

Table des matières

Introduction	17
Chapitre 1 : Rappels anatomiques et physiologiques	20
Le foie.....	21
La vascularisation hépatique	21
Le système porte.....	22
Drainage du sang veineux par la veine porte.....	22
Drainage du sang veineux du foie jusqu'au cœur.....	24
L'irrigation artérielle hépatique	26
La segmentation hépatique	28
Structures hépatiques	29
Les voies biliaires	31
Les fonctions physiologiques du foie	32
Fonctions nutritionnelles	32
Régulation du métabolisme des glucides	32
Régulation du métabolisme lipidique	32
Synthèse, transport et dégradation du cholestérol	32
Régulation du métabolisme des triglycérides.....	33
Régulation de la production de corps cétoniques	33
Fonction de synthèse, régulation et dégradation protéique	34
Protéines de la coagulation.....	34
Protéines plasmatiques de transport	35
Protéines plasmatiques de l'inflammation.....	35
Protéines impliquées dans le métabolisme du fer.....	35
Fonction épuratrice et de dégradation	36
La production de bile.....	36
Le cycle de l'urée	37
Epuration vasculaire de la bilirubine	38
Notion de premier passage hépatique et détoxification.....	41
Régulation hépatique de l'immunité	41
Régulation hormonale	43
La régénération hépatique	43
Les cellules ovales.....	44
Les SHPC	45
Le Rein	47
La vascularisation du rein.....	47
Fonction de filtration du rein.....	48
Fonction de régulation de la pression artérielle.....	51
Le SRAA	51
Chapitre 2 : La cirrhose	53
Définition.....	54
Etiologies	54
La cirrhose due à la consommation chronique d'alcool	54
La cirrhose due aux infections virales	55
Les autres causes	56
L'hémochromatose	56
La Maladie de Wilson.....	56
Déficits en alpha-antitrypsine.....	56
Cirrhose biliaire	57

Hépatites auto-immunes	57
Epidémiologie.....	57
Modifications anatomiques et histologiques	60
Influence de la cirrhose sur la segmentation de Couinaud.....	60
Modifications morphologiques.....	61
Modifications histologiques	62
Cirrhose compensée versus cirrhose décompensée	65
Diagnostique de la cirrhose	71
Suspicions de cirrhose et recommandations	71
Les tests non invasifs.....	72
Le Fibrotest®.....	72
Le FibroMètre®.....	72
L'Hépascore.....	72
Le Fibroscan®	72
La ponction biopsie hépatique (PBH)	73
Classification de Child-Pugh.....	74
Complications.....	74
Rupture des varices œsophagiennes	74
Les infections.....	75
Insuffisance hépatocellulaire	76
L'encéphalopathie hépatique (EH)	76
Cancer hépatique	77
Syndrome hépatorénal (SHR).....	78
Impact de la cirrhose sur la pharmacologie des médicaments	78
Impact sur la pharmacocinétique.....	78
Impact sur la pharmacodynamie.....	80
Les traitements.....	80
Traitements de la cirrhose compensée.....	81
Traitement de l'alcoolisme chronique	81
Traitement de l'Hépatite B et C.....	82
L'hépatite B	82
L'hépatite C	83
Traitement de l'hémochromatose	84
Traitement de la maladie de Wilson	84
Traitement du déficit en alpha antitrypsine	84
Traitement des hépatopathies auto-immunes (HAI).....	85
Traitements des complications lors de la cirrhose décompensée	85
Traitement de l'hypertension portale.....	85
Traitement des infections.....	87
Prise en charge des troubles de la conscience	87
Conduite à tenir devant une dyspnée.....	89
Traitement du carcinome hépatocellulaire	90
Chapitre 3 : Le Syndrome Hépatorénal (SHR).....	91
Définition.....	92
Mécanisme physio-pathologique du SHR	92
L'hypothèse du sous-remplissage artériel.....	92
Hypothèse du trop plein.....	93
Hypothèse de la vasodilatation périphérique.....	94
Facteurs déclenchants du SHR	96
Critères et stratégies diagnostiques du SHR.....	96

Classification des SHR	98
SHR de type 1.....	98
SHR de type 2.....	99
Epidémiologie.....	100
Traitements	102
Traitement préventif du syndrome hépatorénal	102
Infection du liquide d'ascite.....	102
Hémorragie digestive.....	103
La paracentèse d'ascite	104
Hépatite alcoolique aiguë (HAA).....	105
Les modalités thérapeutiques inefficaces	106
Traitement de fond du SHR.....	107
Les traitements vasoactifs.....	107
Les vasoconstricteurs agissant sur les récepteurs adrénériques.	107
La Midodrine	108
La noradrénaline	109
Les vasoconstricteurs agissant sur les récepteurs à la vasopressine.....	111
L'Orniproprine	111
La Terlipriline	112
Les vaptans (122)	114
Le shunt intrahépatique transjugulaire (TIPS)	115
Transplantation hépatique.....	116
Evaluation du SHR	117
Conclusion et perspectives pour le pharmacien	119
Chapitre 4 : Cas cliniques.....	122
Cas d'un SHR de type 1 traité par vasopressine (165)	123
Cas d'un patient atteint d'un SHR et éligible pour une transplantation foie-rein (166).....	125
Références	126

Tables des figures

Figure 1 : Vue antérieure des lobes hépatiques (6).....	21
Figure 2 : Vue antérieure de l'organisation du système porte avant irrigation du foie (8).....	23
Figure 3 : Embranchements de la veine porte et vascularisation hépatique (9)	24
Figure 4 : Vue antérieure du système portal et des veines œsophagiennes (11).....	25
Figure 5 : L'artère cœliaque et ses embranchements (13).	27
Figure 6 : Variantes anatomiques de la vascularisation hépatique (12).....	28
Figure 7 : Vue antérieure de la segmentation hépatique de Couinaud (14).....	28
Figure 8 : Anatomie lobulaire (17)	30
Figure 9 : Voie biliaire extra-hépatique (19)	31
Figure 10 : Cycle détaillé de l'urée (26).....	38
Figure 11 : La dégradation de l'hémoglobine (27).....	40
Figure 12 : Les différentes cellules immunitaires au sein des sinusoides hépatiques (29).	42
Figure 13 : La différenciation des cellules souches hépatiques (16)	45
Figure 14 : Artériographie des artères rénales (48).	48
Figure 15 : histologie d'un capillaire situé dans le glomérule (49).	49
Figure 16 : Capsule de Bowman (50).....	50
Figure 17 : Filtration, réabsorption et sécrétion des éléments sérique (49).....	50
Figure 18 : Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone et son effet sur les différents organes cibles lors de son activation (52).	52
Figure 19 : Causes des cirrhoses vues dans 42 centres hospitaliers sur un échantillon de 944 patients cirrhotiques entre le 4 et le 8 juin 2012 (62).	58
Figure 20 : Causes de cirrhose par région du monde entre 1990 et 2010 (63).....	59
Figure 21 : Mortalité due à la cirrhose chez les Hommes en 2010 (63).....	60
Figure 22 : aspect d'un foie sain (65).....	61
Figure 23 : aspect d'un foie cirrhotique (65).....	62
Figure 24 : Foie normal (faible grossissement) : la veine portale est bien visible et l'architecture est ordonné malgré la difficulté à caractériser les lobules (65).....	62
Figure 25 : Moyen grossissement de l'architecture hépatique d'un foie normal (65).....	63
Figure 26 : Faible grossissement d'un foie cirrhotique (66).	64
Figure 27 : Fort grossissement d'un foie cirrhotique (66).....	64
Figure 28 : varices œsophagiennes lors d'une fibroscopie (68).	66
Figure 29 : Patient cirrhotique avec présence d'une ascite important au niveau abdominal (69).....	67
Figure 30: Mécanismes de l'hypoxémie chez le cirrhotique (72).	68
Figure 31 : Comparaison entre un homme normal et un homme icterique (77).	69
Figure 32 : Echelle de dureté de certains organes du corps humain (82).	73

Figure 33 : Image d'endoscopie - rupture de varice œsophagienne avec saignement en jet (85)	75
Figure 34 : Séquences T2 (a), Diffusion Weighted Imagery ou DWI (b) et FLuid Attenuation Inversion Recovery ou FLAIR (c) montrant un œdème cérébral diffus au niveau des voies cortico-spinales, bilatérales chez un même patient atteint d'une EH (88).....	77
Figure 35 : Coupe axiale en pondération T1 Spin Echo, au niveau des noyaux gris centraux (88).....	77
Figure 36 : Stent intra-hépatique reliant la veine porte (flèche bleue) et la veine hépatique (flèche verte) chez un patient cirrhotique (105).	86
Figure 37 : Illustration schématique d'un TIPS et d'un shunt angiographique (106).	86
Figure 38 : proposition de schéma décisionnel de la prise en charge d'une encéphalopathie hépatique (109) ..	89
Figure 39 : Hypothèse du sous remplissage de la dysfonction rénale durant la cirrhose (67)	93
Figure 40 : Hypothèse du trop-plein de la dysfonction rénale durant la cirrhose (67).....	94
Figure 41 : Hypothèse de la vasodilatation périphérique (67)	95
Figure 42 : Probabilité cumulative de développer un SHR chez un patient cirrhotique décompensée (116). ...	100
Figure 43 : Probabilité cumulative de développer un SHR en fonction de 12 paramètres (116).	101
Figure 44 : Probabilité de survie suite à l'apparition d'un SHR de type 1 (121).....	99
Figure 45 : La paracentèse d'ascite sous ombilical schématisé (126).....	104
Figure 46 : Proposition d'un algorithme de traitement de l'hépatite alcoolique (129).	106

Table des Tableaux

Tableau 1 : Différence de composition de la bile hépatique et de la bile vésiculaire (24).	36
Tableau 2 : Dysfonctions immunitaires durant la cirrhose	71
Tableau 3 : Score déterminant la sévérité d'une cirrhose par le calcul du score de Child Pugh (84).	74
Tableau 4 : Les principales bactéries responsables d'infections lors d'une cirrhose, et les facteurs de risques associés (80).	76
Tableau 5 : Classification des médicaments sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques de leur métabolisme hépatique (70).	79
Tableau 6 : Les agents antiviraux actifs contre l'infection au virus de l'hépatite B (97).	83
Tableau 8 : Caractéristiques et différences des SHR de type 1 et de type 2 (118)	100
Tableau 9 : Résumé des différents effets alpha et béta adrénnergiques.	108
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des traitements du SHR (149).	114

INTRODUCTION

La cirrhose du foie est une pathologie hépatique qui se définit principalement de manière histologique. En effet, l'inflammation et la destruction des cellules du foie et leur régénération anarchique entraîne l'apparition d'un tissu cicatriciel, ou fibrose, qui vient désagencer l'architecture hépatique (1). Cette désorganisation étant irréversible, le foie est alors de moins en moins capable d'assurer ses nombreuses fonctions physiologiques ce qui à terme à des répercussions importantes sur l'ensemble de la biochimie et de la physiologie humaine et peut s'avérer mortel.

Selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), il y a en France environ 70 000 cas de cirrhose en France (1). 30 % de ces cas sont à un stade sévère entraînant à terme environ 10 000 à 15 000 décès par an ce qui est en phase avec les chiffres publiés par les autres pays développés comme aux Etats Unis par exemple (1) (2). Il est important de préciser qu'il est possible que cette prévalence ne soit pas exacte car la cirrhose évolue de manière silencieuse lorsqu'elle est compensée, ce qui fausse les données épidémiologiques de cette pathologie. Cependant, selon une estimation mondiale, au moins 1% de la population mondiale serait atteinte d'une cirrhose (3).

Les étiologies de la cirrhose sont variées et bien connues. En occident, ces causes sont tout d'abord environnementales : l'alcoolisme chronique est la cause principale causant une cirrhose (1). Dans les pays en voie de développement, c'est avant tout une cause infectieuse par la forte propagation des virus de l'hépatite B et C qui sont principalement responsables de l'apparition des cirrhoses (3). Il existe aussi des causes biochimiques qui sont beaucoup plus rares et peuvent se manifester de plusieurs manières : maladie de Wilson, déficit en alpha-trypsine, etc.

La gravité de la cirrhose ainsi que les symptômes associés viennent de l'étendue et de l'évolution de la fibrose cicatricielle. Celle-ci sera alors à l'origine de plusieurs défaillances physiologiques qui auront des répercussions importantes sur le reste de l'organisme.

C'est tout d'abord le cas pour l'hypertension portale qui non seulement réduit le débit sanguin hépatique mais provoque une dilatation des veines de la circulation collatérale et une fuite extracellulaire de liquide (l'ascite) lorsque la cirrhose est dans un stade décompensé.

La seconde principale défaillance hépatique due à la cirrhose est le carcinome hépatocellulaire. L'inflammation chronique des cellules hépatiques provoque d'une part la mort des cellules, mais peut, lorsque la cellule ne meurt pas, entraîner un dysfonctionnement cellulaire. Cette cellule ne fonctionnant plus normalement peut mitoser en plusieurs cellules à son image, ce qui signe la naissance d'une tumeur.

Le troisième grand syndrome de la cirrhose qui apparaît à un stade avancé de l'état cirrhotique est le syndrome hépatorénal (SHR). Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1932 sur 6 patients insuffisants rénaux ayant une atteinte tubulo-interstitielle aigüe suite à une chirurgie des voies biliaires (4). Depuis, le SHR est considéré comme une insuffisance rénale se retrouvant lors d'une affection hépatique comme d'une part la cirrhose mais également durant les hépatites aiguës ou fulminantes ou encore suite à une tumeur hépatique.

Le SHR représente donc l'impact qu'a le désagencement hépatique sur la fonction rénale. A l'origine, lorsque l'insuffisance hépatique s'installe, des modifications vasculaires, biochimiques, hormonales et hémodynamiques se mettent en place pour compenser l'insuffisance hépatique. Cependant, lorsque ces modifications ne suffisent plus à compenser l'état cirrhotique, et que celui-ci devient alors décompensé, les modifications notamment vasculaires, comme la vasoconstriction de l'artère rénale, ou hormonales avec la sécrétion d'hormones vasoconstrictrices deviennent prépondérantes et dégradent peu à peu la fonction rénale. C'est donc de part ces événements qu'il est possible de retrouver le SHR sous le nom d'insuffisance rénale fonctionnelle, d'insuffisance rénale hémodynamique, de néphropathie hépatique ou encore d'insuffisance rénale de la cirrhose.

De nos jours, le terme de SHR se réfère à toute insuffisance rénale inexplicable en situation d'hépatopathie et en l'absence de toute autre preuve d'autres causes d'insuffisance rénale (5).

Selon les époques, plusieurs théories ont voulu expliquer la physiopathologie du syndrome hépatorénal montrant à quel point ce syndrome implique de nombreux systèmes physiologiques et ne se résume pas à une simple insuffisance rénale.

Le but de cette thèse sera donc de non seulement expliquer les différents mécanismes physiopathologiques du syndrome hépatorénal permettant de le différencier d'autres néphropathies mais également d'exposer les traitements et les améliorations quant à sa prise en charge clinique. Des

cas cliniques issus de la littérature seront présentés afin de mettre en application les différentes notions abordées au cours de cette thèse, notamment sur le diagnostic et les traitements du SHR.

Ce travail sera séparé en quatre grandes parties : la première sera un rappel anatomique et physiologie du foie et du rein ; la seconde expliquera en détail la physiopathologie et les conséquences de la cirrhose, principale cause du SHR ; la troisième exposera le SHR lui-même, et enfin la dernière partie représentera les cas cliniques précédemment mentionnés.

Chapitre 1 : Rappels anatomiques et physiologiques

LE FOIE

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain et est essentiel à son fonctionnement. Asymétrique, il est situé au niveau sous phrénique et il se loge dans plusieurs quadrants abdominaux : l'hypochondre droit, l'épigastre et enfin l'hypochondre gauche. Le foie est constitué de quatre lobes, le lobe droit qui se retrouve surtout au niveau de l'hypochondre droit et qui est le plus volumineux, le lobe carré et le lobe caudé que l'on ne peut voir qu'au niveau postérieure et le lobe gauche qui est séparé du lobe droit par le ligament falciforme comme le montre la Figure 1. Au niveau sous hépatique, on retrouve la vésicule biliaire qui est accolée au foie.

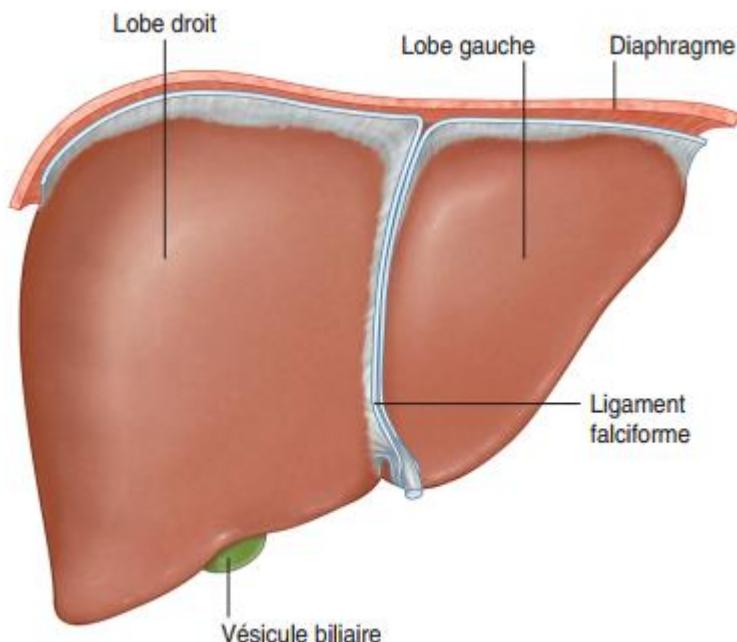


Figure 1 : Vue antérieure des lobes hépatiques (6).

La vascularisation hépatique

Le foie est connu pour être très irrigué. Cela vient principalement de deux entités vasculaires : d'une part la veine porte qui drainant le sang veineux des intestins, supplémente le foie de matières nutritives avant de rejoindre la veine cave par l'intermédiaire des veines sus-hépatiques ; et d'autre part l'artère hépatique qui vient du tronc coeliaque (lui-même étant une branche aortique) et qui apporte au foie un sang riche en oxygène.

Le système porte

Le tronc porte amène au foie le sang provenant de la quasi-totalité du tube digestif ainsi que celui de la rate et du pancréas (7). Comme chaque partie du corps humain, le système porte est soumis à des variantes anatomiques, ce qui fait que le drainage du sang par le système porte peut-être différent d'une personne à une autre. Toutefois, la forme modale, c'est-à-dire la variante anatomique la plus retrouvée chez l'humain, correspond à la fusion de la veine mésentérique supérieure et du confluent splénomésaraïque, lui-même formé de l'union de la veine splénique et de la veine mésentérique inférieure (voir Figure 2) (7).

Il est possible de séparer le système porte en deux. En effet, on peut distinguer d'une part le système porte avant la vascularisation du foie, et d'autre part le système porte après le passage du sang au niveau hépatique. La différence ne vient pas seulement de la composition du sang veineux qui est bien évidemment différente avant et après le passage dans le foie, mais elle vient également des zones anatomiques que draine le système porte qui sont bien distinctes avant et après que le sang ait irrigué le foie.

Drainage du sang veineux par la veine porte

Comme peut le montrer la Figure 2, la veine porte est une veine de calibre important venant de la combinaison entre la veine splénique, la veine mésentérique inférieure et la veine mésentérique supérieure. Plus haut, se jette trois autres veines : la veine pancréatico-duodénale super-postérieure, la veine gastrique droite et la veine gastrique gauche. La veine porte draine donc le sang veineux venant des intestins, ce qui fait que ce sang est riche en nutriments et/ou en toxiques provenant du passage des aliments et des xénobiotiques à travers les entérocytes lors de leur ingestion.

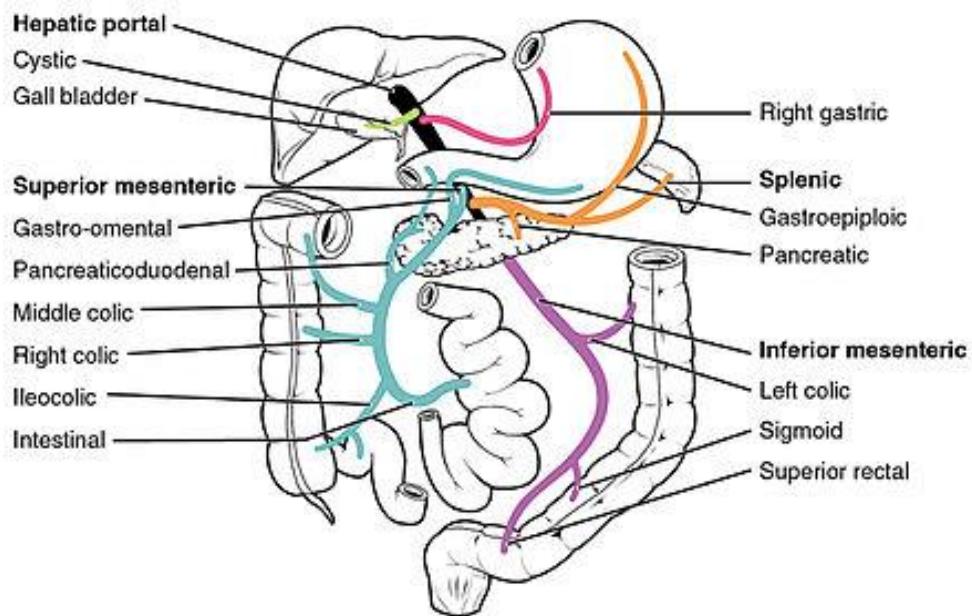


Figure 2 : Vue antérieure de l'organisation du système porte avant irrigation du foie (8)

Dans le foie, la veine porte se divise en deux branches : la branche portale droite et la branche portale gauche qui elles-mêmes se subdivisent en sous branches afin de drainer le foie. Ces bifurcations se font le plus souvent (dans 48% des cas) au niveau extra-hépatique mais on peut avoir des bifurcations intra-hépatiques ou juste à l'entrée du foie chez certaines personnes (7). Ces variantes anatomiques sont à prendre en compte chez les personnes éligible à la chimioembolisation dans le cadre du carcinome hépatocellulaire pouvant survenir dans le cadre d'une cirrhose et être également responsable de l'aggravation d'un syndrome hépatorénal.

Le foie étant organisé en différents lobules, chaque lobule est drainé par des ramifications des branches de la veine porte qui se jettent ensuite au niveau de la veine centrolobulaire. La veine centrolobulaire reçoit également du sang veineux par les capillaires sinusoides qui à la base reçoivent du sang oxygéné grâce à l'artère hépatique.

Lors de la cirrhose, en plus d'une organisation anarchique des hépatocytes, on a une désorganisation artérielle et veineuse ce qui fait qu'un certain nombre des ramifications des branches de la veine porte se retrouvent sclérosés entrainant un manque de drainage du sang veineux venant de la veine porte. Cette dernière, accueillant le même débit sanguin mais ne pouvant pas faire remonter correctement le sang veineux à travers le foie, subira une pression plus importante contre ses parois. On parle alors d'hypertension portale.

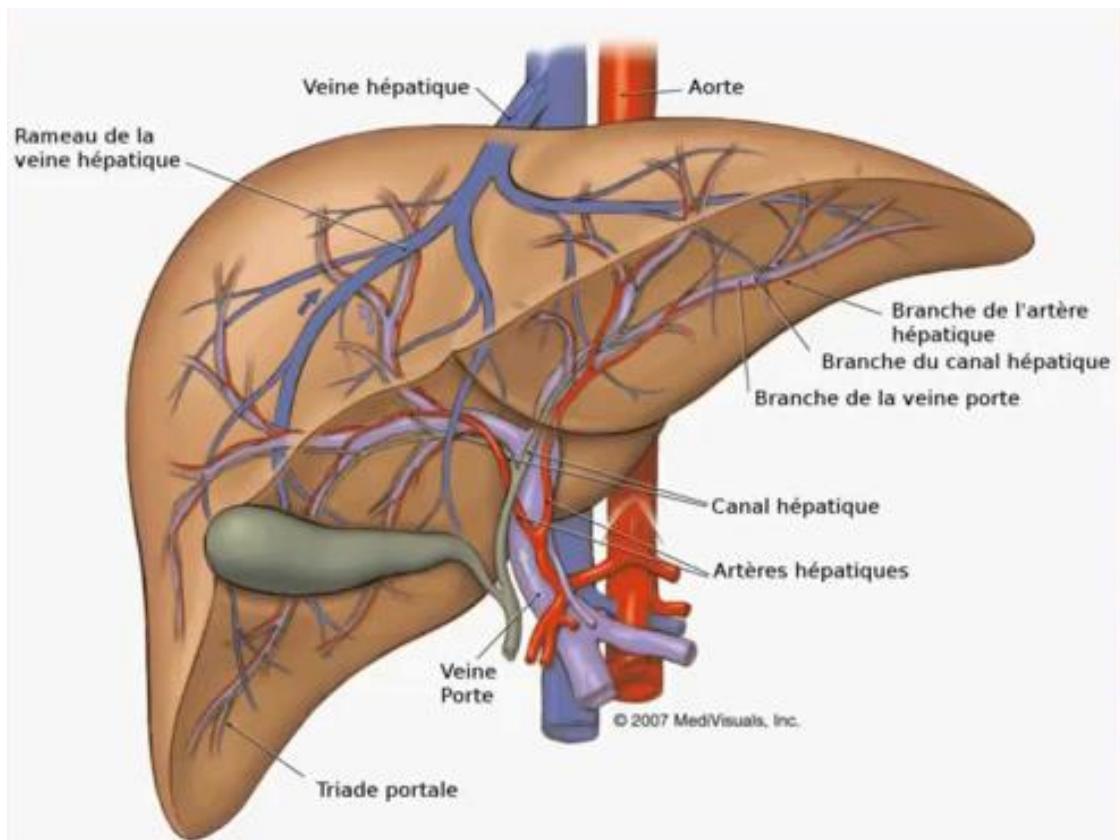


Figure 3 : Embranchements de la veine porte et vascularisation hépatique (9)

Drainage du sang veineux du foie jusqu'au cœur.

Après être passé dans les différents lobules, le sang veineux, s'étant chargé de métabolites relargués par les hépatocytes, se jette dans les veines centrolobulaires qui, en se rejoignant, forment les veines sus hépatiques. La forme modale (70%) consiste en la présence de 3 veines sous hépatiques (représentées dans la Figure 3) s'abouchant dans la veine cave inférieure (VCI) sous diaphragmatique devenant alors la VCI sus-hépatique (7). Cependant, dans 6 à 10% des cas, il existe une ou plusieurs veines hépatiques droites dites accessoires s'abouchant directement dans la VCI et qui drainent les secteurs postérieurs droits hépatiques (7).

Il est également intéressant de remarquer sur la Figure 4 la présence de la veine azygos qui est issue de la réunion des veines œsophagiennes, bronchiques, intercostales et péricardiques, et qui constitue une anastomose entre les veines cave inférieure et supérieure (10). Cela fait que lorsqu'il y aura un blocage au niveau de la veine cave inférieure, le retour du sang veineux se fera par l'intermédiaire de la veine azygos (10).

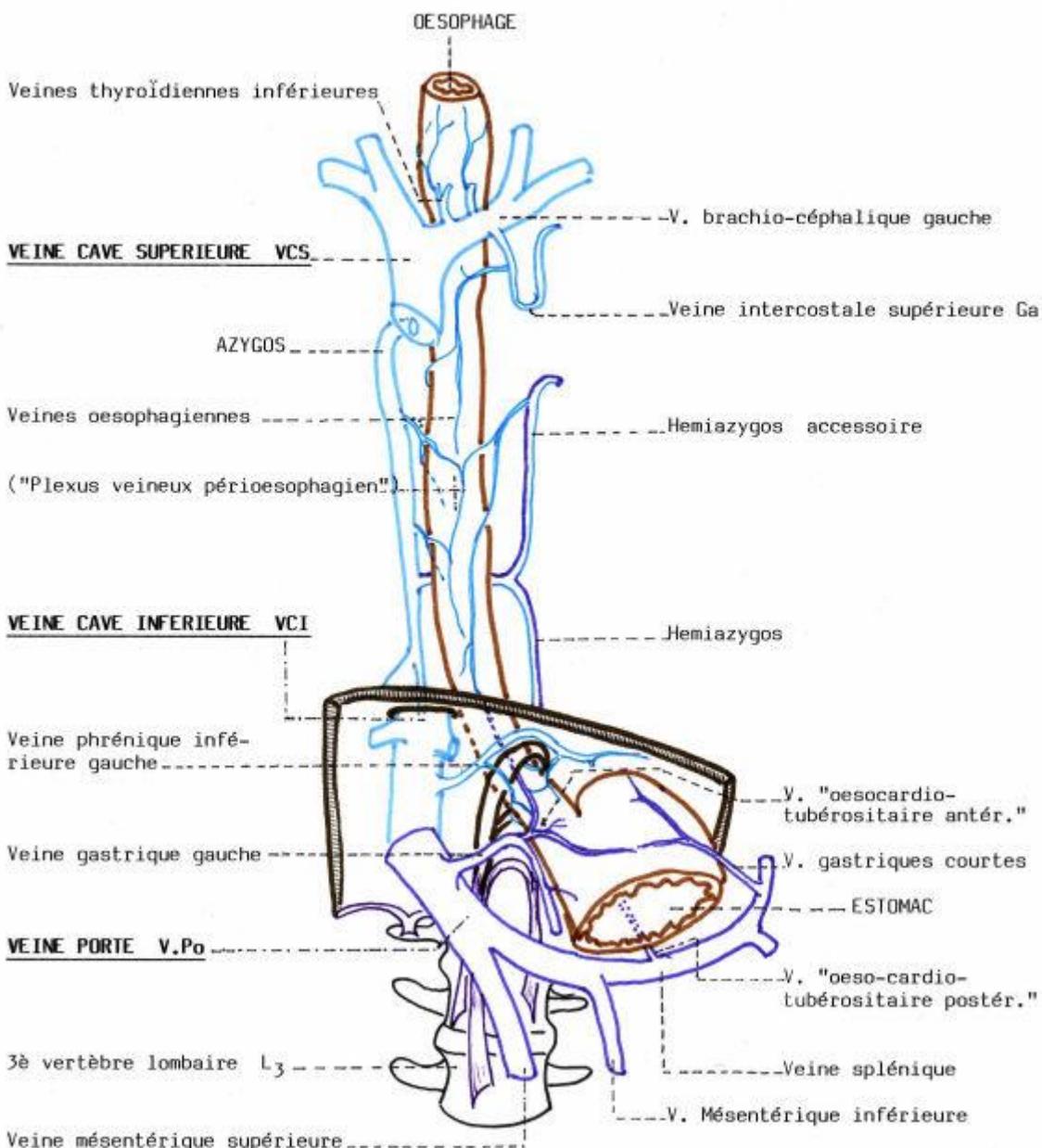


Figure 4 : Vue antérieure du système portal et des veines œsophagiennes (11).

Il est enfin primordial de noter qu'il existe, comme on peut le voir en pointillé sur cette Figure, une circulation collatérale entre la veine porte et la veine cave. Celle-ci est médiale et provient de la veine œsocardio-tubérositaire antérieure qui elle-même naît de la veine gastrique gauche. Cette circulation collatérale remonte en haut au niveau des veines œsophagiennes et du plexus veineux péricœsophagien qui se jette dans le système azygos ce qui permet le retour du sang vers la veine cave supérieure et enfin au cœur.

Ainsi, le plexus veineux de l'extrémité inférieure de l'œsophage constitue une anastomose portocave physiologique. Ceci aura toute son importance par la suite lorsque l'on verra le rôle que joue cette circulation collatérale dans l'apparition de varices œsophagiennes durant la cirrhose.

L'irrigation artérielle hépatique

L'artère hépatique, ou artère hépatique commune, est une grosse artère provenant du tronc cœliaque qui se sépare en 3 embranchements : l'artère gastroduodénale qui irrigue l'estomac, le duodénum et le pancréas, l'artère splénique qui irrigue la rate et l'artère hépatique propre (AHP) qui se sépare elle-même en 2 sous-embranchements qui sont la branche gauche irriguant le foie gauche et la branche droite irriguant le foie droit.

D'autres artères hépatiques peuvent être présentes : l'artère hépatique gauche (AHG) qui naît de l'artère gastrique gauche et l'artère hépatique droite (AHD) qui vient de l'artère mésentérique supérieure.

Selon les personnes, le nombre d'artères hépatiques peut être différent. Les variations anatomiques observées sont d'ailleurs plus courantes et nombreuses que celles observées dans le système veineux porte. Dans 55 à 65% des cas, la forme modale n'est composée que de l'AHP qui assure à elle seule l'irrigation du foie (12). Toutefois, il n'est pas rare de trouver des personnes possédant deux ou même les trois artères hépatiques précédemment citées. Ainsi, on retrouve la présence de l'AHG chez 8% des personnes et l'AHD dans 11% des cas (12).

Il existe encore de nombreuses autres variantes comme par exemple l'AHP qui naît entièrement de l'artère mésentérique supérieure et non pas du tronc cœliaque comme c'est le cas pour la majorité des personnes. En tout, c'est une dizaine de variantes qui existe concernant la vascularisation du foie par les artères hépatiques et qui ont été classés par Michels en 1955 (7).

Ces artères hépatiques permettent non seulement l'apport de dioxygène aux hépatocytes mais également un apport secondaire de xénobiotiques ayant déjà été traités par le foie lors de leur ingestion et leur passage dans la veine porte. D'ailleurs, on peut imaginer que la pharmacocinétique de ces xénobiotiques et notamment le débit, la distribution, la captation par les hépatocytes ou encore

la clairance des xénobiotiques peuvent s'avérer différentes selon les variantes anatomiques artérielles et veineuses.

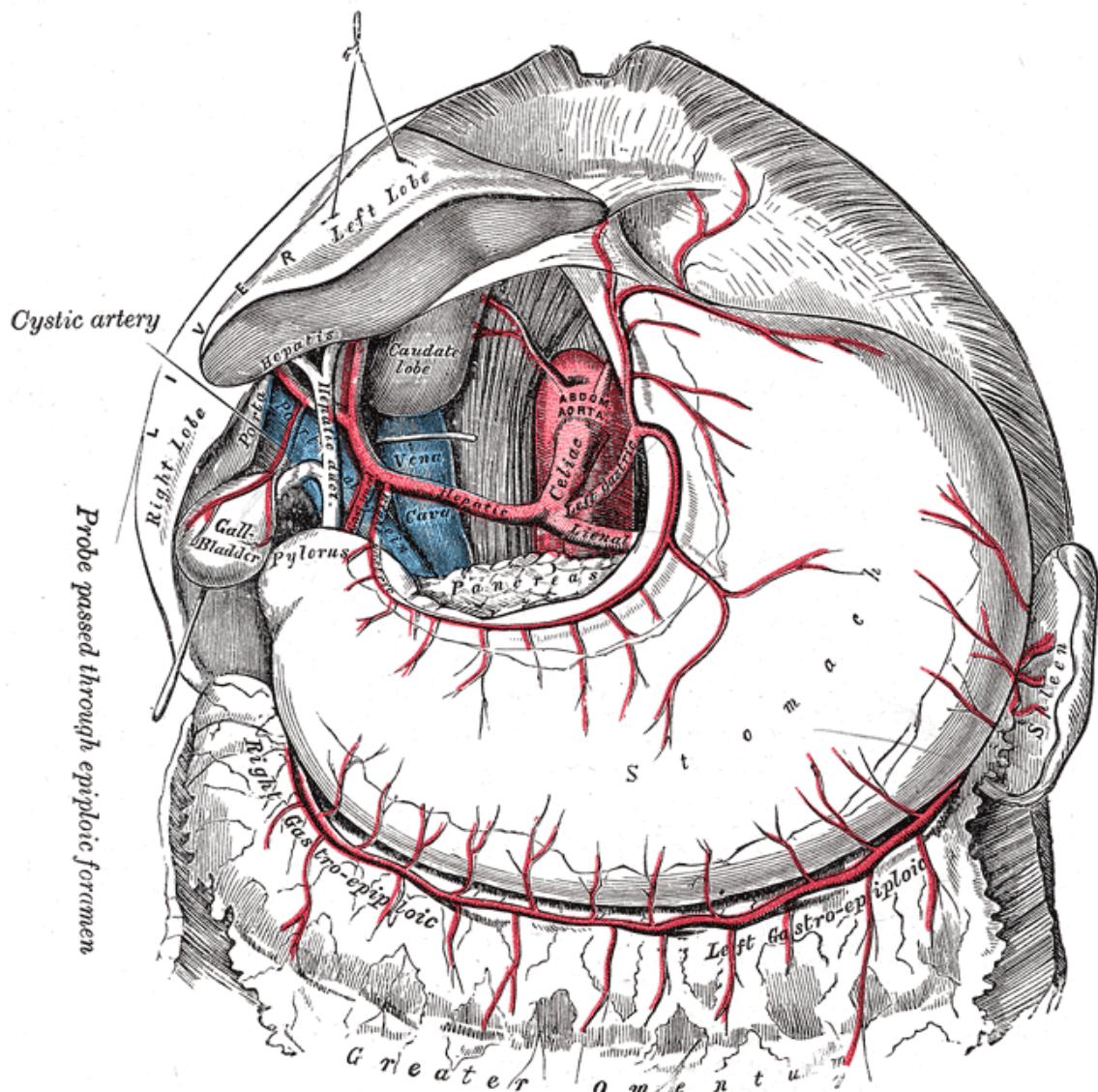


Figure 5 : L'artère cœliaque et ses embranchements (13).

On peut voir l'artère hépatique, et l'artère gastroduodenale et splénique partir du tronc cœliaque respectivement à gauche et à droite.

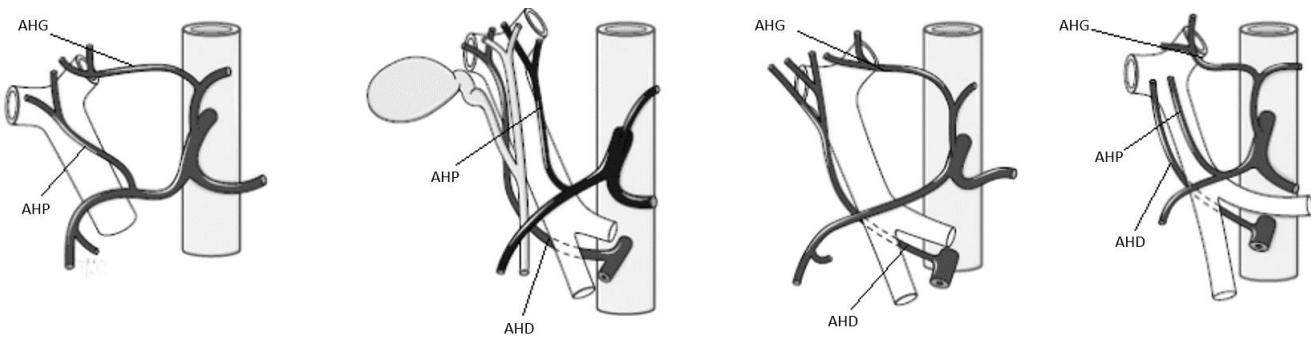


Figure 6 : Variantes anatomiques de la vascularisation hépatique (12).

La segmentation hépatique

L'étude de ses entités vasculaires est essentielle lorsque l'on veut comprendre l'anatomie fonctionnelle du foie, car la vascularisation du foie permet de distinguer des secteurs qui eux-mêmes sont divisés en segments : c'est la segmentation de Couinaud. Cette segmentation permet la division du foie en 8 segments qui sont répartis, selon leur localisation, au niveau du foie droit ou du foie gauche et qui sont séparés par les embranchements des veines porte et hépatiques.

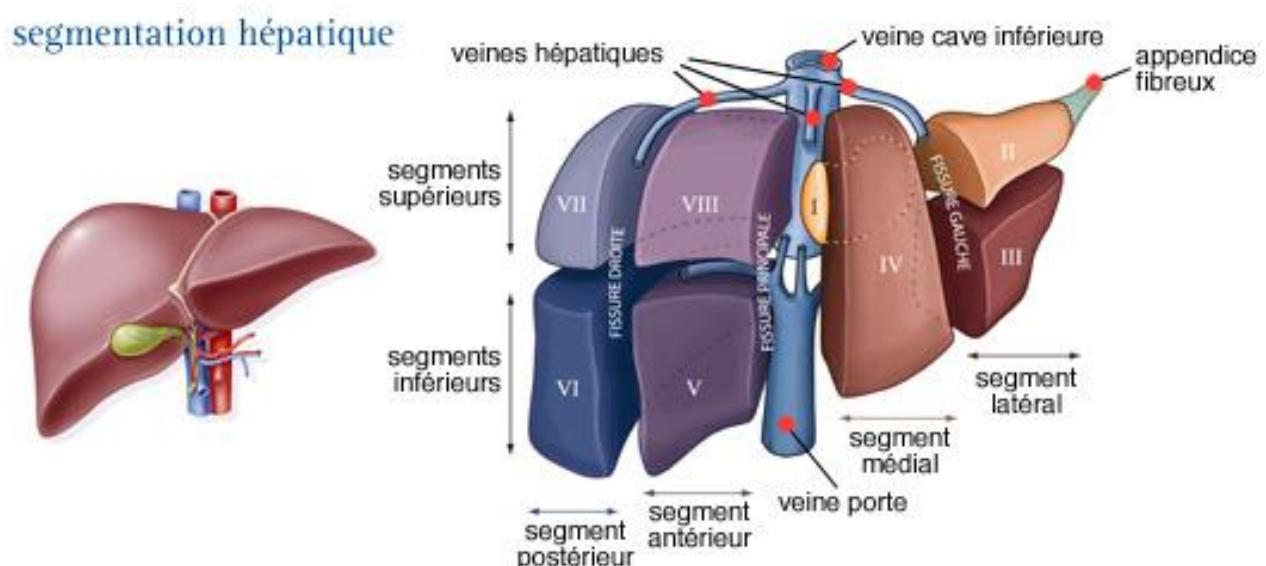


Figure 7 : Vue antérieure de la segmentation hépatique de Couinaud (14).

Le foie droit contient les segments V, VI, VII, VIII qui sont vascularisés par la branche droite de l'artère hépatique propre et le foie gauche les segments II, III et IV qui eux sont vascularisés par la branche droite de l'artère hépatique propre (12). Le segment I, lui, se trouve au niveau postérieur et est partagé entre les deux foies.

