie autosomale récessive responsable d'une hyperabsorption digestive de fer avec pour conséquence une accumulation progressive de fer dans l'organisme touchant en particulier le foie (cirrhose et cancer), le pancréas (diabète) et le cœur (cardiomyopathie). Sa prévalence est de l'ordre de 5 pour mille.

#### Circonstances de découverte

Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant :

- une asthénie isolée
- une arthropathie (arthrite chronique touchant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> métacarpophalangiennes dont la traduction clinique est « la poignée de main douloureuse »)
- une élévation modérée de l'activité des aminotransférases ou des anomalies du bilan hépatique.

Le diagnostic est souvent réalisé dans le cadre du dépistage familial.

Enfin le diagnostic est porté devant les atteintes viscérales qui témoignent d'une forme tardive passée inaperçue associant :

- hépatomégalie, mélanodermie, diabète et atteinte gonadique et cardiaque.

La consommation excessive d'alcool aggrave l'expression phénotypique en majorant les anomalies biologiques et les lésions hépatiques. Les femmes sont en moyenne moins atteintes que les hommes.

#### Diagnostic :

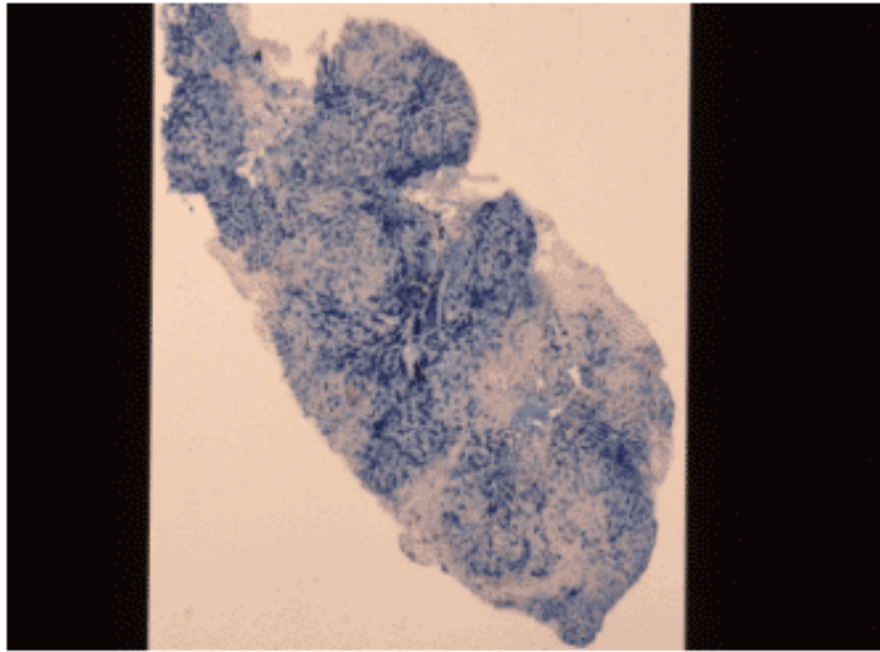
Le diagnostic est étayé par le dosage du coefficient de saturation de la transferrine qui est toujours augmentée ( $> 50\%$ ). Il s'agit du test phénotypique le plus sensible. La ferritinémie est proportionnelle au stock martial de l'organisme. La présence de la mutation C282Y du gène HFE à l'état homozygote permet de confirmer le diagnostic d'hémochromatose génétique. Sa prescription doit suivre les règles de tout test génétique avec réalisation d'un conseil génétique au cours duquel sera recueilli le consentement écrit.

Le bilan du retentissement viscéral comprend :

- recherche de facteurs associés : consommation d'alcool, surpoids
- tests fonctionnels hépatiques (ASAT, ALAT, GGT, TP) et échographie hépatique
- IRM hépatique en cas de cirrhose à la recherche de foyer « blanc » témoin de l'existence de nodule néoplasique dépourvu de fer
- radiographies des principales articulations voire ostéodensitométrie
- glycémie à jeûn et post-prandiale
- examens cardiaque (ECG, échocardiographie) et endocrinien (testostéronémie à la recherche d'un hypogonadisme chez l'homme) si manifestations cliniques

La biopsie hépatique ([Fig. Hémochromatose génétique](#)) n'est utile que pour apprécier l'existence d'une cirrhose et, en cas de cirrhose pour rechercher l'existence de nodules dépourvus de fer qui font craindre un carcinome hépatocellulaire. Les malades sans hépatomégalie, dont la ferritine sérique est inférieure à  $1000 \mu\text{g/l}$  et dont l'activité de l'ASAT est inférieure à la limite supérieure de la normale n'ont pas de fibrose grave. La biopsie hépatique est donc réservée aux malades ne répondant pas à ces critères.

## Hémochromatose génétique (x32)



### 7.18.2. Connaître la conduite de l'enquête familiale dans l'hémochromatose génétique

L'hémochromatose génétique est une maladie autosomique récessive, trouvée uniquement dans la race blanche. Le gène HFE est situé sur le bras court du chromosome 6. Seule l'homozygotie C282Y est associée à la maladie avec toutes ses conséquences. Cependant certains homozygotes n'expriment aucune anomalie même biologique. La recherche d'autres membres atteints dans la famille du patient ou probant est importante puisqu'elle permet de dépister des malades asymptomatiques.

Un certain nombre de conditions sont légalement nécessaires :

- le probant doit être informé lors d'une consultation de conseil génétique de l'intérêt que présente le dépistage familial.
- C'est lui qui doit prévenir les membres de sa famille. Un dépistage sans son intervention est impossible.