De par leur localisation, la segmentation de Couinaud se révèle surtout fondamentale en chirurgie bariatrique :

l’ablation d’une ou de plusieurs parties du foie suivent souvent les limites anatomiques des différents segments (15). Mais dans notre cas, l’intérêt de la segmentation hépatique vient du fait que les segments peuvent répondre différemment à une pathologie hépatique, et c’est ce que l’on verra plus en détail lorsque l’on étudiera la cirrhose et les dysmorphies hépatiques qu’elle peut entraîner.

Structures hépatiques

Le foie est constitué principalement d’hépatocytes mais contient également d’autres cellules :

- Des cellules de l’immunité comme des lymphocytes et les cellules de Kuppfer qui ne sont d’autres que des macrophages,
- Des cellules de stockage, notamment les cellules d’Ito, qui sont des cellules stellaires permettant le stockage de la vitamine A,
- Des cholangiocytes qui sont les cellules épithéliales des conduits biliaires,
- Des cellules endothéliales tapissant les nombreuses voies vasculaires du foie que nous avons vu précédemment.

Une attention toute particulière peut être portée aux cellules d’Ito car en plus de leur rôle de stockage, elles sont reconnues comme importantes lors des lésions hépatiques (16). Les réactions inflammatoires activent et différencient les cellules étoilées en myofibroblastes qui migrent au niveau des lésions et provoquent des changements autant qualitatifs que quantitatifs afin de réparer et restaurer la matrice extracellulaire (16). C’est l’accumulation excessive de matrice par ces cellules lors d’une inflammation chronique qui est à l’origine de la fibrose hépatique.

Les cellules hépatiques ont la particularité de se regrouper en lobules. Ceux-ci ne sont pas une simple réunion d’hépatocytes, mais c’est tout un réseau où l’on retrouve un pédicule hépatique (qui vient de la présence de la veine porte avec un canal bilaire et l’artère hépatique), des canalicules acheminant la bile vers le pédicule, des capillaires sinusoides permettant les échanges entre les hépatocytes et le sang et une veine centrolobulaire se trouvant, comme son nom l’indique, au centre du lobule et qui permet l’acheminement du sang vers les veines hépatiques.

anatomie microscopique du foie

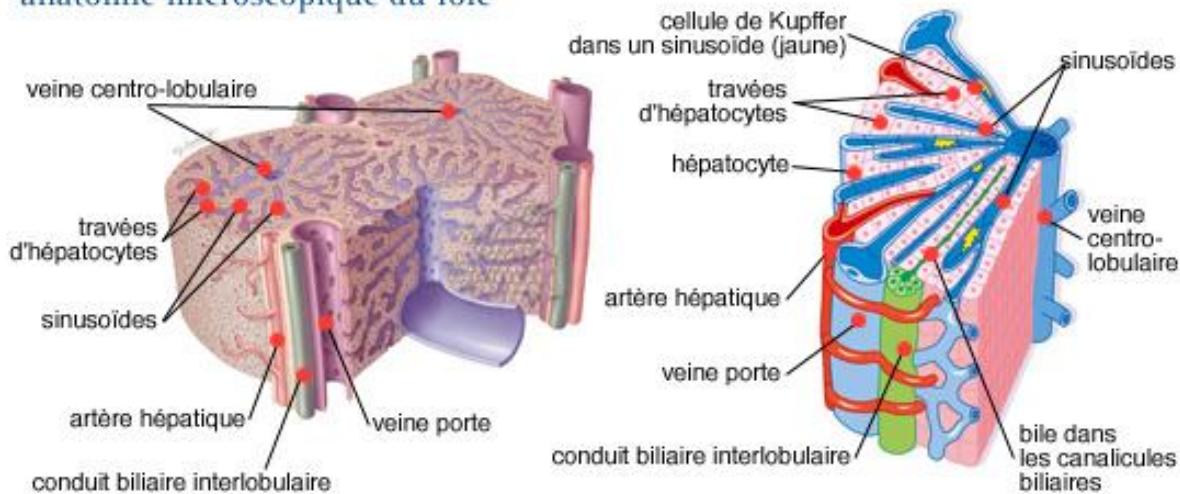


Figure 8 : Anatomie lobulaire (17)

Il est important de souligner le fait que le lobule n'est pas non plus juste un ensemble d'hépatocytes reliés entre eux par des canalicules biliaires ou des capillaires, c'est un ensemble de cellules qui interagissent entre elles afin de donner au foie la capacité de fonctionner. En effet, on remarque la présence des cellules précédemment citées comme les cellules de Küppfer qui permettent la phagocytose de micro-organismes étrangers se trouvant au niveau des capillaires sinusoides, les cellules endothéliales se trouvant au niveau des vaisseaux et les cholangiocytes tapissant les canalicules intra-lobulaires.

Les voies biliaires

Lors de la digestion lipidique, les hépatocytes rejettent un liquide jaune-verdâtre appelé la bile. Celle-ci est collectée dans les canalicules biliaires qui, anatomiquement, sont séparés des capillaires sinusoïdes d'au moins la moitié de la largeur d'un hépatocyte. Ces canalicules se rejoignent en un canal intermédiaire appelé le passage de Herring qui aboutit au conduit bilaire interlobulaire.

La réunion de ces différents conduits interlobulaires permet la formation de deux troncs biliaires au niveau du lobe droit (canal hépatique droit) et du lobe gauche (canal hépatique gauche) du foie qui, en se réunissant, constitue le canal hépatique commun situé au niveau du hile (18).

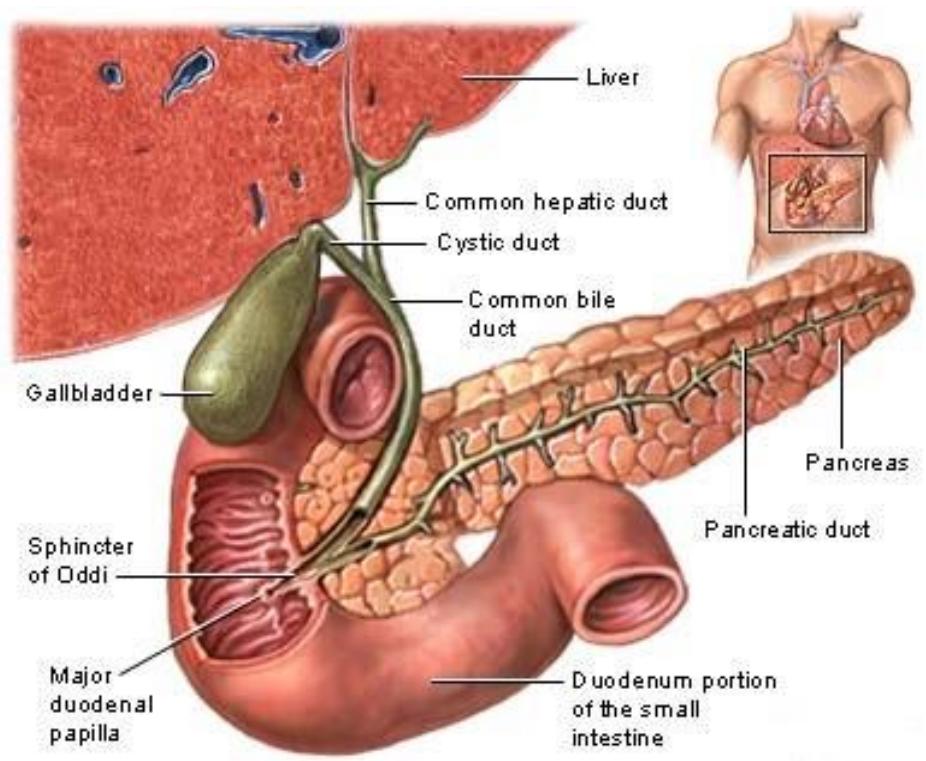


Figure 9 : Voie bilaire extra-hépatique (19)

Une fois arrivée au niveau de ce conduit hépatique commun, la bile continue à descendre le long du canal cholédoque qui provient de la réunion du canal hépatique commun avec le canal cystique. Celui-ci draine la bile qui a été stockée au niveau de la vésicule biliaire à travers des replis qui se dilatent ou se contractent en fonction de la pression que la bile exerce sur la vésicule biliaire.

Enfin, comme le montre la Figure 9, la bile descend le canal cholédoque pour rejoindre le canal pancréatique et enfin le duodénum par l'intermédiaire du sphincter d'Oddi. La bile est alors éliminée dans les selles, mais une certaine quantité de cette bile peut être réabsorbée par passage à travers les entérocytes et dans la veine porte ce qui entretient le cycle entéro-hépatique.

Les fonctions physiologiques du foie

Fonctions nutritionnelles

Régulation du métabolisme des glucides

Lors de l'ingestion de sucres, ceux-ci sont digérés d'une part par les enzymes salivaires mais également par les enzymes gastro-duodénales afin d'être découpés en monosaccharide comme le glucose, le fructose et le galactose. Ceux-ci passant à travers les entérocytes par des transporteurs spécifiques passent au niveau de la veine porte et suivent le réseau veineux pour atterrir au niveau des capillaires sinusoïdes et être absorbés par les hépatocytes.

En post-prandiale, ces monosaccharides peuvent emprunter deux voies métaboliques différentes : la première est la glycogénogénèse qui permet de stocker le glucose sous forme de glycogène rapidement mobilisable en cas de besoins énergétiques. Lorsque cette première voie métabolique est saturée, la seconde voie empruntée par le glucose est la voie de la glycolyse qui permet de générer notamment un pool de protons et d'électrons qui in fine permettra la formation d'énergie sous forme d'ATP.

A jeun, alors que le compartiment systémique se trouve en hypoglycémie, les hépatocytes sont capables de former de nouvelles molécules de glucose par la voie de la néoglucogénèse. Les nouvelles molécules formées peuvent alors sortir des hépatocytes, rejoindre les microcirculations veineuses hépatiques et enfin le compartiment systémique.

Régulation du métabolisme lipidique

Le métabolisme des lipides est plus compliqué et long que celui des glucides de par l'hétérogénéité des lipides et du métabolisme de ceux-ci dans notre corps.

Synthèse, transport et dégradation du cholestérol

Le cholestérol est un lipide qui est synthétisé par les hépatocytes par une voie métabolique appelée la voie HMG-CoA réductase. Celle-ci débute d'une molécule (l'acétyl-CoA) que l'on retrouve dans la glycolyse montrant le fait qu'il est possible de synthétiser un composé lipidique à partir de sucres. Le rôle du cholestérol est essentiel au fonctionnement de l'organisme : fluidifiant membranaire des cellules de l'organisme, il est, entre autres, le précurseur de vitamines, des hormones sexuelles

(progesterone, œstrogène et testostérone), des hormones stéroïdiennes (cortisol, aldostérone) et des acides biliaires.

Le cholestérol n'étant pas soluble dans le sang, il est transporté grâce à des lipoprotéines comme les LDL qui permettent le transport du cholestérol des hépatocytes aux autres cellules de l'organisme, les HDL qui permettent le transport du cholestérol oxydé des cellules de l'organisme vers le foie et les chylomicrons assurant le transport des lipides de l'intestin vers les autres tissus. Dans tous les cas, ces lipoprotéines sont des complexes de protéines et de lipides hydrosolubles garantissant le transport du cholestérol d'un endroit à l'autre du corps en utilisant le foie comme un carrefour lipidique.

Le cholestérol usé revenant au foie est dégradé par celui-ci en acides biliaires qui seront rejetés par les hépatocytes dans les canalicules des lobules hépatiques et emprunteront les voies biliaires décrites plus haut.

Régulation du métabolisme des triglycérides

Se trouvant notamment dans les graisses animales, les triglycérides sont pris en charge notamment dans le foie où ils sont hydrolysés ce qui permet une forte libération d'énergie et d'acides gras. Ceux-ci étant libres, ils rentrent dans une voie de dégradation oxydative appelée la bêta-oxydation des acides gras qui permet de former des intermédiaires moléculaires qui finalement permettront la formation d'ATP. Cette même voie peut, lors d'un jeûne prolongé, aboutir à la formation de corps cétoniques qui complètent les myocytes, les adipocytes et surtout les neurones en énergie alors que le glucose manque.

Ainsi, par ce rôle nutritionnel, le foie a une forte importance dans la régulation énergétique du corps. Il permet de synthétiser, stocker, supplémenter et dégrader les glucides et les lipides afin que les différentes cellules du corps ne soient jamais en manque de sucres, de gras ou d'ATP.

Régulation de la production de corps cétoniques

Produits dans la matrice mitochondriale des hépatocytes à partir des acides gras ou de certains acides aminés, les corps cétoniques peuvent-être assimilés à des déchets mais ils se révèlent être un carburant énergétique pour les tissus périphériques. Cette synthèse, appelée cétogénèse, permet de pallier au manque de glucose dans les cellules de l'organisme, ce qui peut être la résultante d'un

jeûne prolongé, d'une pathologie (diabète) ou d'une hypoglycémie ponctuelle (très souvent retrouvée chez le nouveau-né ou le diabétique notamment) (20).

Les corps cétoniques sont représentés principalement par deux substrats : l'hydroxybutyrate et l'acétoacétate qui, en se dégradant, forme l'acétone, substance volatile éliminée dans les poumons (expliquant l'haleine caractéristique d'une personne ayant une cétonémie élevée). Les corps cétoniques sont alors utilisés par les cellules des tissus extra-hépatiques (muscles, cœur, etc.) qui en font des substrats permettant de faire fonctionner le cycle de Krebs et ainsi produire de l'énergie.

Cette cétogénèse n'est pas forcément quelque chose de bénéfique pour l'organisme ; les corps cétoniques étant des composés acides, ils peuvent provoquer une forte acidose métabolique pouvant conduire à un coma potentiellement mortel.

Fonction de synthèse, régulation et dégradation protéique

Les hépatocytes ont un rôle essentiel dans la synthèse de protéines sanguines. En effet, le foie est capable de produire des protéines de la coagulation, des protéines plasmatiques de transport et de l'inflammation ou encore des protéines rentrant dans le métabolisme du fer.

Protéines de la coagulation

Tous les facteurs de la coagulation ont une synthèse exclusivement hépatique sauf le facteur VIII qui peut être produit par d'autres organes comme le rein par exemple. Il est très fréquent de voir des anomalies de la coagulation (hémorragies, ...) dans une pathologie hépatique.

Il existe deux voies de la coagulation : une voie extrinsèque, la plus rapide, et une voie intrinsèque. Chacune de ces voies utilisent ses propres facteurs mais bien que tous ces facteurs soient synthétisés par le foie, c'est le facteur V, facteur retrouvé dans la voie intrinsèque, qui est le facteur le plus représentatif de l'intégrité hépatique (21).

Il est important de noter que le foie synthétise également les inhibiteurs de la coagulation comme les protéines C et S par exemple ou encore l'antithrombine, ce qui peut entraîner des troubles thrombotiques dans d'autres hépatopathies comme on le verra plus tard dans la cirrhose.

Protéines plasmatiques de transport

Les principales protéines de transport fabriquées par le foie sont les albumines qui sont des protéines globulaires de haut poids moléculaire (65-70 kDa). Ces albumines ont la capacité de se lier avec de nombreuses molécules (xénobiotiques, protéines, hormones, ...) afin de les amener d'un endroit à l'autre de l'organisme. C'est ainsi que les albumines jouent un rôle primordial dans le transport et la dégradation par le foie de la bilirubine qui in fine donnera la couleur des urines et des selles (une couleur anormale de celles-ci montrant le plus souvent une défaillance hépatique). Les albumines jouent également un rôle essentiel dans la régulation de la pression osmotique et oncotique du sang et contrôle donc les entrées et sorties de liquides au sein du compartiment vasculaire.

Physiologiquement, comme les pores du glomérule rénal ne sont pas assez grands pour les filtrer, les albumines ne sont pas éliminées dans les urines. Cependant, en présence d'anomalies de la barrière de filtration (ou éventuellement d'anomalies de réabsorption tubulaire), une quantité plus importante d'albumines et de protéines peut être retrouvée dans les urines, ce qui signe un état pathologique (22). Selon les concentrations d'albumines retrouvées dans les urines, on pourra parler de microalbuminurie ou de macroalbuminurie.

Protéines plasmatiques de l'inflammation

On appelle protéine de la réaction inflammatoire une protéine dont la concentration plasmatique varie d'au moins 25% durant la première semaine de l'inflammation (23). C'est le foie qui est en charge de la synthèse d'une partie de ces protéines comme par exemple la protéine C-réactive, le serum amyloïde A, l'haptoglobine, l'orosomucoïde, l' α 2-macroglobuline ou encore l' α 1-antitrypsine.

Leur origine hépatique explique que ces marqueurs peuvent ne pas être augmentés en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Protéines impliquées dans le métabolisme du fer

Le fer est un métal essentiel notamment dans le fonctionnement enzymatique de l'organisme car il agit souvent en tant que cofacteur. Le fer est principalement stocké dans le foie par la ferritine qui est une protéine synthétisée par les hépatocytes. Ce fer peut se libérer de la ferritine afin de se répandre à travers tout le reste du corps en sortant des hépatocytes par un canal spécifique nommé la ferroportine et en étant transporté par une autre protéine produite par le foie : la transferrine.

A l'instar des protéines de la coagulation, le foie produit également des protéines régulant négativement le métabolisme du fer à travers la synthèse d'hepcidine qui permet d'inhiber la sortie du fer hors des hépatocytes lorsque la ferritinémie est normale ou élevée.

Ainsi, en cas d'hépatopathies, le métabolisme du fer pourra se retrouver totalement bouleversé à travers les troubles de synthèse de l'hepcidine, de la ferritine et de la transferrine, ce qui entraînera souvent des augmentations du bilan hépatique comme c'est le cas dans une cirrhose non compliquée.

Fonction épuratrice et de dégradation

Le foie a différente manière d'épurer et de dégrader les déchets entrant dans l'organisme ou sortant de celui-ci. Cette fonction d'épuration du foie est essentielle au bon fonctionnement du corps puisque cela permet une élimination des déchets qui s'ils s'accumulaient, pourraient nuire aux autres organes, comme par exemple le rein avec l'accumulation d'urée.

La production de bile

La bile est la sécrétion exocrine du foie. Son principal rôle est de favoriser l'absorption des graisses grâce aux sels biliaires. Chez l'homme, les hépatocytes秘ètent quotidiennement environ 1L de bile. La bile est un liquide jaune (bile hépatique) ou vert olive (bile vésiculaire). Son pH est basique entre 7.6 et 8.6 (24). Elle est principalement formée d'eau (97% pour la bile hépatique et 87% pour la bile vésiculaire) et d'acides biliaires (1.5 à 3% de la matière sèche de la bile), de phospholipides (appelés lécithines), de cholestérol (rendu soluble par les sels biliaires et la lécithine), de pigments biliaires (déchets provenant de la dégradation de l'hémoglobine et donnant sa couleur à la bile) et d'ions notamment de bicarbonates (24).

La bile est sécrétée en continu par le foie, puis éventuellement stockée dans la vésicule biliaire qui la concentre ce qui explique une composition différente pour la bile hépatique et la bile vésiculaire (Tableau 1).

Substance	Bile hépatique	Bile vésiculaire
Eau	97.50%	92%
Sels biliaires	1.10%	6%
Bilirubine	0.04%	0.30%
Cholestérol	0.10%	0.3-0.9%
Lécithine	0.04%	0.30%

Tableau 1 : Différence de composition de la bile hépatique et de la bile vésiculaire (24).

La bile hépatique résulte à la fois de processus de sécrétion et d'excrétion. D'une part, les produits de sécrétion hépatique sont les phospholipides, les immunoglobulines A et les acides biliaires. Ces derniers, une fois parvenus dans l'intestin, peuvent se faire transformer par la flore bactérienne en acides biliaires secondaires capables de soit repasser dans le foie à partir de l'iléum (c'est le cycle entéro-hépatique) ou soit passer dans le sang.

D'autre part, les produits d'excrétion se retrouvant dans la bile hépatique vont être le cholestérol, les pigments biliaires (bilirubine, ...) et les métabolites des xénobiotiques. Ces fonctions d'excrétion sont assurées par des transporteurs membranaires (MDR, MRP...) situés sur les membranes des cellules bordant les canalicules biliaires.

Le cycle de l'urée

Le cycle de l'urée permet l'élimination de l'ammoniac issu de la dégradation des groupements azotés des protéines (des acides aminés) et de la digestion d'aliments par la flore intestinale. Il se déroule au niveau hépatocytaire, plus précisément dans la mitochondrie et le cytosol de ces cellules. Ce cycle permet, à partir d'ammoniac et d'aspartate, de récupérer deux atomes d'azotes qui suite à une succession de 4 transformations permet la synthèse d'une molécule di-azotée appelée « urée » qui sera éliminée par le rein (voir plus bas).

Il est ainsi essentiel de retenir que tout dysfonctionnement du foie causé par exemple par l'alcoolisme ou par une inflammation hépatique altère le rôle de détoxification du foie, donc l'uréogenèse, ce qui entraînera une élévation de l'ammoniac dans la circulation sanguine. Le cerveau étant très sensible à l'hyperammoniémie, l'excès d'ammoniac peut provoquer une élévation excessive de deux neurotransmetteurs excitateurs : le glutamate et la glutamine qui, ayant une importante excitotoxicité, peuvent entraîner des complications neuronales pouvant aller jusqu'au coma ou la mort (25).

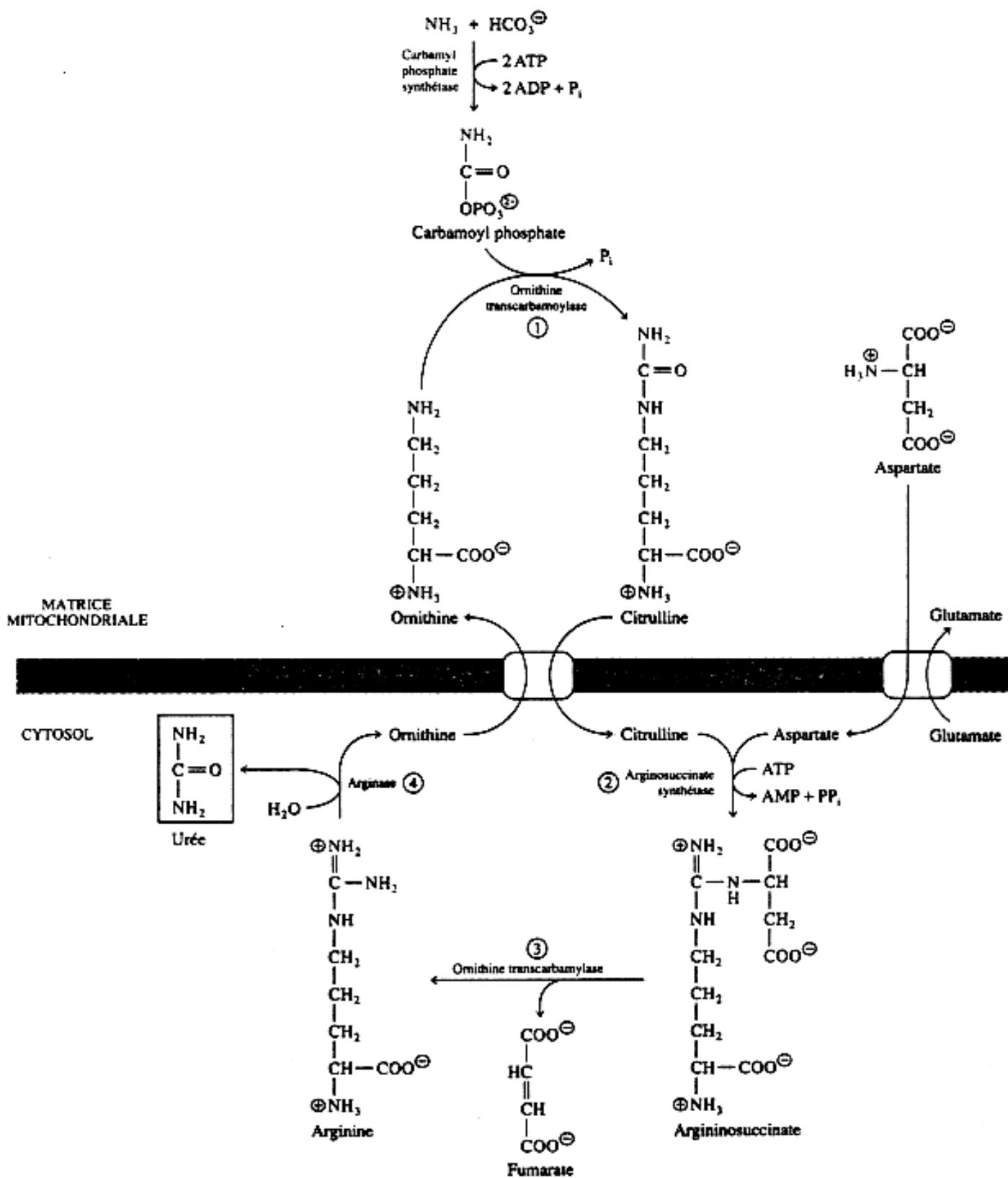


Figure 10 : Cycle détaillé de l'urée (26).

Epuration vasculaire de la bilirubine

Le foie exerce également une activité dans l'épuration des globules rouges et de leur hémoglobine. En effet, les érythrocytes ont une durée de vie d'environ 120 jours et sont détruits dans la rate, où la dégradation de l'hémoglobine produit successivement de la biliverdine puis de la bilirubine libre. La bilirubine libre est毒ique et peut être nocive ; elle possède une couleur jaune caractéristique. Elle parvient au foie par voie sanguine grâce au transport par l'albumine et y est transformée par une enzyme hépatique, la glucuronyltransférase, en un produit non toxique : la bilirubine conjuguée. Celle-ci est ensuite déversée dans la bile, dont elle est un des composants majeurs. La bile, éliminée par les intestins, voit sa bilirubine conjuguée transformée par les bactéries de la flore intestinale en un pigment incolore qui est l'urobilinogène.

Lors de l'élimination fécale de la bile, l'urobilinogène se fait à son tour transformer en pigment marron/noir toujours par la flore intestinale : c'est le stercobilinogène, qui une fois oxydé en stercobiline, donne aux selles sa couleur brune. Une partie de la bile se faisant éliminer, le reste de la bile va soit utiliser le cycle entéro-hépatique pour revenir au niveau du foie, soit passer dans le compartiment systémique, ce qui aura un impact différent sur la métabolisation de la bilirubine conjuguée. La bile sera alors éliminée par les reins qui par oxydation va transformer l'urobilinogène en urobilin qui est le pigment jaune donnant aux urines sa couleur (voir Figure 11).

La capacité de la bilirubine à pouvoir se pigmenter selon son métabolisme est une chose importante car elle peut vite marquer un dysfonctionnement hépatique lorsqu'un ictere se déclenche chez une personne. C'est ce que l'on verra lorsque l'on étudiera plus en détail la cirrhose.

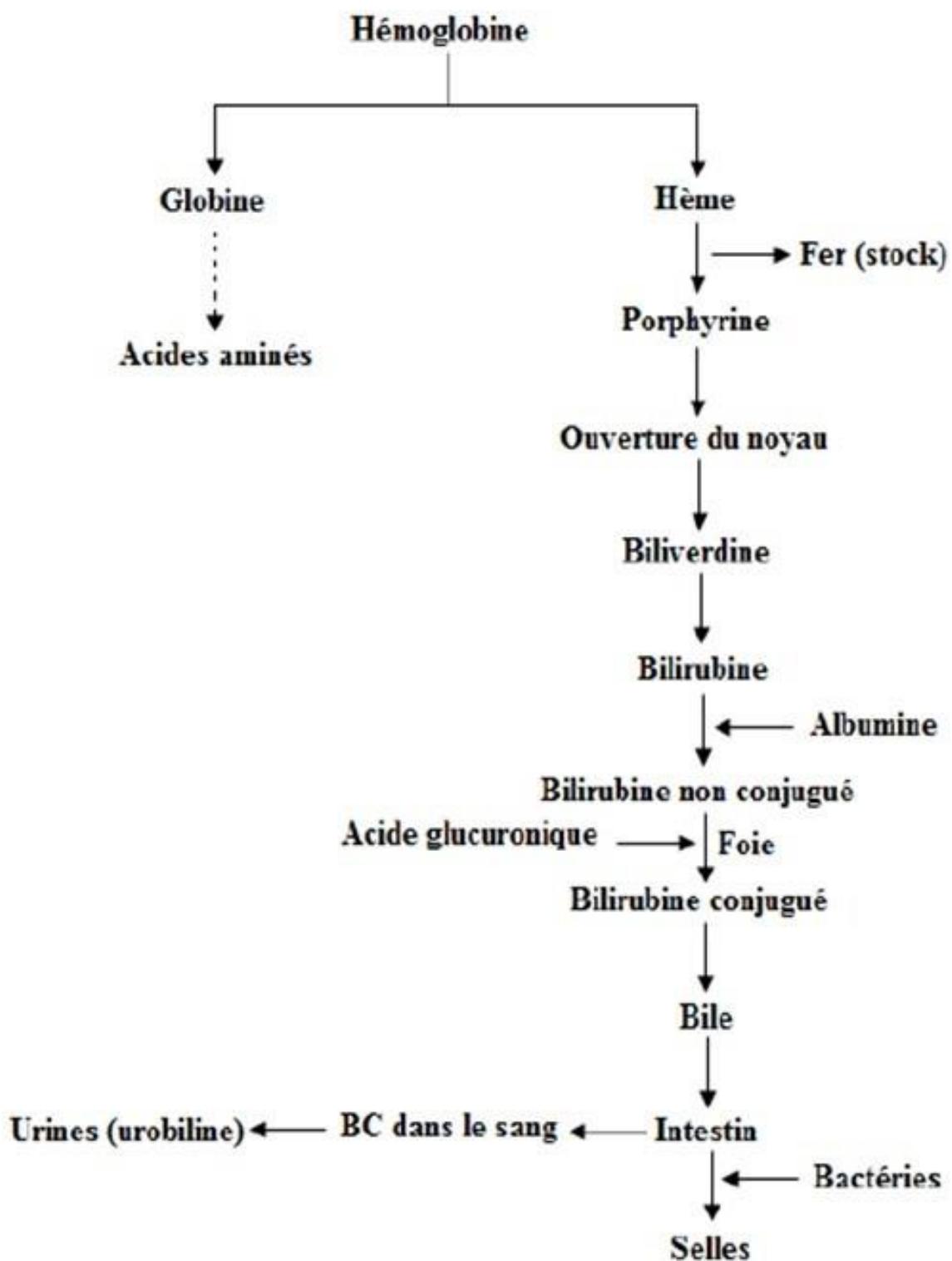


Figure 11 : La dégradation de l'hémoglobine (27).

Bien que cette figure ne le révèle pas, on pourrait rajouter le fait que le fer contenu dans l'hème est recyclé et est restocké dans les hépatocytes au niveau de la ferritine afin d'être remobilisé selon les besoins.

Notion de premier passage hépatique et détoxification

Le foie étant placé entre le tube digestif et le reste de l'organisme, il joue le rôle de « douane » pour contrôler lors de leur « premier passage », toutes les molécules absorbées.

Les molécules faisant l'objet d'un premier passage sont généralement des xénobiotiques (molécules étrangères à l'organisme) mais également des substances physiologiques comme les sels biliaires par exemple. Certaines molécules très lipophiles, comme pour les lipides, échappent à l'effet de premier passage en passant par le circuit lymphatique comme c'est le cas pour les chylomicrons (24).

C'est lors de ce premier passage hépatique que le rôle de certaines protéines comme les cytochromes P450 se révèle. Le cytochrome P450 est un système complexe d'isoenzymes qui par des réactions d'oxydoréductions permettent la transformation d'un xénobiotique en un métabolite. On recense environ une trentaine de ces isoenzymes dans l'espèce humaine au niveau du foie mais aussi au niveau intestinal. Quatre isoenzymes sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90 % des médicaments couramment utilisés : ce sont les CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 et CYP 3A4 ; les isoenzymes CYP 2B6, 2C8 et 2C19 n'étant impliquées que dans quelques interactions seulement (28). Ces isoenzymes seront donc sujettes à prendre en charge des substances qui peuvent soit les stimuler soit les inhiber, ce qui peut alors provoquer des interactions entre deux substances métabolisées par la même isoenzyme.

Outre les cytochromes P450, d'autres enzymes hépatiques sont impliquées dans la détoxification de substances endogènes ou exogènes : elles sont regroupées sous le nom d'enzymes de phase 2. En effet, lors du captage d'un xénobiotique par un hépatocyte, celui-ci l'oxyde ou l'hydrolyse par l'intermédiaire des cytochromes afin de le rendre plus hydrophile et, lorsque cela n'est pas assez, d'autres enzymes peuvent rendre les métabolites encore plus hydrophiles afin de faciliter l'élimination. Ces enzymes sont principalement des transférases (glutathion-S-transférases, glucuronyltransférases, ...), et permettent donc de catalyser des réactions dites de conjugaison.

Régulation hépatique de l'immunité

De par sa localisation et sa fonction, le foie est continuellement exposé aux antigènes alimentaires, aux antigènes provenant de la flore intestinale et à d'éventuels microorganismes pathogènes également. De plus, on a vu qu'anatomiquement la veine splénique est l'un des précurseurs de la veine porte, ce qui fait que les lymphocytes provenant de la rate passent par la veine porte pour ensuite traverser les sinusoides hépatiques afin d'atteindre la circulation systémique par l'intermédiaire de la veine centrolobulaire.

Il s'avère que le faible flux sanguin et le diamètre réduit des sinusoides permettent aux lymphocytes T (en bleu sur la figure ci-dessous), aux cellules NK (en jaune) et aux cellules NKT (en vert) d'interagir avec l'épithélium vasculaire, les hépatocytes et les cellules de Kupffer (en violet). Celles-ci sont aussi en contact avec les antigènes, les toxines et les microorganismes provenant de l'intestin, permettant ainsi leur élimination.

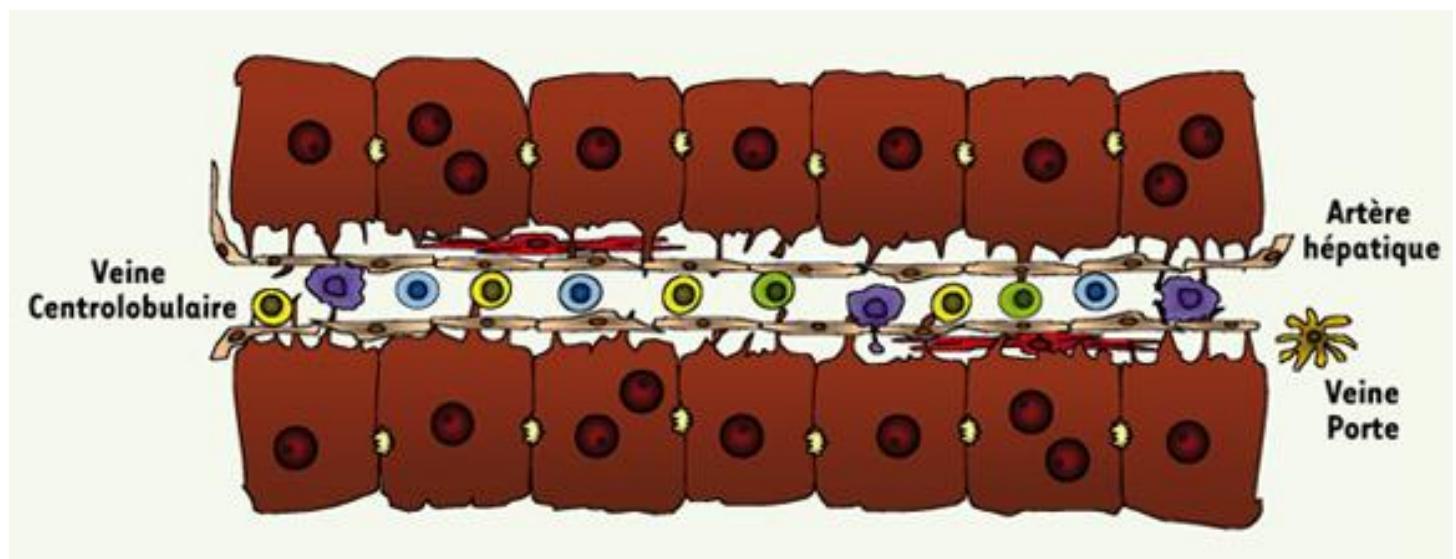


Figure 12 : Les différentes cellules immunitaires au sein des sinusoides hépatiques (29).

Les cellules NKT, présentes en grand nombre, ont la faculté de sécréter des cytokines de type Th1 et Th2 et ainsi d'orienter la réponse immune subséquente (30). Les cellules de Kupffer jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigènes qui orchestrent également les premières phases de la réponse immune par l'intermédiaire de la sécrétion d'IL-12 et d'IL-18 ce qui déclenchent l'expansion et la différenciation des NK, cellules cytotoxiques sécrétant l'IFN- γ (29).

Dans l'espace porte, loge également une population de cellules dendritiques hépatiques. Peu nombreuses et généralement immatures, ces cellules d'origine myéloïde sont aptes à phagocytter et à apprêter divers antigènes (31). La sécrétion constitutive d'IL-10 et de TGF- β par les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales sinusoidales créent un microenvironnement rendant les cellules dendritiques tolérogéniques (31). L'architecture et la composition cellulaire particulière du foie, ainsi que les chimiokines et les cytokines qui y sont sécrétées, contribuent à faire du foie un milieu tolérogénique unique (29).

Ainsi donc, on peut comprendre que lors d'une affection hépatique, un disfonctionnement de système immunitaire peut avoir lieu ce qui peut avoir un effet sur la capacité qu'a un individu à se protéger des micro-organismes pathogènes.

Régulation hormonale

Le foie a plusieurs fonctions principales qui sont associées aux hormones du corps. Par exemple, le foie intervient dans la conversion chimique de l'hormone thyroïdienne (l'hormone T4) en sa forme active (l'hormone T3) (32). Cette conversion chimique est réalisée par la 5'désiodase que l'on peut retrouver dans le foie mais également au niveau des intestins, du rein, du système nerveux central et de la thyroïde (33). Ainsi, bien qu'il y ait une régulation hormonale par les hépatocytes, le fait de retrouver cette enzyme dans d'autres organes fait qu'une affection hépatique a un impact minimal sur la régulation hormonale thyroïdienne.

Le foie sécrète, en réponse à la stimulation des hépatocytes par la Growth Hormone (GH), la IGF-1 (Insulin Growth Factor) qui est une hormone favorisant la croissance cellulaire (34). Outre le fait que l'hormone agisse sur le cartilage de conjugaison et a un rôle dans la régulation de la croissance d'un individu, cette hormone a également un impact au niveau cardiaque vu que la baisse d'IGF-1 a pu être liée à une augmentation de l'incidence des maladies cardiovasculaires (35).

L'angiotensinogène est une autre hormone fabriquée par le foie (32). Cette hormone est le précurseur du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) qui régule les taux de sodium et de potassium dans les reins et joue un rôle dans le contrôle de la pression artérielle. Dans ce même système intervient une enzyme grandement importante dans le contrôle de la pression artérielle, l'enzyme de conversion, qui est également produite par le foie. Celui-ci exerce donc un rôle essentiel dans la régulation de la tension artérielle en association avec le rein, les vaisseaux et le cœur.

La régénération hépatique

Sur un foie au repos, vu que les hépatocytes sont en phases G0 du cycle mitotique et sont donc quiescents, on observe très peu de mitose spontanée dans les hépatocytes. Cependant après hépatectomie ou lors d'une nécrose hépatique, chaque hépatocyte quiescent se fait stimuler par des cellules non-hépatiques, notamment des leucocytes, à travers une synthèse de facteurs inflammatoires (TNF α) et d'interleukines (IL-6, IL-7, IL-22) qui paradoxalement permettent de faire rentrer les hépatocytes dans le cycle mitotique (36). Cette stimulation permet alors à l'hépatocyte de se diviser 1 à 2 fois permettant ainsi la récupération de la masse hépatique (37). Ainsi, si on réalise une hépatectomie de 70 % de la masse hépatique chez le rat, il y aura une récupération intégrale en 7 à 10 jours (37).

Le rôle des hépatocytes dans la régénération hépatique est surtout admis dans les conditions physiologiques. En effet, dans des conditions pathologiques, l'utilisation de drogues inhibant la prolifération hépatocytes suivie d'une stimulation de régénération hépatique a permis de révéler l'existence de nouvelles populations cellulaires : les cellules ovales et les small hepatocytes like progenitor cells (SHPC) (16).

Les cellules ovales

Les cellules ovales, considérées comme des cellules souches hépatiques, se trouvent au niveau du canal d'Herring (voir plus haut) et prolifèrent autour de l'espace porte avant de migrer vers le parenchyme hépatique. Leur présence révèle l'émergence d'un processus de régénération à partir de cellules précurseurs dans le foie humain, processus d'autant plus important que l'atteinte hépatique est sévère comme le montre une étude de 1999 publié dans le American Journal of Pathologies (38).

Bien que sa présence chez l'Homme n'est pas encore été prouvée de manière concrète, elle l'a été chez le rat et la souris où plusieurs études probantes ont pu montrer que les cellules ovales jouaient un important rôle de régénération hépatique au cours des carcinomes hépatiques (39), des cholangiocarcinomes (40), des cirrhoses (41) (42) ainsi que des hémochromatoses (42). Comme toute cellule souche, les cellules ovales sont capables de se différencier en d'autres types de cellules autre que les hépatocytes. Ainsi, elles peuvent donner, lors de leur prolifération, des cellules biliaires, des cellules pancréatiques et des cellules de l'épithélium intestinal comme le montre le schéma ci-dessous (43).

Certains mécanismes observés lors de la régénération hépatocytaire sont aussi retrouvés lors de la prolifération des cellules ovales. Ainsi, chez des souris déficientes en IL-6 et/ou de récepteur de type 1 du TNF- α , la prolifération des cellules ovales est fortement diminuée (16). Ces études montrent donc qu'il existe une relation entre les processus régénératifs du tissu hépatique : les marqueurs inflammatoires, notamment certaines interleukines et les facteurs de nécroses tumorales permettent non seulement la stimulation mitotique des hépatocytes sains mais également d'orienter la différenciation des cellules ovales en de nouveaux hépatocytes.