Le dépistage s'adresse en première intention aux apparentés au premier degré du probant, c'est-à-dire aux parents, aux frères et sœurs et aux enfants. Il sera étendu ensuite à la descendance des homozygotes et hétérozygotes dépistés. Pour les enfants, le test génétique peut être réalisé chez le conjoint du probant. Si celui-ci n'est pas hétérozygote, les enfants peuvent être rassurés.

Le dépistage repose sur l'examen clinique, le dosage du coefficient de saturation et la recherche de la mutation C282Y.

### 7.18.3. Connaître les autres causes de surcharge en fer non hémochromatosiques

Les surcharges en fer non hémochromatosiques – c'est-à-dire non marquées par une homozygotie pour la mutation HFE-C282Y- recouvrent différents troubles héréditaires du métabolisme du fer et des surcharges acquises dites secondaires. Leur expression peut être modulée par la mutation HFE-C282Y à l'état hétérozygote et une seconde mutation HFE-H63D à l'état hétéro- ou homozygote.

Troubles héréditaires du métabolisme du fer

*Il s'agit d'affections très rares :*

- *Surcharges néonatales (hémochromatose néonatale, syndrome de Zellweger)*
- *Hémochromatose juvénile*
- *Atransferrinémie héréditaire*
- *Acéruléoplasminémie héréditaire*
- *Surcharge en fer africaine*

Surcharges acquises

- *Apport excessif en fer par exemple en cas de polytransfusion : apport de 200 mg de fer/culot globulaire*
- *Hépatosidérose dysmétabolique*
- *Maladies chroniques du foie*
- *Maladie alcoolique du foie*
- *Hépatite chronique virale C*
- *Cirrhose*
- *Carcinome hépatocellulaire*
- *Maladies hématologiques*
- *Porphyrie cutanée tardive*
- *Dysérythropoïèses*
- *Anémies hémolytiques héréditaires.*

### 7.18.4. Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du malade atteint d'hémochromatose génétique

Le traitement repose essentiellement sur les soustractions sanguines. La survie des malades atteints d'hémochromatose génétique rejoint celle de la population générale lorsque la désaturation est obtenue avant l'installation d'une cirrhose. En cas de cirrhose constituée, une amélioration clinique et biologique est souvent notée. Cependant le risque de carcinome hépatocellulaire est présent même après désaturation.

Mesures diététiques : le régime pauvre en fer n'est pas indiqué. Par contre un régime pauvre en boissons alcoolisées est recommandé.

Soustractions sanguines :

Phase initiale : Le débit de soustraction recommandé est de 400 à 500 ml par semaine (à diminuer si le sujet est âgé avec antécédents vasculaires). Il est recommandé de faire boire au malade une quantité de liquide équivalente au volume

soustrait. La tolérance est évaluée sur le plan clinique (tension artérielle, pouls) et hématologique (NFS mensuelle). L'efficacité est jugée sur la ferritinémie (dosage trimestriel à bimensuel selon la valeur de départ). Le but est d'atteindre une ferritinémie < 50µg/l, une sidérémie < 15 µmol/l et un coefficient de saturation à 20%. Ces 2 derniers ne sont dosés qu'à la fin car ils ne se normalisent que peu avant l'obtention de la désaturation.

Phase d'entretien : Les soustractions sanguines doivent durer toute la vie. Elles sont réalisées tous les mois à tous les 3 mois (300 à 500 ml). L'objectif est de maintenir une désaturation aux chiffres indiqués ci-dessus.

Dépistage du carcinome hépatocellulaire : Il est impératif chez des malades ayant une cirrhose ou une fibrose sévère au moment du diagnostic. Il repose sur la réalisation d'une échographie et d'un dosage d'alpha-foetoprotéine tous les 6 mois.

Connaître les chélateurs de fer

Les chélateurs de fer sont utilisés en particulier pour le traitement des surcharges en fer d'origine hématologique. Le plus connu est la déferrioxamine. Elle présente 2 inconvénients : elle n'est pas absorbée par voie orale et sa demi-vie est très brève, ce qui nécessite une administration par voie parentérale prolongée. En outre des effets secondaires peuvent survenir, à type de troubles visuels (cataracte, rétinopathie), de troubles auditifs et de facilitation des infections.

7.18.5. Connaître la maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une affection héréditaire transmise sur un mode autosomique récessif, caractérisée par un défaut de l'excrétion biliaire du cuivre provoquant une accumulation de cuivre dans l'organisme, en particulier dans le foie et le système nerveux central. Sa prévalence est faible environ 3/100 000.

7.18.6. Connaître les signes cliniques, biologiques et histologiques de la maladie de Wilson. En connaître le traitement

Le diagnostic est fait chez l'enfant, ou avant 40 ans, il repose sur les arguments suivants:

a- Cliniquement: atteinte hépatique, parfois asymptomatique (hépatite aiguë voire fulminante, hépatite chronique active ou cirrhose), puis troubles nerveux de type extra-pyramidal. Il faut rechercher un anneau cornéen de Kayser-Fleischer;

b- Biologiquement: anémie hémolytique fréquente et surtout diminution de la concentration sanguine de la céruloplasmine (inférieure à 10 mg/100 ml, 85% des cas) et du cuivre (inférieure à 1 mg/l) et augmentation de la cuprurie (supérieure à 200 mg/24 h);

c- Les lésions histologiques, stéato-hépatite, hépatite chronique ou cirrhose, ne sont pas spécifiques mais il faut mesurer l'augmentation de la concentration hépatique du cuivre.

Le traitement de la maladie de Wilson est représenté par la D-Pénicillamine au long cours. Une transplantation hépatique est indiquée en cas d'évolution défavorable vers une cirrhose avec insuffisance hépatique ou en cas de forme fulminante.