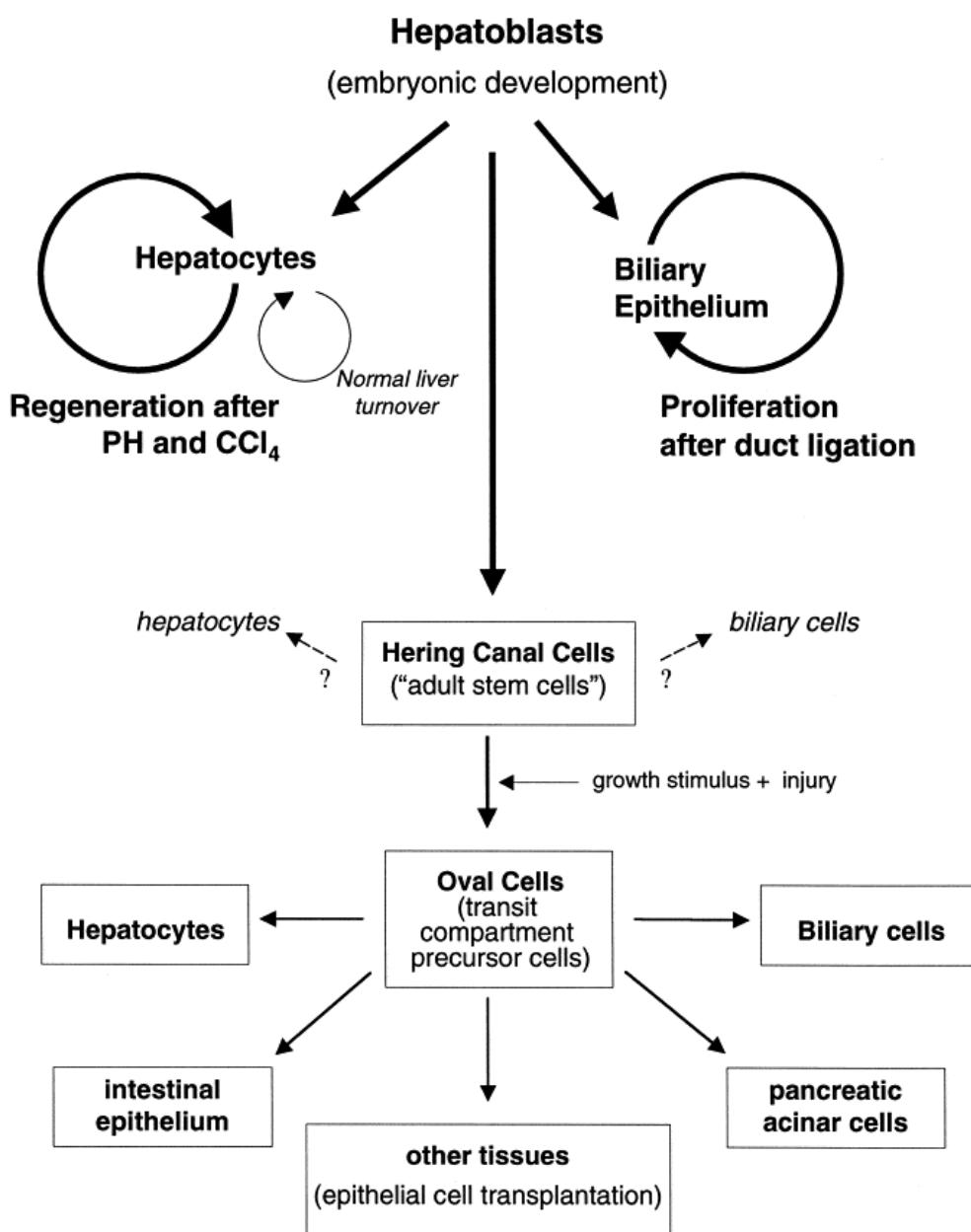


Figure 13 : La différenciation des cellules souches hépatiques (16)

Les SHPC

Les Small Hepatocyte-like progenitor cells sont, comme leur nom l'indique, des petites cellules ayant un rôle de progéniteur et étant morphologiquement semblables aux hépatocytes. En effet, elles expriment certains marqueurs hépatiques comme l'albumine et la transferrine par exemple et sont capables de synthétiser, en faible quantité de l'alpha-fœto protéine (AFP) qui est également produite par les cellules souches hépatiques (et les cellules ovales) (44). Alors que certains chercheurs considéraient que les SHPC se trouvaient au niveau de l'espace porte, d'autres études réfutaient cette hypothèse en montrant qu'elles étaient localisées au niveau du parenchyme hépatique (45).

L'activité des SHPC peut être considérée comme complémentaire à celle des cellules ovales lors de la synthèse d'hépatocytes dans le cadre d'une régénération hépatique. En effet, à la différence des hépatocytes et des cellules ovales, les SHPC expriment très faiblement les cytochromes P450 qui sont impliqués dans la détoxicification hépatique comme vu plus haut. Ceci a été prouvé par une étude chez le rat lors de l'injection de rétrorsine qui est une molécule dont le métabolite pyrrolique produit par les cytochromes P450 désactive les protéines et acides nucléiques (45). Or, Les SHPC n'exprimant que très peu de CYP, les études in-vitro ont montré que la transformation de la rétrorsine en son métabolite pyrrolique ne se faisait que très peu et qu'une très faible toxicité était observée vis-à-vis de ces cellules alors que l'apoptose était très importante dans les autres lignées des cellules hépatiques. Ceci permettant alors au foie de pouvoir continuer à synthétiser un pool d'hépatocytes afin de se régénérer lorsque les cellules ovales sont inhibées.

Cependant, bien que les cellules ovales et les SHPC sont morphologiquement différents, elles répondent aux mêmes stimuli, c'est-à-dire aux IL-6 et TNF- α (44), montrant encore une fois le rôle fondamental du système immunitaire dans la stimulation et la différenciation des cellules progénitrices en hépatocytes lors d'agressions hépatiques.

LE REIN

Les reins sont des organes situés au niveau de chaque côté de la colonne vertébrale, contre la paroi abdominale supérieur en arrière du péritoine. Ayant comme but premier la filtration puis l'élimination des déchets de l'organisme, ils jouent de par leur environnement vasculaire et leur activité hormonale un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle.

La vascularisation du rein

Comme le montre la Figure 14, les reins sont irrigués par les artères rénales qui proviennent de l'aorte descendante et sont situées au-dessous de l'artère mésentérique supérieure et des artères surrénales moyennes. Ces artères rénales assurent la perfusion des reins à hauteur de 20% du débit cardiaque (46).

L'artère rénale, lorsqu'elle arrive au niveau du rein, se sépare en plusieurs embranchements que l'on appelle artéries rénales (que l'on peut voir à l'extrémité de l'artère rénale droite sur la figure ci-dessous). Chaque artérite afférente irrigue l'unité fonctionnelle du rein, le néphron, qui une fois avoir filtré les éléments du sang par l'intermédiaire du glomérule forme petit à petit l'urine primitive (cf. plus bas). Le réseau capillaire glomérulaire donne ensuite naissance à l'artérite efférente à l'origine des capillaires péri tubulaires et des artères droites ou vasa recta pour les glomérules profonds juxta médullaires (46).

La topographie du drainage veineux principal du rein correspond à celle de la vascularisation artérielle. Les veines rénales sont constituées en dedans du hile du rein, et montent vers le flanc de la veine cave inférieure qu'elles atteignent à hauteur de la première vertèbre lombaire (47). Elles masquent ainsi l'origine des artères rénales. La veine gauche, plus longue, passe devant l'aorte, sous l'artère mésentérique supérieure (47).

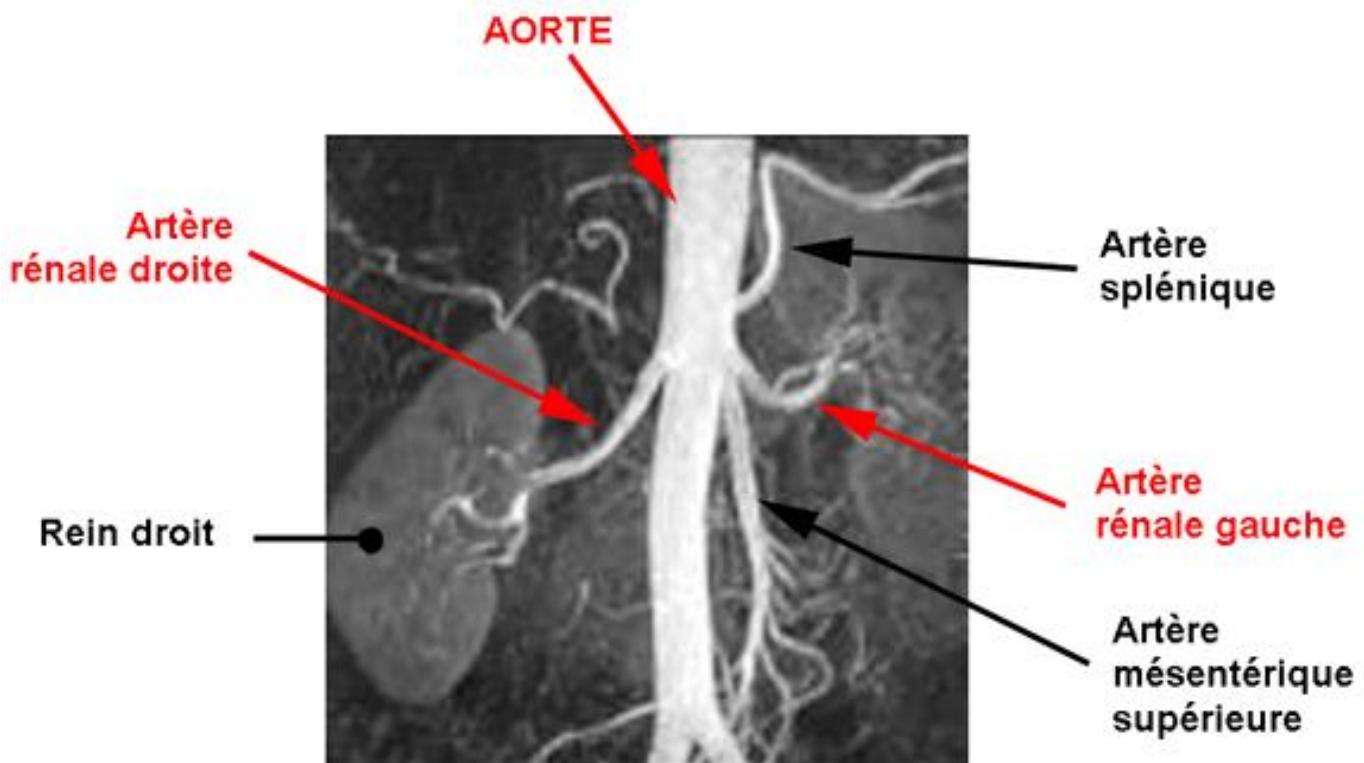


Figure 14 : Artériographie des artères rénales (48).

Fonction de filtration du rein

Pour cela, les artéries passent au niveau de la partie la plus proximale du néphron où se passe toute la filtration : c'est la capsule de Bowman. Dans cette capsule, les artéries s'arquent au niveau du glomérule au niveau duquel l'endothélium est fenestré ce qui permet le filtre d'éléments sanguins plus petits que les pores de l'endothélium. La figure ci-dessous permet de repérer très nettement le capillaire (C) délimité par cet endothélium fenestré autour duquel on retrouve le corps d'un podocyte (P). Ce dernier est une cellule comportant de nombreux prolongements au bout desquels naissent des diverticules plus courts appelés des pédicelles. Ceux-ci s'organisent avec ceux des podocytes voisins tout en ménageant un espace, la fente de filtration (49). A certains endroits, et surtout en périphérie, ces prolongements recouvrent le mésangium représenté ici par une cellule (M) entourée de substance mésangiale, substance intervenant dans la régénération constante de la membrane basale sur laquelle repose l'endothélium (49).

Les éléments filtrés sont principalement des ions (sodium, chlore, etc.), des petites molécules (urée) et de l'eau contenus dans le sérum. On peut également y retrouver une faible concentration de protéines (globulines, etc...) qui peut devenir plus importante lorsque les pores sont endommagés.

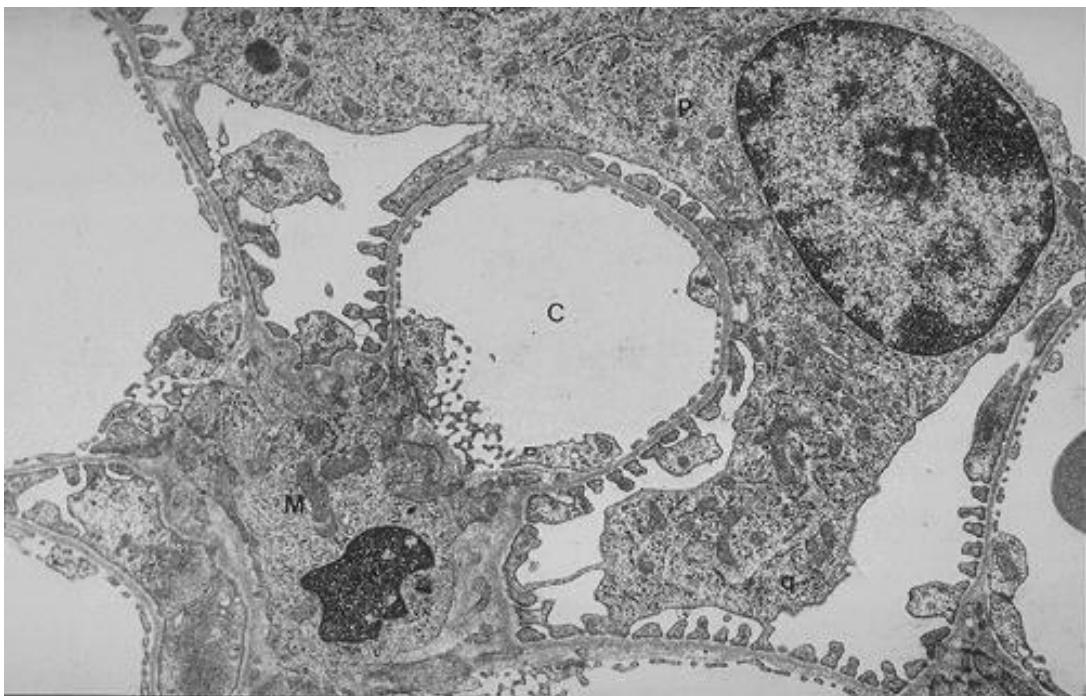


Figure 15 : histologie d'un capillaire situé dans le glomérule (49).

Une fois les éléments filtrés, ils descendent au niveau du tube contourné proximal dans l'urine primitive. Cette urine primitive est une ultrafiltration plasmatique étant donné qu'elle a le même pH, la même pression osmotique, la même concentration en sels et en éléments organiques que le plasma déprotéiné (49). Elle ne contient aucun des constituants cellulaires du sang et aucune protéine sanguine de poids moléculaire supérieure de 69 kDa (poids moléculaire de l'albumine).

L'urine primitive continue à descendre jusqu'à l'anse de Henlé pour ensuite remonter dans le tube contourné distal et enfin le tube collecteur.

Lors de ce trajet, des mouvements hydriques accompagnant les mouvements ioniques, notamment sodiques, ont lieu au niveau de ces différents tubes qui comportent des transporteurs ioniques et des aquaporines. Ainsi, on aura d'une part une réabsorption (du tube vers l'artériole) d'ions Na^{++} et de la grande quantité d'eau qui a été filtrée plus en amont au niveau glomérulaire et d'autre part une sécrétion (de l'artériole vers les tubes) notamment d'ion Cl^- mais aussi d'autres éléments chimiques qui peuvent passer au travers des pores tubulaires. C'est alors grâce à ces différents échanges entre le compartiment vasculaire et les néphrons qu'une urine d'abord primitive puis enfin définitive est obtenue au niveau du tube collecteur pour ensuite être acheminée vers la vessie.

Figure 16 :
Capsule de
Bowman (50)

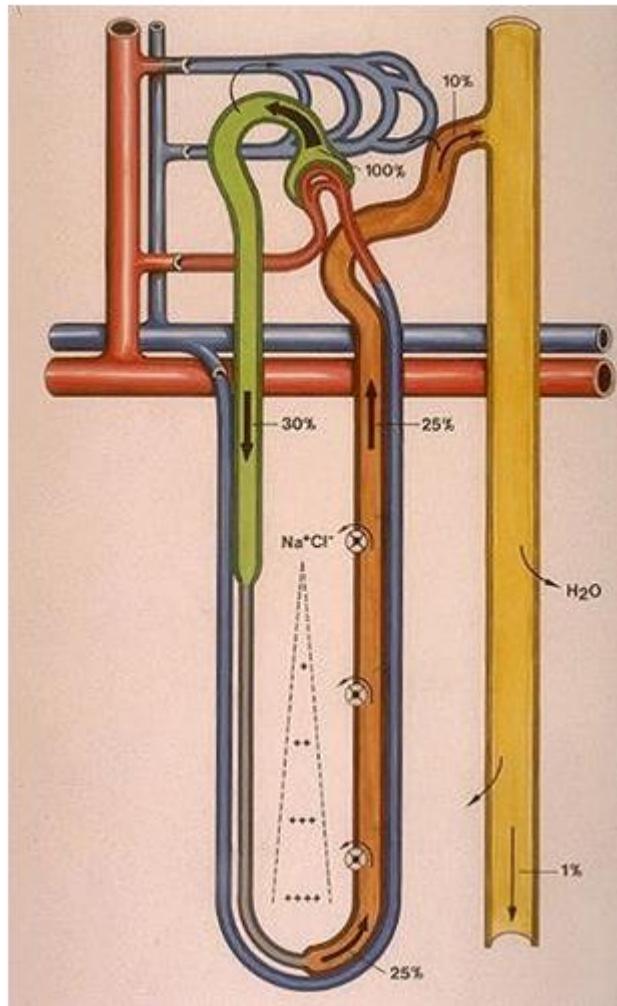
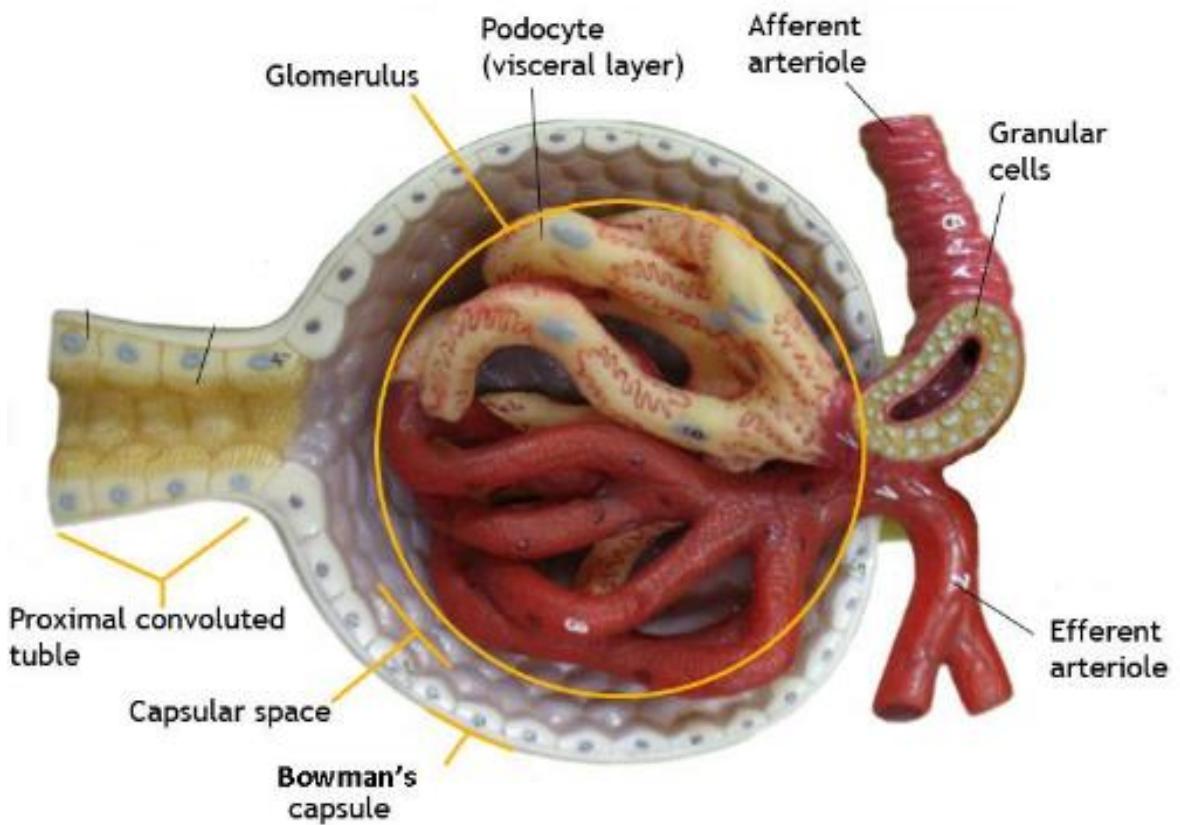


Figure 17 : Filtration, réabsorption et sécrétion des éléments sérique (49).

Fonction de régulation de la pression artérielle

La pression artérielle n'est pas qu'une affaire de flexibilité des parois artérielles, de baroréflexes ou d'une fréquence cardiaque régulée. En effet, bien que ces éléments-là soient fondamentales, il y a tout une régulation rénale qui se fait notamment au niveau du contrôle de la volémie par les différentes fonctions de filtration, réabsorption et sécrétion que nous avons vues plus haut, mais également par une production peptidique représentée par le SRAA dans laquelle le rein joue un rôle essentiel.

Le SRAA

Lors d'une baisse de pression artérielle, pouvant être corrélée à une baisse de la volémie par exemple, une production d'angiotensinogène se fait par le foie, comme on a pu le voir plus haut, mais également par le rein et les vaisseaux (51).

Le rein, en réponse à une baisse de pression et à une diminution de la concentration du sodium plasmatique, synthétisera une hormone, la rénine, qui permet la formation de l'angiotensine 1 qui lui-même sera transformé en angiotensine 2 par l'enzyme de conversion produite par le foie. Comme le montre la Figure 18, l'angiotensine 2 va alors :

- Exercer une action vasoconstrictrice au niveau des artéries et des artères afin de réaugmenter la pression artérielle,
- Stimuler la réabsorption tubulaire de Na^+ et de Cl^- ce qui permet la réabsorption hydrique en échange de l'excrétion d'ion K^+ ,
- Permettre la sécrétion de vasopressine par stimulation de la glande pituitaire ce qui permet une rétention hydrique par réabsorption au niveau des tubules rénaux, augmentant alors la volémie et la pression artérielle dans le même temps,
- Stimuler l'activité surrénalienne et la production d'aldostérone qui agit sur le tube contourné distale et le tube collecteur pour augmenter la réabsorption sodée,
- Stimuler le système nerveux sympathique qui par la sécrétion de noradrénaline et d'adrénaline va permettre de réguler la fonction cardiaque vis-à-vis de l'hypotension détectée et vont également agir comme vasoconstricteurs.

Rôle du SRAA

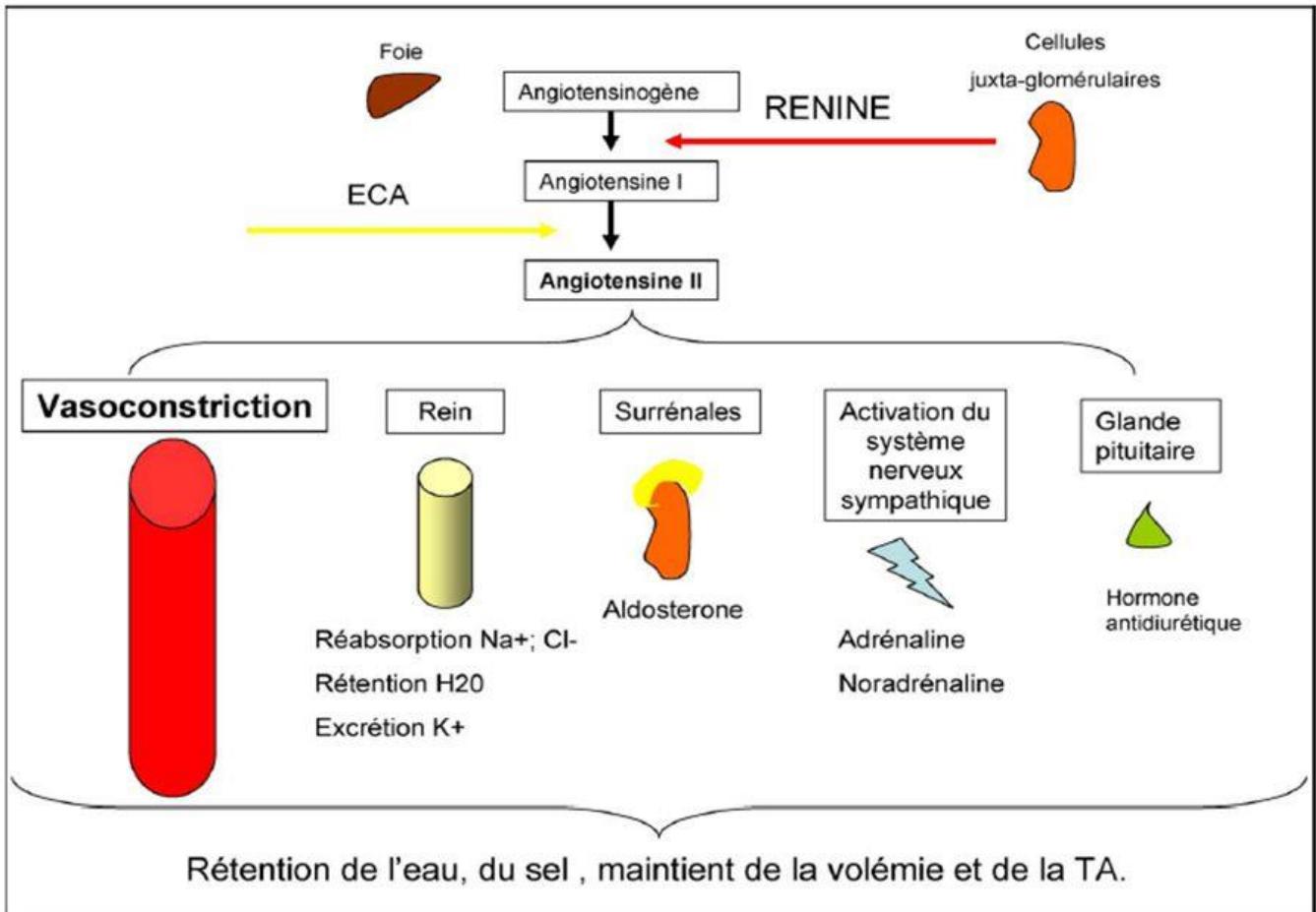


Figure 18 : Le Système Rénine Angiotensine Aldostérone et son effet sur les différents organes cibles lors de son activation (52).

Très souvent lors d'un dysfonctionnement rénal et/ou hépatique, la production des différents peptides et enzymes de ce système est mal régulée ce qui fait qu'on pourrait avoir des phénomènes d'hypotension ou bien d'hyponatrémies tout en retrouvant une forte activité de la rénine, témoin de la stimulation continue du SRAA. De ce fait, c'est ce que l'on retrouve dans la cirrhose décompensée et c'est ce qui va être à l'origine du SHR.

CHAPITRE 2 : LA CIRRHOSE

DEFINITION

Comme dit en introduction, la cirrhose du foie est une pathologie hépatique qui se définit principalement de manière histologique. Cette pathologie est tout d'abord d'ordre inflammatoire mais elle inclut bien évidemment une régénération hépatique qui est à l'origine du tissu fibreux retrouvé dans le foie cirrhotique. La présence du tissu fibreux, ou fibrose, est à l'origine de la dysfonction des hépatocytes qui in fine conduira à une insuffisance hépatique.

ETIOLOGIES

Les causes de la cirrhose sont multiples et bien connues. Dans les pays développés, la principale cause est la consommation chronique de l'alcool alors que dans les pays en voie de développement, la cause est plus d'ordre infectieux avec les virus de l'hépatite B (VHB) et C (VHC). Il existe également d'autres causes, beaucoup plus métaboliques et liées directement au patrimoine génétique ou à des pathologies préexistantes de l'individu comme pour la maladie de Wilson, les hémochromatoses, les déficits en alpha-trypsine, la cirrhose biliaire ou encore les hépatites auto-immunes (53).

La cirrhose due à la consommation chronique d'alcool

L'alcool, lorsqu'il est consommé de manière chronique, provoque de nombreux changements métaboliques qui entraîneront des modifications histologiques jusqu'à l'apparition de la cirrhose. Lorsqu'il est ingéré, l'éthanol passe à travers les parois intestinales pour arriver au niveau hépatique qui est capable de le métaboliser en acétaldehyde grâce à 3 mécanismes : l'alcool déshydrogénase (principale voie), les cytochromes P450 (notamment le CYP2E1), et la catalase. Les deux premiers mécanismes utilisent une coenzyme, la Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD), qui devient réduit (NADH) après que l'éthanol soit métabolisé en acétaldehyde. Ensuite, l'acétaldehyde, connu pour être très toxique, est lui-même détoxifié en acétate par l'acétaldehyde déshydrogénase. Lors de sa stimulation et de l'oxydation de l'éthanol, le CYP2E1 rejette également de radicaux libres cytotoxiques.

Les modifications biochimiques ne viennent pas tant de la production de ces produits, mais elles viennent surtout de l'utilisation du NAD qui subit une réduction au cours du métabolisme des glucides et des lipides pour devenir du NADH. Le fait de retrouver une quantité importante de ce NADH va venir freiner les voies métaboliques produisant ce NADH ce qui provoque une crise énergétique liée à l'impossibilité d'utiliser la bêta oxydation des acides gras, la néoglucogénèse par blocage de la réaction malate-oxaloacétate cytosolique, et le cycle de Krebs. Les acides gras ne pouvant plus être oxydés s'accumulent alors sous forme de triglycérides et de LDL ce qui est en plus renforcé par l'effet inducteur de l'alcool sur la synthèse endogène d'acides gras. Il

existera donc une accumulation de ces lipides dans le foie à l'origine de l'apparition de la stéatose hépatique, ou « foie gras ». L'hépatocyte utilise alors le NADH et le pyruvate produit (à partir surtout de lalanine et à minima par la glycolyse) afin de produire des lactates grâce à la lactate déshydrogénase. Cela permet donc de compenser le déficit énergétique et le trop plein de NADH, mais au prix d'une hyperlactacidémie qui aura pour conséquence une acidose métabolique. Cela agravera alors lhyperuricémie liée à un catabolisme accru de purines par la xanthine oxydase (54).

Au long cours, on observe donc de nombreux changements concernant la fonctionnalité des hépatocytes mais pas seulement, car il va y avoir une accumulation de radicaux libres et une saturation de l'élimination de lacétaldéhyde qui provoquent des mitochondriopathies ce qui est donc également hépatotoxique. Ceci va alors entraîner une mort cellulaire des hépatocytes qui est à l'origine du processus de régénération vu plus haut et à terme de lapparition des modifications histologiques qu'on verra plus bas.

La cirrhose due aux infections virales

Physiopathologiquement, l'effet hépatotoxique de l'infection par le VHB ou le VHC est plus simple à expliquer. En effet, lors de l'infection, le virus rentre dans les hépatocytes et se multiplient au sein de ces cellules. Le déroulement de cette multiplication varie d'un virus à l'autre étant donné que les virus de l'hépatite ne sont pas tous à ADN. Par exemple, la réplication du VHB, virus à ADN, se fait après décapsidation au niveau cytosolique puis à l'intégration de lADN virale au sein de l'hépatocyte. Cela provoque alors la production d'une nouvelle capside ainsi qu'un ARN viral qui, par l'action de la transcriptase inverse va devenir un ADN viral. L'encapsidation de cette ADN va alors avoir lieu au niveau du cytosol puis l'exocytose du complexe va permettre au virion d'avoir une enveloppe constituée de membrane plasmique de la cellule infectée. Le virion pourra alors aller infecter une autre cellule immunitaire pour continuer à se reproduire.

Le virus de l'hépatite C étant un virus à ARN, l'infection des hépatocytes sera légèrement différente, puisque l'action de la transcriptase inverse permettra la formation d'ADN virale qui pourra ensuite s'intégrer au génome de l'hépatocyte. Outre cette manière différente qu'à le VHC pour infecter les hépatocytes, il existe également une immunogénicité vis-à-vis de ce virus qui est différente. Ces différences peuvent peut-être alors expliquées pourquoi le portage du VHC est moins virulent que celui du VHB et que la grande majorité des primo-infections au VHC passent inaperçues.

Cependant, à la différence des virus de l'hépatite A ou E, il existe un portage chronique de ces VHB et VHC (55). Ce portage chronique va être à l'origine d'une activité immunitaire intense au niveau hépatique afin de lutter contre l'infection. C'est tout cet environnement inflammatoire chronique qui va être à l'origine de la

régénération du foie qui, comme vu plus haut, va être le siège d'une intense production de fibrinogène, à l'origine de la désorganisation lobulaire. A terme, cela se traduira alors par un état cirrhotique.

Les autres causes

L'hémochromatose

L'hémochromatose est une maladie autosomale récessive qui est caractérisée par une accumulation de fer dans l'organisme à travers la mutation d'un ou plusieurs gènes impliqués dans la régulation ferrique (56). L'accumulation de fer dans les cellules hépatiques se fait lentement, car physiologiquement la ferritine n'est saturée qu'à environ un tiers du fer de l'organisme, se laissant ainsi une marge en cas d'hyperferritinémie. Lors d'une hémochromatose, la quantité de fer peut être telle que la ferritine devient totalement saturée, laissant alors du fer libre dans les hépatocytes. Ce fer libre, ionisé, a alors la possibilité de se fixer notamment aux lipides membranaires et des membranes mitochondrielles des cellules du parenchyme hépatique et les détruire par peroxydation (56). Les membranes n'étant plus fonctionnelle, la cellule meurt par apoptose, d'où la toxicité hépatique du fer. C'est alors que tout le processus de régénération hépatique va se mettre en place et à la longue laisser place à la fibrose.

La Maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une maladie génétique due à l'accumulation excessive de cuivre dans l'organisme, en particulier dans le foie et dans le système nerveux central. Cette maladie est due au dysfonctionnement d'une protéine, la protéine ATP7B, qui est localisée principalement dans le foie, le cerveau et le rein, et permet l'élimination du cuivre dans la bile. Son dysfonctionnement entraîne l'accumulation de cuivre à l'intérieur des cellules et est responsable de lésions cellulaires (57). La toxicité du cuivre ressemble alors à celle du fer, c'est-à-dire des liaisons au niveau des lipides des membranes plasmiques et mitochondrielles provoquant une peroxydation. Selon certaines études, des fixations du cuivre ionisé au niveau de l'ADN peut également exister participant à la toxicité du cuivre (56). Tout comme dans le cadre de l'hémochromatose, ces morts cellulaires vont au long cours stimuler la régénération hépatique qui sera à l'origine du processus fibrotique.

Déficits en alpha-antitrypsine

L'alpha-antitrypsine ou alpha-1-antitrypsine est un inhibiteur de protéase le plus abondant dans le sérum humain (58). Elle protège ainsi les tissus des enzymes, notamment l'élastase, produites par les globules blancs, à l'origine des atteintes hépatiques mais également pulmonaires et cutanées lorsqu'elle est déficiente.

Cette pathologie vient d'une mutation sur le gène codant pour l'alpha-antitrypsine qui empêche le bon repliement de la protéine au niveau de l'hépatocyte qui est son site de production (59). L'alpha-antitrypsine mal

repliée n'est alors pas sécrétée par les hépatocytes mais elle s'accumule au niveau de leur cytoplasme ce qui provoque un processus apoptotique et inévitablement la régénération du foie suite à la mort des hépatocytes. Outre l'atteinte hépatique qui vient directement du mauvais repliement de la protéine, le manque d'alpha-antitrypsine au niveau sanguin marquera un déficit net de dégradation d'enzymes pro-inflammatoires ce qui classiquement provoque des emphysèmes pulmonaires ou des atteintes cutanées de types panniculite (58).

Cirrhose biliaire

Qu'elle soit primaire ou secondaire à une autre pathologie, la cirrhose biliaire se caractérise par la lyse des cholangiocytes par les cellules du système immunitaire, endommageant ainsi les voies biliaires. Celles-ci ne pouvant plus évacuer la bile jusqu'à l'intestin, les acides biliaires restent stockés au niveau des hépatocytes et ne sont plus sécrétés par ces derniers. Cette accumulation devenant toxique pour la cellule, celle-ci meurt et un processus régénératif se met alors en place débouchant à terme sur une formation fibrotique.

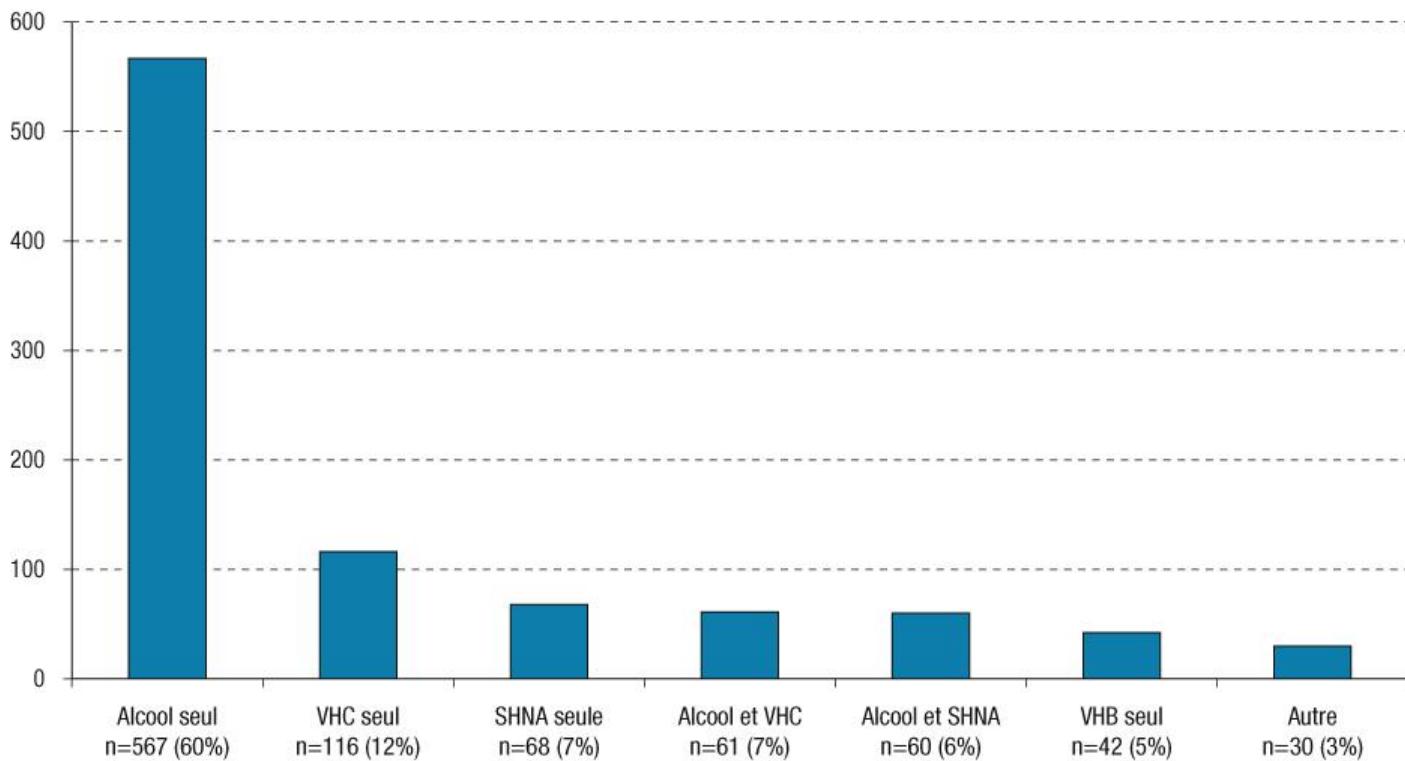
Hépatites auto-immunes

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire du foie caractérisée par la présence d'autoanticorps (AAC) sériques, d'une hypergammaglobulinémie polyclonale et d'une infiltration lymphocytaire périportale qui n'est pas due à une autre cause (médicamenteuse, virale ou toxique) (60). Ainsi, une hépatite auto-immune est idiopathique et est caractérisée par la dégradation du foie par le système immunitaire. Ceci peut toucher aussi bien les voies biliaires, ce qui provoque une cirrhose biliaire secondaire, que directement les hépatocytes, déclenchant dans tous les cas un processus régénératif et à terme une fibrose.

EPIDEMIOLOGIE

En France, les données épidémiologiques concernant la cirrhose du foie sont assez rares. On estime à environ 1500-2500 de cirrhoses alcooliques par million d'habitants, en France et une mortalité avoisinant les 15000 personnes par an (61).

Une étude de l'Institut National de Veille Sanitaire de Juillet 2015 montre également que la cirrhose est principalement causée par l'alcool pour environ 60% des cirrhoses diagnostiquées en services d'hépato-gastro-entérologies, en France.



SHNA : stéato-hépatite non alcoolique. VHC : virus de l'hépatite C. VHB : virus de l'hépatite B. Autre : autre association entre causes communes de cirrhose (alcool, SHNA, VHC et VHB).

Figure 19 : Causes des cirrhoses vues dans 42 centres hospitaliers sur un échantillon de 944 patients cirrhotiques entre le 4 et le 8 juin 2012 (62).

Bien que la consommation d'alcool en France ait globalement diminué, et que la prise en charge des patients cirrhotiques soit meilleur, le nombre total de séjours à l'hôpital pour maladies alcooliques du foie (en très grande majorité des cirrhoses alcooliques) paradoxalement a augmenté entre 2004 et 2009 (62). Au total, la mortalité par cirrhose diminue, mais au prix d'un plus grand recours aux soins hospitaliers.