7.18.7. Connaître la conduite de l'enquête familiale dans la maladie de Wilson

La recherche systématique de la maladie de Wilson doit être faite dans la fratrie après 3 ans et le traitement institué avant l'apparition des signes cliniques. Cette enquête doit comporter la recherche d'un anneau cornéen de Kayser-Fleischer à la lampe à fente, le dosage de la cuprémie, de la céruloplasmine et de la cuprurie. En cas de doute, la biopsie hépatique permet de mesurer la concentration hépatique en cuivre. La recherche de mutation de gène n'est pas encore de routine.

7.18.8. Connaître les principales manifestations hépatiques des porphyries

Voir 6.20.

7.19. Foie et infection par le VIH

7.19.1. Connaître les principales maladies du foie chez les malades infectés par le VIH

1. Hépatite aiguë résolutive, souvent accompagnée d'un syndrome mononucléosique, lors de la primo-infection à VIH (peut être révélatrice).
2. En l'absence de cause spécifique, la plupart des malades séropositifs ont des perturbations des tests hépatiques (élévation des transaminases, cholestase anictérique).  
Elles correspondent à des lésions histologiques bénignes: infiltrat portal minime, stéatose, hépatite granulomateuse, zones de péliose, amylose. L'origine médicamenteuse est fréquente.
3. Co-infection avec les virus hépatotropes:
  - VHB: la prévalence de l'infection par le VHB est de l'ordre de 30 à 80 % chez les malades séropositifs pour le VIH quel que soit le mode de contamination, mais seuls 10 % ont une répllication virale.  
Son activité est presque toujours plus marquée lorsque l'immunodépression est modérée ou absente, mais si elle devient plus sévère, l'hépatite B peut redevenir répllicative, alors que l'activité histologique a tendance à s'amenuiser. La lamivudine utilisée contre le VIH est également efficace sur le virus B
  - VHC: La prévalence de l'infection par le VHC chez les malades ayant contracté l'infection à VIH par toxicomanie ou polytransfusion est supérieure à 50 %. Elle est marginale dans les autres cas.  
Comme pour l'hépatite B, il existe souvent une activité histologique plus intense qu'en l'absence de co-infection et une virémie plus élevée. Lorsque l'immunodépression s'aggrave, l'hépatite C tend à devenir peu active, mais plus fibrosante. Il existe souvent une "séroréversion", ou négativation de la sérologie. L'infection n'est alors plus détectable que par la recherche d'ARN viral (PCR).
  - Le traitement interféron-ribavirine doit être proposé en cas de séropositivité isolée ou d'immunodépression modérée. Il est justifié si l'hépatite est active, et ses résultats comme sa tolérance ne sont pas très inférieurs à ceux qui sont observés chez les malades non infectés par le VIH.
  - VHD: Il ne se rencontre que chez moins de 5% des malades (toxicomanes).
- La coinfection B-D est moins sévère que l'infection à VHB seul. La recherche de l'ARN est souvent indispensable au diagnostic, la sérologie a tendance à se négativer précocement. Il n'y a pas de traitement satisfaisant.
- VHA et E: L'évolution d'une hépatite A ou E n'est pas différente de celle que l'on rencontre chez le sujet sain.
4. Une cirrhose, d'origine virale B ou C, parfois alcoolique ou mixte, se développe chez 5 à 8 % des malades avant le stade de SIDA et représente une cause de mortalité d'importance croissante à mesure que les traitements de l'infection à VIH deviennent plus efficaces.
5. D'autres atteintes hépatiques sont observées dans les infections à VIH,lors d'infections généralisées spécifiques au SIDA (CMV, Herpès, Toxoplasmose, Histoplasmoses et autres parasitoses, Mycobactéries); Localisations hépatiques de néoplasmes spécifiques: sarcome de Kaposi, lymphome; Thrombose des veines sus-hépatiques, de la veine porte; Ascite: thromboses vasculaires, cirrhoses, infection péritonéale par une mycobactérie.

### 7.19.2. Connaître les symptômes et le traitement des atteintes des voies biliaires au cours de l'infection à VIH

Elles peuvent représenter la première manifestation d'une aggravation de l'immunodépression, mais surviennent le plus souvent après le stade B.

1. La cholangite se manifeste par des douleurs intenses de l'hypochondre droit, accompagnées de fièvre, d'anorexie, de vomissements et rapidement d'une altération sévère de l'état général. Il existe une cholestase anictérique souvent importante. Une pancréatite aiguë peut être révélatrice. L'échographie hépatique montre parfois une dilatation modérée et irrégulière des voies biliaires intra- et extra-hépatiques. Une sphinctérotomie endoscopique qui lève la sténose principale apporte généralement un soulagement immédiat, mais temporaire. Au stade de SIDA avéré, la voie biliaire principale peut être envahie par une candidose ou une aspergillose avec ictère cholestatique.

2. Une cholécystite alithiasique peut être observée à tous les stades de l'infection. Elle se manifeste par des douleurs de l'hypochondre droit, de la fièvre, la vésicule étant modérément dilatée et épaissie en échographie. Un traitement d'épreuve par le métronidazole est utile pour éliminer une infection due à une giardiase; dans les autres cas, la cholécystectomie est nécessaire.

### 7.19.3. Connaître les indications de la ponction-biopsie du foie chez un malade infecté par le VIH

Ce sont:

- L'hépatite virale chronique B ou C dans l'objectif d'un traitement par interféron.
- La biopsie écho guidée pour localisation hépatique d'un lymphome ou d'un sarcome de Kaposi.
- En cas de cholestase ou de cytolyse inexpliquées, surtout accompagnées de fièvre, dans le but de mettre en évidence une infection opportuniste lorsque les prélèvements non invasifs ont échoué. La biopsie doit alors être séparée pour examen anatomo-pathologique avec techniques spéciales, bactériologique, virologique, parasitologique et mises en culture appropriées (CMV, cryptococcose, mycobactérioses, toxoplasmose, candidose en particulier).

## 7.20. Foie et maladies générales

### 7.20.1. Comment se manifeste l'amylose hépatique ?

Elle peut être latente ou entraîner une hépatomégalie souvent très importante, régulière, lisse, indolore, homogène le plus souvent en échographie, associée inconstamment à une cholestase biologique et une hypocoagulabilité.

### 7.20.2. Dans quelles circonstances peut-on évoquer une amylose hépatique ?

On évoque l'amylose hépatique en présence d'hépatomégalie et de circonstances étiologiques telles que: myélome, lymphomes, maladie de Waldenström, infections bactériennes chroniques (dont la tuberculose), collagénoses, maladies inflammatoires chroniques intestinales, maladie périodique, SIDA.

L'affirmation nécessite une biopsie rectale ou gingivale ou du tissu graisseux abdominal sous-cutané ou une biopsie hépatique si le diagnostic n'a pas été évoqué.

### 7.20.3. Quel est le retentissement hépatique des hémolyses chroniques ?

*Outre le subictère à bilirubine non conjuguée, l'hémolyse chronique entraîne, surtout si elle nécessite des transfusions répétées, une surcharge en fer qui peut donner un tableau analogue à l'hémochromatose génétique. Elle peut se compliquer également de lithiase biliaire pigmentaire.*

La drépanocytose peut entraîner des crises douloureuses avec fièvre et ictère. L'hémoglobininurie paroxystique nocturne se complique parfois de syndrome de Budd-Chiari.

### 7.20.4. Quels sont les conséquences hépatiques des syndromes lympho et myéloprolifératifs ?

Au cours des leucémies ou des proliférations sans atteinte du sang périphérique, au cours des mastocytoses systémiques, des histiocytoses, il y a fréquemment une infiltration diffuse du foie dans les sinusoides hépatiques, ou dans les espaces portes, décelable par biopsie. Parfois cette infiltration est importante et entraîne une hépatomégalie avec signes de cholestase et cytolyse mineure.

Parfois les lymphomes entraînent une atteinte focale, sous forme de nodules hépatiques souvent volumineux, hypodenses en échographie, parfois révélateurs. La biopsie en permet le diagnostic.

On peut également observer des ictères par compression ganglionnaire des voies biliaires, ou par cholestase paranéoplasique, c'est à dire sans infiltration leucémique ou compression biliaire, en particulier dans la maladie de Hodgkin. Enfin, les polyglobulies et polycythémies essentielles peuvent se compliquer de thrombose des veines sus hépatiques ou de la veine porte.

### 7.20.5. Connaître les manifestations hépatiques des porphyries et les maladies en cause

La forme la plus fréquente, la porphyrie cutanée tardive, qui se manifeste par une fragilité cutanée et une photosensibilité, se présente sous une forme familiale, autosomale dominante et sous une forme sporadique, la plus fréquente. Cette dernière est habituellement associée à une maladie hépatique: hépatite chronique C, cirrhose alcoolique, hémochromatose génétique, hépatite chronique B. L'atteinte de la peau peut être révélatrice. Quelques saignées peuvent la traiter.

Les autres porphyries hépatiques ne donnent pas d'atteinte hépatique, sauf une élévation transitoire des transaminases en crise aiguë de porphyrie aiguë intermittente.

### 7.20.6. Quelles sont les conditions étiologiques des abcès du foie en dehors de l'amibiase ?

*Une suppuration hépatique peut compliquer un foyer infectieux du territoire portal, une infection biliaire, une septicémie, un déficit immunitaire, le diabète. Dans un cas sur deux environ, la cause n'est pas trouvée. La surinfection d'une lésion préexistante peut donner un tableau analogue.*

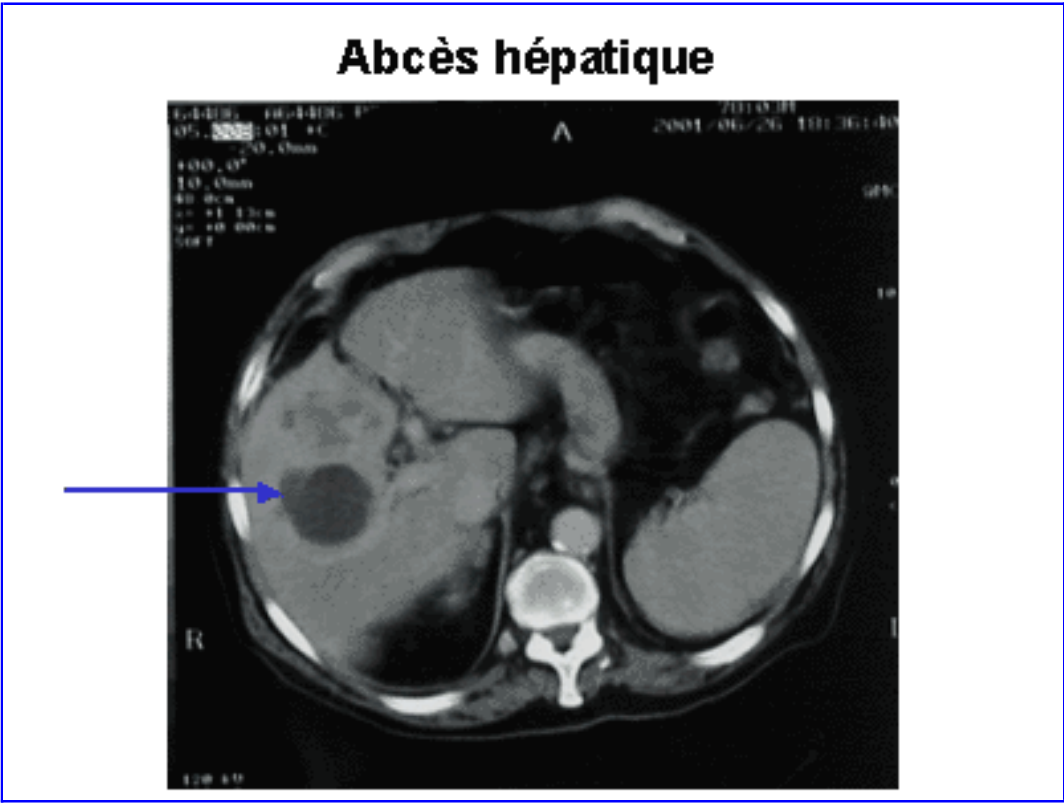
*Les germes en cause sont souvent des Gram négatifs d'origine entérique, des anaérobies, du streptocoque, du staphylocoque doré.*