Au niveau mondial, des données collectés pendant 20 ans ont pu établir un schéma clair des causes de cirrhoses à travers les différentes régions du monde. Ainsi, la cirrhose est le plus souvent dû à la consommation chronique d'alcool dans les pays les plus développés (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Asie du Nord, Australie) alors qu'une forte prévalence des cirrhoses virales se retrouve au niveau des pays en voie de développement (Asie du Centre, Amérique Latine, Océanie...). Cette étude montre également une importante prévalence pour les autres causes de cirrhose, ces causes regroupant une infection virale avec l'utilisation concomitante de l'alcool et des causes métaboliques.

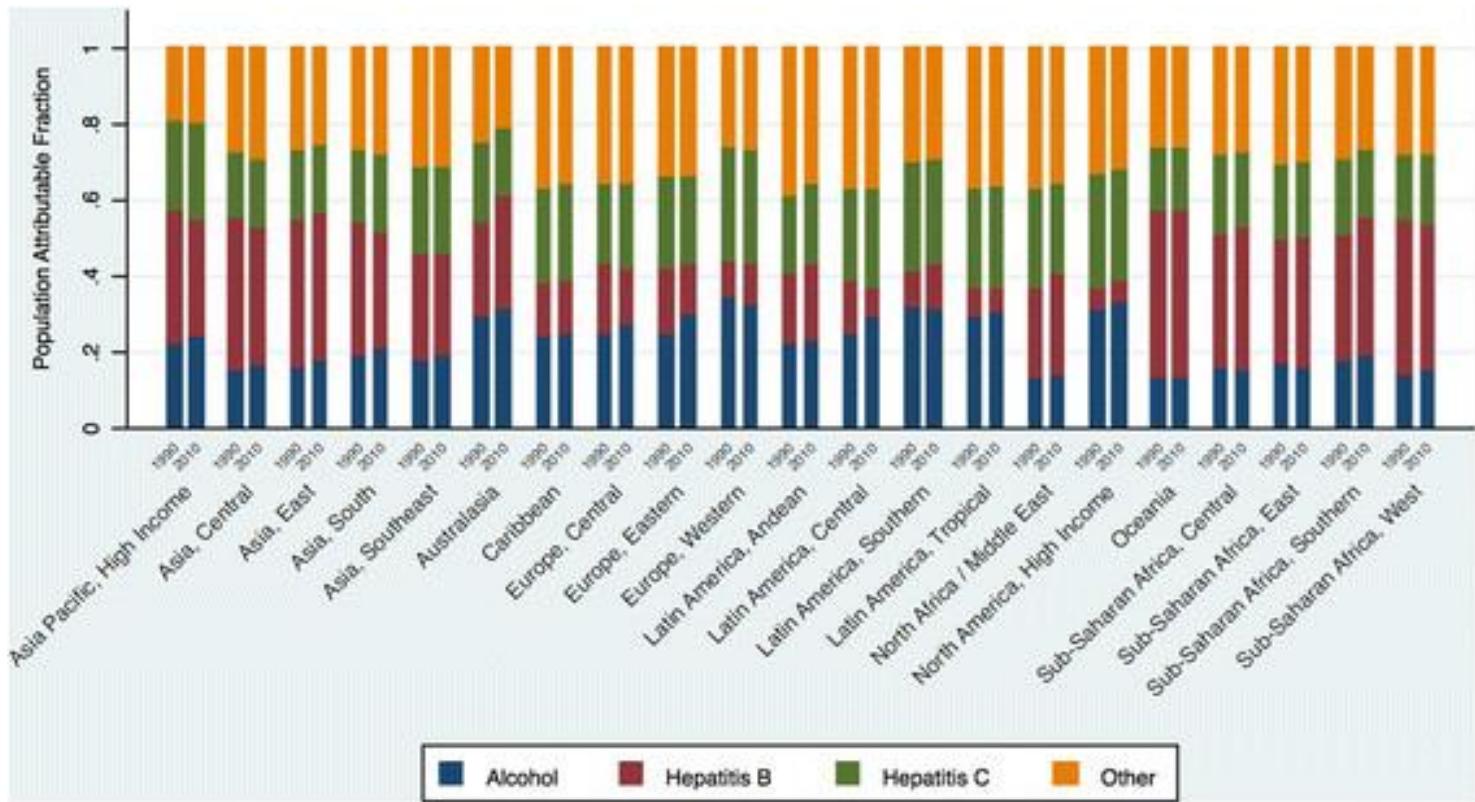


Figure 20 : Causes de cirrhose par région du monde entre 1990 et 2010 (63).

La cirrhose est la 23^{ème} cause mondiale diminuant l'espérance de vie en bonne santé de la population (63). Elle peut être d'autant plus importante dans les pays en voie de développement où les traitements antiviraux ne sont que très peu disponibles ce qui aggrave inévitablement la maladie et justifie le taux élevé de mortalité due à la cirrhose dans ces régions par rapport aux pays développés où les cirrhoses sont de causes différentes et sont cliniquement mieux prises en charge.

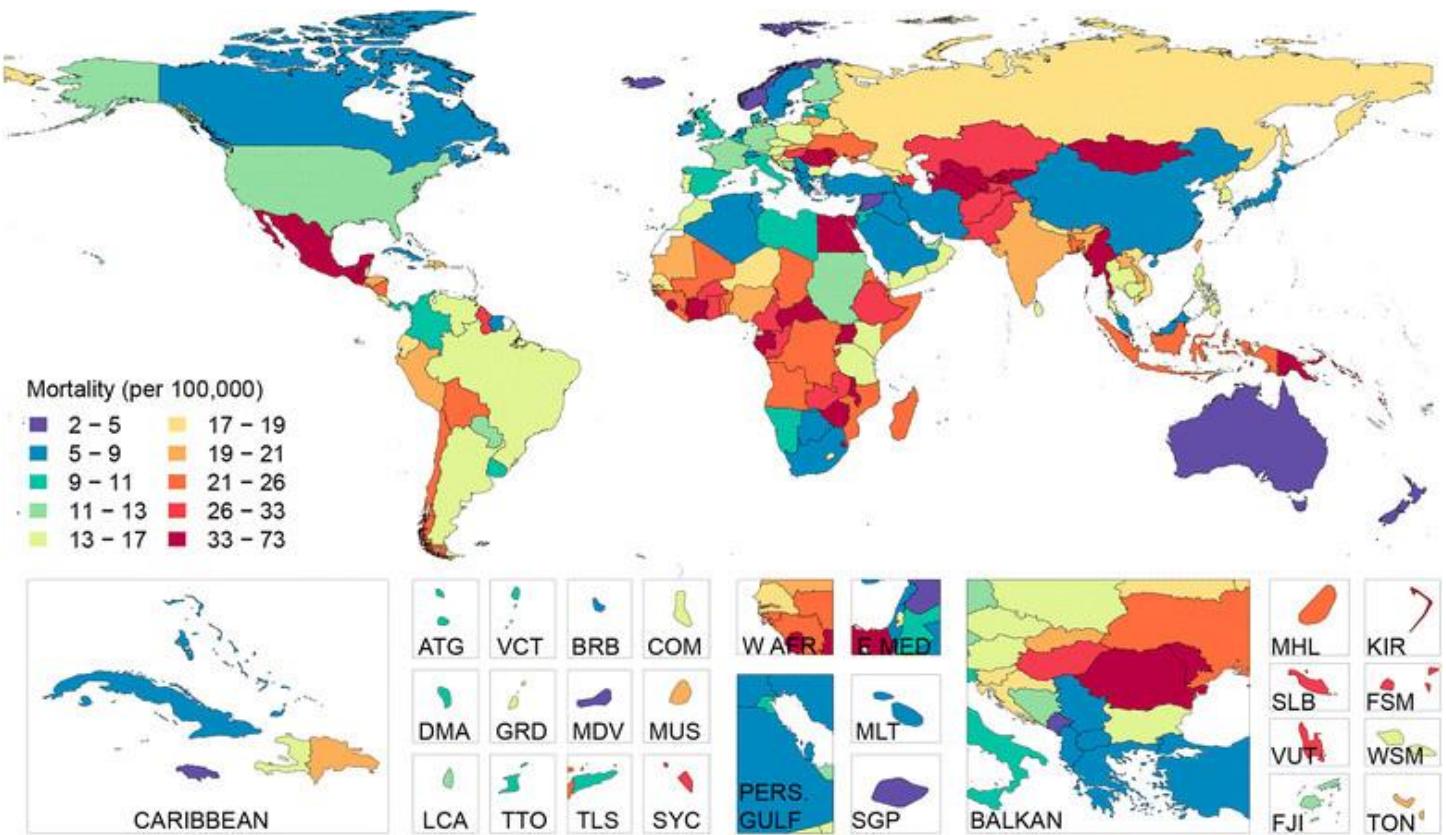


Figure 21 : Mortalité due à la cirrhose chez les Hommes en 2010 (63).

Cette figure met en évidence un contraste Nord-Sud de la mortalité due à la cirrhose. En effet, on a globalement une mortalité moins importante dans les pays développés (pays du « Nord ») que dans les pays en voie de développement qui n'ont encore une fois pas les mêmes moyens économiques, techniques et humains pour une bonne prise en charge de cette pathologie souvent due aux infections virales.

MODIFICATIONS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

Influence de la cirrhose sur la segmentation de Couinaud.

L'existence d'une hépatopathie chronique (cirrhose ou hépatite chronique) entraîne le plus souvent une atrophie du lobe droit compensée par une hypertrophie du lobe gauche et du segment I (64). Le segment IV est également très souvent atrophié dans la cirrhose ce qui n'est pas anodin lorsque l'on sait qu'il constitue un élément anatomique majeur dans l'hépatectomie droite (64). De façon générale, la cirrhose, ou plus généralement les hépatopathies chroniques, sont responsables d'une dysmorphie hépatique c'est-à-dire des hypo ou hyperplasie du foie gauche ou droit.

Modifications morphologiques

A l'origine, le foie est rigide, de surface lisse et est de couleur rouge-brun. Etant attaché directement au péritoine, il reste collé à la paroi abdominale dans les conditions physiologiques.



Figure 22 : aspect d'un foie sain (65)

En revanche le foie cirrhotique, lui, n'a pas de surface lisse due aux nodules qui le parsème sur toute sa surface. La couleur du foie cirrhotique n'est plus homogène non plus, signant une défaillance hépatique où l'on peut voir les travées délimitant les espaces fibreux du foie. Dans une cirrhose décompensée, l'épanchement d'ascite peut être tellement important que le foie ne se retrouve plus collé au péritoine mais baigne dans l'ascite. Il devient alors mobile au toucher, ce qu'on arrive à bien déterminer sémiologiquement par le signe du glaçon.



Figure 23 : aspect d'un foie cirrhotique (65)

Ces modifications morphologiques macroscopiques ne sont rien de moins que la conséquence d'une modification histologique qui provoque une organisation anarchique des lobules hépatiques alors qu'un processus régénératif tente de se mettre en place.

Modifications histologiques

Comme on a pu le voir dans la première partie, le foie normal est organisé en lobules constitués par des travées d'hépatocytes et des capillaires sinusoïdes et centrés par une veine centrolobulaire. Les espaces portes sont en périphérie au contact d'une veine porte, une artère hépatique et un canal biliaire à bordure épithéliale de type cubocylindrique (66).

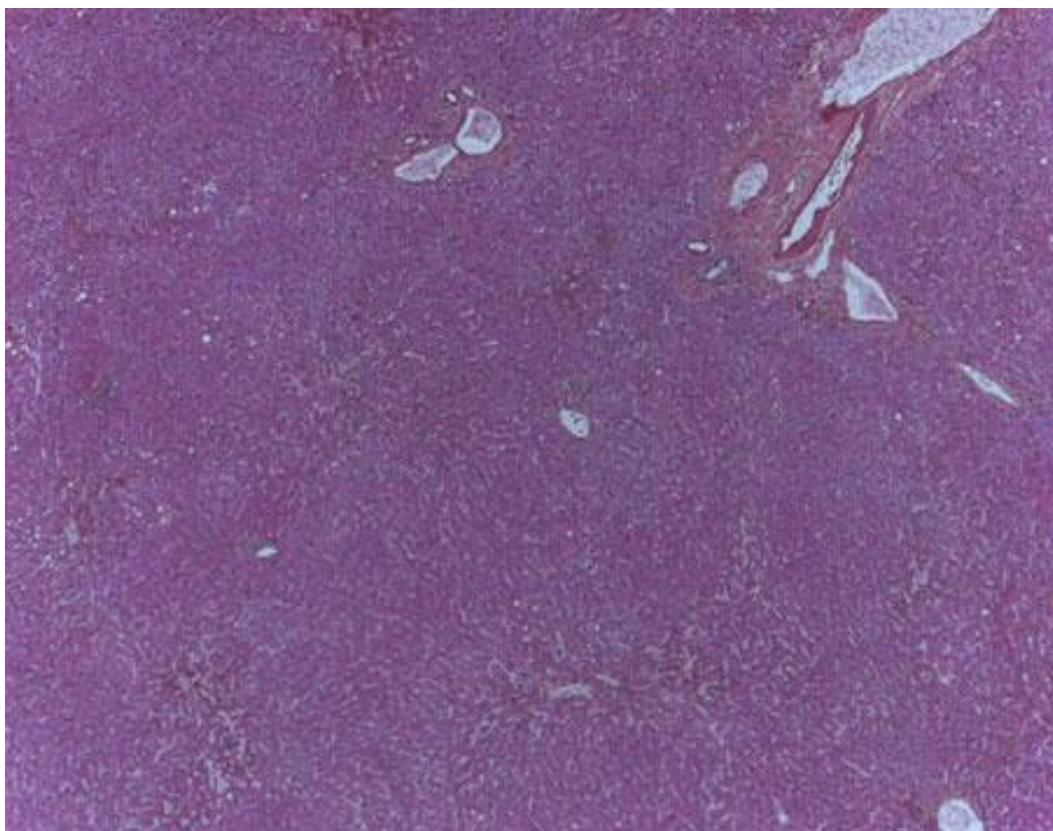


Figure 24 : Foie normal (faible grossissement) : la veine portale est bien visible et l'architecture est ordonné malgré la difficulté à caractériser les lobules (65).

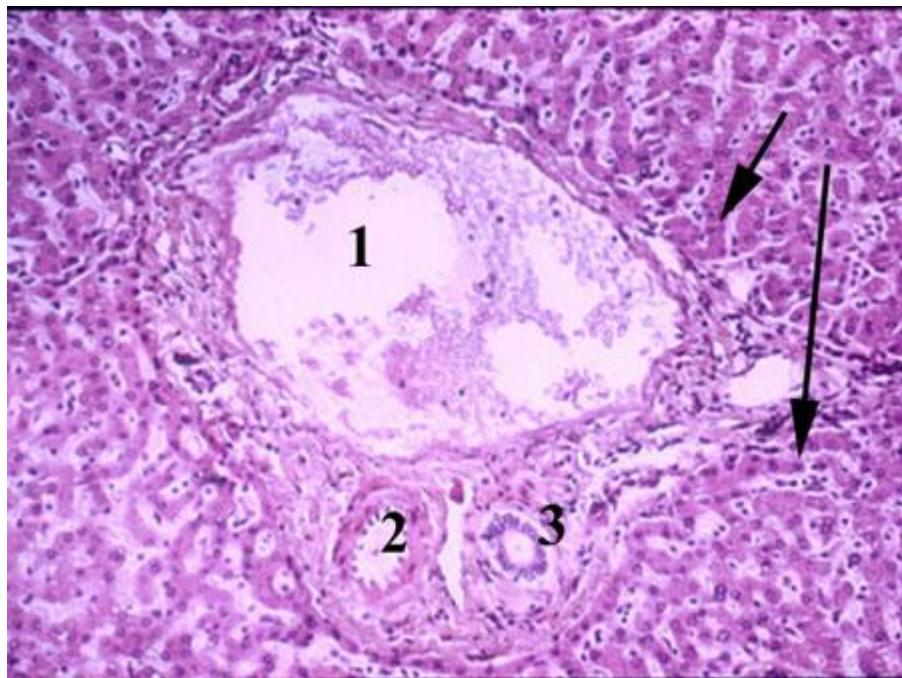


Figure 25 : Moyen grossissement de l'architecture hépatique d'un foie normal (65).

On peut voir une architecture hépatique organisée autour de la veine porte (1), d'une artériole hépatique (2) et le canal bilaire (3) où l'on peut apprécier la bordure épithéliale caractéristique. Les flèches montrent les travées hépatocytaires qui sont bien délimitées au niveau des lobules.

Dans le foie cirrhotique, on retrouve les mêmes modifications histologiques que ce que l'on a vu macroscopiquement : on remarque des travées de sclérose qui individualisent des nodules. Ces travées sclérosantes sont caractéristiques d'un foie cirrhotique et rend évidente la mutilation du parenchyme hépatique.

L'analyse des lésions montre tout d'abord une fibrose qui commence au niveau des espaces portes, entourant les lobules puis les disséquant à la longue. Il existe au niveau de cette fibrose des colonies de cellules inflammatoires, notamment lymphocytaires.

Ensuite, l'analyse biologique permet de mettre en évidence une altération des hépatocytes : la stéatose est habituelle et plus ou moins diffuse, la cytolysé est moins constante.

Enfin, l'examen anatomo-pathologique montre des phénomènes de régénération à partir des zones non lésées, aboutissant à la formation de nodules hépatocytaires de régénération ayant perdu leurs connexions vasculaires normales (absence de veine centrolobulaire) (66).

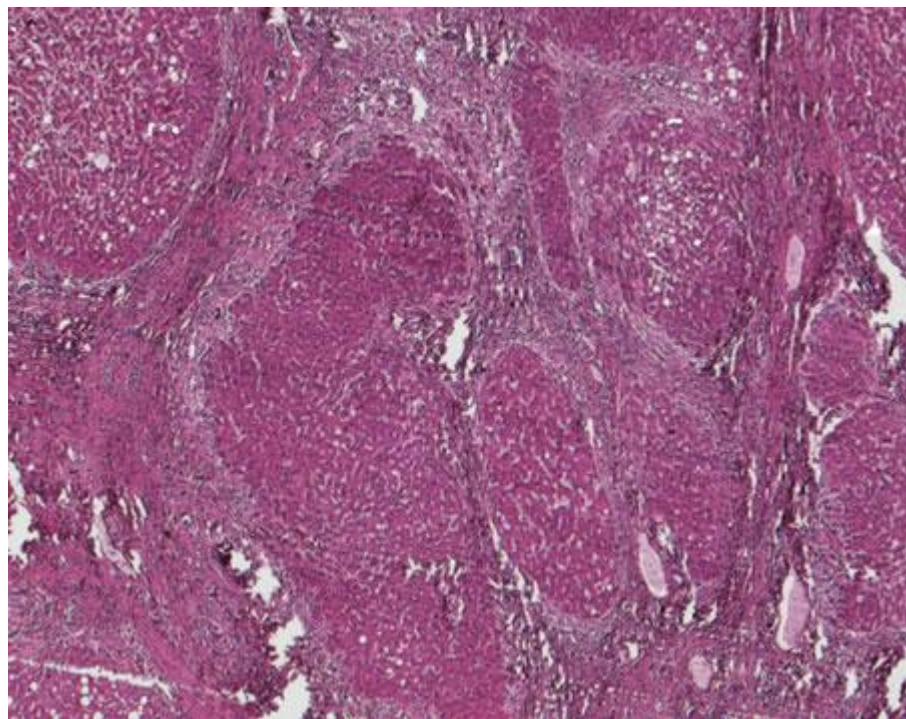


Figure 26 : Faible grossissement d'un foie cirrhotique (66).

On peut déjà remarquer une désorganisation des lobules hépatiques avec la présence de travées sclérosante.

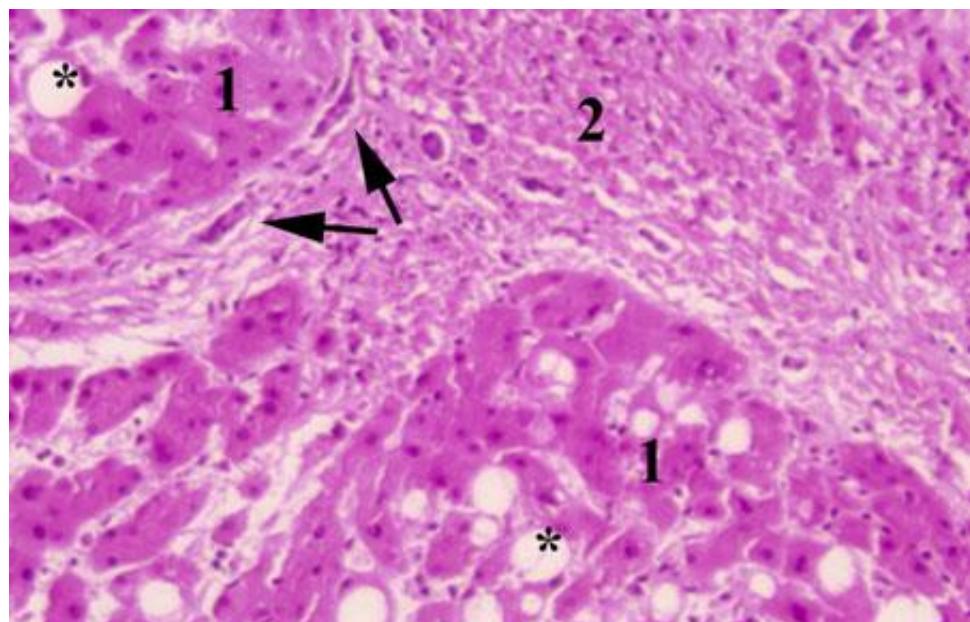


Figure 27 : Fort grossissement d'un foie cirrhotique (66).

Ceci montre de manière évidente de nombreuses stéatoses (étoiles) inclus dans les nodules de régénération (1) eux-mêmes entourés de bande de fibrose (2). Les flèches représentent des néoductules biliaires qui sont des formations tubulaires se trouvant à la périphérie des bandes de fibroses.

CIRRHOSE COMPENSEE VERSUS CIRRHOSE DECOMPENSEE

La différence entre ces deux stades cirrhotiques est principalement clinique vu que, en l'absence de tout traitement et si l'exposition à l'agent étiologique persiste, une cirrhose compensée va se décompenser. Ainsi, la cirrhose compensée ne génère pas de symptôme fonctionnel ou de complication de la maladie et ne présente pas ou peu de signes d'hypertension portale. Elle correspond donc au stade A de la classification de Child-Pugh que l'on étudiera un peu plus loin.

Bien que cliniquement il n'y ait pas de manifestation fonctionnelle lors de la cirrhose compensée, on remarque des signes constants d'insuffisance hépatocellulaire au niveau cutané comme des angiomes stellaires (au niveau du territoire de la veine cave supérieure), une érythrose palmaire et un agrandissement de la lunule de l'ongle (53). D'autres symptômes, inconstants cette fois, peuvent être retrouvés : hypertension portale, hépatomégalie ou encore splénomégalie.

Durant la cirrhose décompensée, l'hypertension portale est présente et est importante. Le sang portal ne pouvant plus être drainé correctement par les lobules hépatiques, une partie de ce sang va être acheminée dans la circulation collatérale à travers la veine oesocardio-tubérositaire antérieure et le plexus veineux pérooesophagien (voir Figure 4). A terme, on aura un gonflement de ces veines et une hypertension qui se créera expliquant la présence des varices œsophagiennes lors de la cirrhose (voir Figure 28). De plus, l'hypertension portale n'est pas seulement portale, elle se répercute également sur les veines qui débouchent sur la veine porte, c'est-à-dire la veine splénique et la veine mésentérique supérieure. Alors que cette dernière est assez peu touchée par l'augmentation de sa pression, en tout cas au niveau clinique, la veine splénique en se gonflant va être à l'origine d'un hypersplénisme lui-même à l'origine de cytopénies rendant le patient plus prompt aux infections (53).

L'hypertension portale est également responsable de la vasodilatation du territoire splanchnique et par antagonisme va entraîner une hypovolémie systémique et une vasoconstriction rénale secondaire par activation des systèmes vasoconstricteurs. Cela entraîne donc une rétention hydrosodée qui doit être particulièrement redoutée chez le patient cirrhotique. En effet, chaque fois qu'il retient du sel, l'organisme retient de l'eau, mais par son incapacité à diluer ses urines (à les rendre hypotoniques), le cirrhotique retient encore plus d'eau que de sel : il crée alors une hyponatrémie (67). Ce mécanisme de vasodilatation splanchnique serait à l'origine du SHR (voir chapitre III).

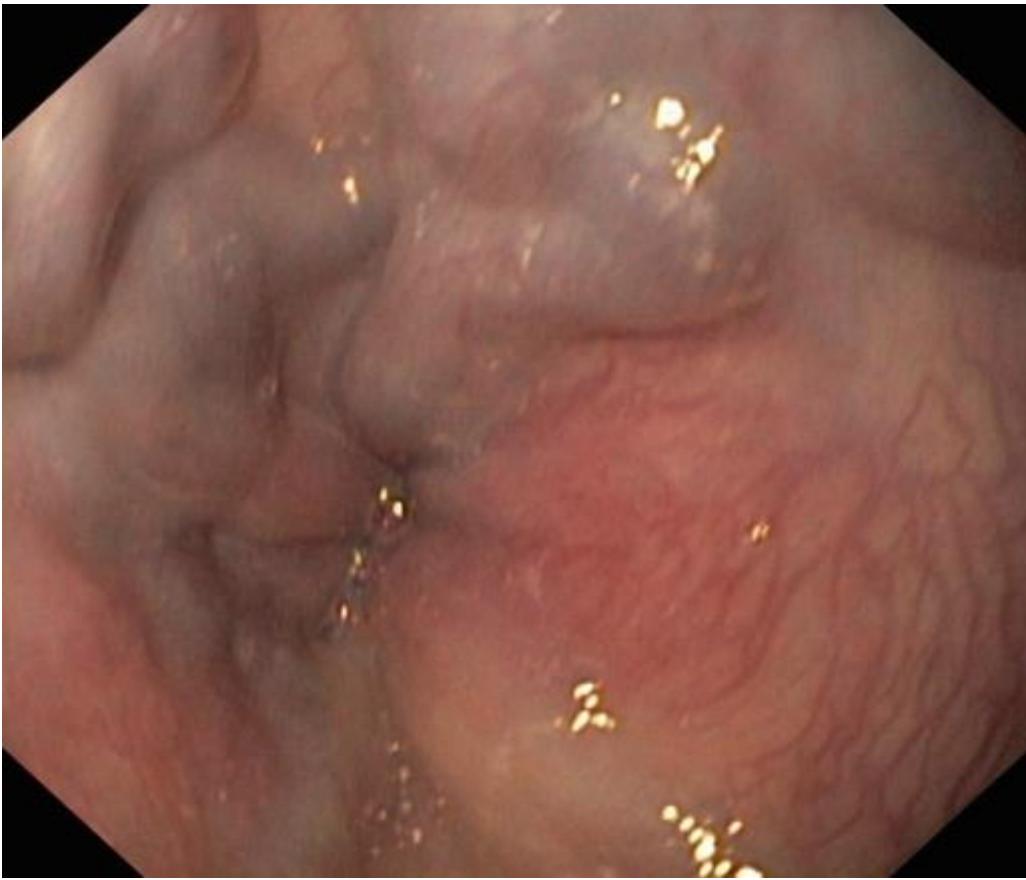


Figure 28 : varices œsophagiennes lors d'une fibroscopie (68).

Lors de la cirrhose décompensée, le foie est tellement fibrotique, tellement endommagé, que non seulement les lobules deviennent désorganisés mais en plus les hépatocytes ne fonctionnent plus correctement ce qui fait que les fonctions du foie vont être affectées de manière importante. Ainsi, les hépatocytes ne pouvant plus utiliser correctement la voie de synthèse du cholestérol, un patient ayant une cirrhose avancée verra sa fabrication d'hormones ralentie, synonyme d'un éventuel hypogonadisme pour le patient (risque de stérilité).

La production des facteurs de coagulation hépatiques sera également rapidement endommagée. Ceci aura pour conséquences directes des épisodes hémorragiques plus importants qu'en temps normal qu'il y ait traumatisme ou non. Viendra ensuite la diminution de la synthèse protéïnique, notamment une hypoalbuminémie, entraînant à terme un choc oncotique ce qui explique la présence et l'accumulation d'infiltrat dans les tissus, notamment au niveau abdominal, que l'on appelle l'ascite (voir figure 22).



Figure 29 : Patient cirrhotique avec présence d'une ascite important au niveau abdominal (69).

Cet ascite se différencie très bien d'une obésité androïde par un gonflement abdominal très important alors que le reste du corps est maigre. La différence est également clinique : au toucher, l'abdomen est dur et rigide et on voit un gonflement au niveau du nombril.

Outre la baisse de la pression oncotique, cet ascite est également le résultat de la présence d'une hypertension portale combinée à une insuffisance ce qui signe la présence d'une rétention hydrosodée. Celle-ci est détectable par échographie dès que son volume atteint 100 à 200 mL (70).

Sur le plan circulatoire, l'ascite peut être responsable de la compression de la veine cave inférieure lorsque le volume est trop important. Cette compression pourra être à l'origine d'une diminution du débit cardiaque aggravant ainsi l'hypotension, la fonction rénale et la circulation splanchnique. Elle expose au risque de désunion des anastomoses digestives et surtout de surinfection (70). Une ascite tendue peut également entraîner une élévation des coupoles diaphragmatiques, une gêne mécanique à la ventilation et des altérations des rapports ventilation/perfusion, surtout si elle s'accompagne d'épanchements pleuraux (un hydrothorax communiquant avec l'ascite existe dans 5 % des cas) (70). Il existe donc un retentissement pulmonaire non négligeable lors de la prise en charge d'un patient cirrhotique ayant de l'ascite.

De ce fait, les perturbations de la fonction respiratoire sont fréquentes et variées chez les cirrhotiques. Une hypoxémie modérée résultant d'inhomogénéités du rapport ventilation-perfusion liées à une ascite abondante, à un épanchement pleural ou à des anomalies de vasomotricité pulmonaire, existe dans 15 à 45 % des cas (71). En l'absence de maladie cardiopulmonaire, l'association cyanose, hippocratisme digital et platypnée suggère l'existence d'un « syndrome hépatopulmonaire » (70). Lié à l'existence de vasodilatations pré-capillaires et de shunts intrapulmonaires, il paraît plus fréquent chez les patients ayant des angiomes stellaires et une hypercinésie circulatoire marquée que l'on retrouve souvent chez le patient cirrhotique (70).

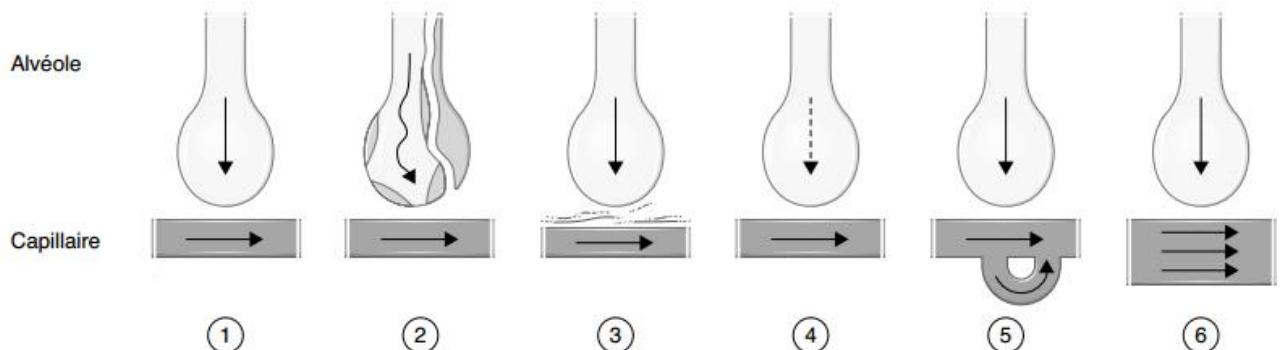


Figure 30: Mécanismes de l'hypoxémie chez le cirrhotique (72).

La contribution de chacun de ces mécanismes varie d'un patient à l'autre. 1 : Sujet normal ; 2 : anomalie du rapport ventilation-perfusion (ascite, bronchopathie, altération de la vasoconstriction hypoxique) ; 3 : trouble de la diffusion (alvélolite lymphocytaire, fibrose) ; 4 : hypoventilation ; 5 : Shunt anatomique ; 6 : zone mal ventilée, perfusée.

Le seul traitement reconnu du syndrome hépatopulmonaire, inconstamment efficace, est la transplantation hépatique (71). Des maladies respiratoires courantes (bronchite chronique chez les patients alcooliques et fumeurs) ou particulières à certaines variétés étiologiques de cirrhose peuvent s'ajouter à ces perturbations (70).

On peut également retrouver un épanchement d'ascite au niveau pleural, on parle alors d'hydrothorax. Celui-ci est supposé être la conséquence d'un écoulement de l'ascite péritonéale vers la cavité pleurale à travers des brèches du diaphragme, entraînant alors une diminution de la capacité vitale, de la capacité pulmonaire totale et de la PaO₂ (oxygénation du sang) (73).

Il est tout de même important de savoir que l'ascite n'est pas un signe pathognomonique de la cirrhose. En effet, on peut retrouver la présence d'ascite dans des pathologies ayant un retentissement péritonéal comme pour les cancers gynécologiques (cancer des ovaires par exemple) ou les infections (tuberculose, bilharziose...). Certaines pathologies cardiaques comme la péricardite ou l'insuffisance ventriculaire droite peuvent également être responsable d'accumulation liquide au niveau abdominal.

La cirrhose décompensée peut être responsable de l'apparition d'un diabète. Outre le fait qu'il existe une inhibition de la glycogénogénèse, il existe également une diminution de la sécrétion d'insuline ainsi qu'une insulinorésistance (74). Cela pourrait donc expliquer que 20 à 40% des patients cirrhotiques sont diabétiques (75).

L'insulinorésistance a également un autre effet pour le patient cirrhotique : afin de pallier au manque de glucose au niveau des cellules, et vu que les lipides ne peuvent produire de l'énergie à cause de la concentration importante de NADH, un catabolisme protéique important va se mettre en place. Cette protéolyse permettra d'une part la néoglucogénèse et donc la formation de glucose au niveau hépatocellulaire, et d'autre part de supplémenter le cycle de Krebs en acides aminés (supplémentant la néoglucogénèse en carbone) et en acetyl-CoA. Cet état métabolique ainsi que l'état nutritionnel des patients vont alors être à l'origine d'une malnutrition protéino-énergétique diminuant significativement leur survie (76).

Aussi, comme exposé plus haut, la bilirubine est excrétée premièrement par le foie avant de s'écouler dans les intestins pour ensuite partir dans les fèces et dans les urines. Il s'avère que lors de la cirrhose décompensée, il existe non seulement un défaut de transport de la bilirubine (car manque d'albumine) mais il y a également une mauvaise évacuation de ce pigment biliaire sûrement due à la désorganisation des lobules et donc également des voies biliaires. Ainsi, on aura une accumulation de la bilirubine libre et de la bilirubine conjuguée au niveau sanguin, c'est-à-dire une augmentation de la concentration sérique en pigments jaunes qui colorent particulièrement les muqueuses (yeux), des phanères (ongles) et de la peau : on parle alors de jaunisse ou d'ictère (figure 31).



Figure 31 : Comparaison entre un homme normal et un homme ictérique (77).

On remarque la coloration de la peau mais également celle des yeux qui vient souvent avant la coloration

tégumentaire et signe un état pré-ictérique.

Une autre complication que l'on peut relever durant la cirrhose décompensée, et non moins l'une des plus graves, est l'encéphalopathie hépatique. Celle-ci est une affection de l'encéphale se caractérisant en plusieurs stades allant de la simple confusion/désorientation au coma aréactif.

Cette encéphalopathie est due notamment à l'inhibition de l'uréogenèse qui permet, comme on l'a vu dans la première partie, l'élimination de l'ammoniac (voir plus en haut). Il peut également exister un excès d'ammoniac produit par métabolisation de protéines sanguines retrouvées dans au niveau gastrique et intestinal au détour d'une hémorragie digestive. L'ammoniac passant alors la barrière hémato-encéphalique, a un effet neurotoxique direct et crée un déséquilibre osmotique consécutif à son métabolisme accru au sein des astrocytes, altérant ainsi la neurotransmission cérébrale (78).

Enfin, les problèmes infectieux chez le patient cirrhotique sont courants et potentiellement mortels si une prise en charge adaptée n'est pas mise en place. Outre les cytopénies dues à l'hypersplénisme, il existe un dysfonctionnement majeur du système immunitaire, qu'il soit inné ou adaptatif, au cours de la cirrhose que l'on appelle le syndrome de dysfonctionnement immunitaire associé à la cirrhose (ou cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome) (79). Ce syndrome se manifeste sur pratiquement toutes les cellules impliquées dans le système immunitaire avec une altération des récepteurs des cellules immunitaires (PRR ou les TLR) ou encore une diminution des sous-unités du complément (comme la C3) ce qui entraîne une sensibilité plus accrue aux infections bactériennes (79). Tous les dysfonctionnements immunitaires observés lors de l'évolution de la cirrhose sont résumés dans le tableau ci-dessous (80) :

Natural barriers	Fragile, thin and/or edematous skin Alteration of GI motility and mucosal permeability Alteration of GI bacterial flora, bacterial overgrowth ↑ GI mucosal ulcerations Portosystemic shunting
Hepatic RES activity	Kupffer cells - ↓ number, impaired function
Cellular defense mechanisms	RES - ↓ activation, ↓ chemotaxis, ↓ phagocytosis, ↓ production of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-18, TNF-α) PMN - ↓ lifespan, ↓ intracellular killing activity, ↓ phagocytosis, ↓ chemotaxis
Serum factors	↓ Complement levels (C3, C4, CH50) ↓ Opsonic activity ↓ Protein C activity
Iatrogenic and treatment-related factors	↑ Invasive procedure and catheters Frequent hospitalization Immunosuppressive agents (autoimmune hepatitis, post-transplantation) Interferon therapy (viral hepatitis) Proton pump inhibitors
Other compelling factors	Malnutrition Alcohol drinking

Tableau 2 : Dysfonctions immunitaires durant la cirrhose

En résumé, alors que durant la cirrhose compensée on observe que des modifications physiologiques ayant un faible retentissement clinique, une évolution vers un état décompensé peut se faire ce qui entraîne : une hypertension portale avec hépatomégalie et splénomégalie en sus d'un shunt portocave responsable de varices œsophagiennes, de l'ascite et des troubles de la nutrition. Un éventuel diabète peut s'installer ce qui est paradoxal avec le catabolisme protéique secondaire à une insulinorésistance. Enfin, un état icterique et des problèmes immunitaires peuvent survenir rendant le patient plus sensible aux infections bactériennes.

DIAGNOSTIQUE DE LA CIRRHOSE

Les critères diagnostics de la cirrhose s'appliquent principalement lors de la recherche d'une cirrhose non compliquée vu que les signes de décompensation de la cirrhose comme l'apparition d'une ascite ou d'une encéphalopathie hépatique, par exemple, sont, dans un contexte clinique donné, des signes caractéristiques d'une cirrhose.

Suspicions de cirrhose et recommandations

Les principales anomalies évocatrices de cirrhose, que l'on peut découvrir fortuitement ou dans un contexte d'hépatopathie chronique, sont :

- Des anomalies cliniques (foie dur, angiomes stellaires, hépatomégalie, splénomégalie),
- Des anomalies biologiques (thrombopénie, diminution du taux de prothrombine, bloc β - γ sur une électrophorèse, hypoalbuminémie, augmentation de la bilirubine et/ou des transaminases, augmentation du glucose, augmentation de la ferritine et/ou du coefficient de la transferrine, sérologie HBV ou HCV positive),
- Des anomalies endoscopiques (varices œsophagiennes),
- Des anomalies visibles en imagerie (foie à contour bosselé, dysmorphie du foie, signes d'hypertension portale) (81).

Lors de la découverte d'une ou de plusieurs de ces anomalies, le patient doit être adressé vers un hépato-gastro-entérologue qui, en fonction du contexte épidémiologique, clinique et paraclinique du patient, sera à même à poser directement un diagnostic de cirrhose ou à réaliser des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic.

Les tests non invasifs

Parmi les examens complémentaires non invasifs qui peuvent être réalisés pour confirmer le diagnostic de cirrhose, la Haute Autorité de Santé (HAS) en a retenu quatre : le Fibrotest®, le FibroMètre®, l'Hépascore et le Fibroscan®.

Le Fibrotest®

Indiqué en première ligne uniquement lors d'une hépatite chronique C non traitée chez l'adulte, le Fibrotest® combine 7 paramètres (α 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, gamma GT, âge et sexe) dont certains ne font pas partie du bilan usuel de la prise en charge des maladies du foie (c'est-à-dire le α 2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1) (81). Ce test permet alors d'obtenir un score allant de 0 à 1, où plus le score est élevé, plus le stade fibrotique est important (pouvant aller jusqu'à un stade F4).

Le FibroMètre®

Pouvant remplacer le Fibrotest lors d'une hépatite chronique C non traitée chez l'adulte, le FibroMètre® combine 9 paramètres biologiques qui sont l'alpha-2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, l'ASAT, l'ALAT, la bilirubine totale, la gamma GT, les plaquettes, le taux de prothrombine et l'urée sanguine. À l'image du Fibrotest, le score obtenu exprime la probabilité (comprise entre 0 et 1) d'avoir une fibrose cliniquement significative (\geq F2). Ce test peut exprimer également le pourcentage de fibrose hépatique (81).

L'Hépascore

L'Hépascore est un autre score composite utilisant cette fois ci seulement 4 paramètres biologiques qui sont l'alpha-2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, la bilirubine totale et la gamma GT avec un ajustement en fonction du sexe et de l'âge. Ce score, caractérisant la probabilité d'avoir une fibrose, est également utilisé comme première ligne lors d'une hépatite C chronique chez l'adulte sans comorbidité.

Le Fibroscan®

A la différence des trois autres tests, le Fibroscan® est un dispositif médical permettant de mesurer la dureté du foie. Cette technique, aussi appelée Elastographie Impulsionnelle, est basée sur la mesure par ultrasons de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde mécanique permettant d'estimer d'une part, un coefficient d'élasticité (en kPa) qui représente la dureté du foie et d'autre part l'atténuation ultrasonore (en Décibel). La dureté renseigne alors sur la présence éventuelle et le stade de fibrose hépatique et l'atténuation renseigne sur la présence et l'importance d'une surcharge en graisse dans le foie (82).