### 7.20.7. Connaître les circonstances et moyens du diagnostic d'abcès du foie à pyogène

*C'est le plus souvent progressivement que s'installent: une douleur de la région hépatique, continue, avec inhibition respiratoire, souvent vive, de la fièvre, une altération rapide de l'état général. L'hypochondre droit est douloureux à la*

palpation et à l'ébranlement. On peut trouver un gros foie. C'est l'échographie qui confirme l'abcès en montrant une ou plusieurs zones hypo ou anéchogènes. Une polynucléose neutrophile importante est trouvée. Les tests hépatiques sont souvent anormaux. L'hémoculture peut trouver un germe. C'est plus souvent la ponction sous échographie qui permettra de l'isoler.

Abcès hépatique



**7.20.8. Conduite à tenir devant un tableau d'abcès du foie**

*Si les circonstances évoquent l'amibiase, un traitement par métronidazole est indiqué. La ponction n'est pas nécessaire. Si l'amibiase est peu probable ou si le métronidazole est sans effet, il faut ponctionner le pus pour l'évacuer, identifier un germe et déterminer l'antibiothérapie efficace.*

**7.20.9. Connaître les atteintes hépatiques des infections bactériennes**

On observe une cholestase anictérique ou même avec ictère, avec peu ou pas de cytolyse, sans insuffisance hépatique, dans la plupart des infections bactériennes sévères. L'age jeune, l'infection à bacilles Gram--, une atteinte rénale, une hémolyse sont des facteurs prédisposants. Cette cholestase est un signe classique des leptospiroses et, associée à l'hémolyse, des septicémies à *Cl. perfringens*. Elle peut se voir aussi dans le choc staphylococcique, la fièvre récurrente, la listériose, l'infection à *Shigella*, à *Campylobacter*, la syphilis secondaire.

Une infiltration inflammatoire et/ou des granulomes, sans signe clinique et avec des perturbations enzymatiques mineures, peuvent être observés dans de nombreuses infections: tuberculoses, mycobactéries atypiques, lèpre, BCGite, typhoïde, listeriose, rickettsioses, fièvre Q, chlamydias, maladie des griffes du chat, légionellose, brucellose, mélioïdose, la maladie de Lyme, ainsi qu'au cours de mycoses généralisées. L'immunodépression favorise ces atteintes qui peuvent parfois donner un ictère.

La syphilis tertiaire donne outre des granulomes, des gommés pseudo-tumorales.

La gonococcie, les chlamydias, peuvent donner des péri-hépatites simulant des syndromes abdominaux aigus.

**7.21. Transplantation hépatique**

**7.21.1. Connaître les indications de transplantation hépatique**

Les indications idéales sont:

1 Les maladies cholestatiques chroniques du foie c'est à dire, chez l'adulte, la cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante et chez l'enfant l'atrésie des voies biliaires.

Les critères de transplantation sont une bilirubinémie croissante supérieure à 100 µmol/l ou des complications .

2 Les maladies parenchymateuses chroniques du foie: cirrhose quelle qu'en soit la cause (infection virale B ou C, hépatite chronique auto-immune, alcoolisme).

*La transplantation doit être indiquée en cas d'aggravation de l'insuffisance hépato-cellulaire et/ou de complications récidivantes*

Dans le cas d'une cirrhose à virus B répliquant, il existe un risque élevé de réinfection du greffon par le virus B et l'administration prolongée de très hautes doses d'immunoglobulines anti-HBs après la greffe permet de diminuer de façon significative le taux de réinfection du greffon, mais le traitement pré ou post greffe par interféron et/ou lamivudine est encore mal codifié. Dans le cas d'une cirrhose virale C, la persistance du virus C après la greffe est constante mais n'altère pas la survie. Le pronostic à plus long terme est mal connu.

Dans le cas d'une cirrhose alcoolique, la transplantation hépatique ne doit être envisagée qu'après une période d'abstinence minimale de 6 mois.

3- Les hépatites fulminantes et sub-fulminantes.

L'indication de transplantation est basée sur la chute du taux de prothrombine et surtout de l'accélérine (facteur V inférieur à 20%) associée à une encéphalopathie hépatique.

4- Les cancers primitifs du foie sont une indication de transplantation hépatique dans des cas très sélectionnés.

5- Certaines maladies métaboliques et génétiques avec atteinte hépatique comme la maladie de Wilson, le déficit en α-1-antitrypsine, l'hémochromatose génétique décompensée au stade de cirrhose, peuvent être des indications de transplantation hépatique.