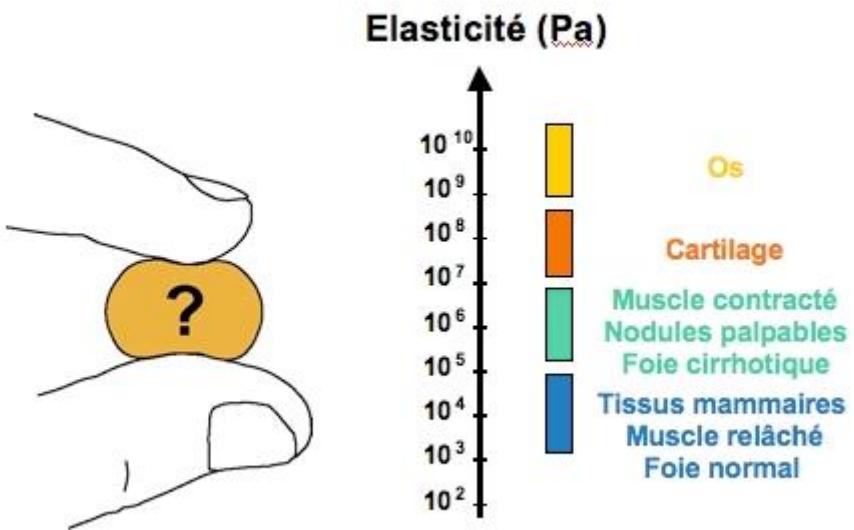


Figure 32 : Echelle de dureté de certains organes du corps humain (82).

On remarque ici qu'un foie cirrhotique est plus élastique, c'est-à-dire plus dur, qu'un foie normal.

Le Fibroscan® à deux indications en première intention : la première est la même que pour les autres tests non invasifs cités plus haut, c'est-à-dire l'hépatite C chronique sans comorbidité, et la deuxième indication est la co-infection VHC-VIH pour laquelle seul le Fibroscan® est indiqué en première intention.

Il est à noter que le choix d'un de ces tests en première intention, notamment dans l'hépatite C chronique sans comorbidité, peut être suivi par un autre de ces tests en seconde intention afin de confirmer le diagnostic. D'autres tests, non retenus dans les recommandations de l'HAS en 2008, existent également, comme le StéatoTest® qui estime la stéatose hépatique non-alcoolique, ou encore l'AshTest® qui mesure la sévérité de la stéatose inflammatoire alcoolique, qui ont quand même été cliniquement validés et sont utilisés comme alternatives à la biopsie hépatique (83).

La ponction biopsie hépatique (PBH)

La cirrhose ayant une définition histologique, la PBH est la méthode de référence concernant le diagnostic de la cirrhose. Elle consiste en un prélèvement, soit par voie transpariétale, soit transjugulaire, d'une petite partie du foie qui sera ensuite analysée par un anatomopathologiste (81). Celui-ci sera alors amené à observer les changements histologiques du foie exposés plus en amont.

La PBH contribue également, parallèlement aux résultats d'examens sanguins (virologiques, immunologiques et biochimiques), à établir le diagnostic étiologique de la cirrhose et à rechercher des co-morbidités (81). Bien qu'elle présente un risque hémorragique pour le patient, la PBH permet un diagnostic de certitude et est indiquée en première intention dans toutes les autres causes de cirrhose à part dans l'hépatite chronique C et dans la co-infection VHC-VIH (81).

Classification de Child-Pugh

Une fois le diagnostic de cirrhose posé, on se doit de connaître la sévérité de la pathologie, et c'est ce que permet de mesurer le score de Child Pugh.

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

Tableau 3 : Score déterminant la sévérité d'une cirrhose par le calcul du score de Child Pugh (84).

Le score total permet alors de déterminer la gravité de la cirrhose en 3 grades :

- Le grade A qui correspond à 5 ou 6 points et qui caractérise le plus souvent à une cirrhose compensée.
- Le grade B entre 7 et 9 points
- Le grade C entre 10 et 15 points, qui avec le grade B représente les stades d'une cirrhose décompensée.

COMPLICATIONS

Rupture des varices œsophagiennes

Comme vu plus haut, les varices œsophagiennes est une conséquence de l'hypertension portale. A force de frottement sur les parois de l'œsophage, ces varices peuvent se rompre entraînant alors une hémorragie digestive. L'importance de l'hémorragie est variable, mais elle est considérée comme une urgence et doit être traitée rapidement (voir traitement) (85).



Figure 33 : Image d'endoscopie - rupture de varice œsophagienne avec saignement en jet (85).

Les infections

L'ascite est un endroit propice à un développement bactérien ce qui peut vite devenir grave et potentiellement mortel selon l'agent bactérien en cause. Ainsi, le patient cirrhotique a une sensibilité assez marquée aux infections à *Streptococcus Pneumoniae* qui entraînent une mortalité plus importante que chez un patient non cirrhotique (79). Les infections que l'on retrouve le plus chez ces patients sont les péritonites bactériennes (25%-31%), les infections urinaires (20-25%), les pneumonies (15-21%), les bactériémies (12%) et les infections des tissus mous (11%) (80).

Pathogens	Common clinical Syndrome	Risk factors	Remarks
<i>Campylobacter</i> spp	Bacteremia, Spontaneous Bacterial Peritonitis (SPB)	Alcoholic	Increased incidence, High mortality (10% in bacteremia)
<i>Enterococcus</i> spp. (<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. galinarum</i>)	SBP, bacteremia, Urinary Track Infections (UTI), endocarditis, biliary tract infection	Healthcare-associated infection, Quinolone prophylaxis	Increased incidence
<i>Listeria monocytogenes</i>	SBP, bacteremia, meningitis	Hemochromatosis	Increased incidence
<i>Pasteurella multocida</i>	SBP, bacteremia septic arthritis, meningitis	Presence of ascites (TB peritonitis), Domestic animal (cats or dogs) bites or scratches	Increased incidence, High mortality (10%-40% in bacteremia)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Skin and Soft Tissue Infection (SSTI), UTI, SBP, bacteremia, endocarditis	Alcoholic, Invasive procedures and Hospitalization	Increased incidence of MRSA carriage and infection, High mortality (30% in bacteremia), Removal of the eradicable focus was associated with decreased mortality
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonia, SBP bacteremia, SSTI, meningitis	Alcoholic	Increased incidence of invasive pneumococcal disease

Tableau 4 : Les principales bactéries responsables d'infections lors d'une cirrhose, et les facteurs de risques associés (80).

Insuffisance hépatocellulaire

Elle correspond à une altération majeure et globale des fonctions hépatiques pouvant s'installer en quelques jours à semaines lorsqu'elle est aigüe, ou en plusieurs années lorsqu'elle est secondaire à des hépatopathies chroniques comme dans la cirrhose. Les répercussions d'une insuffisance hépatocellulaire sont très variables, elles dépendent de l'étiologie et de l'état des organes secondairement affectés.

Sont considérés comme liés à une insuffisance hépatocellulaire une asthénie, un ictère, l'encéphalopathie hépatique, les manifestations cutanées (angiome stellaire, érythroose palmaire, hippocratisme digitale, décoloration de ongles) et endocrinianes (gynécomastie, impuissance, aménorrhée, stérilité, atrophie mammaire), les syndromes hémorragiques (purpura, ecchymoses, hémorragies gingivales) et les infections (86). Cette insuffisance hépatocellulaire n'a pas qu'une conséquence clinique, elle a également un retentissement métabolique très important notamment sur le métabolisme des médicaments comme on le verra plus bas.

L'encéphalopathie hépatique (EH)

Comme vu plus haut, l'EH est une complication grave de la cirrhose car potentiellement mortelle. L'accumulation d'ammoniac mais également de manganèse dans le cerveau induit un déséquilibre non seulement homéostatique mais également au niveau des neurotransmetteurs. Le détoxification de l'ammonium cérébral au niveau des astrocytes s'accompagne tout d'abord du gonflement de ces derniers qui à terme entraîne une diminution du myo-inositol ayant ici un rôle de régulation osmotique au niveau des membranes astrocytaires (87). Cela aura alors une influence néfaste sur la concentration en choline, elle aussi importante dans l'homéostasie, étant donné que la teneur en eau au niveau cérébral sera plus importante (effet de dilution) (88). C'est alors qu'un œdème cérébral cytotoxique pourra être observée en imagerie par perte de compensation homéostatique.

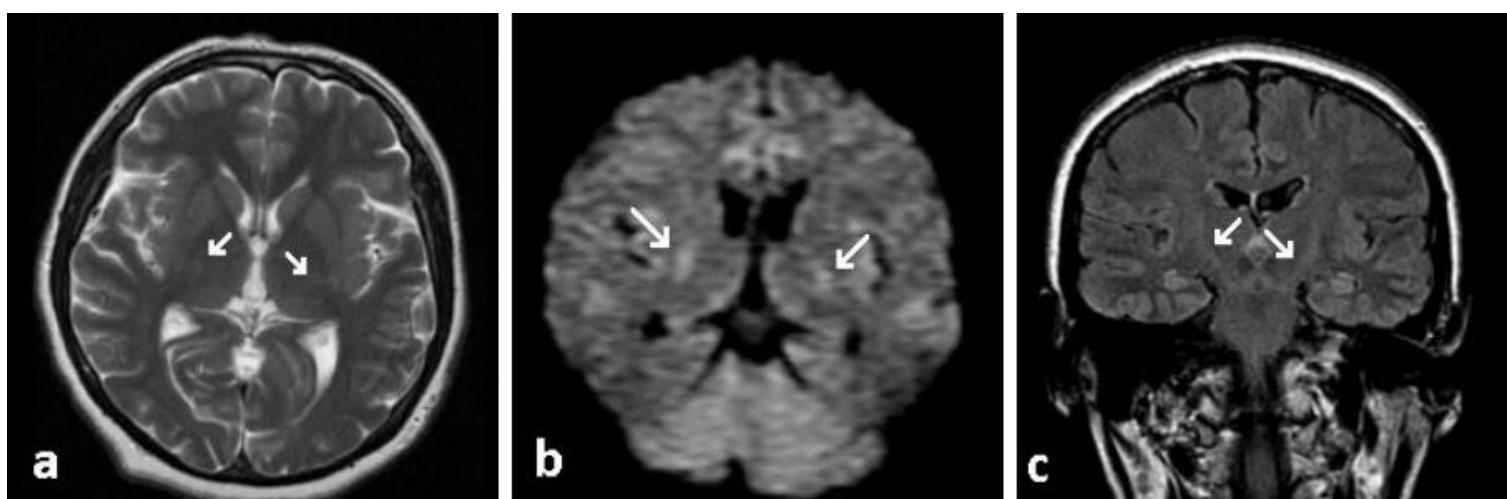


Figure 34 : Séquences T2 (a), Diffusion Weighted Imagery ou DWI (b) et FLuid Attenuation Inversion Recovery ou FLAIR (c) montrant un œdème cérébral diffus au niveau des voies cortico-spinales, bilatérales chez un même patient atteint d'une EH (88).

Dans un deuxième temps, la présence de l'œdème ainsi que du dysfonctionnement astrocytaire entraîne un défaut de recapture du glutamate s'accumulant alors au niveau extrasynaptique (87). Ce glutamate, osmotiquement actif, sera également responsable de l'apparition des œdèmes et va déclencher dans le même temps une augmentation de la concentration en neurotransmetteurs inhibiteurs, notamment en GABA qui aura un effet sédatrice. Un dépôt de manganèse au niveau de la substance blanche peut également se voir en imagerie car ils ont une affinité particulière avec les globus pallidum qui a été corrélée avec la manifestation de troubles parkinsoniens (87).

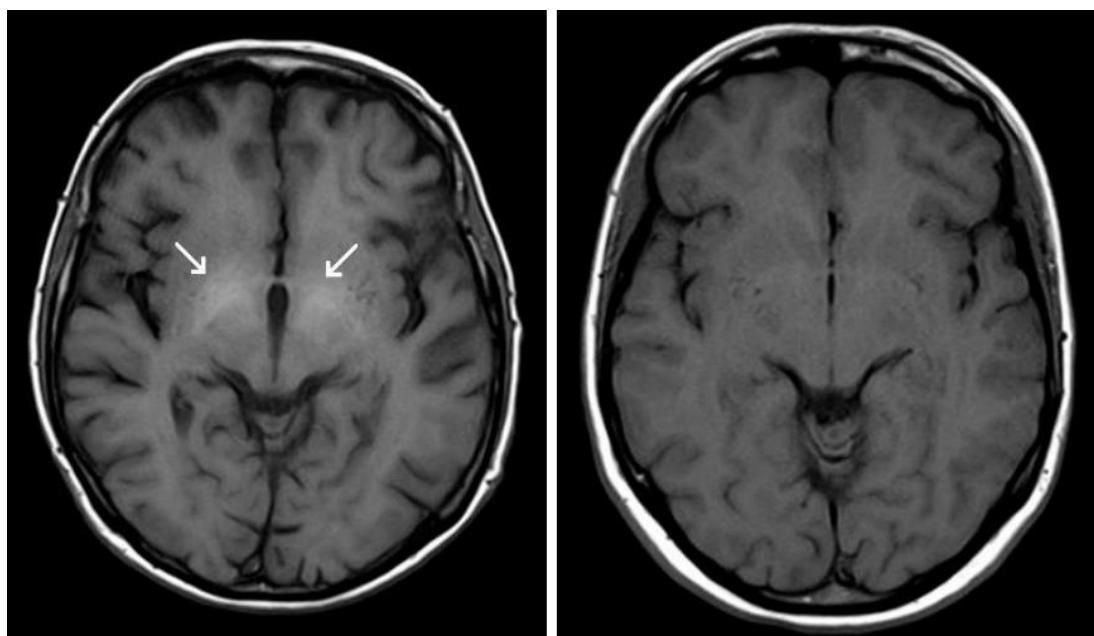


Figure 35 : Coupe axiale en pondération T1 Spin Echo, au niveau des noyaux gris centraux (88).
Hyperintensités au niveau des globus pallidum bilatérales (flèche) chez le patient avec une EH (à gauche) comparé à un patient normal (à droite).

Toutes ces manifestations cérébrales augmentent le risque de déplacement des structures cérébrales, condition connue sous le nom d'engagement cérébral, qui peut être mortel.

Cancer hépatique

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe habituellement sur une cirrhose (75 à 80% des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain (89).

Ainsi, l'état inflammatoire permanent que l'on observe lors de la cirrhose entraîne à long terme la mutation et la tuméfaction des cellules hépatiques représentant donc un bon environnement au développement d'un carcinome, c'est-à-dire un cancer primitif se développant au niveau de l'épithélium hépatique.

Syndrome hépatorénal (SHR)

Voir partie 3.

IMPACT DE LA CIRRHOSE SUR LA PHARMACOLOGIE DES MEDICAMENTS

Impact sur la pharmacocinétique

L'insuffisance hépatocellulaire survenant lors de la cirrhose a une influence très importante sur la pharmacocinétique des médicaments, notamment ceux pris per os. L'insuffisance hépatocellulaire entraîne une diminution de la clairance des médicaments, ce qui augmente leurs concentrations plasmatiques. Physiologiquement, plusieurs facteurs concourent à cette diminution de clairance (90) :

- Diminution du nombre d'hépatocytes et d'enzymes hépatiques fonctionnels, augmentant les concentrations maximales
- Diminution de la synthèse de protéines hépatiques (albumine et glycoprotéines) induisant une augmentation de la fraction libre de médicament
- Diminution du débit fonctionnel hépatique
- Modification du volume de distribution
- Diminution de l'élimination biliaire

Il est important de garder en tête ces modifications physiologiques chez un patient cirrhotique. En effet, dans le cas des médicaments ayant une liaison protéique relativement élevée comme pour les benzodiazépines ou les anticonvulsivants, notamment, leur pharmacocinétique pourra être différente avec un défaut de distribution. De plus, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et l'acide valproïque sont aussi inducteurs enzymatiques. En conséquence, ces molécules stimulent les protéines de transport cytosoliques ainsi que les enzymes de métabolisme primaire et secondaire. Or, ces enzymes étant défectueuses lors de la cirrhose, la prise combinée d'un de ces médicament avec une molécule fortement métabolisée par le foie (la rispéridone par exemple) n'aura pas une interaction aussi forte que chez le patient sain, ce qui est ici plutôt positif (90). Cependant, les pro-médicaments devant être métabolisés par le foie avant de pouvoir devenir actif in-vivo, comme pour la capécitabine par exemple, auront plus de difficultés à devenir actif, ce qui rendra la voie

parentérale comme une option thérapeutique pertinente lors de l'administration des traitements au patient cirrhotique.

Simultanément, certains médicaments peuvent aussi augmenter le flux biliaire et stimuler le transport transmembranaire par amplification de l'expression des protéines de transport, imposant la réduction des posologies et le monitoring attentif des taux résiduels sanguins en cas d'insuffisance hépatocellulaire (90).

Ces modifications pharmacocinétiques ont une importance non négligeable notamment en réanimation ou en anesthésie où les concentrations des différents antalgiques opioïdes ou des anesthésiques peuvent être beaucoup plus importantes que chez les patients non cirrhotiques (91).

	Extraction hépatique	Fraction libre*	Effet d'une DPS	Exemples
Élimination enzyme-dépendante f_u indépendante f_u dépendante	< 30 %	> 10 %	-	Thiopental (inj. rapide) Lorazépam Flunitrazépam
	< 30 %	< 10 %	-	Thiopental (inj. lente) Diazépam
Élimination Q_h -dépendante enzyme dépendante	30-70 %		+	Alfentanil Midazolam Vécuronium
Élimination Q_h -dépendante enzyme-indépendante	> 70 %		+++	Kétamine Étomide Propofol Fentanyl Sufentanil Morphine Lidocaïne Bupivacaïne

* fraction libre, non liée aux protéines plasmatiques ; Q_h : débit sanguin hépatique ; DPS : dérivation porto-systémique.

Tableau 5 : Classification des médicaments sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques de leur métabolisme hépatique (70).

Une attention toute particulière doit être portée à l'Alfentanil : sa clairance étant à la fois dépendante du débit sanguin et du métabolisme hépatiques, l'Alfentanil, très lié à l' α 1-glycoprotéine, est l'opiacé dont les caractéristiques pharmacocinétiques sont les plus altérées en cas de cirrhose (92).

Bien qu'il y ait peu d'information sur le sujet, la glycoprotéine P ou (P-gP) serait, tout comme les cytochromes, moins présente lors de la cirrhose, notamment au niveau hépatique et biliaire (93). Cette pompe d'efflux serait donc moins susceptible de faire partie du processus d'élimination des médicaments sensibles à son action. Il est cependant très difficile d'être catégorique vis-à-vis de ce sujet, des études plus approfondies devant être réalisées (93).

Impact sur la pharmacodynamie

Il est essentiellement rencontré pour trois types de médicaments : les opioïdes, les diurétiques de l'anse et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Concernant les opioïdes, il existe, en cas d'insuffisance hépatocellulaire et/ou de cirrhose décompensée, une hypersensibilité du système nerveux central par augmentation de la liaison aux récepteurs opioïdes, et donc une majoration des effets centraux des morphiniques et notamment la morphine (92).

En cas d'insuffisance hépatocellulaire, une insuffisance rénale sous traitement anti-inflammatoire non stéroïdien peut survenir. En effet, la perfusion rénale étant dépendante de la sécrétion de prostaglandines, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut non seulement risquer l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë d'origine ischémique mais également, par ce biais, aggraver les troubles pharmacocinétiques de l'insuffisance hépatocellulaire. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines induite par l'Ibuprofène ou encore le Kétoprofène entraîne alors une stimulation du système rénine-angiotensine à l'origine d'une hypoperfusion rénale compliquée d'ischémie rénale sévère (92).

Chez des patients atteints d'insuffisance hépatique, la prescription d'aspirine doit être limitée car l'acide acétylsalicylique peut être à l'origine d'une hyperammoniémie risquant ou aggravant une encéphalopathie hépatique (94).

LES TRAITEMENTS

Le traitement de la cirrhose tient compte de plusieurs critères, notamment des causes de la cirrhose qui doivent être traitées rapidement après le diagnostic ainsi que des complications s'il y en a. Ainsi, on distinguera le traitement de la cirrhose compensée qui se résume finalement qu'au traitement de la cause de la cirrhose et au

dépistage d'éventuelles complications (varices œsophagiennes, carcinome hépatocellulaire, etc.) et en second lieu les traitements des complications une fois que la cirrhose n'est plus compensée par l'organisme.

Traitements de la cirrhose compensée

Plus haut, on a déjà pu voir qu'une cirrhose compensée ne génère pas de symptôme fonctionnel ou de complication de la maladie et ne présente pas ou peu de signes d'hypertension portale. Cette condition est donc directement liée à un agent étiologique qui petit à petit stimule la mise en place d'un environnement inflammatoire chronique propice à la décompensation de l'état cirrhotique. Il est donc très important de traiter l'agent étiologique afin de réduire l'état inflammatoire secondaire.

Traitement de l'alcoolisme chronique

La prise en charge d'un patient alcoolique n'est pas une mince affaire, car la dépendance est non seulement physique mais également psychique et comportementale. Le patient ressent le besoin de boire selon ses habitudes et peut présenter des troubles obsessionnels si les doses et/ou les habitudes sont changées. Ainsi, c'est tout une prise en charge non seulement médicamenteuse mais aussi psychiatrique et psychosociologique qu'il faut organiser autour de ce patient. Les données de la littérature montre que le traitement psychosocial du patient alcoolique peut être soit très court, soit très long, la durée de ce traitement étant patient-dépendant, selon qu'il soit déjà bien intégré socialement, et selon sa motivation personnelle (95).

Concernant les traitements médicamenteux, il existe plusieurs molécules utilisées dans le traitement de l'alcoolisme :

- Le disulfirame est un inhibiteur de l'aldéhyde déshydrogénase qui, comme vu plus haut, est une enzyme clé de la détoxicification de l'acétaldéhyde (provenant de la dégradation de l'éthanol) en acide acétique. L'acétaldéhyde étant l'un des principaux responsables de la « gueule de bois », la prise de disulfirame en plus de l'alcool se présente comme un traitement dissuasif de la prise d'alcool. Ainsi les effets rencontrés lors de cette association seront des maux de tête violents, des malaises, nausées/vomissements, rougeur (venant de l'effet vasodilatateur de l'acétaldéhyde), dyspnée, etc.
- L'acamprostate (acétylhomotaurinate de calcium) a une structure similaire à celle des acides aminés neuromédiateurs tels que la taurine ou l'acide gamma-amino-butyrique (GABA). Il comporte une acétylation permettant son passage à travers la barrière hématoencéphalique. Il a été montré que l'acamprostate stimule la neuromédiation inhibitrice GABAergique et antagonise l'action des acides aminés excitateurs, en particulier celle du glutamate. Les études réalisées chez l'animal ont établi que l'acamprostate a un effet spécifique sur la dépendance alcoolique puisqu'il diminue l'absorption volontaire d'alcool chez le rat rendu alcoololo-dépendant (96).

- La naltrexone est un antagoniste morphinique agissant principalement sur l'inhibition des récepteurs aux opioïdes endogènes stimulés par la prise d'alcool. Une revue de la littérature montre que la naltrexone peut, selon la forme galénique employée, réduire de 25% la consommation d'alcool par rapport au placebo (95).
- Le topiramate, médicament anticonvulsivant utilisé chez l'épileptique, agit sur les récepteurs GABA_A en stimulant l'activation de ces récepteurs par son neurotransmetteur, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ce qui active l'induction d'influx d'ions chlorure dans les neurones. Tout ceci indique que le topiramate potentialise l'activité gabaergique, activité inhibitrice des neurones. Cette action au niveau centrale est utilisée chez le patient alcoolique et montre des résultats probants. Ainsi, l'utilisation de topiramate augmenterait la durée d'abstinence alcoolique de plus de 26%, ce qui est non négligeable lorsque l'on sait que les 5 à 10 premiers jours d'abstinence sont les plus cruciaux (95).

A noter, en plus de ces traitements, qu'une supplémentation vitaminique (notamment les vitamines B1 et B6) et minérale (magnésium) doit être mise en place en plus d'une réhydratation per os abondante (au moins 3 litres par jour) afin de pallier aux carences et à la déshydratation retrouvées dans l'alcoolisme chronique.

Traitements de l'Hépatite B et C

Bien que phylogénétiquement semblable, le traitement de ces deux virus est différent. En effet, depuis l'avènement des antiviraux directs du VHC, la prise en charge de cette pathologie a été révolutionnée alors que celle de l'hépatite B continue à se limiter aux antiviraux classiques utilisés pour la plupart dans le traitement d'autres infections virales, notamment pour le VIH.

L'hépatite B

Avec les interférons (INF), les médicaments utilisés dans le traitement de l'hépatite B sont les analogues nucléos(t)idiques ou encore appelés les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI). Leur action se fait à un stade précoce de la réPLICATION virale : en inhibant compétitivement la transcriptase inverse, les INTI jouent un rôle de terminateur de chaîne au niveau de l'elongation de l'ADN viral ce qui entraîne le blocage du cycle réPLICATIF avant son intégration au sein du génome cellulaire.

La liste des différents INTI utilisés dans l'infection au VHB est retrouvée dans la tableau 6.

On note deux interférons utilisés dans l'hépatite B : l'INF alfa-2a et l'IFN alfa-2b. Le premier exerce ses effets antiviraux en induisant une résistance cellulaire aux infections virales et en modulant les effecteurs du système immunitaire de façon à neutraliser les virus ou éliminer les cellules infectées par le virus (96).

En plus de ces effets antiprolifératifs, les INF alfa-2b semble modifier le métabolisme de la cellule hôte en inhibant la réPLICATION virale ce qui empêche les virions fils de quitter la cellule hôte (96).

Ces INF ont depuis peu été chimiquement modifiés pour maintenant être pégylés ce qui augmente leur demi-vie et ainsi permettre des administrations non plus quotidiennes mais hebdomadaires.

Dans tous les cas, le traitement du VHB permet la maîtrise et la stabilisation de l'infection mais en aucun cas son extermination. Ainsi, on se doit de surveiller périodiquement la charge virale qui, classiquement, doit être en dessous du seuil de 10^{-3} copie virale par mL. L'état clinique et biologique du patient doit également être suivi et l'on sera attentif à une normalisation des ALAT et une amélioration de l'histologie hépatique (97).

Antiviral agent	Potency against HBV	Resistance barrier	Activity against HIV	Cost
Interferons	Moderate	Not applicable	Moderate	High
Tenofovir	High	High	High	Low (high in Hong Kong and other Asian countries)
Entecavir	High	High	Weak	High
Emtricitabine	Moderate	Low	High	Low
Telbivudine	High	Low	Unclear	High
Lamivudine	Moderate–high	Low	High	Low
Adefovir	Low	Moderate	None (at 10 mg dose)	High

Tableau 6 : Les agents antiviraux actifs contre l'infection au virus de l'hépatite B (97).

L'hépatite C

L'hépatite C ne nécessite pas toujours un traitement puisque chez certaines personnes, la réponse immunitaire éliminera l'infection et certaines personnes porteuses d'une infection chronique ne développent pas de lésion hépatique (98). Cependant lorsqu'il y a retentissement clinique et qu'il doit y avoir un traitement, l'objectif n'est maintenant plus de maîtriser l'évolution de l'infection, comme pour le VHB, mais bien de la guérir.

En effet, jusqu'à la sortie des antiviraux directs, le traitement était basé sur l'utilisation d'INF 2a et d'INF 2b (comme pour l'hépatite B) en association avec la ribavirine, analogue nucléosidique inhibant l'ARN polymérase du VHC. Cependant, ces traitements nécessitaient des injections hebdomadaires pendant 48 semaines, guérissait environ la moitié des patients, et provoquait des réactions indésirables fréquentes pouvant parfois engager le pronostic vital (coma, troubles neurologiques et psychiatriques, vomissements, etc.) (98).

Les nouveaux antiviraux directs comme le sofosbuvir par exemple, ont pu permettre non seulement une augmentation du taux de guérison des patients mais également une diminution des évènements indésirables rencontrés avec les interférons combinés aux analogues nucléosidiques (99). Cependant, bien qu'efficace et plus sûr, leur disponibilité est tout de même assez limitée au vu de leur prix très élevé.

Traitements de l'hémochromatose

Bien qu'il en existe plusieurs types, le traitement de l'hémochromatose est essentiellement un traitement déplétif en fer. Selon les recommandations de la HAS, les saignées constituent le traitement en première intention mais d'autres traitements tel que l'érythraphérèse (soustraction des hématies) ou la déféroxamine (chélateur ferrique administré par voie parentérale) peuvent être utilisés en seconde intention dans le cas où les saignées seraient contre-indiquées (100).

Traitements de la maladie de Wilson

En plus du régime restreint en cuivre, le traitement de la maladie de Wilson se résume à la prise de chélateurs de cuivre.

Classiquement, c'est la D-pénicillamine qui est administrée car elle participe à la détoxicification en favorisant la séquestration de cuivre intrahépatique non toxique, la formation de complexes cupriques et induit la synthèse de métallothionéine qui facilite la séquestration de cuivre intraentérocytaire et intrahépatique (101). C'est le traitement de première intention malgré des effets indésirables de type hypersensibilité qui peuvent s'avérer important et peut être à l'origine de l'arrêt du traitement et d'une mise en place d'une corticothérapie (101).

Des traitements en seconde intention existent également. La Trientine a des propriétés chélatrices de cuivre et une meilleure tolérance, mais a cependant une efficacité moins importante que la D-pénicillamine ; et le Zinc peut également stimuler la formation de métallothionéine séquestrant le cuivre mais ne peut être administré que dans les formes de la maladie résistantes aux autres chélateurs (101).

Traitements du déficit en alpha antitrypsine

Outre une hygiène de vie à respecter (pas de tabac, vaccinations à jour), le traitement du déficit en alpha antitrypsine se fait par substitution de cette enzyme. Ainsi, l'Alfalastin® dont le principe actif est de l'alpha-1 antitrypsine humaine, permet, à raison d'une dose de 60 mg/kg injectée une fois par semaine par voie intraveineuse, d'obtenir un taux plasmatique d'alpha-1 antitrypsine comparable à celui des sujets non déficitaires (102).

Plus récemment, de l'alpha-1 antitrypsine par voie nasale (sous forme nébulisée) a pu être commercialisée, donnant une bonne alternative à la voie intraveineuse et d'augmenter potentiellement l'observance des patients.

Traitements des hépatopathies auto-immunes (HAI)

La corticothérapie seule ou en association avec l'azathioprine est efficace dans le traitement des HAI. Plus de 80% des patients suivant ce traitement immunosuppresseur ont une réponse complète, avec toutefois la présence d'effets secondaires qui peuvent être très importants (risque d'infections et dans de rares cas des hépatopathies toxiques) (103). La combinaison prednisone–azathioprine est préférée car elle diminue la fréquence des effets secondaires de la corticothérapie (103).

Traitements des complications lors de la cirrhose décompensée

Comme vu plus haut, les complications de la cirrhose surviennent lorsque celle-ci n'est plus compensée par l'organisme. Ces complications se schématisent par l'hypertension portale (et l'apparition des varices œsophagiennes et d'ascite), les infections à cause du déficit immunitaire, les encéphalopathies hépatiques, les troubles pulmonaires et le risque de carcinome hépatocellulaire.

Traitements de l'hypertension portale

Les bêta-bloquants non cardio-sélectifs (propranolol ou nadolol) s'avèrent efficaces dans l'abaissement de l'hypertension portale et constituent la prévention primaire de la rupture des varices œsophagiennes. Toutefois, si celles-ci se rompent, le traitement de l'hémorragie gastrique qui s'en suit est essentiellement représenté, en dehors des transfusions sanguines, par l'administration d'agents vasoactifs (vasopressine et ses dérivés, somatostatine et ses dérivés), par la sclérose, l'obturation ou la ligature endoscopique des varices œsophagiennes (104).

Cependant, en cas d'échec de cette méthode, un traitement chirurgical peut être proposé afin de faire des dérivations porto-caves tronculaires ou radiculaires : c'est le TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt). Le TIPS consiste à anastomoser sous contrôle radiologique une grosse branche portale (flèche bleue sur la figure ci-dessous) à une veine sus-hépatique (flèche verte), par une prothèse intra-hépatique (ou stent) posée par voie trans-jugulaire. 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 (104).

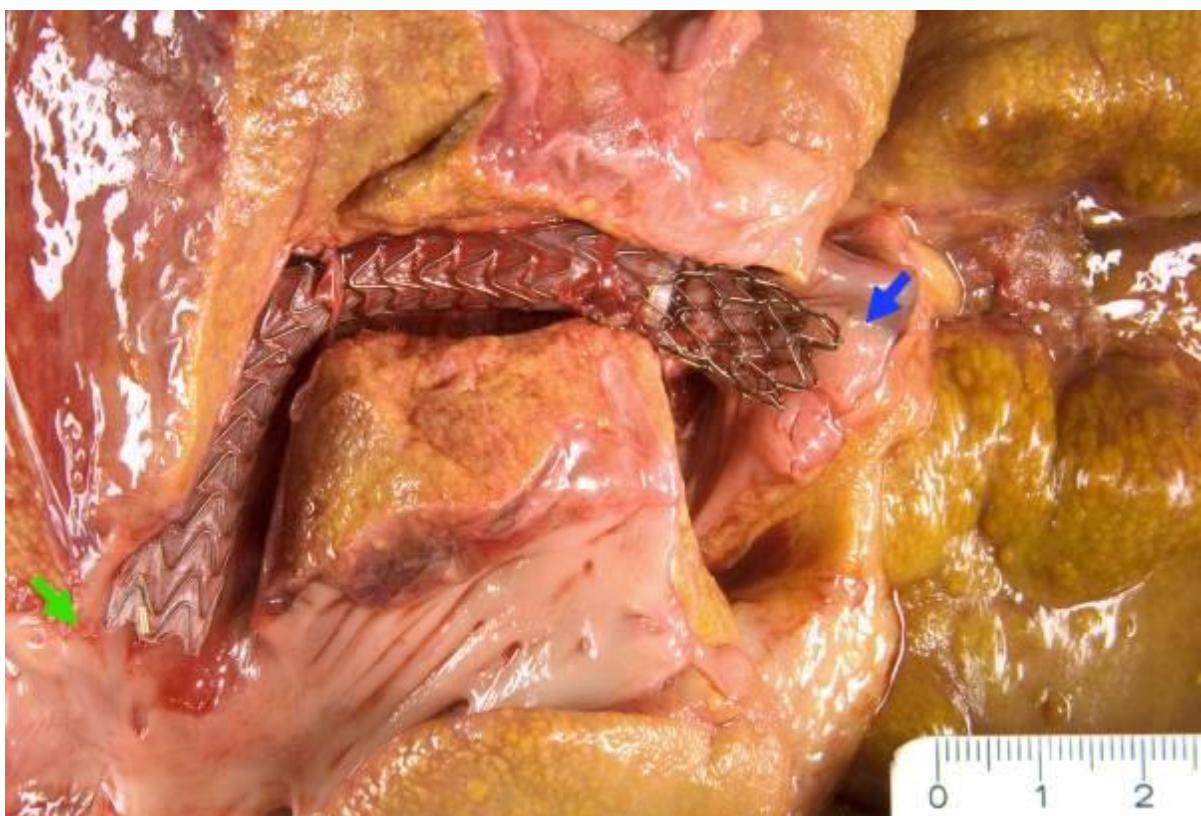


Figure 36 : Stent intra-hépatique reliant la veine porte (flèche bleue) et la veine hépatique (flèche verte) chez un patient cirrhotique (105).

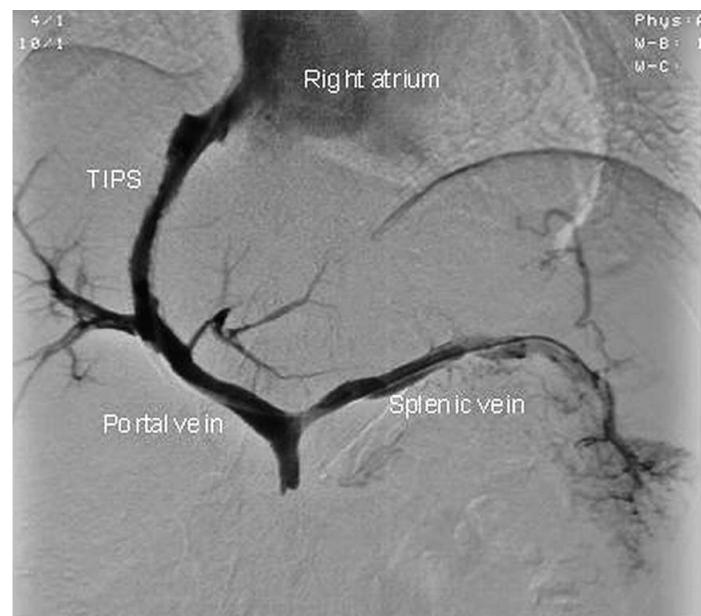
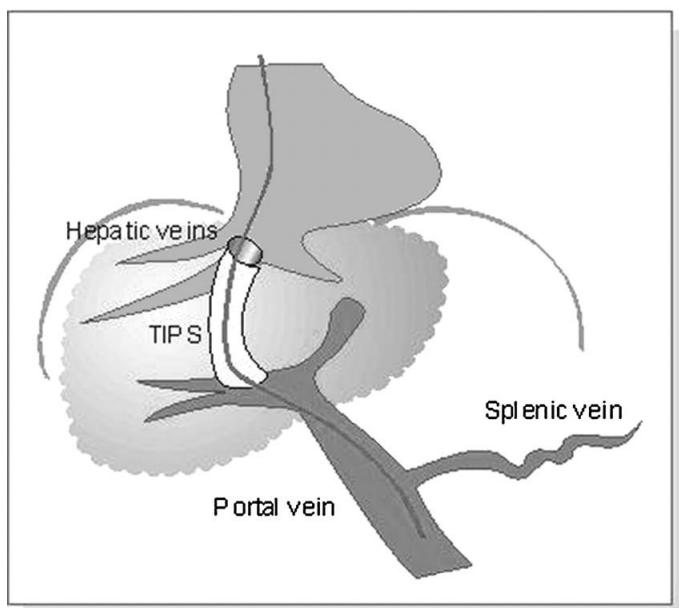


Figure 37 : Illustration schématique d'un TIPS et d'un shunt angiographique (106).

Traitements des infections

Le traitement d'une infection durant la cirrhose se fait classiquement selon l'agent bactérien mis en cause. Il est à noter aussi que pour les antibiotiques utilisés, il faudra prendre en compte la pharmacocinétique qui variera chez le patient cirrhotique ayant une insuffisance hépatocellulaire comme ça a été décrit plus haut.

Ainsi, même dans la prise en charge des infections à bactéries gram négatives, les aminosides (gentamicine, tobramycine) ne sont pas recommandés chez le patient cirrhotique car leur élimination, à 30% biliaire, peut être compromise ce qui augmenterait le potentiel néphrotoxique de cette classe d'antibiotique (92).

Un traitement antibiotique doit être systématiquement mis en place lorsque la paracentèse révèle un taux supérieur à 250 polynucléaires par mm³ d'ascite (80). En règle générale, les traitements antibiotiques doivent être administrées pendant 5 à 10 jours en intraveineux et concernent principalement les céphalosporines de 3^{ème} génération, l'amoxicilline (couplée ou non avec l'acide clavulanique) et les quinolones (80). Ces dernières peuvent également être données par voie orale lors d'infections par des bactéries gram positives (*Enterococcus* ou *staphylococcus*) mais la montée importante des résistances qui est observée notamment en milieu hospitalier oblige de plus en plus l'administration intraveineuse augmentant dans le même temps le risque d'infection au point d'injection (107).

Lors de l'antibiothérapie, une diminution de plus de 25% du nombre de polynucléaires présents dans l'ascite doit pouvoir être observée afin de considérer le traitement comme efficace (108). Si ce n'est pas le cas, l'utilisation d'une autre antibiothérapie devra être évaluée afin de combattre la bactérie résistante.

Concernant ces infections, une attention toute particulière devra également être portée à l'utilisation des inhibiteurs de pompe à protons (IPP) lors des reflux gastro-œsophagiens (RGO) particulièrement présents lors d'une cirrhose. En effet, des études ont montré que l'utilisation au long terme de ces IPP entraînait une baisse du pH gastrique et intestinale ce qui permettait le développement de certaines bactéries opportunistes elles-mêmes responsables de péritonites, bactériémie, diarrhées ou encore des infections entériques (80). Il est ainsi conseillé d'utiliser ces IPP que lorsque le contexte clinique l'oblige et non plus en prophylaxie des RGO ou des brûlures gastriques.

Prise en charge des troubles de la conscience

Les troubles de la conscience chez un patient cirrhotique ne sont pas anodins et peuvent être un premier signe d'encéphalopathie hépatique. Le diagnostic s'accompagne de tests psychomoteurs et d'une imagerie cérébrale et, lorsqu'il est confirmé, le traitement se fait grâce à principalement deux médicaments : le lactulose et la rifaximine.

Constituant le traitement de première ligne de l'encéphalopathie hépatique depuis les années 1980, le lactulose est un disaccharide synthétique composé de deux monosaccharides : le fructose et le galactose. Il est métabolisé par les bactéries de la flore intestinale en acide acétique et acide lactique ce qui permet une diminution du pH intraluminal. Il en résulte alors :

- L'inhibition de la croissance des bactéries productrices d'ammoniac
- La conversion de l'ammoniac NH₃ en ion ammonium NH₄⁺ (qui diffuse moins facilement à travers la muqueuse intestinale).
- Et une diminution de l'absorption d'ammoniac grâce aux propriétés laxatives du lactulose.

Bien qu'on observe une mauvaise tolérance digestive chez environ un tiers des patients (douleurs abdominales, ballonnements, nausées, vomissements), le traitement par lactulose n'entraîne pas d'effets indésirables sévères (109).