## 7.21.2. Connaître les contre-indications à la transplantation hépatique indépendamment de la maladie hépatique

Les contre-indications absolues à une transplantation hépatique sont: défaillance viscérale extra-hépatique, notamment cardiaque ou respiratoire; déficit immunitaire congénital ou acquis (VIH); infection extra-hépatique non contrôlée; antécédents de néoplasme; atrophie cérébrale.

## 7.21.3. Connaître les principaux immunosuppresseurs utilisés en transplantation hépatique

La transplantation hépatique est effectuée en groupe sanguin identique ou compatible. Après transplantation, le traitement immunosuppresseur indiqué pour prévenir la survenue d'un rejet de greffe, associe en règle deux ou trois immunosuppresseurs.

Les *corticoïdes* sont utilisés pour la prévention du rejet à doses dégressives et à forte dose pour le traitement du rejet aigu. L'*azathioprine* est utilisée uniquement pour la prévention du rejet précoce.

La *ciclosporine* ou le *tacrolimus* sont les principaux immunosuppresseurs utilisés pour la prévention du rejet aigu et à long terme.

Le *mycophénolate mofétil* en cas d'insuffisance rénale.

## 7.21.4. Citer les principales complications après transplantation hépatique

Les principales complications après transplantation hépatique sont:

- Le non-fonctionnement primaire du greffon
- Les complications vasculaires et surtout la thrombose de l'artère hépatique
- Les complications biliaires : fistule biliaire, sténose de l'anastomose bilio-biliaire et cholangites sclérosantes d'origine ischémique (thrombose de l'artère hépatique), infectieuses ou immunitaires.
- Les complications infectieuses représentent la complication principale après transplantation

Ces infections peuvent être bactériennes (40%), fongiques (10%) ou virales essentiellement à cytomégalovirus.

- Les complications liées à l'immunosuppression: hypertension artérielle (ciclosporine, corticoïdes), diabète (corticoïdes, tacrolimus), insuffisance rénale (ciclosporine, tacrolimus). L'immunosuppression prolongée favorise le développement des cancers (syndromes lymphoprolifératifs en particulier).

## 7.22. Orientation diagnostique devant une hépatomégalie

### 7.22.1. Affirmer l'hépatomégalie

C'est parfois à l'*inspection* de l'abdomen qu'une hépatomégalie peut être suspectée devant l'existence d'une voussure ou d'une tuméfaction de l'hypochondre droit, et/ou de l'épigastre.

La *percussion* permet de localiser la limite supérieure du lobe hépatique droit, généralement située à hauteur de la cinquième côte, en dedans de la ligne médio-claviculaire. Le bord inférieur du foie passe par une ligne oblique unissant le neuvième cartilage costal droit au huitième gauche. La flèche hépatique est la hauteur de la matité mesurée sur la ligne médio-claviculaire droite, sa valeur normale varie entre 8 et 10 cm.

La *palpation* chez un sujet en décubitus dorsal permet de repérer le bord inférieur du foie qui peut être normalement perçu en inspiration dans l'hypochondre droit chez certains sujets. Dans le creux épigastrique, le débord physiologique du foie ne dépasse pas 3 cm sous la xyphoïde. Dans les hépatomégalies, la main immobile peut évaluer la morphologie et la consistance de la face antérieure du foie qui se déplace avec les mouvements respiratoires. La consistance du bord inférieur du foie sera également appréciée, de même que l'éventuelle sensibilité de cette hépatomégalie. *Dès cette étape, la distinction entre une hépatomégalie et une tumeur de l'hypochondre droit ou de l'épigastre (estomac, pancréas, colon, adénopathies), habituellement non mobile lors de la respiration, peut être établie.*

### 7.22.2. Orientation étiologique

L'enquête étiologique comprends deux temps, tous deux indispensables.

1. La collection de toutes les informations possibles, sans a priori, sur les antécédents pathologiques personnels et familiaux au premier degré; les habitudes et le mode de vie; les plaintes fonctionnelles, appareil par appareil; les anomalies de l'examen physique, appareil par appareil.
2. L'échographie abdominale.

La conjonctions de ces informations permet de classer les causes possibles par ordre de probabilité, en fonction du contexte et de l'aspect échographique. Ce classement permet de demander des examens de seconde intention. L'ordre dans lequel ceux-ci sont demandés dépend à son tour de deux facteurs: le degré d'agressivité des examens (inconfort et danger); mais aussi la probabilité qu'ils fournissent l'argument diagnostique clé pour les affections causales qui ont été envisagées.

### 7.22.3. Préciser les caractéristiques de l'hépatomégalie

L'importance de l'hépatomégalie, la consistance de la face antérieure (élastique, ferme, dure ou pierreuse), son caractère homogène ou nodulaire, la consistance du bord inférieur (mousse ou tranchant), sa sensibilité à la palpation ou à l'ébranlement, l'existence d'un souffle au niveau de l'aire hépatique peuvent d'emblée fournir des orientations étiologiques ([figure 1 ci-dessous](#)).

### 7.22.4. Recherche de signes cliniques associés

- a. Signes généraux : fièvre, frissons, asthénie, amaigrissement, dénutrition ou au contraire surcharge pondérale voire obésité.
- b. Ascite : Elle est parfois évidente cliniquement : augmentation du volume de l'abdomen, déplissement de l'ombilic. Lorsqu'elle est moins abondante, la percussion de l'abdomen révélant une matité déclive mobile, permet facilement de la révéler. Elle peut être associée à des oedèmes des membres inférieurs.
- c. Ictère : soit subictère conjonctival ou ictère franc cutanéomuqueux pouvant être associé à un prurit (interrogatoire, recherche de lésions de grattage).
- d. Douleurs de l'hypochondre droit dont les caractéristiques doivent être précisées (coliques hépatiques, douleurs continues, hépatalgies d'effort).
- e. Signes d'insuffisance cardiaque droite : hépatalgie provoquée, turgescence des jugulaires, reflux hépato-jugulaire, épanchements pleuraux.

- f. Signes d'insuffisance hépato-cellulaire : asthénie, dénutrition, angiomes stellaires, érythrose palmaire, hippocratisme digital, ongles blancs, gynécomastie chez l'homme, encéphalopathie hépatique. L'existence d'un ictère dans un tel contexte permet d'attribuer ce dernier à l'insuffisance hépato-cellulaire.
- g. Signes cliniques d'hypertension portale : circulation collatérale sous-cutanée abdominale, splénomégalie. L'existence d'une ascite associée à ces autres signes permet d'attribuer celle-ci à une hypertension portale (généralement associée à des signes d'insuffisance hépato-cellulaire).
- h. Signes de dissémination tumorale : adénopathie de Troisier, touchers pelviens : tumeur rectale ou génitale, nodules au niveau du cul-de-sac de Douglas.

**7.22.5. Réaliser une anamnèse rigoureuse**

- Préciser les antécédents personnels = éthylisme chronique, prise de médicaments hépatotoxiques, prise de contraceptifs oraux, contage possible avec un virus responsable d'hépatite (voyage, pratiques sexuelles à risque, toxicomanie, antécédents de transfusions sanguines avant 1990), diabète, antécédents carcinologiques éventuels, cardiopathie, maladie infectieuse ou systémique.
- Préciser les antécédents familiaux : notion d'hépatopathie chronique.

**7.22.6. Examens biologiques**

Dosage des transaminases (alanine-aminotransférases, ALAT ou SGPT, et aspartate aminotransférase ASAT ou SGOT). Leur élévation traduit une cytolyse hépatique. *Le niveau d'élévation de ces enzymes ainsi que la prédominance de l'ALAT ou de l'ASAT permettent d'apporter des éléments d'orientation étiologiques ([figure 2](#)).*

Dosage de la bilirubinémie totale et conjuguée , des phosphatases alcalines et de la gammaglutamyl transpeptidase (gGT). Ces paramètres s'élèvent en cas de *cholestase*. L'activité sérique de la g-GT peut être élevée de façon isolée dans toutes les maladies hépato-biliaires et au cours de l'alcoolisme chronique. L'augmentation des phosphatases alcalines et de la g-GT sans élévation de la bilirubinémie correspond à une *cholestase anictérique*. Sa découverte associée à une hépatomégalie permet d'envisager différentes orientations étiologiques : cancer secondaire du foie, granulomatose, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive.

Dosage de l'albuminémie et du taux de prothrombine. Ce sont les deux marqueurs les plus utilisés pour apprécier l'existence d'une *insuffisance hépato-cellulaire*. En effet, celle-ci est associée à une diminution la synthèse protéique et entraîne une hypoalbuminémie et une baisse du taux de prothrombine (temps de Quick) exprimé en pourcentage de la normale. La mesure du taux de prothrombine apprécie globalement toutes les protéines synthétisées par le foie : facteurs I (fibrinogène), II, V (pro-accélerine), VII et X. *La détermination du facteur V peut être utile* : en cas de cholestase, le taux de Quick peut être abaissé par défaut d'absorption de la vitamine K (vitamine liposoluble indispensable à la synthèse des facteurs II, VII et X). Dans ce cas, le taux de facteur V reste normal, car sa synthèse est indépendante de la prise de vitamine K. *Un abaissement du facteur V est par contre un indicateur d'insuffisance hépato-cellulaire.*

*Hémogramme*

Il peut permettre de révéler une *leuconeutropénie* associée à une *thrombopénie* qui orientent vers un *hypersplénisme*, ou au contraire une hyperleucocytose à polynucléaires qui, selon le contexte, pourront orienter vers une cause infectieuse à l'origine de cette hépatomégalie (abcès bactériens, abcès amibiens) ou une hépatite alcoolique. L'existence d'une *macrocytose* (augmentation du volume globulaire moyen) peut orienter vers une hépatopathie d'origine alcoolique. Enfin, il peut objectiver une hyperéosinophilie sanguine, pouvant orienter vers une étiologie parasitaire ou médicamenteuse allergique.

*Electrophorèse des protides sanguins, dosage pondéral des immunoglobulines sériques*

Ils peuvent révéler une hypergammaglobulinémie, observée dans la plupart des hépatopathies chroniques. Dans la cirrhose alcoolique l'augmentation porte surtout sur les IgA (avec bloc bêta-gamma à l'électrophorèse). Dans les hépatites, ou les cirrhoses auto-immunes, une hypergammaglobulinémie liée à une augmentation des IgG totales sériques est observée. La cirrhose biliaire primitive s'accompagne d'une augmentation des IgM.

*Dosage de la protéine-C-réactive*

Son dosage peut être utile en cas d'hépatomégalie dans un contexte fébrile, évoquant une maladie infectieuse ou inflammatoire, et servir de référence avant la mise en route d'un traitement spécifique.

**7.22.7. Examens morphologiques**

*L'échographie abdominale* est l'examen de première intention en présence d'une hépatomégalie.

Elle permet de répondre à la question initiale de l'enquête étiologique: l'hépatomégalie est-elle (a) *diffuse*, ou (b) liée à une *atteinte focale, unique ou multiple* du foie.