La rifaximine est un antibiotique semi-synthétique de large spectre, faiblement absorbé, appartenant à la famille des rifamycines et responsable d'une diminution la flore productrice d'ammoniac (109). Elle agit par fixation à la sous-unité bêta de l'ARN polymérase bactérienne ce qui permet l'inhibition de la synthèse d'ARN bactérien. Elle pourrait ainsi limiter la production intestinale d'ammoniac mais aussi diminuer la translocation bactérienne qui participe à l'inflammation au cours de l'encéphalopathie hépatique (109). Ayant une bonne tolérance, les essais cliniques dans l'encéphalopathie hépatique ont montré un taux de survenue d'effets indésirables similaire par rapport au groupe placebo et une meilleure tolérance que dans les groupes disaccharides (110).

Il est cependant important de noter que l'encéphalopathie hépatique, quand mal traitée ou mal équilibrée, peut-être une justification d'une transplantation hépatique. Celle-ci n'étant en soi pas sans risque, la qualité de vie des malades transplantés peut changer de manière considérable avec la prise de traitements immunosuppresseurs lourds et d'effets indésirables difficiles à supporter.

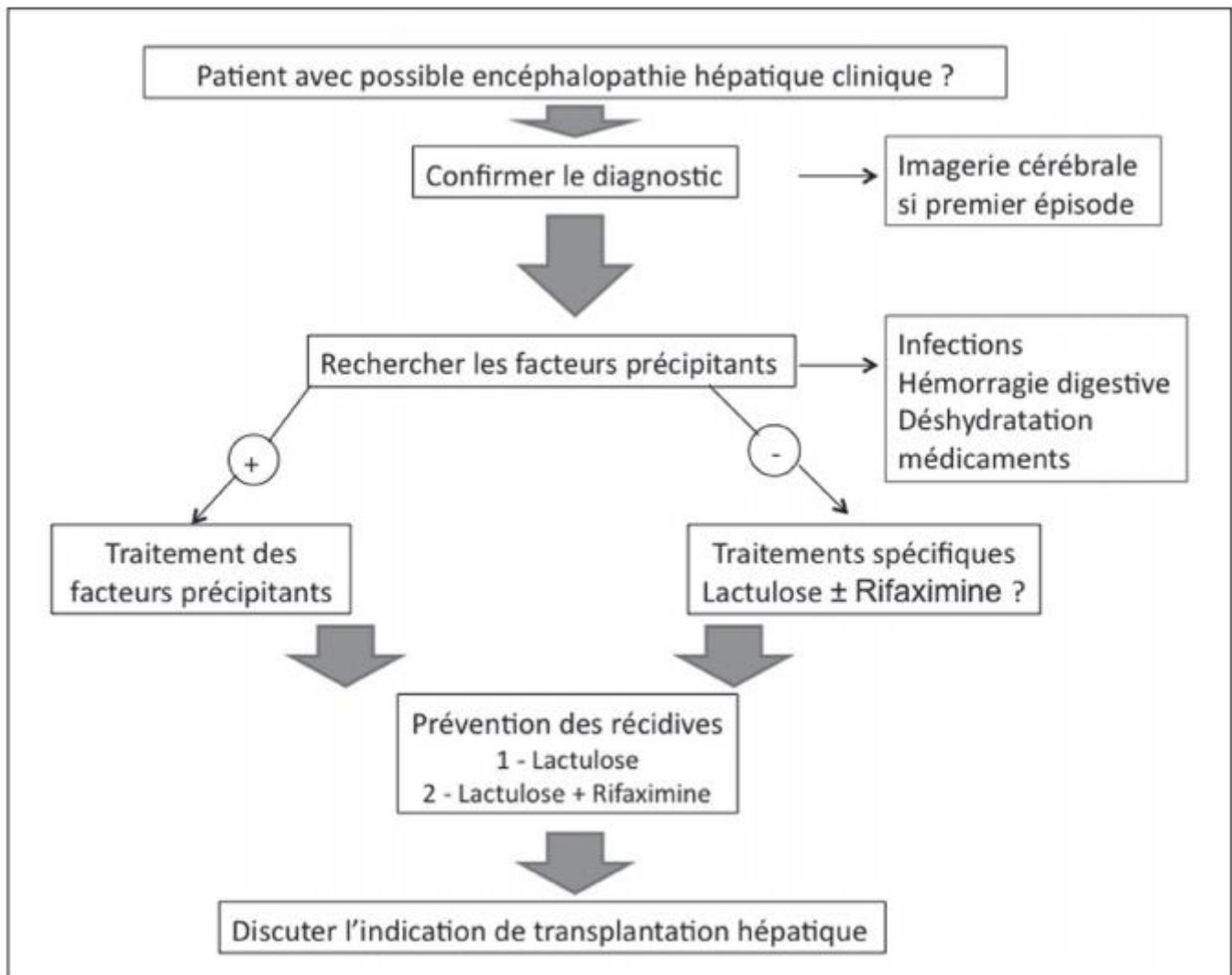


Figure 38 : proposition de schéma décisionnel de la prise en charge d'une encéphalopathie hépatique (109).

Conduite à tenir devant une dyspnée

La dyspnée ne doit pas être évincée chez le cirrhotique car elle peut indiquer un risque d'hydrothorax. Selon si le volume éparché est important ou non, il peut donc être nécessaire de réaliser une ponction pleurale évacuatrice afin d'éviter tout tamponnage cardiaque (73). Cependant, le traitement à long terme de l'hydrothorax se fait par la prise de diurétique à dose maximale où une association d'emblée de spironolactone et d'un diurétique de l'anse (furosémide) est recommandée (73).

Traitements du carcinome hépatocellulaire

Comme pour la majorité des cancers de la sphère hépato-gastro-entérologique, le carcinome hépatocellulaire (CHC) se traite principalement par chirurgie même si des molécules sont maintenant disponibles et permettent le traitement du CHC de manière spécifique. Classiquement c'est le sorafénib qui, en plus d'avoir une indication dans le cancer du rein métastatique, constitue le traitement ciblé du CHC. Inhibiteur de tyrosine kinases, il agit en inhibant les récepteurs de la famille des RAF, du PDGF ainsi que du VEGF ce qui lui permet en plus de son activité anti tumorale, d'exercer une activité anti-angiogénique.

Des traitements plus classiques, tels que la doxorubicine, la cisplatine ou la mitomycine peuvent également être indiqués par chimioembolisation, si le CHC est atteignable par cette voie d'administration. Il s'agit alors d'une injection de ces différents médicaments ou d'une combinaison de ces médicaments directement dans l'artère hépatique, sous contrôle radiologique, par l'intermédiaire d'un cathéter. Cette technique exploite donc le caractère hypervasculaire du CHC (111).

D'autres moyens, cette fois-ci chirurgicaux, permettent de traiter le CHC. La radiofréquence (application d'un courant au sein de la tumeur) ou la destruction par micro-onde (application de micro-ondes au sein de la tumeur) constituent des traitements locaux de destruction du CHC.

Cependant, ces différentes techniques ne permettent pas une guérison de la maladie sous-jacente, qui est responsable de l'apparition du carcinome. Ainsi, le seul vrai traitement permettant la guérison du carcinome et l'éviction de l'état cirrhotique reste la transplantation hépatique. Les limites de ce traitement sont celles de la faible disponibilité des greffons hépatiques (environ 1200 par an pour toute la France) (111). Dans ce contexte de pénurie d'organes, des règles d'attribution des greffons pour les patients porteurs d'un carcinome hépatocellulaire ont été établies afin que ces opérations aient des résultats aussi bons que ceux obtenus chez les cirrhotiques sans CHC (111).

CHAPITRE 3 : LE SYNDROME HEPATORENAL (SHR)

DEFINITION

Le SHR est une pathologie tout d'abord hépatique qui est responsable d'une décompensation rénale dont la fonction est à priori normale. Cette insuffisance rénale est observée uniquement chez les patients ayant conjointement une insuffisance hépatique et une hypertension portale. Il s'agit d'une diminution du débit de filtration glomérulaire sans hypovolémie, sans anomalie histologique rénale, qui survient chez les malades ayant une maladie chronique du foie, une insuffisance hépatocellulaire sévère et une hypertension portale. Le tableau du syndrome hépatorénal se traduit par une insuffisance rénale fonctionnelle ne régressant pas après expansion volémique et sans autre cause évidente qu'une insuffisance hépatocellulaire (IHC) sévère (70). Sa physiopathologie fait intervenir une vasoconstriction rénale intense avec ischémie corticale. Des améliorations temporaires, en apparence paradoxales, ont pu être obtenues avec la perfusion prudente d'agents vasoconstricteurs tels que des dérivés de la vasopressine.

Bien que son incidence exacte soit mal connue, l'insuffisance rénale est une complication fréquente de la cirrhose surtout au décours d'une hémorragie digestive, d'une infection du liquide d'ascite ou de l'administration de médicaments néphrotoxiques tels que les aminosides ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (112).

Etant donné que la synthèse de l'urée et la masse musculaire sont réduites lors d'IHC chronique, l'altération de la fonction rénale des cirrhotiques est difficile à évaluer et est fréquemment sous-estimée. La filtration glomérulaire peut être très diminuée avec une créatininémie normale et le calcul de la clairance de la créatinine surestime toujours la filtration glomérulaire (70).

Même si elle est fréquente, une insuffisance rénale doit être considérée comme péjorative en ce qui concerne la survie des patients cirrhotiques. A titre d'exemple, l'insuffisance rénale est un facteur prédictif indépendant de la mortalité au décours d'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes (112).

MECANISME PHYSIO-PATHOLOGIQUE DU SHR

La pathogénie du syndrome hépatorénal a connu plusieurs hypothèses depuis sa découverte dans les années 1930 : l'hypothèse du sous-remplissage artériel, l'hypothèse du trop-plein et l'hypothèse de la vasodilatation périphérique (67).

L'hypothèse du sous-remplissage artériel

C'est la théorie classique ancienne qui stipule qu'au début de la cirrhose, il existe une résorption lymphatique de l'hyperfiltration capillaire dans les sinusoides hépatiques, provoquée par l'hypertension portale. Au fur et à

mesure de la décompensation de la cirrhose, un 3^{ème} secteur se crée par l'accumulation de la lymphe sous forme d'ascite et avec déshydratation du secteur plasmatique (hypovolémie) à l'origine de la dysfonction rénale.

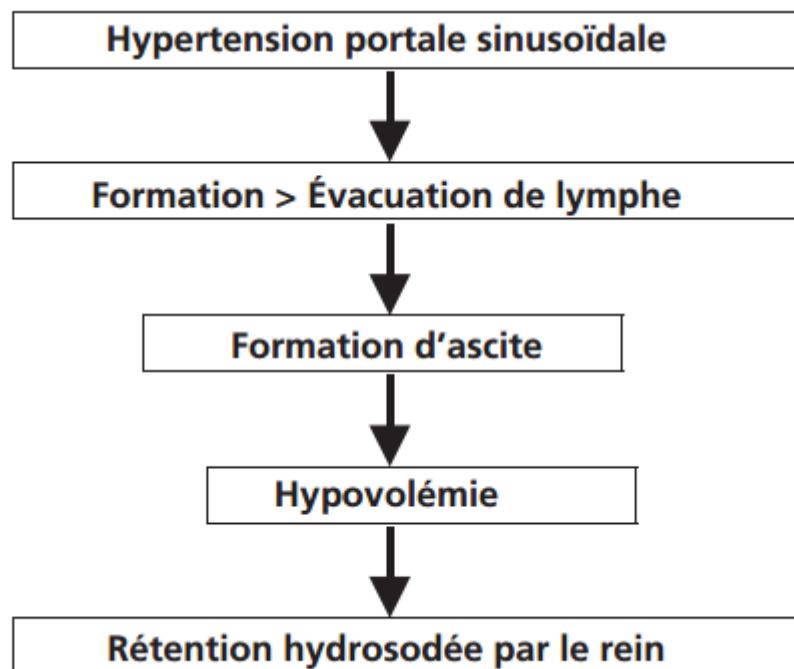


Figure 39 : Hypothèse du sous remplissage de la dysfonction rénale durant la cirrhose (67)

Il apparaît donc logiquement que dans ce cas, la volémie et l'index cardiaque devraient être diminués et les résistances périphériques augmentées (67). Or, dans la cirrhose, qu'il y ait ascite ou non, c'est tout le contraire qui est constaté : la volémie et l'index cardiaque sont tous les deux constamment augmentés, les résistances périphériques sont diminuées (vasodilatation) et le volume plasmatique ne varie pas pendant la formation ou la perte spontanée d'ascite (67). Ces faits vont donc à l'encontre de cette théorie, ce qui fait qu'elle n'est pas enseignée dans l'explication de la physiopathologie du SHR.

Hypothèse du trop plein

A la différence de l'hypothèse du sous remplissage, cette théorie suppose qu'il existe une rétention hydro-électrolytique primaire due à la dysfonction rénale apparaissant simultanément avec la cirrhose. C'est alors que cette rétention serait à l'origine de l'expansion de la volémie plasmatique qui entraînerait hypertension portale et ensuite ascite.

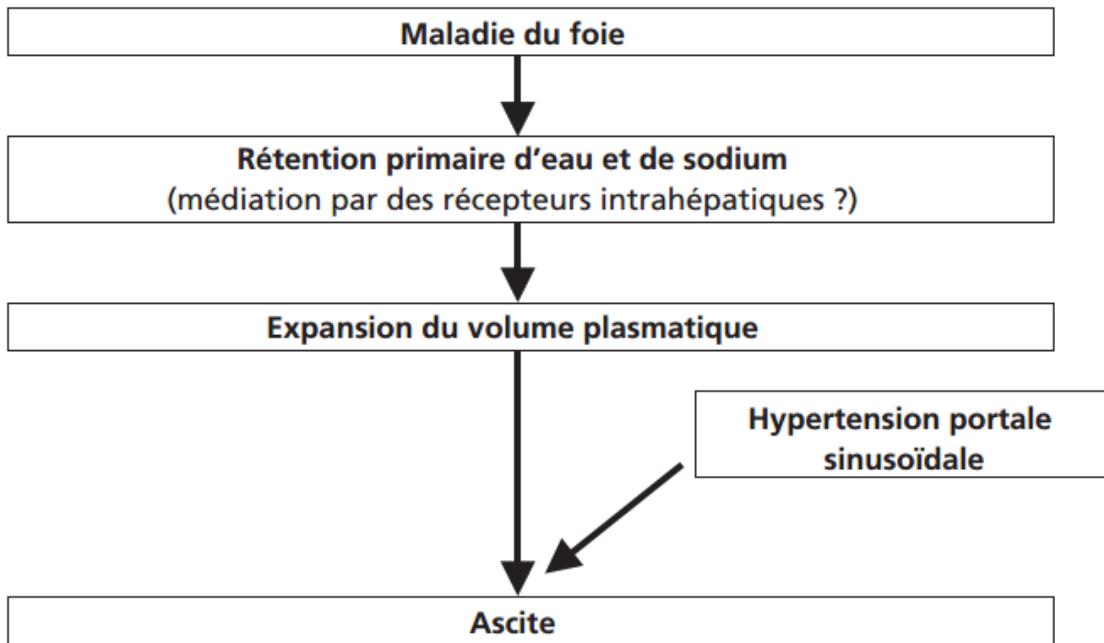


Figure 40 : Hypothèse du trop-plein de la dysfonction rénale durant la cirrhose (67)

On a découvert par la suite qu'il existait une vasodilatation artériolaire systémique qui précède la rétention hydrosodée, ce qui fait que cette théorie est caduc (67).

Hypothèse de la vasodilatation périphérique

C'est la théorie la plus reconnue car c'est celle qui correspond le mieux aux constatations biologiques, cliniques et expérimentales (67).

Cette théorie spécifie que le SHR résulte d'un effondrement de la perfusion rénale lié aux effets conjoints d'une intense vasoconstriction des artères rénales et d'une diminution du débit sanguin rénal faisant suite à une vasodilatation artérielle des territoires splanchniques et systémiques (112). Le shunt porto-systémique provoqué par l'hypertension portale empêche la dégradation des vasodilatateurs systémiques comme le glucagon, l'adrénomédulline, le monoxyde d'azote et le PGI2, ce qui a pour conséquence une vasodilatation et une augmentation du débit splanchnique (113). Cela provoque alors une hypovolémie systémique et une sécrétion reflexe des systèmes vasoconstricteurs notamment le SRAA, le système sympathique et, à minima, la sécrétion de vasopressine (hormone antidiurétique).

Ces systèmes vasoconstricteurs provoquent une diminution extrême de la perfusion rénale et du débit de filtration glomérulaire sans altération des fonctions tubulaires, à l'inverse de ce qui est observé dans la nécrose tubulaire aiguë (112). N'étant pas qu'impliqués dans la vasoconstriction, ces systèmes, lorsque stimulés, vont être également responsable d'une rétention hydrosodée pouvant aggraver l'hyponatrémie chronique mentionnée

plus haut. On rentre alors dans un cycle pernicieux où le SHR aggrave l'hyponatrémie et où l'hyponatrémie favorisera la décompensation de la cirrhose et entraînera une altération de la fonction rénale (67).

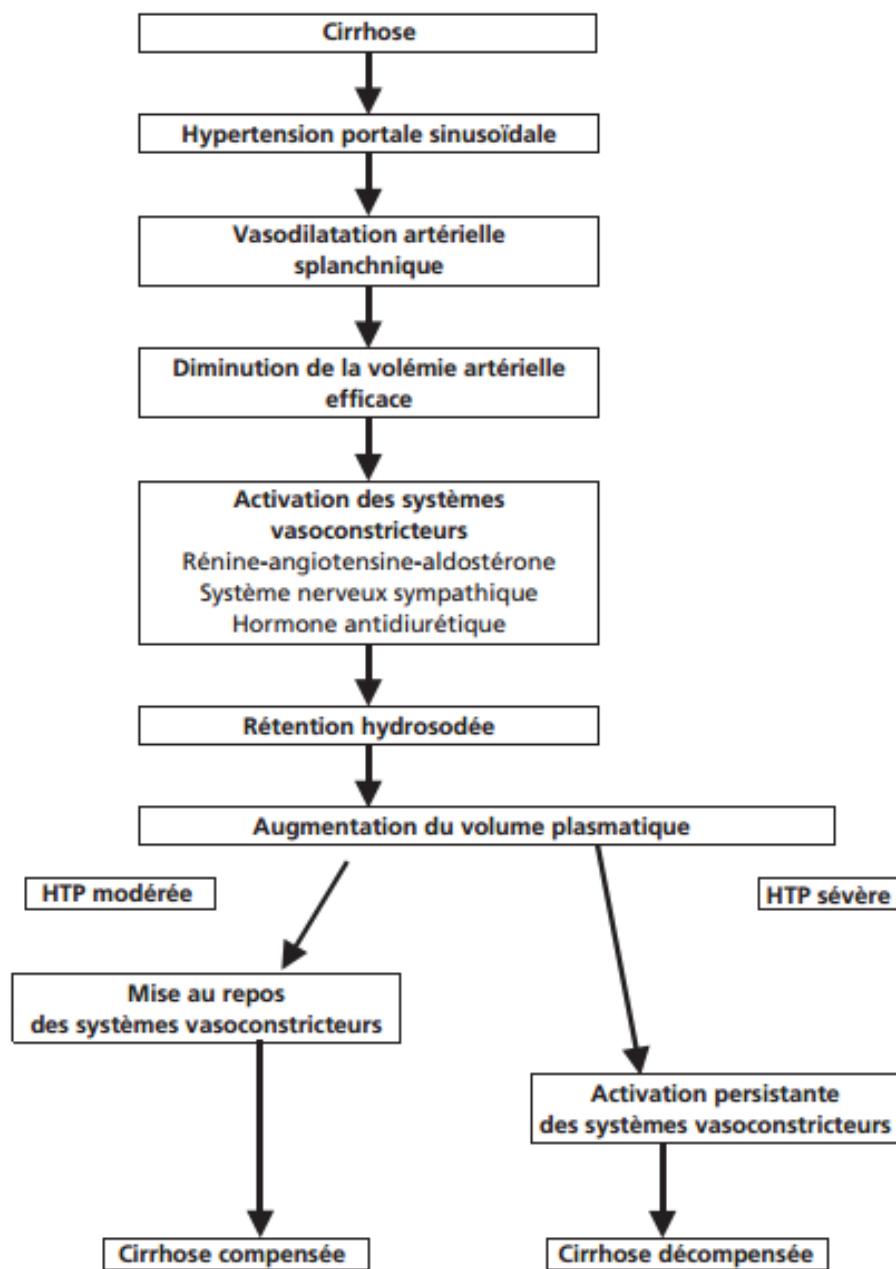


Figure 41 : Hypothèse de la vasodilatation périphérique (67)

Chez l'animal, l'hypertension portale induite par la perfusion intra hépatique de glutamine provoque un phénomène réflexe sympathique responsable d'une diminution précoce du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire (112). Aussi, Le SHR survenant essentiellement chez les patients ayant une insuffisance hépatocellulaire, la sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire s'avère intervenir dans la pathogénie du SHR car une altération modérée de la fonction hépatique ne semble pas pouvoir être responsable d'un SHR (114).

FACTEURS DECLENCHANTS DU SHR

Rarement observé en l'absence de facteur déclenchant, le SHR se développe le plus souvent au décours d'une dysfonction circulatoire avec hypoperfusion rénale (112). Les infections bactériennes, notamment les infections du liquide d'ascite, les hémorragies digestives ainsi que les paracentèses supérieures à 5 litres (dans le cas où elles ne sont pas compensées par une perfusion de soluté de remplissage) représentent les causes les plus fréquentes de déclenchement d'un SHR (114).

Les épisodes hémorragiques, classiquement les épisodes d'hémorragie gastro-intestinale, ou même les infections bactériennes sont responsables d'une baisse de pression artérielle associée à une hypoperfusion tissulaire secondaire qui, si évoluant de manière chronique, est responsable d'une nécrose tubulaire aigüe (NTA). Ainsi, bien qu'il apparaisse que 10 % des épisodes d'hémorragie digestive soient responsables d'insuffisance rénale, la difficulté de différencier la NTA avec un SHR fait qu'il est compliqué de déterminer l'incidence d'un SHR apparu suite à une épisode hémorragique (115).

Enfin, il n'existe aucun argument solide pour retenir comme étiologie possible de SHR, la déplétion volémique induite par un abus de diurétiques ou des pertes liquidienne extra rénales (112).

Bien que l'insuffisance rénale ou hépatique peuvent être directement responsables du décès, les patients ayant un SHR meurent principalement d'infections bactériennes de type pneumopathie, infection de liquide d'ascite ou septicémie qui aggravent d'autant plus l'insuffisance rénale préexistante (116).

CRITERES ET STRATEGIES DIAGNOSTIQUES DU SHR

Etant la complication de la cirrhose avec le plus mauvais pronostic, la guérison spontanée du SHR est exceptionnelle et doit faire remettre en cause le diagnostic (112). Outre le degré d'insuffisance hépatocellulaire qui est à caractériser, il est tout d'abord déterminant de diagnostiquer le type de SHR car selon le type, le pronostique ainsi que la prise en charge seront bien différents. Ainsi, un patient atteint d'un SHR de type II, type ayant le meilleur pronostique, aura une médiane de survie pouvant atteindre 6 mois alors qu'un SHR de type I se trouve aux alentours de 2 semaines (113) (116).

Devant ces faits, il devient évident qu'avant tout diagnostic de SHR, de nombreux prélèvements infectieux doivent être réalisés afin de pouvoir traiter toute infection bactérienne concomitante à la dégradation de l'insuffisance rénale. Dans le cas où celle-ci ne s'améliorerait pas suite aux traitements antibiotiques, il est bien sur possible d'évoquer une éventuelle résistance aux antibiotiques utilisés et de continuer à traiter l'infection par une autre stratégie thérapeutique. Parallèlement à cela, il faut également être sûr qu'une insuffisance à priori observée chez un patient cirrhotique ne vienne pas d'une cause directement volémique. Ainsi, tout diurétique doit être arrêté et une recherche approfondie de pertes liquidienne ainsi qu'un test de remplissage par voie

intraveineuse de 1,5 litres de sérum salé isotonique sont recommandés (117). Dans l'hypothèse où toutes ces stratégies diagnostiques soient effectivement négatives, un diagnostic de SHR peut alors être éventuellement posé.

Afin de répertorier le type de SHR et ainsi d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients, des critères diagnostiques majeurs et mineurs du SHR ont été décrétés.

Les critères majeurs, indispensables au diagnostic de SHR, sont les suivants (112) :

- Une insuffisance hépatique chronique ou aiguë associée à une hypertension portale ;
- Une filtration glomérulaire effondrée avec un taux de créatinine $> 15 \text{ mg/l}$ ($133 \mu\text{mol/l}$) ou une clairance de la créatinine $< 40 \text{ ml/mn}$;
- L'absence de situations potentiellement responsables d'une nécrose tubulaire aiguë telles qu'un état de choc, des pertes liquidiennes excessives, une infection bactérienne évolutive ou une prise chronique de médicaments néphrotoxiques (AINS, aminosides et surtout les diurétiques pouvant être utilisés dans le traitement de l'ascite) ;
- L'absence d'amélioration de la fonction rénale après un remplissage par 1,5 litres de sérum salé isotonique ;
- Une protéinurie $< 0,5 \text{ g/24 heures}$ et
- Une échographie rénale normale.

Les critères additionnels sont :

- Une diurèse $< 500 \text{ ml/24 heures}$;
- Une natriurèse $< 10 \text{ mmol/24 heures}$ (valeur normale : 100-300 mmol/24h) ;
- Une osmolarité urinaire $>$ osmolarité plasmatique ;
- Une hématurie $< 50 \text{ éléments /ml}^3$ et
- Une natrémie $< 130 \text{ mmol/l}$;

Malgré ces critères et comme mentionné plus haut, la différenciation du SHR d'une NTA reste difficile car celle-ci peut également apparaître à la suite d'un SHR et la concentration urinaire de sodium est de peu d'utilité (112). En effet, dans le SHR, bien que la fonction tubulaire soit préservée, le sodium urinaire est généralement assez bas (plus ou moins de 10 mEq/L pour des valeurs normales oscillant entre 100 à 300 mEq/L) ce qui est également vrai dans la NTA (117). Ainsi, le diagnostic différentiel d'un SHR par rapport à une NTA se fait par rapport au contexte clinique : une insuffisance rénale survenant au tout début d'un choc septique ou suite à une péritonite ou bien au décours immédiat de la prise de médicaments néphrotoxiques doit orienter le diagnostic vers un SHR et non pas d'une nécrose tubulaire aigüe (117).

CLASSIFICATION DES SHR

Le SHR est divisé en deux groupes : le SHR de type 1 et le SHR de type 2. La progression de ces deux types sont bien différents, puisque le type 1 est plus agressif, d'évolution très rapide alors que le type 2 est au contraire de progression plus lente ce qui permet une meilleure prise en charge. Cependant, bien que le diagnostic différentiel des deux types repose principalement sur la durée de progression de l'effondrement rénal, la ou les différence(s) pathophysiologique(s) entre le SHR de type 1 et le SHR de type 2 n'est (ne sont) pas clairement identifiée(s) à ce jour (114).

SHR de type 1

Le SHR de type I a une définition claire : c'est une élévation en moins de 15 jours de la créatinine jusqu'à un taux supérieur à 221 µmol/l (25 mg/l) (117). Les valeurs normales de la créatininémie se trouvant entre 40 et 110 µmol/l, ceci correspondant donc à une augmentation de plus de 100 % de la concentration de créatinine dans le sang par rapport au taux normal. Il s'agit donc d'une hypoperfusion rénale sévère aigüe qui apparaît suite au dérèglement des mécanismes compensateurs circulatoires comme notamment le débit cardiaque qui a tendance à baisser (118).

Bien que ce type de SHR puisse être la conséquence d'un événement déclencheur comme une infection telle qu'une péritonite, une pneumonie ou une infection urinaire, il a plutôt tendance à apparaître spontanément (118).

Comme le résume le tableau 8, ce type de SHR se trouve dans un contexte d'ascite réfractaire, c'est-à-dire un volume d'ascite qui diminue suite à la prise de fortes doses de diurétiques, comme la prise d'un diurétique épargneur potassique telle la spironolactone (à 400 mg par jour) associé à un diurétique de l'anse comme le furosémide (à raison de 160 mg) (119).

Cette effondrement rénal aigüe rend un très faible pronostic de survie puisque seulement 10% des patients sont encore en vie 90 jours après que le diagnostic de SHR de type 1 ait été posé (118).

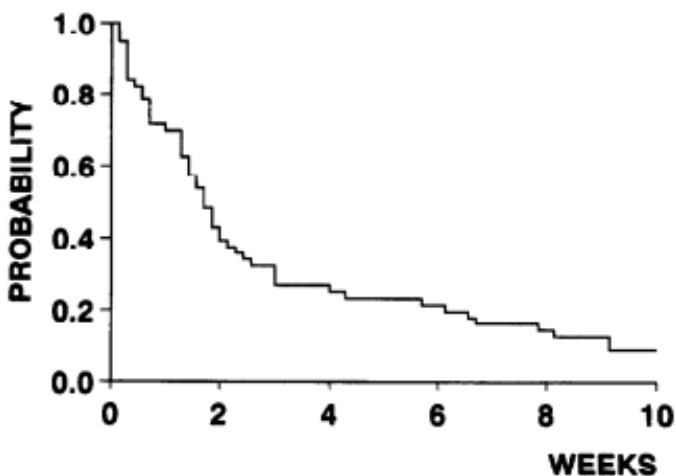


Figure 44 : Probabilité de survie suite à l'apparition d'un SHR de type 1 (120)

SHR de type 2

Représentant la dernière réponse aux anomalies hémodynamiques survenant durant la cirrhose, le SHR de type 2 voit un taux de créatinine qui augmente progressivement en restant généralement autour des 1.5 – 2.0 mg/dL soit 130 – 180 µmol/l (118). En cas de SHR de type I, le débit de filtration glomérulaire est < 20 ml/mn et le taux moyen de créatinine approximativement à 356 µmol/l à l'inverse du SHR de type II où débit de filtration glomérulaire et taux moyen de créatinine sont aux environs de respectivement 40 ml/mn et de 178 µmol/l (112). Ce type de SHR se développe généralement de manière graduelle, sans facteur déclenchant comme c'est le cas avec dans le type 1.

L'une des principales différences avec le SHR de type 1 vient de l'ascite qui est non réfractaire dans le cas d'un SHR de type 2. Ainsi, la prise de fortes doses des mêmes diurétiques précédemment cités n'entraîne aucun changement sur le volume d'ascite du patient.

Bien que le type 2 du SHR a lui une médiane de survie est de 50% à 5 mois et de 20% à 1 an, il est quand même à noter que ce type de SHR peut, à la suite d'un facteur déclencheur, prédisposer à la survenue du type 1 du SHR ce qui peut résulter en une dégénérescence rénale rapide et un état clinique qui peut se dégrader de manière subitement importante (118).

HRS I	Doubling of serum creatinine in < 2 wk	A precipitating event is present in the most of case	No history of diuretic resistant ascites	10% survival in 90 d without treatment
HRS II	Renal impairment gradually progressive	No precipitating events	Always ascites	Median survival 6 mo

Tableau 8 : Caractéristiques et différences des SHR de type 1 et de type 2 (118)

EPIDEMIOLOGIE

4% des patients ayant une cirrhose décompensée vont développer un SHR, avec une probabilité cumulative de 18% à 1 an et 39% à 5 ans (une large proportion de ces SHR sont des types 1) (119).

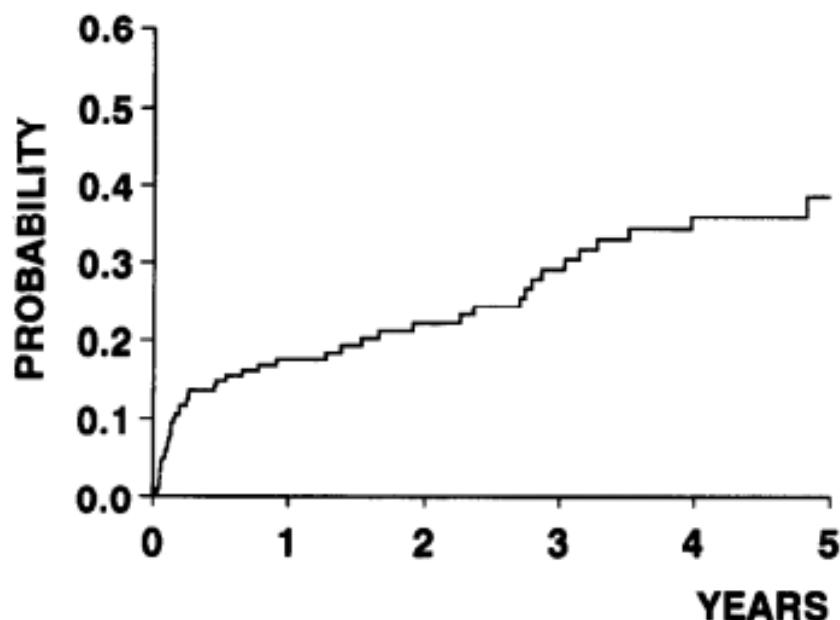


Figure 42 : Probabilité cumulative de développer un SHR chez un patient cirrhotique décompensée (116).

16 variables ont été retenues comme ayant une valeur prédictive dans l'apparition d'un SHR selon une étude de Ginès et al. Il s'agit de ce fait de :

- La présence ou non d'ascite (et si elle est réfractaire ou pas à la prise de diurétiques),
- La présence d'une hépatomégalie,

- Le statut nutritionnel,
- La concentration plasmatique en urée,
- La concentration sérique en créatinine,
- La natrémie et la kaliémie,
- L'osmolalité urinaire et plasmatique,
- La natriurèse,
- La clairance hydrique après dose de charge,
- Le débit de filtration glomérulaire,
- La pression artérielle,
- L'activité de la rénine plasmatique,
- La concentration plasmatique en noradrénaline et,
- La présence ou non de varices œsophagiennes (116).

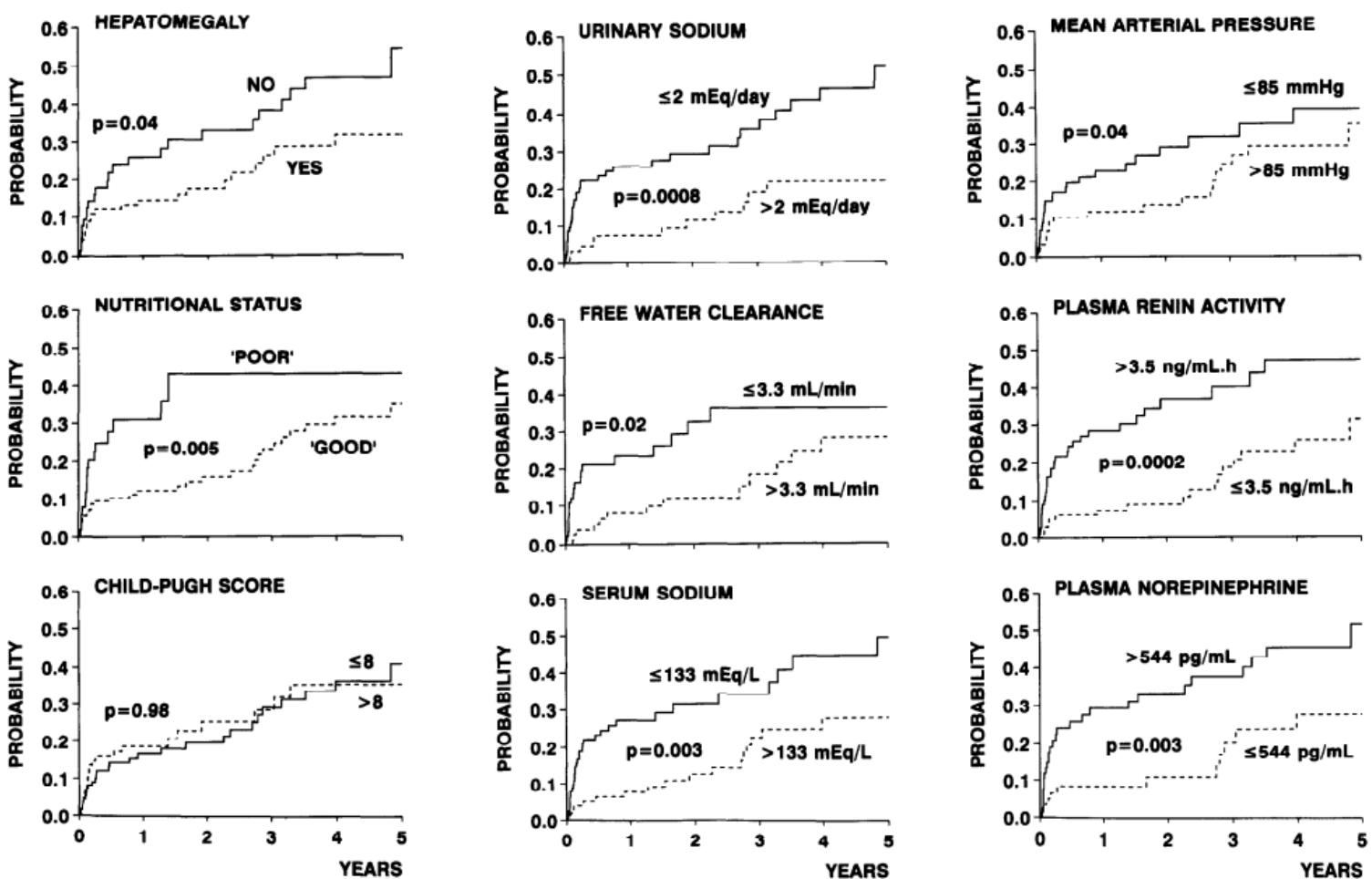


Figure 43 : Probabilité cumulative de développer un SHR en fonction de 12 paramètres (116).

11 de ces paramètres font partis des paramètres retenus comme étant prédictifs d'un SHR : L'hépatomégalie, la natriurèse, la pression artérielle, le statut nutritionnel, la clairance hydrique (après une dose de charge), l'activité de la rénine plasmatique, le sodium plasmatique, la concentration plasmatique en noradrénaline, le score de Child-Pugh, la natrémie, et enfin la concentration sérique en noradrénaline.

D'après cette Figure 43, on remarque qu'un SHR est plus susceptible d'apparaître :

- S'il y a absence d'hépatomégalie ce qui, étonnement, apparaît comme une facteur protecteur étant donné que l'absence d'une hépatomégalie en contexte de cirrhose avec présence d'ascite a été corrélée comme un mauvais facteur de survie chez ces patients (121).
- Si le sodium urinaire est inférieur à 2 mmol/L traduisant une rétention sodique pouvant être importante,
- Si la pression artérielle (systolique) est inférieure à 85 mmHg, donc un contexte d'hypotension avérée
- Si le statut nutritionnel est pauvre, c'est-à-dire que le patient est en situation de malnutrition.
- Si l'élimination d'eau libre est inférieure à 3.3 mL/min, ce qui signe une rétention hydrique
- Si l'activité de la rénine plasmatique est supérieure à 3.5 ng/mL.h, traduisant une activité de vasoconstriction rénale et donc indiquant un DFG diminué.
- Si le sodium plasmatique est inférieur à 133 mmol/L et enfin
- Si la concentration de noradrénaline plasmatique, autre vasoconstricteur rénal important, est supérieure à 544 pg/mL.

Cependant, parmi tous ces paramètres, il est intéressant d'observer que le score de Child-Pugh, qui est très utilisé dans la caractérisation des stades d'avancement de la cirrhose, a une très faible valeur prédictive de la survenue d'un SHR.

Comme le SHR se développe chez les cirrhotiques en situation de décompensation, il existe déjà chez ces patients les symptômes imputés à la cirrhose elle-même, c'est-à-dire : un ictère, un hippocratisme digital, des érythèmes palmaires, des angiomes stellaires, une hépatosplénomégalie, des tendances hémorragiques, une encéphalopathie hépatique, des œdèmes ou encore une ascite. A noter aussi qu'il peut y avoir une pression artérielle généralement basse et un volume urinaire relativement réduit, en particulier chez les patients ayant un SHR de type 1 (119).

Dans tous les cas, que l'on se trouve dans un SHR de type 1 ou de type 2, la guérison d'un SHR est une chose extrêmement rare, le compartiment rénal ne récupérant jamais sa fonctionnalité une fois le SHR traité. C'est ainsi que seul 3,2% des patients traités dans l'étude de Ginès et al. ont vu leur fonction rénale s'améliorer (116).

TRAITEMENTS

Traitements préventifs du syndrome hépatorénal

Infection du liquide d'ascite

Il est tout d'abord important de déterminer si l'ascite est réfractaire ou non. En effet, l'administration de diurétiques ainsi qu'un régime pauvre en sodium peut permettre, en tout cas pour un temps, de réduire, voire

éliminer la présence de l'ascite et donc directement la possibilité d'une infection. Cependant, une tolérance de ce traitement apparaît chez une large proportion des patients cirrhotiques, qui développe alors une ascite non réfractaire qui doit alors être ponctionnée régulièrement en association avec des perfusions d'albumine. Cependant, une ascite non réfractaire qui a donc tendance à augmenter de volume peut être susceptible d'être infecté surtout dans le contexte d'immunodépression causé par l'état cirrhotique (122). Cela peut alors être un facteur déclenchant du SHR comme mentionné plus haut.

Le liquide d'ascite peut être infecté par plusieurs agents, en particulier bactériens, ce qui fait que le traitement de référence de l'infection se fait par antibiothérapie en fonction de l'agent bactérien mis en cause. Ainsi, comme vu également plus haut, c'est notamment *Streptococcus pneumoniae* qui est responsable des infections d'ascite et indirectement d'autres infections comme des périctonites par exemple traité classiquement par des céphalosporines de 3 génération tel le céfotaxime. Cependant, une étude contrôlée randomisée de 126 malades avec infection de liquide d'ascite a montré que l'association céfotaxime–albumine par perfusion à raison de 1,5 g/kg le jour du diagnostic puis 1 g/kg à la quarante-huitième heure qui joue ici le rôle d'expansion volémique permet une réduction de survenue de risque de SHR (10 % vs 33 %, $p = 0,002$) et de la mortalité à 3 mois (22 % vs 41 %, $p = 0,03$) par rapport au groupe traité par céfotaxime seul (123). L'une des raisons est que l'activité rénine plasmatique diminuait plus rapidement chez les patients traités par l'association céfotaxime et expansion volémique par perfusion d'albumine (123). Après analyse de la sensibilité de ce traitement par rapport à l'incidence de survenue de SHR, l'Association Française de Formation Continue en Hépato-gastro-entérologie suggère toutefois que l'expansion volémique doit être réservée aux patients présentant soit un taux de bilirubine $> 40 \text{ mg/l}$ soit un taux de créatinine $> 10 \text{ mg/l}$ (112).