Elle donne d'autres informations utiles sur (a) *l'échogénicité* du foie ; (b) une éventuelle *dysmorphie hépatique* (contours bosselés, hypertrophie du lobe caudé), évocatrice d'une maladie chronique du foie; (c) une possible *dilatation des voies biliaires extra et/ou intra-hépatiques*; (d) *le calibre et la perméabilité des veines sus-hépatiques , de la veine cave inférieure, et de la veine porte*. Une dilatation de la veine cave inférieure, et des veines sus-hépatiques prmet de suspecter fortement une origine cardiaque. Une perte de la modulation cardiaque du flux dans les veines hépatiques suggère un syndrome de Budd-Chiari.

Cet examen permet également de renseigner sur la présence d'une ascite, d'une splénomégalie, de voies de dérivations veineuses porto-caves, et d'adénopathies intra-abdominales, qui aideront dans la démarche étiologique.

*D'autres explorations* (scanographie ou imagerie par résonnance magnétique nucléaire de l'abdomen, échoendoscopie, endoscopie digestive haute) peuvent être indiquées *en fonction de la cause évoquée* (cf infra).

**7.22.8. L'examen histopathologique du foie**

Il n'est pas systématique. Il peut être indiqué pour confirmer certaines étiologies d'hépatomégalie (cf infra). Il pourra s'agir soit d'une ponction biopsie de foie (hépatomégalie diffuse), soit d'une ponction guidée par l'échographie (lésion focale du foie).

### 7.22.9. Diagnostic étiologique d'une hépatomégalie diffuse

Les données obtenues par l'interrogatoire, l'examen clinique, les examens biologiques et l'échographie permettent habituellement d'évoquer fortement un diagnostic ([tableau 1](#)).

SIGNES CLINIQUES	CAUSE LA PLUS PROBABLE
hépatomégalie + ascite ----->	• Cirrhose décompensée
hépatomégalie + signes d'hypertension portale : • Circulation collatérale abdominale • Splénomégalie Et/ou • Signes cutanés et <u>phanériens</u> d'insuffisance hépato cellulaire	} Cirrhose compensée
hépatomégalie + intoxication alcoolique <u>chronique</u> → ou + syndrome <u>dysmétabolique</u> ----->	• Stéatose • Stéatose, <u>stéatohépatite</u> non alcoolique
hépatomégalie + ictère ----->	• Cirrhose • Hépatite alcoolique • Hépatite aiguë virale • <u>Cholestase canalaire</u> (obstacle inflammatoire, tumoral)
hépatomégalie + <u>fièvre</u> ----->	<b>Infectieuse :</b> • Focale : abcès • Disséminée : abcès, septicémie <b>Inflammatoire :</b> • Hépatite alcoolique • Granulomatose <b>Néoplasique</b>
hépatomégalie + <u>douleurs</u> ----->	<b>Vasculaire :</b> • Insuffisance cardiaque droite • Syndrome de <u>Budd-Chiari</u> <b>Néoplasique</b> <b>Infectieuse :</b> • Abcès <b>Inflammatoire</b> • Hépatite alcoolique

Tableau 1

## Principaux éléments d'orientation étiologique d'une hépatomégalie diffuse en fonction du contexte

Tableau 2

## Principaux facteurs étiologiques de cirrhose et leurs arguments diagnostique

(La plupart des cirrhhoses sont d'origine multifactorielles)

FACTEURS ETIOLOGIQUES	ARGUMENTS DIAGNOSTIQUES
Consommation d'alcool	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Consommation d'alcool à risque</li> <li>● Autres complications liées à l'alcool</li> <li>● Histopathologie (stéatose et stéatohépatite, fibrose péri-cellulaire centrolobulaire)</li> </ul>
Syndrome métabolique (ou d'insulinorésistance ou X)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Surcharge pondérale à prédominance abdominale voire obésité</li> <li>● Syndrome dysmétabolique (Hypertension artérielle, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, antécédents d'atteinte artérielle)</li> <li>● Histopathologie (stéatose et stéatohépatite, fibrose péri-cellulaire centrolobulaire)</li> </ul>
Hépatite virale chronique (B, C, ou X)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tests sérologiques et virologiques</li> </ul>

D)	
Hépatite auto-immune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypergamma-globulinémie polyclonale</li> <li>• Auto-anticorps</li> <li>• Atteinte autoimmune extrahépatique</li> <li>• Affecton autoimmune dans la famille</li> <li>• Histopathologie (hépatite d'interface, infiltration à lymphoplasmocytaire et éosinophile)</li> </ul>
Médicamenteuse ou toxique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronologie des prises médicamenteuses répétées ou prolongées</li> <li>• Aspects histopathologiques spécifiques</li> </ul>
Syndrome de Budd-Chiari	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echo-Doppler hépatique</li> <li>• Scanner ou IRM</li> </ul>
Hémochromatose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents familiaux, signes extra-hépatiques</li> <li>• Hyperferritinémie, coefficient de saturation transferrine &gt; 45%</li> </ul>
Maladie de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de la ceruloplasminémie</li> <li>• Cuprurie augmentée</li> <li>• Anneau de Kayser-Fleischer</li> <li>• Concentration du cuivre hépatique augmentée</li> </ul>
Alpha-1 antitrypsine ZZ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de l'alpha-1 antitrypsine sérique</li> <li>• Phénotypage (ZZ) de l'alpha-1 antitrypsine circulante</li> </ul>
Cholestase chronique <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrhose biliaire primitive (CBP)</li> <li>• Cholangite sclérosante primitive (CSP)</li> <li>• Autres causes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps antimitochondries (CBP)</li> <li>• Cholangite des petits canaux (CBP)</li> <li>• Entérocolite cryptogénétique (CSP)</li> <li>• Aspect cholangiographique (CSP)</li> <li>• Maladie cholestasiente chronique (autres causes)</li> </ul>



Objectifs nationaux rédigés par les membres de la collégiale  
des universitaires en Hépatogastroentérologie - Version 2006