Se faisant en milieu hospitalier, la paracentèse peut être sujette à une infection nosocomiale à l'origine de l'infection d'ascite. Lorsque l'on se situe dans ce cas de figure le traitement peut être différent de l'utilisation de C3G dû à la présence avérée de bactéries résistantes et l'on peut être amené à recourir aux quinolones, ou à des associations de molécules comme l'association amoxicilline/acide clavulanique, tazobactam/pipéracilline ou encore méropénèmes avec plus ou moins un glycopeptide (122).

Hémorragie digestive

Après une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, les bactéries d'origine gastrique peuvent être susceptible de provoquer des bactériémies ainsi que des infections du liquide d'ascite et par voie de conséquence l'apparition d'un SHR (124). Ainsi, l'utilisation de l'antibioprophylaxie en situation de ruptures de varices œsophagiennes a montré une baisse de la mortalité de près de 30% sur une période de 20 ans (124). Le schéma le plus simple et le moins coûteux recommandé par la dernière réunion de consensus française de l'hypertension portale est la Norfloxacine 400 mg $\times 2/\text{jour}$ per os pendant 7 jours (112). Cependant, un essai

clinique a montré que la Ceftriaxone à raison de 1g par jour pendant 7 jour par voie IV était finalement plus efficace que la Norfloxacine dans la prévention des infections sévères suite à une hémorragie digestive (125).

La paracentèse d'ascite.

La paracentèse consiste en une ponction de liquide d'ascite au niveau sous ombilical (ou au niveau des fosses iliaques gauche ou droite) qui permet, dans le cadre d'une ascite non réfractaire, d'effectuer une réduction volémique et ainsi de soulager le patient de l'inconfort abdominale. La paracentèse permet également d'éviter au maximum le risque infectieux causé par l'état cirrhotique et éviter les retentissements pulmonaires dû à l'infiltration de l'ascite au niveau des poumons. Elle a enfin un but diagnostic ou il sera possible d'analyser biologiquement le liquide et de mettre en évidence une éventuelle infection.



Figure 45 : La paracentèse d'ascite sous ombilical schématisé (126)

Après paracentèse > 2 litres, l'expansion volémique par des solutés de remplissage diminue le risque de dysfonction circulatoire et doit être systématiquement réalisée. Pour les paracentèses > 5 litres, l'expansion volémique réduit le risque de développer un SHR et l'albumine serait supérieure aux autres substances colloïdes (112).

Hépatite alcoolique aiguë (HAA)

Chez les patients atteints de HAA, le SHR est une complication fréquente qui, en absence de transplantation hépatique, est responsable d'une mortalité de plus de 90% à 3 mois (127). Le HAA étant un syndrome chronique d'inflammation hépatique dû à l'alcool, l'arrêt de ce dernier peut se suffire à arrêter l'inflammation et à une amélioration de l'état biologique et clinique du patient dans les stades modérés d'HAA. Cependant, étant donné que plus de 40% des patients atteints d'HAA meurent dans les 6 mois après l'apparition des symptômes, il est nécessaire de mettre une prise en charge médicamenteuse appropriée permettant de réduire l'état d'inflammation hépatique (127). Ainsi, une fois que le diagnostic et le grade de sévérité de l'HAA sont caractérisés, le traitement de 1^{ère} intention est la prise de 40 mg de Prednisolone pendant 4 semaines. Les corticostéroïdes induisant une réponse biologique précoce dans 76 % des cas, les études ont montré que cette réponse biologique précoce permettaient d'améliorer la survie globale et d'éviter la survenue du SHR (128). En conséquence, il est vraisemblable que la corticothérapie puisse diminuer le risque de SHR (112).

Cependant, l'utilisation de la corticothérapie n'est pas toujours recommandée et la prise de Prednisolone n'est pas sans contrainte. Agissant notamment sur le système immunitaire, la corticothérapie doit être associée à une surveillance accrue du patient au niveau infectieux. En effet, les infections apparaissent chez presque 25% des patients traités par Prednisolone au long cours, ce qui représente un mauvais diagnostic, surtout chez dans les stades sévères d'HAA (129). Aussi, la réponse à la corticothérapie étant différente selon le sexe et l'âge, elle peut avoir tendance à diminuer avec le temps du aux phénomènes de tolérance pouvant apparaître. Ainsi, une étude a montré que l'utilisation de la théophylline en association avec la Prednisolone peut augmenter l'efficacité de cette dernière et montre des résultats prometteurs dans la prise en charge de l'HAA (130).

Une autre molécule également utilisée dans l'HAA afin d'augmenter la survie et de limiter l'apparition du SHR est la pentoxifylline à raison de 400 mg trois fois par jour. Ce médicament vient en seconde intention dans des cas où la corticothérapie est contre-indiquée : épisode infectieux (sepsis, péritonite, ...), hémorragies digestives, une insuffisance rénale ou encore une mauvaise régulation métabolique (129). Bien que par rapport au placebo le taux de survie sous pentoxifylline est significativement supérieur, et cela principalement grâce à la prévention du SHR (131), les études ne montrent aucune différence significative sur la survie par rapport à la Prednisolone (132).

Cependant, c'est la transplantation hépatique qui permet la rémission complète de l'HAA et elle doit être envisagée à chaque diagnostic d'HAA grave.

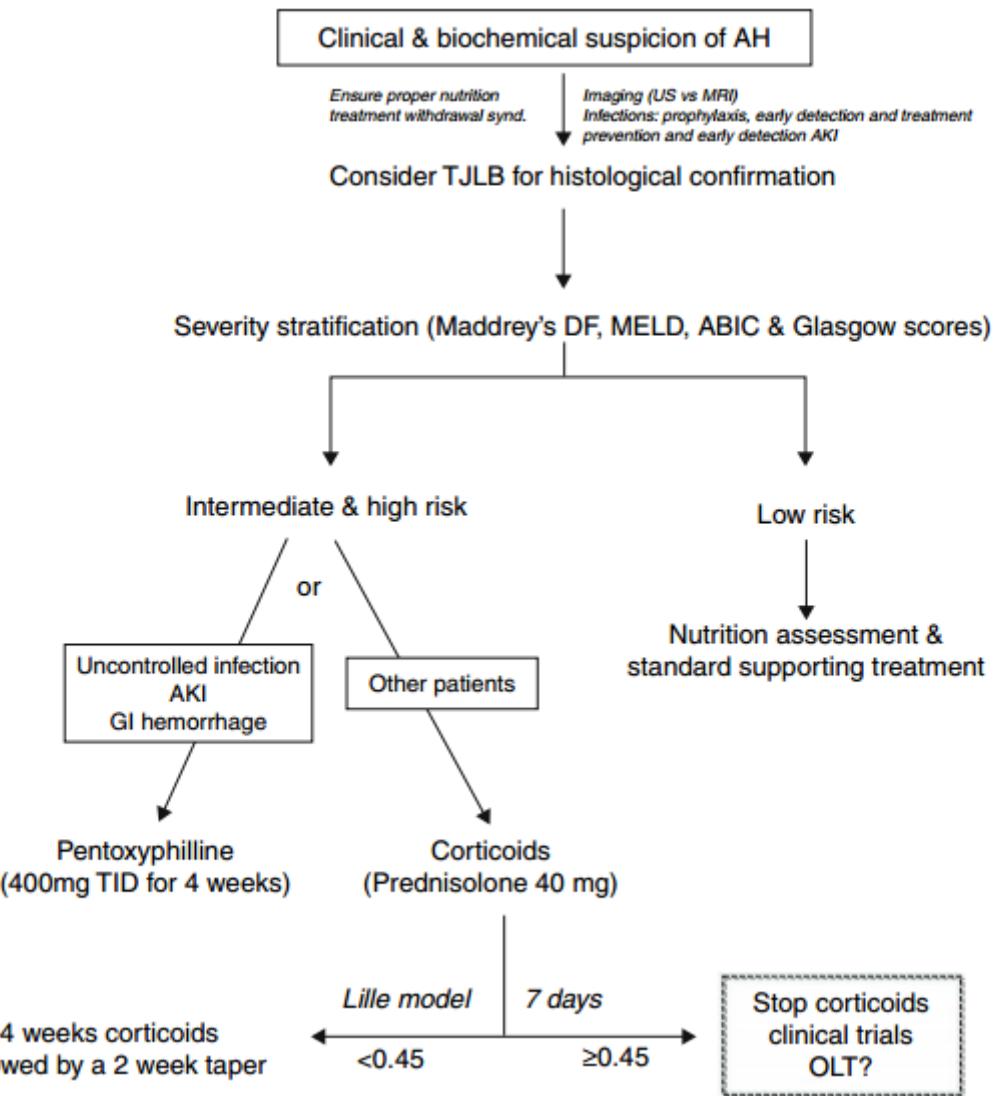


Figure 46 : Proposition d'un algorithme de traitement de l'hépatite alcoolique (129).

AKI: Acute Kidney Injury; OLT: Orthotopic liver transplantation; TJB: Transjugular biopsy.

Les modalités thérapeutiques inefficaces

Le SHR se définissant comme une insuffisance rénale aigue fonctionnelle, des essais cliniques sur l'épuration extra-rénale du sang ont été réalisées mais ne se sont pas montrés conclusives. Ainsi, bien qu'elle pourrait en théorie servir à lutter contre les risques d'acidose métabolique, d'hyperkaliémie et d'hyperuricémie, aucune preuve clinique ne montre que l'hémodialyse permet l'amélioration de la survie des patients atteints de SHR (133). Ceci vient du fait que d'une part elle est souvent mal tolérée sur le plan hémodynamique et d'autre part elle ne permet pas de lutter contre les thrombocytopénies et les encéphalopathies qui sont des facteurs majeurs d'aggravation de la cirrhose (134). Cependant, la dialyse péritonéale peut être une bonne option dans le traitement des complications de la cirrhose (ascite) sans forcément exposer les patients aux complications de l'hémodialyse (118).

Traitements de fond du SHR

Les traitements vasoactifs

Durant la dernière décennie, le pronostic du SHR a été considérablement amélioré par l'utilisation de drogues vasoactives. La réponse au traitement définie par une normalisation ou une diminution supérieure à 20 % de la créatininémie est devenue un déterminant pronostique majeur de la survie à court terme (112).

Cependant, l'utilisation de substances vasodilatatriques présentes in-vivo telles que la dopamine, les prostaglandines ou les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ne s'est pas montré comme étant efficace dans le traitement du SHR. En effet, ces substances n'ont aucun effet sur l'activité de la rénine, de la vasopressine plasmatique ou encore du glucagon plasmatique (135). Ainsi, il existe encore des substances in-vivo exerçant leur action vasoconstrictive antagonisant les effets vasodilatateurs de la dopamine ou de l'Ambrisentan par exemple.

D'autres traitements vasoactifs comme des inhibiteurs de glucagon tels que l'octréotide en monothérapie par exemple ont également été dénués d'effets sur le SHR dans une étude randomisée de 19 patients avec crossover (112).

On se doit cependant d'être prudent quant à l'utilisation de l'octréotide. En effet, Il a été montré qu'il existait une diminution, médiée en partie par le glucagon, de la sensibilité des artères périphériques aux substances endogènes comme la somatostatine qui permet la régulation du débit et de la pression portale (136). Le glucagon agirait alors comme inhibiteur de la somatostatine sur la veine porte. Or, l'octréotide est un inhibiteur de la sécrétion du glucagon et permet de rétablir en partie la réactivité des artères aux substances vasoconstrictrices (137). Ainsi, bien que dénué d'effets sur le SHR, on verra alors que son effet clinique peut être intéressant en bithérapie.

Les vasoconstricteurs agissant sur les récepteurs adrénnergiques.

Il existe quatre récepteurs adrénnergiques différents : le récepteur α -1 adrénnergique, α -2 adrénnergique, β -1 adrénnergique et β -2 adrénnergique. Se trouvant dans différents endroits du corps (vaisseaux, cœur, bronches, ...) la stimulation de ces récepteurs par les catécholamines endogènes peut avoir des effets opposés selon les récepteurs stimulés, comme on peut le voir dans le tableau ci-dessous. Ainsi, dans notre cas, la vasoconstriction se retrouve lors de la stimulation des récepteurs adrénnergiques α -1 (et plus minoritairement par les α -2) alors que la stimulation des récepteurs β -2 aura plus tendance à provoquer la dilatation de ces vaisseaux.

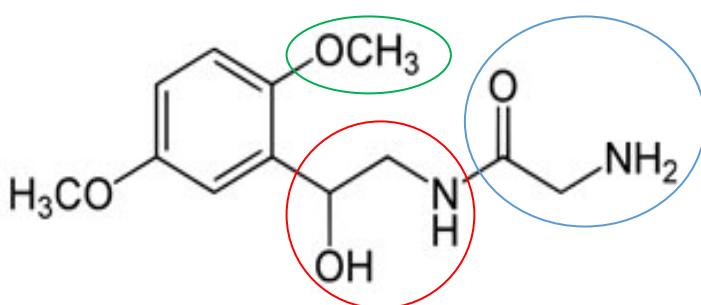
	α_1	α_2	β_1	β_2
	Activation de la phospholipase C	Inhibition de l'adénylcyclase	Activation de l'adénylcyclase	Activation de l'adénylcyclase
Coeur	Inotrope + Chronotrope + risque arythmies	Présynaptique: libération de NA	Inotrope + Chronotrope + Dromotrope + Bathmotrope +	Chronotrope + Présynaptique: libération de NA
Vaisseaux	Vasoconstriction	Vasoconstriction (effet plus lent) Présynaptique: libération de NA		Vasodilatation
Bronches	Bronchoconstriction (en pathologie)	Présynaptique: libération de NA		Bronchodilatation
Tube digestif	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions		
Utérus	Contractions			Relâchement (↓ contractions)
Plaquettes	Agrégation	Agrégation		
Oeil	Mydriase			

Tableau 9 : Résumé des différents effets alpha et béta adrénergiques.

La Midodrine

La midodrine est un agoniste α -adrénergique périphérique exerçant un effet sympathomimétique. Cet effet alpha-stimulant augmente les résistances périphériques par vasoconstriction au niveau veineux et artériel ce qui a pour conséquence une augmentation de la PA.

On remarque un groupement éthanolamine (en rouge) caractéristique des principes actifs ciblant les récepteurs adrénnergiques, ce groupement est précédé d'un noyau benzénique substitué en ortho par un groupement méthoxy (en vert) ce qui augmente la puissance d'interaction avec les récepteurs adrénnergiques. Enfin en bleu, on remarque un groupement éthanolamide qui permet d'augmenter la sélectivité aux récepteurs alpha adrénnergiques.



Administrée per os, la midodrine est absorbée au niveau intestinal et est métabolisée au niveau hépatique en desglymidodrine, qui est le métabolite actif (138). Commercialisée à la base pour réguler les hypotensions

orthostatiques, la midodrine se révèle également efficace dans l'augmentation du volume de sang circulant et de la perfusion rénale en augmentant la pression artérielle et splanchnique.

Cependant, l'administration orale de midodrine en monothérapie chez des patients avec ascite permet également de diminuer l'activité rénine plasmatique et les taux de NO sans malheureusement avoir d'effet sur la clairance de la créatinine, le débit de filtration glomérulaire et la diurèse (139).

Les modalités de prise de ce médicament sont régulées et doivent être respectées. En effet, il est maintenant conseillé de le prendre 4 heures minimum avant le coucher, afin d'éviter d'importantes poussées hypertensives en décubitus (96). Elle est bien évidemment contre-indiquée avec les autres sympathomimétiques alpha directs (qu'ils soient pris per os ou par voie nasale) comme les médicaments à base d'éphédrine, pseudoéphédrine, méthylphénidate, phényléphrine, etc... Il est d'autant plus conseillé de faire attention à ces interactions car certains de ces sympathomimétiques alphas directs peuvent être acheter sans ordonnance dans la prise en charge des rhinites.

Outre les effets indésirables de type vasodilatation avec apparition de flush, ou encore les éruptions cutanées, la midodrine, par son effet alpha stimulant, provoque une bradycardie réflexe qui doit être surveillée chez tout patient traité par midodrine que ça soit dans le cadre d'une hypertension orthostatique ou un SHR. Le risque d'angine de poitrine et de cardiopathie ischémique a également été identifié et doit désormais être pris en compte chez ces patients (96).

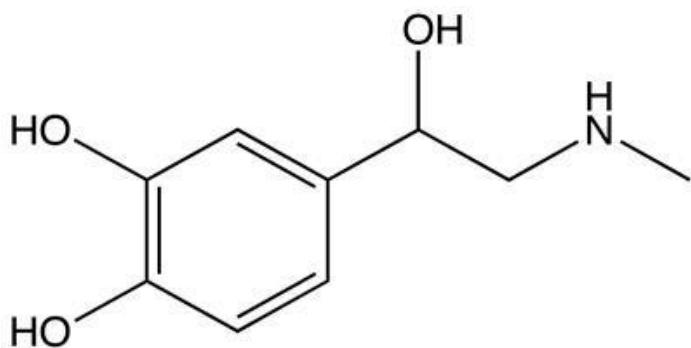
Prenant en compte ces données expérimentales, une équipe a comparé l'efficacité de la midodrine en combinaison à une expansion volémique par albumine et à l'octréotide avec l'administration d'un vasodilatateur comme la dopamine en association avec une expansion volémique par albumine. 60 % des patients traités par l'association midodrine-albumine-octréotide ont eu une amélioration significative du SHR chez alors aucune amélioration n'était observée chez 90 % des patients contrôles traités par dopamine et albumine (135). Cela s'explique par le fait que dans l'association midodrine-albumine-octréotide, il y a d'une part une diminution de l'activité rénine plasmatique et des concentrations plasmatiques de l'aldostérone et de l'hormone antidiurétique et d'autre part une amélioration de l'hémodynamique systémique et rénale et du débit de filtration glomérulaire (135).

Dans la pratique courante, la midodrine est ainsi toujours utilisée en association avec l'octréotide et l'albumine. Elle est généralement utilisée chez les patients en début de SHR de type 1 chez qui la pression artérielle est continuellement basse (pression systolique <90 mmHg) (138).

La noradrénaline

La noradrénaline a pour cible les récepteurs alpha sur qui elle a une action très puissante mais peut également se fixer sur les récepteurs bêta 1. Elle provoque une vasoconstriction généralisée, à l'exception des coronaires qu'elle dilate de façon indirecte par augmentation de la consommation d'oxygène (96). La hausse tensionnelle instantanée qui résulte de son administration est de 1,5 fois plus intense que celle de l'adrénaline (96).

A l'instar de la midodrine, on remarque un groupement éthanolamine qui est encore une fois le pharmacophore



de la molécule, précédé d'un noyau benzénique permettant d'augmenter la stabilité. Les groupements hydroxyles en méta et para permettent l'effet agoniste sur les récepteurs adrénergiques et le groupement méthyl en bout de chaîne justifie la faible spécificité de la noradrénaline et sa capacité à se lier aux récepteurs alpha et bêta 1.

Dans le cas du SHR, la noradrénaline est capable d'induire une importante vasoconstriction au niveau splanchnique ce qui permet une meilleure circulation sanguine et ainsi améliorer la perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire (140).

Dans une étude de 12 patients avec SHR de type I, l'administration en perfusion continue de noradrénaline (0,5-3 mg/h) en association avec une expansion volémique par perfusion d'albumine entraînait : a) une réduction de l'activité rénine plasmatique de 565 ± 989 à 164 ± 196 ng/l et de la concentration plasmatique d'aldostérone de 1945 ± 1931 à 924 ± 730 ng/ml ; b) une diminution du taux de créatinine de 358 ± 161 à 141 ± 78 $\mu\text{mol/l}$; c) une augmentation de la clairance de la créatinine de 13 ± 9 à 40 ± 15 ml/ min et de la natriurèse de 8 ± 14 à 52 ± 72 mmol/j ; et d) une régression complète du SHR chez 10 patients, chose également observée avec l'utilisation de la terlipressine dans une autre étude (140) (141). Un patient a présenté un épisode d'ischémie myocardique réversible après diminution de la dose de noradrénaline. La survie à 2 mois était de 58 % (112).

Une autre étude, de méta-analyse sur 4 études cette fois-ci, comprenant en tout 154 patients, a montré que l'administration de noradrénaline permettant une réversion du SHR de type 1 pour 58% des patients, et du SHR de type 2 pour 77% des patients, ce qui était comparable aux résultats obtenus chez les patients traités par terlipressine (141). Ainsi donc, avec cette revue de la littérature, il apparaît que l'utilisation de noradrénaline ou de la terlipressine chez le sujet atteint d'un SHR (tout type confondu) ne montre pas de différence significative sur la réversibilité du SHR ainsi que sur la mortalité à J30. Cependant, il apparaît que le noradrénaline est imputée de moins d'effets secondaires que la terlipressine et que comme cette première est moins chère et plus disponible que la terlipressine, elle est une bonne option thérapeutique dans la prise en charge du SHR (141).

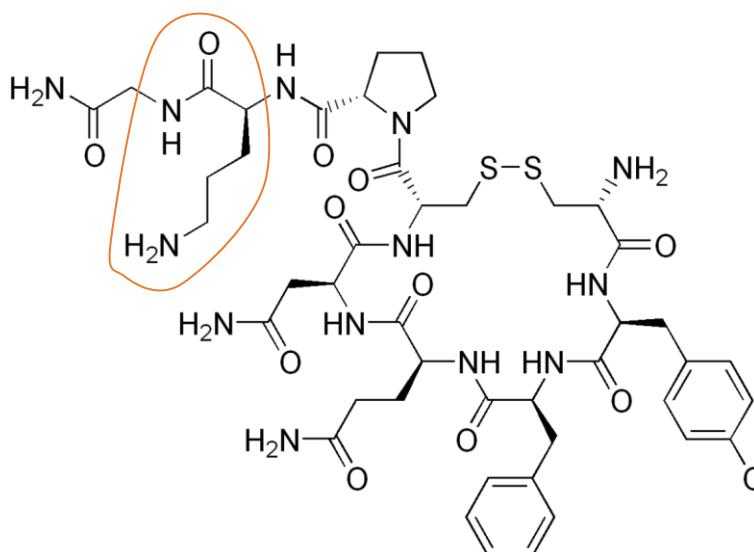
Les vasoconstricteurs agissant sur les récepteurs à la vasopressine.

La vasopressine est un peptide de 9 acides aminés (CYFQNCPRG) synthétisé dans l'hypothalamus. C'est une hormone antidiurétique qui possède un pont disulfure et qui cible 3 récepteurs, qui sont les récepteurs de la vasopressine V1a, V1b et V2 (142).

Le récepteur V1a présent au niveau cellules musculaires lisses possède un rôle vasoconstricteur et sera donc le récepteur principalement ciblé dans le traitement du SHR. Quant aux autres récepteurs, le récepteur V1b est localisé au niveau de l'antéhypophyse et permet de réguler la sécrétion d'ACTH en fonction du taux d'ADH sérique et le récepteur V2 est, lui, retrouvé au niveau du rein et est responsable de l'effet antidiurétique de la vasopressine (142).

L'Ornipressine

L'ornipressine est un agoniste des récepteurs à la vasopressine V1, notamment des récepteurs V1a qui sont situés au niveau des muscles lisses, agissant au niveau splanchnique (143). Elle apparaît donc être une bonne option thérapeutique dans la prise en charge du SHR ; cependant, il apparaît que cette molécule a des effets secondaires d'ordre ischémiques qui peuvent être graves ce qui fait que son utilisation est limitée.



Structurellement, la seule différence se retrouvant entre la vasopressine et l'ornipressine vient de la lysine (en orange) qui ne se retrouve que dans l'ornipressine. En effet, dans la vasopressine la lysine est remplacé par un autre acide aminé basique, l'arginine, qui, chimiquement, doit conférer à la molécule une basicité et une polarité plus importantes que pour l'ornipressine.

De faibles doses d'ornipressine (à raison de 2 UI/L) ont montré leur efficacité dans le

traitement des hypotensions survenant lors d'une anesthésie générale ou épidurale, sans qu'apparaissent les effets secondaires graves de type ischémiques ou de décalage du segment S-T (143).

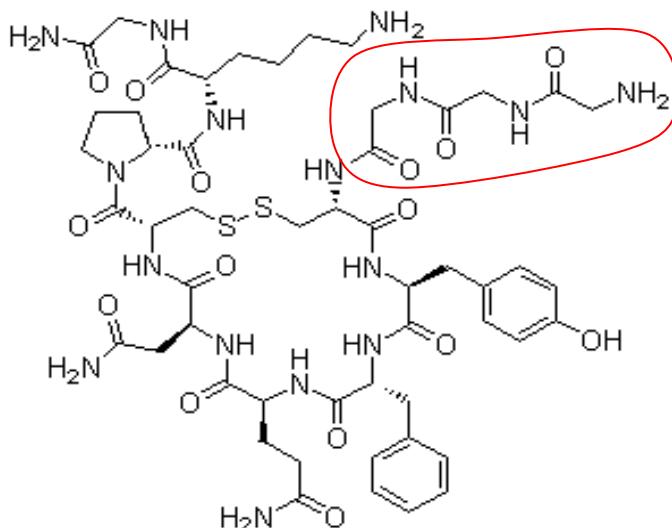
Cependant, dans le cadre du SHR de type 1, des études ont utilisé l'ornipressine en perfusion continue à 6 UI/h et ont été témoins d'accidents ischémiques importants (144). Ainsi, bien que ces essais montrent que l'ornipressine prise de manière prolongée apportait une réelle amélioration de la fonction rénale et pouvait permettre la réversibilité du SHR de type 1, les accidents ischémiques apparaissant en moyenne au bout du 6^{ème} jour de traitement forçaient l'arrêt du traitement par ornipressine dans 50 % des cas (144).

La Terlipressine

Autre analogue de la vasopressine, la terlipressine est le traitement de référence dans le SHR. C'est une hormone qui agit en baissant la pression portale chez le patient cirrhotique par vasoconstriction du territoire portal (96). Antagoniste des récepteurs V1 et V2, elle agit de manière similaire à l'ornipressine au niveau splanchnique en rajoutant à cela un effet antidiurétique s'avérant bénéfique chez le patient atteint d'un SHR (145).

A la différence de la midodrine, aucune activation hépatique de la terlipressine n'est nécessaire, son activation en lysine-vasopressine, hormone biologiquement active, étant assurée par les endopeptidases plasmatiques et tissulaires. La libération de la lysine-vasopressine suite à l'injection de terlipressine persiste pendant au moins 180 minutes et moins de 1% de terlipressine inchangée est retrouvée dans les urines (96).

Structurellement, la terlipressine contient la lysine qu'on retrouve dans l'ornipressine à la place de l'arginine



retrouvée elle dans la vasopressine, et on remarque en plus 3 glycines (en rouge) qui sont clivés par les endopeptidases lors de la métabolisation de la terlipressine. Cela fait donc de la terlipressine plus une pro-hormone à proprement parler qu'une hormone.

En plus du SHR de type 1, la terlipressine est également indiquée dans la prise en charge de la rupture des varices œsophagiennes grâce à sa forte action vasoconstrictrice, en attente de ligatures des

varices par endoscopie (voir plus haut).

Cette même action vasoconstrictrice contre-indique la prise de ce principe actif chez les patients ayant des antécédents cardiolologiques graves tels qu'une AOMI, un syndrome coronarien, un AVC ou encore une arythmie (96). De plus, une attention toute particulière doit être portée à la co-administration de médicaments de type bêta-bloquants non cardio-sélectifs avec la terlipressine car celle-ci peut augmenter les risques d'hypotension provoqués par les bêta-bloquants.

Plusieurs études, telles que celle de Krag et al. ont montré que l'amélioration hémodynamique sous terlipressine était associée à une augmentation du DFG et une désactivation des hormones vasoconstrictrices et hypernatrémiques (comme par exemple la noradrénaline ou la rénine) tout en ayant également une réduction de l'activité du SRAA permettant d'augmenter la natriurèse (145). Cet effet natriurétique de la terlipressine est

d'autant plus accru par la diminution de l'activité sympathique de la noradrénaline, la diminution de la sécrétion de rénine, et l'augmentation de la sécrétion du peptide atrial natriurétique.

Une forte activité sympathique active les récepteurs α -1 adrénnergique qui vont alors être responsables d'une vasoconstriction de l'artère rénal contribuant à la diminution du débit sanguin et à l'augmentation de la réabsorption sodique ainsi que de la sécrétion de rénine suite à la stimulation des cellules juxtaglomérulaires (146). Tout cela semble donc être antagonisé par la terlipressine. De plus, il a également été montré que la sécrétion de PAN augmentait la réponse aux analogues de la vasopressine et aux principes actifs alphastimulants ; le mécanisme de libération de l'ANP par le cœur étant principalement facilité par une augmentation du volume sanguin circulant et par les pressions de remplissage des atriums (147).

Chez des patients avec SHR de type I, l'administration intraveineuse de terlipressine améliore la fonction rénale et pourrait être utilisée en attente d'une transplantation (145). Toutes les études randomisées étudiant l'effet de la terlipressine sur le SHR concluent toutes que la terlipressine doit être en association avec une expandeur volémique, notamment l'albumine, et que l'effet estompé se retrouve uniquement dans le SHR de type 1 et pas dans le type 2 (145) (148).

Dans une étude prospective randomisée l'administration intraveineuse de la terlipressine à la dose de 1 mg ou de 2 mg toutes les 6 heures a permis une diminution de la créatininémie à moins de 130 $\mu\text{mol/L}$ en 48 heures (145). Dans cet essai clinique, la durée minimale de traitement était de 3 à 5 jours et cette durée de traitement montrait que la terlipressine était significativement plus efficace que le placebo dans le traitement du SHR de type 1 sans être significativement plus dangereuse. L'administration de terlipressine dès le début du SHR augmente les chances de rétablissement du SHR alors que lorsque les patients ont des taux de créatinine sérique de plus de 490 $\mu\text{mol/L}$, c'est-à-dire une importante insuffisance rénale, la terlipressine n'avait aucun effet significatif sur le rétablissement de la fonction rénale.

Drug	Dose
Terlipressin	<ul style="list-style-type: none"> Bolus: 0.5–2.0 mg intravenously every 4–6 hours, with stepwise dose increments if there is no improvement of serum creatinine, to a maximum of 12 mg/day or the occurrence of complications, in combination with albumin. Continuous infusion: 4 mg/day with stepwise dose increments if there is no increase in mean arterial blood pressure >10 mmHg or improvement in serum creatinine level, up to a maximum of 12 mg/day or the occurrence of complications, in combination with albumin.
Noradrenaline	<ul style="list-style-type: none"> Continuous infusion with a starting dose of 0.5 mg/h, with stepwise increments if there is no increase in mean arterial blood pressure >10 mmHg or improvement of serum creatinine level, up to a maximum of 3 mg/h or the occurrence of complications, in combination with albumin.
Midodrine plus octreotide	<ul style="list-style-type: none"> Oral midodrine 7.5–12.5 mg three times daily to increase mean arterial blood pressure >10 mmHg. Octreotide 200 µg subcutaneously three times daily.
Albumin	<ul style="list-style-type: none"> 1 g albumin/kg body weight on the first day, followed by 200–400 g daily.

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des traitements du SHR (149).

Les vaptans (122)

Ces dernières années, une nouvelle classe de médicaments agissant sur les récepteurs à la vasopressine se sont développés dans le traitement des hyponatrémies causées par l'insuffisance cardiaque, du syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH et dans la cirrhose et ses complications (149). Alors que certains principes actifs, comme le relcovaptan par exemple, ont montré une efficacité dans la prise en charge du syndrome de Raynaud, des dysménorrhées et des tocolyses par antagonisation des récepteurs V1a, ce sont globalement tous des antagonistes non peptidiques des récepteurs V2 efficaces dans le traitement des hyponatrémies euvolémiques ou hypervolémiques (150).

Les vaptans permettent d'antagoniser les taux importants de vasopressine sérique retrouvés durant la cirrhose décompensée. L'association satavaptan-spiromolactone a montré des résultats prometteurs en phase 2 dans le traitement de l'ascite mais l'essai clinique s'est arrêté lorsque l'augmentation de la morbi-mortalité par rapport au placebo a été prouvée en phase 3 (150).

Bien que pour le moment inefficace et principalement indiqué dans le traitement de l'ascite, des essais cliniques sur le SHR devraient être entrepris afin de connaître le bénéfice thérapeutique de cette nouvelle classe sur l'insuffisance rénale fonctionnelle aigüe.

Le shunt intrahépatique transjugulaire (TIPS)

Le rationnel ayant conduit à l'évaluation du TIPS dans le traitement du SHR sont les diminutions de pression portale et d'activité des systèmes vasoconstricteurs et l'augmentation de la filtration glomérulaire observées chez 60 % des patients ayant une ascite réfractaire traitée par TIPS (112).

Une évaluation de cette technique après réversion du SHR de type I par traitement médicamenteux, classiquement par la terlipressine, a permis de mettre en évidence :

- L'absence de récidive de SHR chez les patient en ayant bénéficié
- Une amélioration de la fonction rénale chez les patients atteints de SHR de type I ou II
- Et une prolongation de la survie (151).

Le TIPS doit cependant être proposé à postériori d'un traitement médical du SHR. En effet, il existe 3 conditions contre-indiquant le TIPS chez le patient cirrhotique : une concentration en bilirubine > 15 mg/dl (250 µmol/l), un score de Child ≥ 12 ou encore la présence d'une encéphalopathie hépatique (112). Or, ces conditions sont souvent retrouvées chez les patients présentant un SHR dans le cadre d'une cirrhose ce qui en fait des patients non éligibles au TIPS. Ainsi, dans une étude de 14 patients présentant un SHR de type I, les malades ont reçu tout d'abord de l'association midodrine-octréotide-albumine puis dans un second temps, pour les patients répondeurs au traitement vasoconstricteur sans contre-indication, la mise en place du TIPS (152). Ce protocole a pu être réalisé chez 5 patients qui ont vu une diminution du gradient de pression sus-hépatique de $16,6 \pm 0,6$ à $7,8 \pm 1,8$ mmHg ainsi qu'une amélioration de la clairance de la créatinine de 25 à 96 ml/min et de la natriurèse de 10 à 119 mmol/j (152).

Cependant, aucune étude n'a encore mis en évidence le TIPS comme ayant un bénéfice dans le SHR II. L'étude la plus importante mettant en avant l'effet du TIPS sur le SHR était une étude rétrospective de 65 patients ayant un SHR avec, comme principal critère d'inclusion, une créatininémie de 1,2 mg/dL soit 105 µmol/L. Les patients inclus dans cette étude ont eu une amélioration significative de leur fonction rénale mais cette étude ne disait malheureusement pas quel type de SHR avaient ces patients (106).

La natriurèse ainsi que la créatinémie s'améliorent de manière significative au bout de 4 semaines après la pose du TIPS jusqu'à pouvoir se normaliser au bout de 6 à 12 mois lorsqu'il y a une prise concomitante de diurétiques (106). D'autres paramètres biologiques comme le volume urinaire, le DFG et la natrémie s'améliorent également petit à petit ce qui permet d'avoir une amélioration de la pression artérielle ainsi que de l'hyponatrémie. Une régulation hormonale se fait, notamment l'activité de la rénine plasmatique, la concentration sérique d'aldostérone et de noradrénaline qui baissent respectivement de 80%, 80% et 31% (106). La baisse moins importante de la concentration en noradrénaline pourrait venir du fait que lors de la pose du

TIPS, une rapide augmentation de la perfusion rénale est observée ce qui peut déclencher en retour un reflex porto-rénal à l'origine d'une sécrétion endogène de noradrénaline (118).

Le TIPS a également un effet sur l'activité cardiaque, la précharge étant augmentée suite à la pose du stent cela augmente la pression de la veine cave supérieure ainsi que de l'atrium droit de 100%, passant de 5,7 mmHg à 11,6 mmHg (153). Ceci a donc pour effet d'augmenter de manière conséquente le débit cardiaque de 7,8 à 11,5 L/min et de diminuer les résistances périphériques de 35% (154).

Ainsi , grâce à ces études, on sait aujourd’hui que la médiane de survie des patients atteint d'un SHR suite à la pose d'un TIPS est en augmentation, avoisinant 4,1 mois (112).

Transplantation hépatique

En dépit d'une amélioration importante de la fonction rénale, la survie des patients répondeurs aux traitements vasoconstricteurs reste faible. Le SHR a été longtemps considéré comme une contre-indication de la transplantation hépatique en raison d'une mortalité élevée et d'un taux excessif d'insuffisance rénale organique en postopératoire. Cependant, la transplantation au décours d'un épisode de SHR, sous réserve de taux acceptables de morbidité et mortalité, pourrait être une option thérapeutique attractive (112).

De nos jours, la transplantation hépatique est considérée comme le seul traitement du SHR qui améliore la survie à long terme (127). Le remplacement du foie cirrhotique permet le rétablissement de la circulation splanchnique et de la perfusion rénale ce qui permet le rétablissement de la fonction rénale avec diminution de l'activité de la rénine plasmatique dans les quelques jours suivant la transplantation (155).

Alors que l'amélioration de la fonction rénale est corrélée aux résultats de la transplantation, les patients ayant un SHR ont une survie plus importante que les patients transplantés n'ayant pas de SHR (156). Cela pourrait venir de l'évaluation de la cirrhose et de celle du SHR qui sont différentes et remet donc en cause les critères de priorités vis-à-vis des personnes éligibles à recevoir une transplantation hépatique (voir plus bas). C'est ainsi qu'approximativement 80% des patients atteints d'un SHR de type 1 sont encore en vie 5 ans après la transplantation (155).

Le traitement par vasoconstricteurs, que ça soit par vasoconstriction alpha dépendante ou par analogue de la vasopressine, n'affecte pas le résultat de la transplantation hépatique bien qu'elle permet une meilleure fonction rénale. Une étude comparant l'effet de la terlipressine associée à l'albumine par rapport à un placebo associé lui aussi à l'albumine chez des patients transplantés n'a trouvé aucune différence sur la médiane de survie des transplantés recevant le traitement avec celle des transplantés ayant reçu le placebo (157).

Cependant, il apparaît que le traitement par analogue de la vasopressine apporte un effet notable sur le rétablissement rénal comme le montre une étude chez des patients transplantés et répondeurs comparés à des transplantés non insuffisants rénaux (112). Seize patients avec SHR dont 9 étaient transplantés ont été traités prospectivement par terlipressine et expansion volémique par perfusion d'albumine. Les neuf patients avec SHR ont été comparés à des contrôles appariés sur l'âge, le sexe, la période de transplantation hépatique et le type immunosuppression. Il n'existe aucune différence significative entre le groupe SHR et le groupe contrôle en terme de survie à 3 ans (100 % vs 83 %), d'insuffisance rénale (22 % vs 30 %), d'infections sévères (22 % vs 33 %), et de durée de séjour hospitalier (27 jours vs 31 jours) (158). En conclusion, il est donc recommandé de commencer un traitement par terlipressine avant une transplantation hépatique afin d'avoir une réversion de la dysfonction rénale et ainsi traiter efficacement le SHR et l'état cirrhotique.

Chez des patients présentant une complication rénale de type insuffisance rénale chronique, NAT ou d'une affection parenchymateuse, une bi-transplantation hépatique et rénale peut être indiquée. Bien que cette procédure présente d'importants risques chez le receveur, la transplantation rénale peut être une bonne option thérapeutique chez les patients ne présentant pas un important rétablissement de la fonction rénale suite à la transplantation hépatique (155). Une période de 60 jours post-transplantation hépatique paraît être raisonnable quant à la normalisation de la fonction rénale, auquel cas une transplantation rénale pourra être envisagée à la suite d'un examen rénal approfondi (159).

EVALUATION DU SHR

Facile à utiliser et bon indicateur du stade cirrhotique, le score de Child-Pugh reste encore le score le plus couramment utilisé pour évaluer le pronostic et le risque chirurgical des patients atteints de maladie chronique du foie (160). Cependant, ce score contient des paramètres limitants qui sont difficiles à évaluer de manière objective ; ainsi la détermination du volume d'ascite ou celle du stade de l'encéphalopathie sont sujets à la subjectivité du clinicien et à ses méthodes de mesure. De même, ce score ne prend pas en compte l'atteinte rénale ce qui fait de lui un score peu fiable si l'on veut évaluer l'importance d'un SHR et de son traitement.

Ainsi, un autre score a été développé afin de confirmer l'influence délétère de l'insuffisance rénale chez le cirrhotique. Il s'agit du Model End Stage Liver Disease (MELD) qui se base sur des paramètres objectifs, reproductibles et rendant compte d'une échelle de gravité continue de l'insuffisance hépatocellulaire (160).

Le score MELD combine 3 variables pronostiques indépendantes :

- Le taux de créatinine
- L'INR
- Le taux de bilirubine.

La mise au point du score MELD faisait suite à une recommandation de l'UNOS ayant pour objectif de rationaliser l'attribution des greffons qui jusqu'à février 2002 se faisait selon le degré d'insuffisance hépatocellulaire déterminé par le score de Child-Pugh puis selon le délai d'attente sur liste de transplantation. Ainsi, les premiers greffés étaient les premiers inscrits qui n'étaient pas nécessairement les plus graves (160).

Le score MELD est maintenant largement étudié et montre d'intéressants résultats sur la prédition de la mortalité à 3 ans chez des patients ayant un SHR et étant en attente d'une transplantation (161). La formule du score MELD prenant en compte le taux de créatinine est un argument supplémentaire en faveur de l'influence pronostique majeure de l'insuffisance rénale chez les patients cirrhotiques (112).

Conclusion et perspectives pour le pharmacien

La cirrhose du foie est une altération irréversible de l'architecture hépatique, caractérisée par une fibrose diffuse et des zones de régénération nodulaire. Ces nodules peuvent être micronodulaires (<3 mm) ou macronodulaires (>3 mm), ces deux types de structure étant fréquemment présents dans le même foie (162). Bien que déterminer l'étiologie d'une cirrhose sur la seule base de l'aspect macro- ou microscopique du foie cirrhotique est difficile, les origines sont globalement reconnues à travers le monde : la consommation chronique d'alcool principalement dans les pays développés et les infections aux virus de l'hépatite B ou C (notamment) dans les pays en voie de développement. Il existe cependant d'autres étiologies qui sont d'ordre biochimiques qui nécessitent une démarche minutieuse basée sur l'anamnèse, l'examen physique et les tests biochimiques et histologiques afin de connaître précisément la cause sous-jacente à la cirrhose.

Dans tous les cas, la pathogénie de la cirrhose du foie provient d'une inflammation chronique au niveau hépatique pouvant être causée par différents facteurs, qu'ils soient infectieux, environnementaux ou biochimiques, qui désorganisent les lobules hépatiques et, avec les lobules, l'architecture vasculaire du foie. Alors que cette désorganisation est tamponnée par le corps pour un temps, les premiers symptômes rencontrés durant une cirrhose compensée sont non spécifiques. Cependant, lorsque l'inflammation continue à opérer et à s'étendre, ce sont des complications beaucoup plus spécifiques qui sont rencontrées comme l'ascite, les varices œsophagiennes, l'hypertension portale, l'encéphalopathie hépatique et le SHR.

Ainsi, le SHR est une pathologie d'origine hépatique qui se caractérise par une insuffisance rénale aiguë progressive se développant chez un patient ayant une fonction rénale normale mais qui est atteint de cirrhose décompensée et chez lequel toutes les autres causes de dysfonctionnement rénal ont été exclues. Parmi les études que l'on a vues, ce syndrome, et en particulier le type 1, est une complication grave et mortelle de la cirrhose décompensée. A l'origine, le SHR apparaît après vasoconstriction de l'artère rénale qui est secondaire à la vasodilatation splanchnique, elle-même observée suite à l'hypertension portale chronique. Ce sont les infections, représentant un risque important étant donné le déficit immunitaire secondaire à la cirrhose, qui est l'une des principales causes de déclenchement et d'aggravation du SHR dont les principales caractéristiques sont l'hyponatrémie et l'hyperurémie.

Lors de la prise en charge d'un SHR, il faut d'abord exclure les causes spécifiques d'IR (notamment la NTA ou une nephrotoxicité médicamenteuse). Plusieurs traitements médicamenteux, notamment les agonistes de la vasopressine ou les agonistes des récepteurs alpha adrénergiques, s'avèrent efficaces dans la prise en charge du SHR autant dans l'augmentation de la survie que dans la réversibilité, au moins à court terme, du SHR. C'est dans ce cadre que les patients atteints de ce syndrome ont vu leur espérance de vie augmentée de quelques

semaines à plusieurs mois. Des techniques chirurgicales, plus lourdes mais plus efficaces, existent également comme pour le TIPS qui permet un retour à un flux sanguin hépatique normal.

Il est toutefois acté que le traitement permettant la guérison du SHR et de sa cause sous-jacente, la cirrhose, est la transplantation hépatique ou voire même la bi-transplantation hépatorénale. Avec une technique chirurgicale améliorée et de meilleurs médicaments immunosuppresseurs, cette thérapie a un taux de succès remarquable en cas d'IH terminale : la survie à long terme atteint près de 90% et procure une excellente qualité de vie (162).

Il est vrai que le rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient atteint d'un SHR est assez limité étant donné le rôle prépondérant du diagnostic et de la chirurgie dans la prise en charge de ce SHR. De plus, étant donné que ces patients sont globalement suivis dans un environnement hospitalier, la place du pharmacien d'officine est d'autant plus réduite. Cependant, on peut tout à fait imaginer que le développement de la pharmacie clinique dans les hôpitaux, c'est-à-dire de la pharmacie au lit du patient, peut améliorer la prise en charge médicamenteuse du malade et ainsi permettre non seulement l'amélioration de la prévention du SHR mais également le traitement de ce syndrome. En effet, la pharmacie clinique permettrait, en premier lieu, une meilleure prise en charge du traitement de la cirrhose en assistant le médecin dans la prescription et ainsi optimiser au maximum le choix des médicaments administrés, d'autant plus lorsque l'on connaît les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, largement méconnues, observées lors de la cirrhose. Cela pourrait alors entraîner en second lieu non seulement une éventuelle diminution de la prévalence du SHR mais pourrait également avoir un impact certain sur les dépenses de santé liées à la prise en charge de la cirrhose et du SHR.

A défaut d'être présent au niveau « curatif » pour le moment, le pharmacien joue, comme à son habitude, un rôle prépondérant dans la prévention et la communication. Ce rôle n'est pas à minimiser étant donné qu'il permet une transparence vis-à-vis de la compréhension de la pathologie et des traitements associés. Plusieurs initiatives dans ce sens ont d'ailleurs été mises en place en France et notamment à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. En effet, des entretiens individuels avant chaque début de traitement de patients atteints de VHC et donc prompts à développer une cirrhose et possiblement un SHR à terme, ont été créés afin de renseigner et d'éduquer le patient à son traitement, ses effets secondaires, l'avancement de la pathologie, etc... (163). De plus, la proximité du pharmacien d'officine permet à celui-ci d'identifier, dépister, prévenir, conseiller le patient alcoolique. Ces actions sont donc à la base même de la prévention des pathologies dues à l'alcoolisme chronique, qui plus est dans notre cas la cirrhose et le SHR. Le pharmacien d'officine se voit donc en première ligne dans l'accompagnement du sujet alcoolique, de la prise de conscience de l'addiction à la rémission complète de celle-ci (164).

Ainsi, il apparaît que le pharmacien clinicien pourrait avoir un rôle important à jouer dans la prise en charge de la cirrhose et du SHR sur le court terme et cela pourrait ensuite transparaître sur le pharmacien d'officine une fois que les patients auront une meilleure qualité de vie et que leur suivi se fera en ville. Dans le même temps,

les pharmaciens hospitaliers et d'officine jouent déjà un rôle important dans la prévention, le conseil, l'accompagnement et la communication des patients sujets à développer une cirrhose et un SHR. Cela passe par le dialogue sur les addictions ou les infections, le rappel des règles hygiéno-diététiques primordiales lors de la cirrhose (dénutrition...), les recommandations sur la gestion des effets secondaires aux traitements, et l'accompagnement quotidien de ces patients sur leur pathologie et les complications.

CHAPITRE 4 : CAS CLINIQUES

CAS D'UN SHR DE TYPE 1 TRAITE PAR VASOPRESSINE (165)

Une femme de 43 ans avec aucun antécédent médical particulier se présente aux urgences avec un œdème bilatéral des extrémités, maux de ventre, nausées et vomissements qui se sont graduellement empirés durant le mois. L'examen clinique montre la présence d'un ictere, une augmentation de la circonférence abdominale, une fièvre et des épisodes de rectorragies et hématémèses épisodiques. Depuis 3 mois, elle prend du Paracétamol à raison de 3 à 4 grammes par jour pour ses douleurs au niveau des côtes et consomme dans le même temps deux à trois boissons alcoolisées par jour, 3 à 4 fois dans la semaine. Elle a alors été hospitalisée en Février 2011 afin d'investiguer ses symptômes de manière plus importante.

Suite aux résultats cliniques et paracliniques, un diagnostic probable de cirrhose induite par l'alcool et aggravée par la prise concomitante de paracétamol a été posé. A J+9, le volume urinaire de la patiente a baissé atteignant 14 cc par heure (normal = supérieure à 40 cc/h) et le sodium urinaire était inférieur à 10 mEq/L orientant le diagnostic vers une SHR bien que la créatininémie soit stable. Elle a alors été traitée par Octréotide et Midodrine pendant 5 jours en ayant toujours une créatininémie stable. A J+18, la patiente développe des lésions rénales aiguës avec une créatininémie augmentant de 1 mg/dL à 1.3 mg/dL. L'étiologie de ces lésions pouvaient être due soit à l'augmentation de l'utilisation de diurétiques chez cette patiente, soit à l'aggravation du SHR. Le choix d'arrêter l'administration de diurétiques au profit d'une réhydratation intraveineuse a permis d'améliorer la créatininémie qui est revenue à une valeur normale à J+21, bien que le natriurie restait basse (toujours inférieure à 10 mEq/L).

A J+23, le volume urinaire a de nouveau baissé atteignant un volume de 23 cc/h malgré la ré administration de diurétiques. De l'octréotide combinée à la midodrine ont été de nouveau donné afin de traiter un éventuel SHR. Le diagnostic de celui-ci s'est cependant conforté quand il a été observé que la créatininémie stagnait à 1,3 mg/dL et que la natriurie continuait à être basse en l'absence de diurétique.

Alors que la patiente était sous octréotide combinée à la midodrine et à l'albumine pendant 11 jours, une augmentation importante de la créatininémie a été constatée atteignant 3,6 mg/dL alors qu'il n'y avait aucune exposition à d'agents néphrotoxiques ou aucune preuve d'hypotension ou de rétention urinaire.

Le traitement ne fonctionnant pas et la transplantation hépatique n'étant pas une option à cause des antécédents alcooliques de la patiente, celle-ci a alors été transférée vers l'unité de soin intensive à J+33 avec un relai du traitement de fond par Vasopressine à 0.02 unités/min (à défaut de Terlipressine) et le passage de la trithérapie Octréotide-Midodrine-albumine en traitement d'appoint. Le jour d'après, la créatinine sérique est passé à 3,8 mg/dL, ce qui a entraîné une augmentation de posologie de la Vasopressine à 0,04 unités/min. Au bout de 48h à 72h de vasopressine, une diminution de la créatininémie a pu être observée.

Le traitement par Vasopressine a été maintenu pendant 12 jours jusqu'à ce que la créatininémie revienne à un taux de 1,2 mg/dL, ce qui est proche de la valeur de référence (0,8 mg/dL). La dose de la vasopressine a été réduite de moitié pendant une journée puis arrêtée complètement quand il fut constaté que la créatinine restait stable pendant 48h. Après arrêt du traitement d'appoint, la créatininémie était toujours stable (à environ 1,1 mg/dL) et est restée comme telle jusqu'au jour de sortie de la patiente. Le suivi de la patiente à 2 semaines et à 10 semaines post-sortie a montré une créatininémie stable autour de 0,8 mg/dL.

Toutefois, durant le traitement par vasopressine, aucune amélioration de la coagulation ou des tests hépatiques n'a pu être observée. Le score de Child-Pugh avant traitement par vasopressine est resté à 10 (stade B) après traitement bien que le score MELD, lui, soit passé de 33 à 21 grâce à la baisse de la créatininémie.

En conclusion, cet article rapporte le cas d'une femme de 43 ans, qui se présentait pour des douleurs abdominales, des œdèmes des extrémités, des nausées et des vomissements dans un contexte de cirrhose de stade B10 secondaire à la prise chronique d'alcool et de paracétamol. Durant son hospitalisation, elle a développé un SHR de type 1 qui a été traité premièrement par une trithérapie Midodrine-octréotide-albumine qui a échoué dans l'amélioration de la fonction rénale. A défaut de terlipressine, un traitement à base de Vasopressine a alors été mis en place, ce qui a permis de renverser le SHR et d'entraîner un retour de la créatininémie à la normale.

CAS D'UN PATIENT ATTEINT D'UN SHR ET ELIGIBLE POUR UNE TRANSPLANTATION FOIE-REIN (166)

Patient de 42 ans avec antécédents de diabète de type 2, méléna, paracentèse et ligature de varices œsophagiennes se présente à l'hôpital pour distension abdominale, volume urinaire diminué et des œdèmes aux niveau des pieds. Ce patient déclare ne pas être alcoolique et aucun anticorps auto-immun n'est retrouvé. Le cuivre urinaire des 24h ainsi que la concentration sérique en céruplasmine était normale. Pas d'anneau de Kayser-Fleischer n'a été constaté à l'examen ophtalmologique. A l'arrivée : bilirubine totale de 1,6 mg/dL, ALAT à 55 U/L, ASAT à 35 U/L, PAT à 120 U/L, INR à 1,49, albumine sérique à 2,8 g/dL, et enfin une créatininémie à 1,62 mg/dL. Sa cirrhose était gradée A8 et son score MELD était de 11. A l'arrivée, il était également sous traitement par diurétiques.

Une fois que le diagnostic de cirrhose hépatique idiopathique décompensée ait été posé, le patient a été inscrit sur la liste d'attente des transplantations hépatiques. Tout traitement par diurétique fut arrêté et un traitement par expansion plasmatique a été mis en place. La créatininémie atteignant 2 mg/dL, une exploration rénale par analyse des urines a été réalisée mais aucune preuve de protéinurie, de microalbuminurie ou d'autres éléments responsable d'une insuffisance rénale n'ait été trouvée. Ainsi, le diagnostic de SHR de type 1 a été posé.

Un traitement par terlipressine combinée à l'albumine a été mis en place mais n'a eu aucune efficacité puisqu'au cours du traitement, la créatininémie a continué à augmenter pour atteindre 5 mg/dL. Le recours à l'hémodialyse a alors été considéré comme obligatoire et a continué pendant 10 semaines, jusqu'à ce que le patient reçoive sa transplantation hépatique.

Le foie transplanté venait d'une femme de 50 ans déclarée morte suite à des troubles du rythme ventriculaire. Au moment du don, étant donné la dysfonction rénale importante du patient, la double transplantation foie-rein a été jugée nécessaire et a été effectuée. Durant toute la période périopératoire, le patient a été maintenu sous dialyse et la préservation de l'artère épigastrique gauche a permis d'empêcher les complications hémorragiques liées à l'opération.

Suite à cette opération, le patient n'a plus eu besoin de thérapie traitant une quelconque dysfonction rénale. Le suivi à 2 ans postopératoire montre que le patient, sous tacrolimus, mycophénolate mofétil et stéroïde, tolère bien le greffon et s'est bien rétabli de son SHR et de sa cirrhose. Ces traitements, notamment le tacrolimus et le mycophénolate mofétil, étant connus pour leur nephrotoxicité, une surveillance rapprochée de ce patient doit continuer.

REFERENCES

1. Cirrhose [Internet]. INSERM.fr. 2012 [cité 29 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/cirrhose>
2. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* sept 2015;49(8):690-6.
3. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet.* 8 mars 2008;371(9615):838-51.
4. Schutz C, Helwig J. Clinical, pathological and experimental studies. *Surg Gyn Obstet.* 1932;
5. Epstein M. Hepatorenal syndrome : emerging perspectives of pathophysiology and therapy. *J Am Soc Nephrol.* avr 1994;
6. SNFGE. Foie - Voies biliaires. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive [Internet]. Elsevier Masson. 2014. p. 39. Disponible sur: http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-6_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
7. Demuynck F, Bouzerar R, Yzet T. Evaluation des flux hépatiques: IRM 3T vs Echo-Doppler [Internet]. Journées Françaises de Radiologie; 2007; CHU Amiens Picardie. Disponible sur: <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2007/1/c2498fee-f5e6-43ed-bbda-38cb4c5d2e86.pdf>
8. Tsiaras A. Hepatic Portal System [Internet]. The Visual MD. 2014 [cité 10 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.thevisualmd.com/>
9. vascularisation_hepatique.jpg (506×465) [Internet]. [cité 10 sept 2016]. Disponible sur: http://www.radioanatomie.com/images/carousel/presentation/vascularisation_hepatique.jpg
10. Piciucchi S, Barone D, Sanna S, Dubini A, Goodman LR, Oboldi D, et al. The azygos vein pathway: an overview from anatomical variations to pathological changes. *Insights Imaging.* oct 2014;5(5):619-28.
11. Veines de l'oesophage [Internet]. [cité 17 sept 2016]. Disponible sur: http://www-connexe.univ-brest.fr/S_Commun/Biblio/ANATOMIE/Web_anat/Thorax/Oesophage/Veines_oesophage.htm
12. Minari W. Pourtant c'est facile: les variantes de la vascularisation hépatique [Internet]. Journées Françaises de Radiologie; 2013; Service d'imagerie médicale CHU FB Monastir. Disponible sur: <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2013/1/0664a9e1-788b-45d0-bd10-5f1e5409b42e.pdf>
13. Illustrations. Fig. 532. Gray, Henry. 1918. Anatomy of the Human Body. [Internet]. [cité 24 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.bartleby.com/107/illus532.html>
14. Collégiale des Universitaires en Hépato-Gastro-Entérologie. La segmentation hépatique [Internet]. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2009 [cité 17 sept 2016]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio2/site/html/images/351_popup_segmentation-hepatique-2010007.jpg
15. Muller A, Al-Shaikh M, Micol C, Guillot E, Valette P. Localisation des tumeurs hépatiques assistée par ordinateur : Évaluation des performances d'une méthode semi automatique innovante [Internet]. Journées Françaises de Radiologie; 2013; Centre Hospitalier de Lyon. Disponible sur: <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2013/1/04baacf0-59fd-47e1-8871-8507d6141a68.pdf>
16. Pichard V. Régénération hépatique en conditions normales et pathologiques: Analyse des lignages

cellulaires et étude des effets sur la transduction lentivirale. Nantes; 2011.

17. InfoCancer. Cancers du foie (hépatocarcinome) [Internet]. www.arcagy.org/Infocancer/. 2015 [cité 17 sept 2016]. Disponible sur: http://www.arcagy.org/infocancer/img/471_popup_anatomie-microscopique-du-foie-0720303-3553709.jpg
18. XI. Splanchnology. 2i. The Liver. Gray, Henry. 1918. Anatomy of the Human Body. [Internet]. [cité 24 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.bartleby.com/107/250.html>
19. RadiationTherapy. Hepatobiliary cancers liver, gallbladder and bile duct [Internet]. [radiationtherapy.tk](http://radiationtherapy.0fees.net/radiationsemester3/images/image001_021.jpg). 2016 [cité 24 sept 2016]. Disponible sur: http://radiationtherapy.0fees.net/radiationsemester3/images/image001_021.jpg
20. Institut de Biochimie et Génétique Cellulaires - UMR 5095. Les corps cétoniques [Internet]. Unité de Biochimie - Université de Bordeaux; 2010. Disponible sur: http://www.ibgc.u-bordeaux2.fr/lic_bioch/TD2_corpscetoniques.pdf
21. Physiologie hépatique [Internet]. [cité 25 sept 2016]. Disponible sur: http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_he_ph.html
22. Netgen. Protéinurie : rappel physiologique et applications pratiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 25 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-330/Proteinurie-rappel-physiologique-et-applications-pratiques>
23. MIF-Immuno-ECN_112-Syndrome_Inflammatoire.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2016]. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIF/Ressources_locales/Immunologie-Reaction_Inflammatoire/MIF-Immuno-ECN_112-Syndrome_Inflammatoire.pdf
24. Physiologie digestive [Internet]. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse; 2016. Disponible sur: http://physiologie.envt.fr/spip/IMG/pdf/Phys_digest_16.pdf
25. Zinsou C. Métabolisme de l'azote et de l'ammoniac [Internet]. Cours présenté à: Université des Antilles; 2005 mai 23; Antilles. Disponible sur: <http://calamar.univ-ag.fr/deugsv/Documents/Cours/Bioch-Zinsou/%20Azote.pdf>
26. Jaspard E. Catabolisme de la partie azotée des acides aminés : le cycle de l'urée [Internet]. <http://biochimej.univ-angers.fr>. [cité 15 oct 2016]. Disponible sur: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/2N2NH3aaetUree/3FigCycleUREE/7CycleUREE/1CycGENERAL/2CycUrGen.gif>
27. Lenpao. Qu'est-ce qu'un bleu? [Internet]. <https://lenpao.wordpress.com/>. 2012 [cité 15 oct 2016]. Disponible sur: <https://lenpao.files.wordpress.com/2012/02/catabolisme-hc3a9moglobin1.jpg>
28. Prescrire Campus - À Télécharger - Petit manuel de Pharmacovigilance : 1.14 - Le cytochrome P450 en bref [Internet]. [cité 15 oct 2016]. Disponible sur: <http://campus.prescrire.org/Fr/100/311/47265/0/PositionDetails.aspx>
29. Lapierre P, Alvarez F. Le foie : un organe du système immunitaire ? médecine/sciences. nov 2007;23(11):985-90.
30. Doherty DG, Norris S, Madrigal-Estebas L, McEntee G, Traynor O, Hegarty JE, et al. The Human Liver Contains Multiple Populations of NK Cells, T Cells, and CD3+CD56+ Natural T Cells with Distinct Cytotoxic Activities and Th1, Th2, and Th0 Cytokine Secretion Patterns. *J Immunol*. 15 août 1999;163(4):2314-21.
31. Lau AH, Thomson AW. Dendritic cells and immune regulation in the liver. *Gut*. févr 2003;52(2):307-14.

32. SGI. Le foie - un organe extraordinaire| www.mauxdeventre.org [Internet]. Société gastro-intestinale | www.mauxdeventre.org. [cité 22 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.mauxdeventre.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/le-foie-un-organe-extraordinaire/>
33. PCEM2_MI6_Physio_Thyroid.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2016]. Disponible sur: http://www.medecine.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI6_regulation_hormonale_chronobiologie/Ressources_locale/physio_hormone/PCEM2_MI6_Physio_Thyroid.pdf
34. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. Mol Pathol. oct 2001;54(5):311-6.
35. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenborg J, Jørgensen T. Low Serum Insulin-Like Growth Factor I Is Associated With Increased Risk of Ischemic Heart Disease. Circulation. 20 août 2002;106(8):939-44.
36. Rao R, Graffeo CS, Gulati R, Jamal M, Narayan S, Zambirinis CP, et al. Interleukin 17-producing $\gamma\delta$ T cells promote hepatic regeneration in mice. Gastroenterology. août 2014;147(2):473-484.e2.
37. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 12 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.1.4.1.2.html>
38. Lowes KN, Brennan BA, Yeoh GC, Olynyk JK. Oval Cell Numbers in Human Chronic Liver Diseases Are Directly Related to Disease Severity. Am J Pathol. févr 1999;154(2):537-41.
39. Li C-H, Wang Y-J, Dong W, Xiang S, Liang H-F, Wang H-Y, et al. Hepatic oval cell lines generate hepatocellular carcinoma following transfection with HBx gene and treatment with aflatoxin B1 in vivo. Cancer Lett. 1 déc 2011;311(1):1-10.
40. Roskams T. Liver stem cells and their implication in hepatocellular and cholangiocarcinoma. Oncogene. 2006;25(27):3818-22.
41. Xu X-M, Yuan G-J, Deng J-J, Wu Y-G, Ge W, Song Q-B. Hepatic oval cells activated by hepatocyte apoptosis in diethylnitrosamine-induced rat liver cirrhosis. Saudi Med J. mai 2010;31(5):490-4.
42. Lowes KN, Brennan BA, Yeoh GC, Olynyk JK. Oval Cell Numbers in Human Chronic Liver Diseases Are Directly Related to Disease Severity. Am J Pathol. févr 1999;154(2):537-41.
43. Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. Mech Dev. janv 2003;120(1):117-30.
44. Gordon GJ, Butz GM, Grisham JW, Coleman WB. Isolation, short-term culture, and transplantation of small hepatocyte-like progenitor cells from retrorsine-exposed rats. Transplantation. 27 avr 2002;73(8):1236-43.
45. Gordon GJ, Coleman WB, Grisham JW. Temporal Analysis of Hepatocyte Differentiation by Small Hepatocyte-Like Progenitor Cells during Liver Regeneration in Retrorsine-Exposed Rats. Am J Pathol. sept 2000;157(3):771-86.
46. CH N. Anatomie de L'artère rénale [Internet]. Cours De Médecine. [cité 22 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.medecine-cours.com/2011/08/anatomie-de-lartere-renale.html>
47. Oberlin C, Vacher C, Berthelot J-L. Précis d'anatomie - 11e édition : Anatomie des membres - Ostéologie du thorax et du bassin - Anatomie de la tête et du cou. Lavoisier. (Atlas Grégoire & Oberlin; vol. 11).
48. Guitard J, Lefebvre D. Laboratoire d'anatomie: Le Rein [Internet]. <http://www.anat-jg.com/>. [cité 22 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.anat-jg.com/PeritoineRetro/RetroPerit.schemas/a.renale.gif>
49. Haumont S, Denef J-F. Le système urinaire [Internet]. 1995; Université catholique de Louvain - Faculté de

Médecine. Disponible sur: <http://www.isto.ucl.ac.be/safe/urinair2.htm>

50. Comment se forme l'urine? et pourquoi pouvons nous retrouver du sang dans les urines (explications concrètes) [Internet]. Physiosciences. [cité 22 oct 2016]. Disponible sur: <http://physiosciences.unblog.fr/2015/06/19/comment-se-forme-lurine-et-pourquoi-pouvons-nous-retrouver-du-sang-dans-les-urines-explications-concretes/>
51. Angiotensine [Internet]. Pharmacorama. 2015 [cité 29 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-peptides-vaso-actifs/angiotensine/>
52. Letaief A. Le vieillissement rénal [Internet]. CEC Gériatrie; 2013 mars 14 [cité 29 oct 2016]; Faculté de Médecine de Monastir. Disponible sur: http://images.slideplayer.fr/11/3225649/slides/slide_18.jpg
53. Cirrhose | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 17 août 2016]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/cirrhose>
54. Physiopathologie de la maladie alcoolique du foie [Internet]. [cité 26 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.bmlweb.org/cochin2009.html>
55. Hépatites virales [Internet]. Institut Pasteur. [cité 26 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/hepatites-virales>
56. Britton RS. Metal-induced hepatotoxicity. Semin Liver Dis. févr 1996;16(1):3-12.
57. La Maladie de Wilson [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité 27 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/maladie-de-wilson.html>
58. Orphanet: Déficit en alpha 1 antitrypsine [Internet]. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=60
59. Teckman JH. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: current understanding and future therapy. COPD. mars 2013;10 Suppl 1:35-43.
60. Les Hépatites Auto-Immunes [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hepatite-autoimmune.html>
61. Cirrhose décompensée [Internet]. [cité 17 déc 2016]. Disponible sur: http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_he_ci.html
62. Condat B, Remy A-J, Jouannaud V, Lahmek P, Rosa I, Cadranel J-F, et al. Le recours aux soins pour cirrhose dans les services d'hépato-gastro-entérologie des centres hospitaliers généraux français. Inst Veille Sanit - Santé Publique Fr. 7 juill 2015;5.
63. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med. 2014;12:145.
64. Lafourcade M, Denys A, Sauvanet A, Schmidt S. Anatomie du foie : ce qu'il faut savoir. Datarevues0221036300887-8-C21020 [Internet]. 19 mars 2008 [cité 28 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/122217>
65. Collège Français des Pathologistes. Cirrhose et complications [Internet]. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2013 [cité 3 juin 2017]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_16/site/html/1.html
66. FMPMC-PS - TP d'anatomie pathologique - Niveau PCEM2 [Internet]. [cité 20 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/TP/POLY.Chp.2.3.html>

67. ANDRONIKOF M. Urgences chez le cirrhotique [Internet]. Société Francaise de Médecine d'Urgence; 2010. 283-295 p. (Troubles hydro-électrolytiques dans la cirrhose). Disponible sur: http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Troubles_hydro-electrolytiques_dans_la_cirrhose.pdf
68. Idrissi ML, Babakhoya A, Hida M. Apport de l'endoscopie digestive dans l'hypertension portale de l'enfant: à propos de 68 cas. Pan Afr Med J [Internet]. 28 juin 2012;12. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3428171/>
69. Inglot Fantuzzi F. Ascite: Etiologies, physiopathologie et traitement [Internet]. Cours DFGSM 2 présenté à; 2015 déc 15 [cité 27 déc 2016]; Paris Diderot. Disponible sur: <http://image.slidesharecdn.com/ascitetiophysiopttt-151218072732/95/ascite-2-638.jpg?cb=1450423682>
70. Y. Ozier, Lentschener C. Anesthésie-réanimation de l'insuffisant hépatocellulaire. 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et Sfar. Conférences d'actualisation; 2002. p. 259-285.
71. Yigit IP, Hacievliyagil SS, Seckin Y, Öner RI, Karincaoglu M. The Relationship Between Severity of Liver Cirrhosis and Pulmonary Function Tests. Dig Dis Sci. 1 juill 2008;53(7):1951-6.
72. Dilly M-P, Ettori F, Marty J, Samain E. Anesthésie et réanimation en chirurgie hépatique et portale (y compris la transplantation hépatique). Elsevier. 2004;Encyclopédie Médico-Chirurgicale.
73. Cadranel J-F, Jouannaud V, Duron J-J. Complications de l'hypertension portale : comment traiter les complications pleuro-pulmonaires ? Rev Mal Respir. juin 2004;21:621-36.
74. Bezborodkina NN, Chestnova AY, Okovity SV, Kudryavtsev BN. Activity of glycogen synthase and glycogen phosphorylase in normal and cirrhotic rat liver during glycogen synthesis from glucose or fructose. Exp Toxicol Pathol Off J Ges Toxikol Pathol. mars 2014;66(2-3):147-54.
75. Houssel P, Moreau R, Elkrief L. Le diabète : un facteur à ne pas sous-estimer au cours de la cirrhose. Hôpato-Gastro Oncol Dig. 1 avr 2012;19(4):254-62.
76. Nutrition chez le cirrhotique [Internet]. FMC-HGE. 2011 [cité 27 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.fmchgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/nutrition-chez-le-cirrhotique/>
77. ictere.jpg (320×256) [Internet]. [cité 27 déc 2016]. Disponible sur: <https://ameliorer-sante.com/wp-content/uploads/2014/09/ictere.jpg>
78. Netgen. Encéphalopathie hépatique chez le patient atteint de cirrhose : nouveautés et recommandations pratiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 27 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-261/Encephalopathie-hepatique-chez-le-patient-atteint-de-cirrhose-nouveautes-et-recommandations-pratiques>
79. Sipeki N, Antal-Szalmas P, Lakatos PL, Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. World J Gastroenterol WJG. 14 mars 2014;20(10):2564-77.
80. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. World J Hepatol. 28 févr 2016;8(6):307-21.
81. HAS. Recommandations professionnelles : critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. HAS: service des recommandations professionnelles; 2008.
82. Fibroscan [Internet]. [cité 30 déc 2016]. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/fibroscan.php>
83. Poynard T, Lassailly G, Diaz E, Clement K, Caïazzo R, Tordjman J, et al. Performance of Biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in Patients with Severe Obesity: Meta Analysis of Individual Patient Data. PLoS ONE [Internet]. 14 mars 2012 [cité 30 déc 2016];7(3). Disponible sur:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303768/>

84. diagnostic_cirrhose-2008_child.pdf.
85. Hémorragie digestive par rupture de varice oesophagienne ou gastrique [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2015 [cité 18 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/hemorragie-digestive-rupture-varice.html>
86. Insuffisance hépato-cellulaire | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 25 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/insuffisance-hepato-cellulaire>
87. Verpillat P, Soto Ares G. Imagerie IRM de l'encéphalopathie hépatique aiguë. Congrès de Lille; 2011; Lille.
88. Scheau C, Capsa R, Popa G, Lupescu I. Apport de l'IRM dans le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique. 2013; Bucarest.
89. 7. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 25 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>
90. Buyse S, Paugam-Burtz C, Stocco J, Durand F. Adaptation des thérapeutiques médicamenteuses en cas d'insuffisance hépatocellulaire. Réanimation. nov 2007;16(7-8):576-86.
91. Mazoit JX, Sandouk P, Zetlaoui P, Scherrmann JM. Pharmacokinetics of unchanged morphine in normal and cirrhotic subjects. Anesth Analg. avr 1987;66(4):293-8.
92. 0711-12-Reanimation-Vol16-N7-8-p576_586.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2017]. Disponible sur: https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0711-12-Reanimation-Vol16-N7-8-p576_586.pdf
93. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. Aliment Pharmacol Ther. juin 2013;37(12):1132-56.
94. Benhamou J. Traité d'hépatologie clinique. Éditions Flammarion. Médecine-Sciences; 2002. p. 134—64.
95. Miller PM, Book SW, Stewart SH. Medical Treatment of Alcohol Dependence: A Systematic Review. Int J Psychiatry Med. 2011;42(3):227-66.
96. Vidal 2016: le dictionnaire. Vidal. Vol. 94. Paris; 2016.
97. World Health Organization. GUIDELINES FOR THE PREVENTION, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2015. 166 p.
98. OMS | Hépatite C [Internet]. WHO. [cité 26 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>
99. Yang HJ, Ryoo JY, Yoo BK. Meta-analysis of the efficacy and safety of sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. Int J Clin Pharm. oct 2015;37(5):698-708.
100. Haute Autorité de Santé. Consensus formalisé: prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) [Internet]. HAS: service des recommandations professionnelles; Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos_hfe-1_-_finale.pdf
101. Duclos-Vallée J-C, Ichai P, Chapuis P, Misrahi M, Woimant F. La maladie de Wilson [Internet]. Encyclopédie de l'Orphanet; 2006. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-Wilson.pdf>

102. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence: ALFALASTIN 33,33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable. Flacon de poudre et flacon de solvant de 30 ml avec dispositif de transfert avec filtre avec aiguille (CIP : 566 118-9) [Internet]. Haute Autorité de Santé; 2005 janv p. 2. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032421.pdf>
103. Duclos-Vallée J-C. Le traitement de l'hépatite autoimmune [Internet]. 5ème Journée d'Hépatologie du Centre Hépato-Biliaire; 2005 avr 6; Hopital Paul Brousse, Villejuif. Disponible sur: <http://hepatoweb.com/congres/chb2005/DuclosVallee.pdf>
104. Hypertension portale | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/hypertension-portale#qa312>
105. GmbH DMS. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt [Internet]. DocCheck Pictures. [cité 1 avr 2017]. Disponible sur: <http://pictures.doccheck.com/com/photo/21165-transjugular-intrahepatic-portosystemic-shunt>
106. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. Gut. 1 juill 2010;59(7):988-1000.
107. Umgelter A, Reindl W, Miedaner M, Schmid RM, Huber W. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis. Infection. févr 2009;37(1):2-8.
108. Runyon BA, Hoefs JC. Spontaneous vs secondary bacterial peritonitis. Differentiation by response of ascitic fluid neutrophil count to antimicrobial therapy. Arch Intern Med. août 1986;146(8):1563-5.
109. Berlioux P, Bureau C. Encéphalopathie hépatique. Form Médicale Contin En Hépato-Gastro-Entérologie. 2014;POST'U:1-7.
110. Wu D, Wu S-M, Lu J, Zhou Y-Q, Xu L, Guo C-Y. Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract. 3 avr 2013;2013:e236963.
111. Traitement du Carcinome Hepatocellulaire [Internet]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse. 2014 [cité 2 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/cancers-foie/carcinome-hepatocellulaire/traitement-chc.html>
112. Le syndrome hépato-rénal [Internet]. FMC-HGE. 2005 [cité 17 août 2016]. Disponible sur: <http://www.fmchgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/le-syndrome-hepato-renal/>
113. Wong F, Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: Prevention and treatment. Hepatology. 1 déc 2001;34(6):1242-51.
114. Arroyo V, Guevara M, Ginès P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathogenesis and treatment. Gastroenterology. 1 mai 2002;122(6):1658-76.
115. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. Hepatology. 1 oct 2001;34(4):671-6.
116. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology. juill 1993;105(1):229-36.
117. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology. 1 janv 1996;23(1):164-76.

118. Baraldi O, Valentini C, Donati G, Comai G, Cuna V, Capelli I, et al. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment. *World J Nephrol*. 6 nov 2015;4(5):511-20.
119. Ng CK, Chan MH, Tai MH, Lam CW. Hepatorenal Syndrome. *Clin Biochem Rev*. févr 2007;28(1):11-7.
120. Yeung E, Yong E, Wong F. Renal Dysfunction in Cirrhosis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Medscape Gen Med [Internet]*. 2 déc 2004 [cité 17 avr 2017];6(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1480573/>
121. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology*. févr 1988;94(2):482-7.
122. Solà E, Solé C, Ginès P. Management of uninfected and infected ascites in cirrhosis. *Liver Int*. 1 janv 2016;36:109-15.
123. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of Intravenous Albumin on Renal Impairment and Mortality in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *N Engl J Med*. 5 août 1999;341(6):403-9.
124. Taneja SK, Dhiman RK. Prevention and Management of Bacterial Infections in Cirrhosis. *Int J Hepatol [Internet]*. 2011 [cité 22 avr 2017];2011. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3168849/>
125. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. oct 2006;131(4):1049-1056; quiz 1285.
126. abdominal_paracentesis_high_blausen_fr.jpg (350×379) [Internet]. [cité 22 avr 2017]. Disponible sur: http://www.merckmanuals.com/~media/manual/home/images/abdominal_paracentesis_high_blausen_fr.jpg?la=fr&thn=0&mw=350
127. Testino G, Leone S, Ferro C, Borro P. Severe acute alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *J Med Life*. 12 juin 2012;5(2):203-5.
128. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond M-J, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatol Baltim Md*. déc 2003;38(6):1363-9.
129. Casanova J, Bataller R. Alcoholic hepatitis: Prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol*. :262-8.
130. Kendrick SFW, Henderson E, Palmer J, Jones DEJ, Day CP. Theophylline improves steroid sensitivity in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 1 juill 2010;52(1):126-31.
131. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. déc 2000;119(6):1637-48.
132. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med*. 23 avr 2015;372(17):1619-28.
133. Keller F, Heinze H, Jochimsen F, Passfall J, Schuppan D, Büttner P. Risk factors and outcome of 107 patients with decompensated liver disease and acute renal failure (including 26 patients with hepatorenal syndrome): the role of hemodialysis. *Ren Fail*. mars 1995;17(2):135-46.
134. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 29 nov

2003;362(9398):1819-27.

135. Angeli P, Volpin R, Gerunda G, Craighero R, Roner P, Merenda R, et al. Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide. *Hepatol Baltim Md*. juin 1999;29(6):1690-7.
136. Pizcueta MP, García-Pagán JC, Fernández M, Casamitjana R, Bosch J, Rodés J. Glucagon hinders the effects of somatostatin on portal hypertension. A study in rats with partial portal vein ligation. *Gastroenterology*. déc 1991;101(6):1710-5.
137. Sieber CC, Lee F, Groszmann RJ. Long-term octreotide treatment prevents vascular hyporeactivity in portal-hypertensive rats. *Hepatology*. 1 mai 1996;23(5):1218-23.
138. Werling K, Chalasani N. What is the Role of Midodrine in Patients with Decompensated Cirrhosis? *Gastroenterol Hepatol*. févr 2011;7(2):134-6.
139. Angeli P, Volpin R, Piovan D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S, et al. Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatol Baltim Md*. oct 1998;28(4):937-43.
140. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin J-L, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: A pilot study. *Hepatology*. 1 août 2002;36(2):374-80.
141. Junior APN, Farias AQ, Albuquerque LAC d', Carrilho FJ, Malbouisson LMS. Terlipressin versus Norepinephrine in the Treatment of Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 9 sept 2014;9(9):e107466.
142. Beaulieu P, Lambert C. Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique. Montréal: Les presses de l'Université de Montréal; 2010. 877 p.
143. De Kock M, Laterre PF, Andruetto P, Vanderessen L, Dekrom S, Vanderick B, et al. Ornipressin (Por 8): An efficient alternative to counteract hypotension during combined general/epidural anesthesia. *Anesth Analg*. juin 2000;90(6):1301-7.
144. Gülberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine. *Hepatology*. 1 oct 1999;30(4):870-5.
145. Rajekar H, Chawla Y. Terlipressin in hepatorenal syndrome: Evidence for present indications. *J Gastroenterol Hepatol*. 1 janv 2011;26:109-14.
146. Hackenthal E, Paul M, Ganter D, Taugner R. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. *Physiol Rev*. 1 oct 1990;70(4):1067-116.
147. Manning PT, Schwartz D, Katsume NC, Holmberg SW, Needleman P. Vasopressin-stimulated release of atriopeptin: endocrine antagonists in fluid homeostasis. *Science*. 26 juill 1985;229(4711):395-7.
148. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. mai 2010;25(5):880-5.
149. Lenz K, Buder R, Kapun L, Voglmayr M. Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update. *Ther Adv Gastroenterol*. mars 2015;8(2):83-100.
150. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet Lond Engl*. 10 mai 2008;371(9624):1624-32.
151. Aubrun F, Duperret S. Hépatologie aiguë en anesthésie, réanimation, urgence. Arnette; 2013. 490 p.

152. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatol Baltim Md.* juill 2004;40(1):55-64.
153. Erly B, Carey WD, Kapoor B, McKinney JM, Tam M, Wang W. Hepatorenal Syndrome: A Review of Pathophysiology and Current Treatment Options. *Semin Interv Radiol.* déc 2015;32(4):445-54.
154. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatol Baltim Md.* juill 2008;48(1):214-20.
155. Iwatsuki S, Popovtzer MM, Corman JL, Ishikawa M, Putnam CW, Katz FH, et al. RECOVERY FROM « HEPATORENAL SYNDROME » AFTER ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION. *N Engl J Med.* 29 nov 1973;289(22):1155-9.
156. Demirbas BT, Piskin T, Dayangac M, Yaprak O, Oklu L, Yuze Y, et al. Successful treatment of severe hepatorenal syndrome with living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* oct 2012;59(119):2305-6.
157. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl.* 9 févr 2012;16(1):R23.
158. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol.* janv 2004;40(1):140-6.
159. Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatol Baltim Md.* juin 2009;49(6):2087-107.
160. Gex L, Bernard C, Spahr L. Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. *Rev Médicale Suisse [Internet].* 2010 [cité 15 avr 2017]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-264/Scores-en-hepatologie-Child-Pugh-MELD-et-Maddrey>
161. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* janv 2003;124(1):91-6.
162. Runge M, Greganti A, Masson P. Médecine Interne. Masson. Elsevier Masson; 2011. 1448 p.
163. Potdevin G, Sinegre M, Bouton V, Marcellin P. Cas clinique d'hépatite C. *J Pharm Clin.* 1 janv 2006;25(1):67-71.
164. Pouyet-Poulet É, Sauvant M-P, Pépin D, Planche R. Le pharmacien d'officine face au problème des buveurs excessifs, Summary. *Santé Publique.* 1 janv 2008;13(3):237-48.
165. Connor L, Teehan G. A Case of Type I Hepatorenal Syndrome Treated with Vasopressin. *Open J Nephrol.* 6 sept 2013;03(03):135.
166. Kanubhai Sutariya V, Tank A, Ramanlal Modi P. Combined Liver-Kidney Transplantation for Hepatorenal Syndrome. *Int J Organ Transplant Med.* 2015;6(3):131-3.